

CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE DES REACTIFS.

Dans ce chapitre, nous détaillons la synthèse des allylsilanes, allylstannanes et aldéhydes qui seront utilisés ultérieurement dans ce travail.

2.1. Synthèse des allylsilanes.

2.1.1. Synthèse des allylsilanes non substitués.

2.1.1.1. Synthèse de l'allylsilane 7

L'allylsilane **7** est synthétisé par une réaction de Grignard au départ du bromure d'allyle et du chlorodiméthylphénylsilane en présence de Mg (Schéma 32).³¹ Après distillation, on récupère le produit **7** avec un rendement de 90% (litt. 93%).

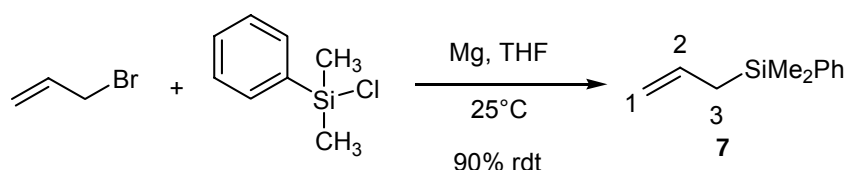


Schéma 32

2.1.1.2. Synthèse de l'allyltriisopropylsilane.

L'allyltriisopropylsilane est également synthétisé par une réaction de Grignard au départ du bromure d'allyle (Schéma 33).³² Le produit est obtenu avec un rendement de 85% (litt. 96%). Il est à noter que cette réaction nécessite la présence d'un très bon groupe partant, le triflate ; en effet, la réaction n'a pas lieu avec le chlorure de triisopropylsilyle.

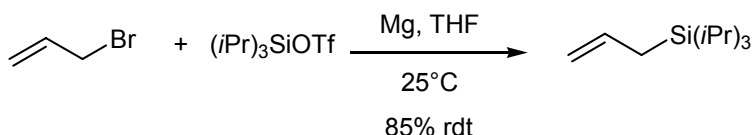


Schéma 33

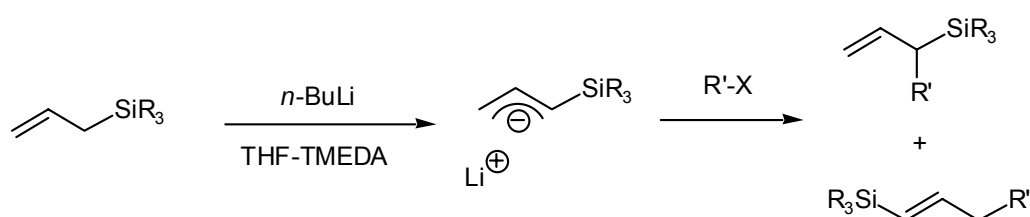
2.1.2. Synthèse d'allylsilanes et -stannanes substitués en position 1 par un groupement trialkylsilyle.

Les composés de type **8** et **9** sont synthétisés au départ de l'allylsilane correspondant par déprotonation, puis piégeage de l'anion par le chlorosilane ou -stannane correspondant (Schéma 34).



Schéma 34

Il est connu dans la littérature que les anions [(trialkylsilyl)allyl]lithium, générés par réaction de l'allyltrialkylsilane et du *n*-butyllithium dans un mélange TMEDA-THF à basse température, réagissent avec un grand nombre d'halogénures d'alkyle pour donner un mélange des produits alkylés en α et en γ dans un rapport d'environ 1 : 2 (Schéma 35).^{33, 34, 35}



R=Me, Et, Pr, *i*Pr

Schéma 35

Si l'on désire rendre ces réactions utilisables d'un point de vue synthétique, il est nécessaire d'en améliorer la régiosélectivité. Schlosser a montré que l'utilisation d'un mélange *n*-BuLi/*t*-BuOK dans l'hexane (base de Schlosser) permet d'augmenter la sélectivité en produit γ (Schéma 36).³⁶ En outre, plus les substituants sur le silicium deviennent volumineux, plus la géométrie *E* de l'oléfine est favorisée.

protons 3 et 1. La constante de couplage correspondant au doublet à 5,27 ppm vaut environ 18,6 Hz, ce qui est caractéristique d'une double liaison *E*.

2.1.3. Synthèse de l'allylsilane trisubstitué **12**.

Le composé **12** s'obtient par déprotonation de **13** au *s*-BuLi et piégeage de l'anion ainsi formé par le chlorure de triméthylsilyle (Schéma 37).³⁸

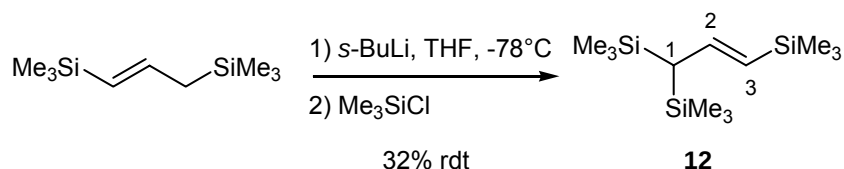


Schéma 37

12 est obtenu sous forme d'un liquide incolore avec un rendement de 32% (litt. 49%). Le produit est caractérisé en RMN du proton par un doublet de doublets à 5,85 ppm, caractéristique du proton 2, et par un doublet à 5,29 ppm caractérisant le proton 3. La constante de couplage entre les protons 2 et 3 vaut 18,4 Hz, ce qui montre que la géométrie de la double liaison est *E*.

2.2. Synthèse des aldéhydes.

Dans ce paragraphe, nous détaillerons la synthèse des quatre types d'aldéhydes **14**, **15**, **16** et **17** que nous utiliserons ultérieurement dans ce travail (Schéma 38).

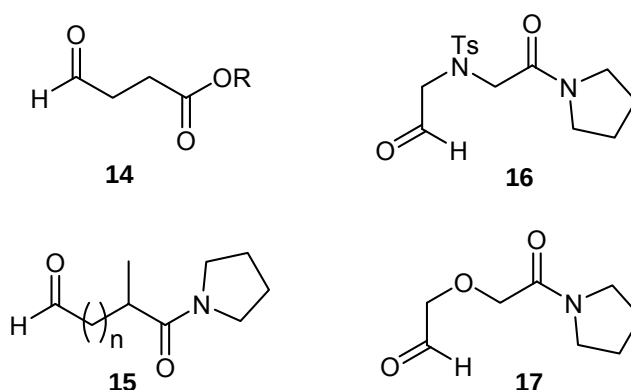


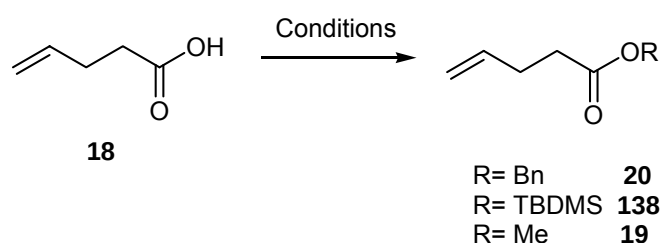
Schéma 38

2.2.1. Synthèse des aldéhydes de type **14**.

Les composés de type **14** s'obtiennent par ozonolyse de la fonction oléfine terminale des penténoates d'alkyle correspondant (Schéma 39, page suivante).

2.2.1.1. Synthèse des esters.

La première étape de la synthèse consiste en la protection de la fonction acide de l'acide 4-penténoïque **18**. Les différents groupes protecteurs testés, ainsi que les conditions réactionnelles sont repris au tableau 2.



Entrée	R	Conditions	Rendement
1	Bn	CDI, DCM, 30 min PhCH ₂ OH, 6h, TA	85% ³⁹
2	TBDMS	Imidazole, DMF, TBDMSCl, TA, 48h	85%
3	Me	SOCl ₂ , MeOH, -78°C -> TA, 5h	15%

Tableau 2

Il est à remarquer que l'estérification en présence de méthanol et de chlorure de thionyle conduit à l'ester **19** avec un faible rendement (Tableau 2, entrée 3). Ce faible rendement n'est pas dû à la réaction en elle-même, mais à l'étape de traitement, à cause de la grande volatilité de **19**. Il est donc très difficile de récupérer une fraction pure de ce composé.

2.2.1.2. Ozonolyse.

L'étape suivante de la stratégie consiste en l'ozonolyse de l'oléfine terminale afin d'obtenir un aldéhyde (Schéma 39).

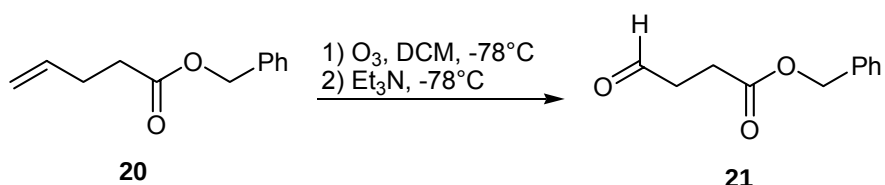


Schéma 39

Le réactif utilisé pour arrêter la réaction est la triéthylamine. Ce réactif permet un traitement plus rapide, plus facile et plus efficace qu'en présence de diméthylsulfure. La triéthylamine joue en fait le rôle de base et permet de déprotonner l'ozonide ; il s'ensuit un réarrangement qui conduit à l'aldéhyde désiré et à l'acide formique (Schéma 40). Cette méthode n'est pas valable si l'oléfine est totalement substituée.⁴⁰

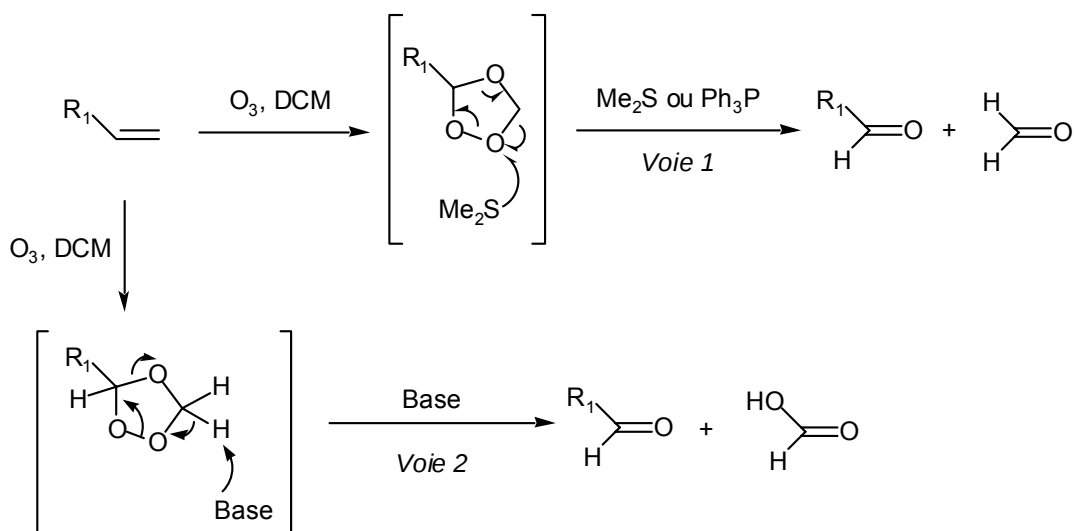


Schéma 40

Les résultats obtenus pour l'étape d'ozonolyse sont repris au tableau 3.

Entrée	R	Produit	Rendement
1	Bn	21	74% (litt. 92%) ⁴¹
2	TBDMS	22	40%
3	Me	23	20% (litt. 60%) ⁴²

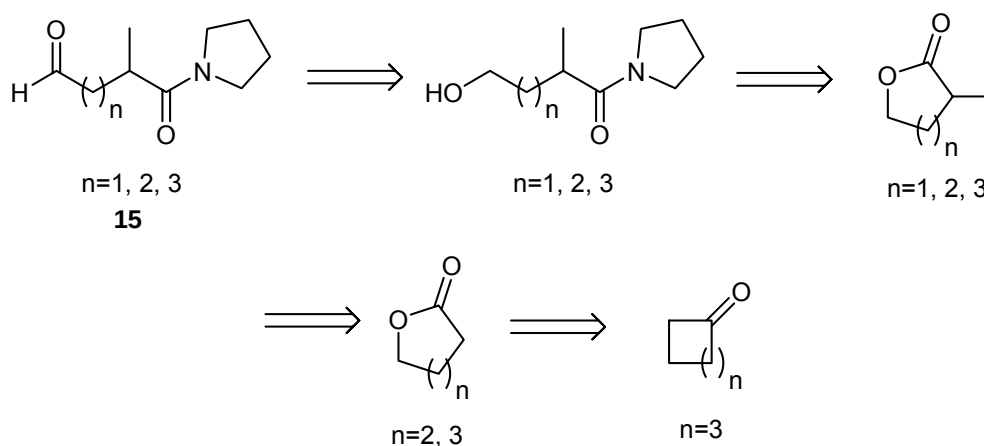
Tableau 3

Le composé **23** est obtenu avec un faible rendement (Tableau 3, entrée 3), de nouveau à cause de la grande volatilité du produit.

Les aldéhydes obtenus après ozonolyse se caractérisent par une raie aux environs de 9,8 ppm en RMN du proton ; celle-ci correspond à l'aldéhyde. En RMN du carbone, la fonction aldéhyde se caractérise par un pic à environ 200 ppm, bien distincte de la fonction ester qui apparaît à 172,5 ppm. L'infra-rouge quant à lui, montre un pic à 1750 cm^{-1} .

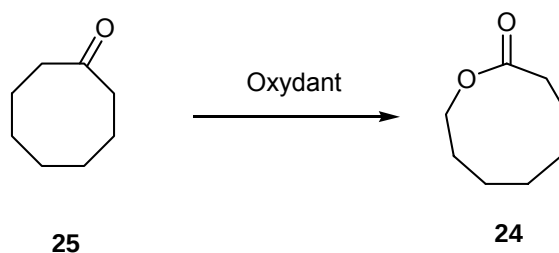
2.2.2. Synthèse des aldéhydes de type **15**.

Nous avons réalisé la synthèse d'aldéhydes de type **15**. Ces composés s'obtiennent par ouverture de la lactone méthylée correspondante en présence de pyrrolidine, puis oxydation de l'alcool primaire en aldéhyde (Schéma 41).



2.2.2.1. Oxydation de Baeyer-Villiger.

Certaines lactones, telles que l' α -méthyl- γ -butyrolactone, la δ -valérolactone et l' ε -caprolactone sont commerciales ; par contre, la lactone à neuf chaînons **24** ne l'est pas. Nous avons procédé à sa synthèse par une réaction de Baeyer-Villiger au départ de la cétone cyclique **25** (Schéma 42).



Les différentes conditions utilisées pour réaliser cette oxydation sont détaillées dans le tableau 4.

Entrée	Oxydant	Conditions	Rendement	Remarque
1	mCPBA	5 jours à T.A. sans lumière	2%	
2	mCPBA	5 jours à 50°C sans lumière	<10%	
3	H ₂ O ₂	5 jours à 50°C	31% (litt. 60%) ⁴³	Dégradation du produit

Tableau 4

Les rendements en produit **24** sont faibles, mais, avant d'optimiser cette réaction, nous avons voulu voir si l'étape de méthylation fonctionnait correctement.

2.2.2.2. Méthylation des lactones.

La lactone est déprotonnée en présence d'une base forte, l'hexaméthylidisilasanate de lithium ou le LDA, puis l'anion est libéré de son contre-ion grâce à la coordination de celui-ci par l'HMPA. La méthylation en présence d'iodure de méthyle permet d'obtenir la lactone méthylée **26** ou **27** (Schéma 43).

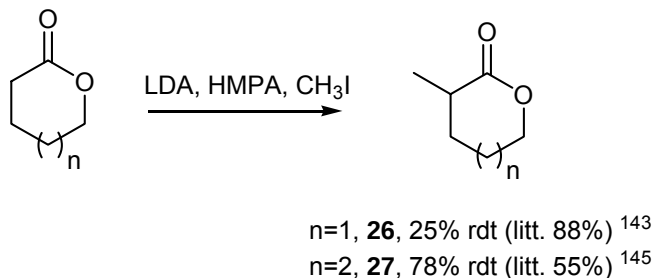


Schéma 43

La RMN du proton de ces lactones méthylées montre la présence d'un doublet à 1,26 ppm, caractéristique du substituant méthyle. La présence du doublet prouve également la monoaddition sur la lactone.

Le rendement de la réaction de méthylation de la lactone à neuf chaînons est très faible et nous n'avons pas réussi à isoler le produit.

Cette non réactivité s'explique par un effet entropique important. En effet, pour que la déprotonation se fasse, il faut que l'orbitale σ de la liaison C-H soit parallèle aux orbitales p du groupement carbonyle de façon à former un anion énolate. Dans le cas d'un cycle à neuf chaînons, le nombre de conformations possibles est très élevé,

ce qui diminue la probabilité de trouver une liaison C-H capable de se conjuguer au carbonyle ; la déprotonation est donc nettement défavorisée (Schéma 44).

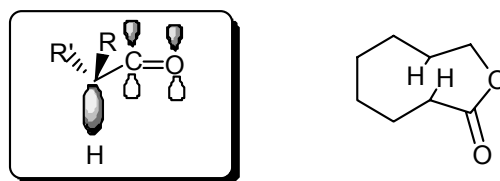
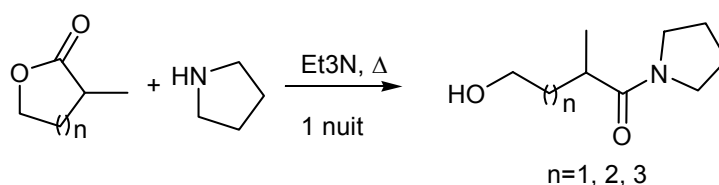


Schéma 44

2.2.2.3. Synthèse des alcool-amides.

Les lactones ont ensuite été ouvertes par la pyrrolidine pour donner les alcools primaires correspondants (Tableau 5).⁴⁴



Entrée	n	Produit	Rendement
1	1	28	100%
2	2	29	100%
3	3	30	100%

Tableau 5

Les alcools sont caractérisés en RMN du proton par la présence d'un doublet aux environs de 1,15 ppm, caractéristique du groupement méthyle en α du carbonyle. L'on observe également la présence d'un triplet à environ 3,46 ppm, caractéristique du carbone portant la fonction alcool. En RMN du carbone, le carbonyle de l'amide apparaît à 175 ppm, tandis que le groupement méthyle sort à 16,8 ppm et le carbone portant l'alcool primaire à 60 ppm. L'infra-rouge montre la bande d'absorption caractéristique des alcools à 3491 cm^{-1} et la bande correspondant à l'élongation du carbonyle d'un amide à 1633 cm^{-1} .

2.2.2.4. Oxydation.

Les trois alcools primaires **29**, **28** et **30** ont ensuite été oxydés en aldéhydes. Plusieurs méthodes existent pour l'oxydation des alcools en aldéhydes ; nous en avons retenu deux : l'oxydation de Swern^{45, 46} et l'oxydation au chlorochromate de pyridinium (PCC)⁴⁷.

Considérons tout d'abord l'oxydation de Swern. Cette réaction se fait en présence de chlorure d'oxalyle, de diméthylsulfoxyde (DMSO) et de triéthylamine dans le dichlorométhane à -78°C . La première étape consiste en l'addition du DMSO sur le chlorure d'oxalyle, suivie de l'élimination d'un chlorure, de façon à former un cation sulfonium **31** (Schéma 45). Le cation **31** se réarrange ensuite en perdant une molécule de CO_2 et une molécule de CO , pour former le chlorure de sulfonium **32**. L'alcool primaire attaque ensuite le cation **32** avec élimination du chlorure. Enfin, la triéthylamine déprotonne le cation **33** et, après réarrangement, l'on obtient l'aldéhyde.

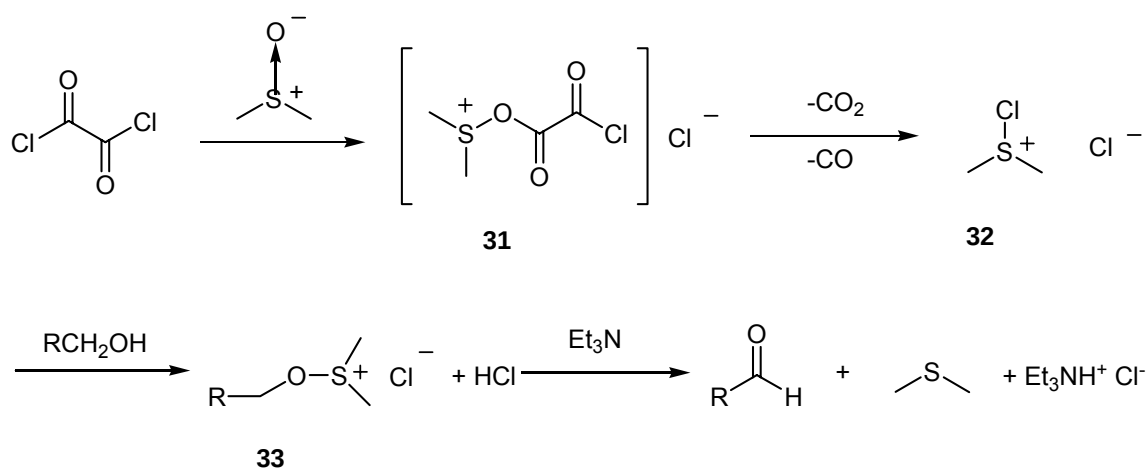
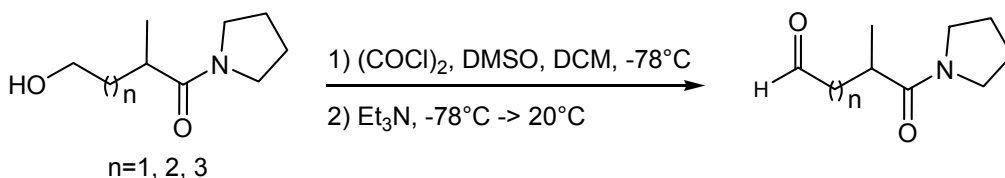


Schéma 45

L'oxydation en présence de chlorochromate de pyridinium ($\text{C}_5\text{H}_5\text{NHCrO}_3\text{Cl}$), se base sur une réaction rédox. Bien que le mode opératoire soit simple, le traitement est nettement plus compliqué car il faut se débarrasser des sels de chrome ; nous n'avons donc pas retenu cette méthode.

Les résultats obtenus pour l'étape d'oxydation de Swern sont décrits dans le tableau 6.



Entrée	n	Produit	Rendement
1	1	34	75%
2	2	35	100%
3	3	36	78%

Tableau 6

Les aldéhyde-amides sont caractérisés en RMN du proton par un triplet à 9,76 ppm, correspondant à l'aldéhyde. Ce même aldéhyde donne un pic à 202 ppm en RMN du carbone.

2.2.3. Synthèse des aldéhydes de type **16**.

2.2.3.1. Synthèse de **37**.

Le composé **37** s'obtient par tosylation de la glycine, suivie de la transformation de la fonction acide en amide *via* le chlorure d'acide correspondant en présence de pyrrolidine (Schéma 46).

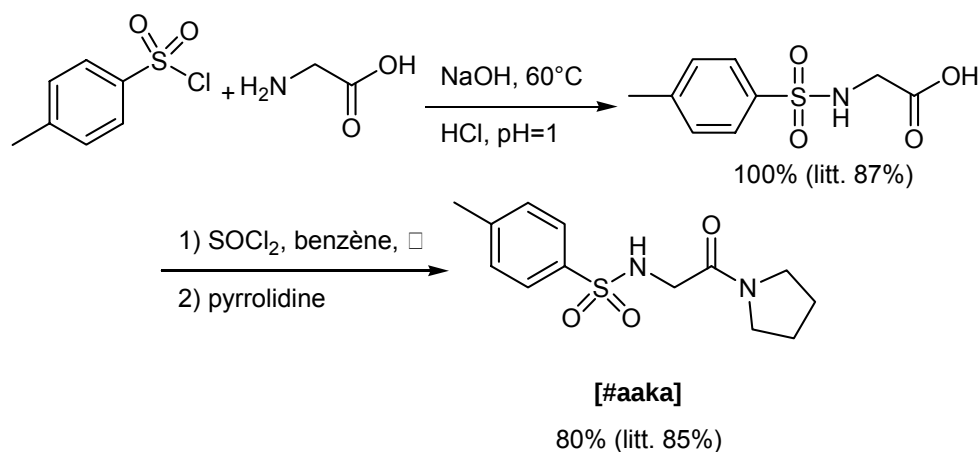


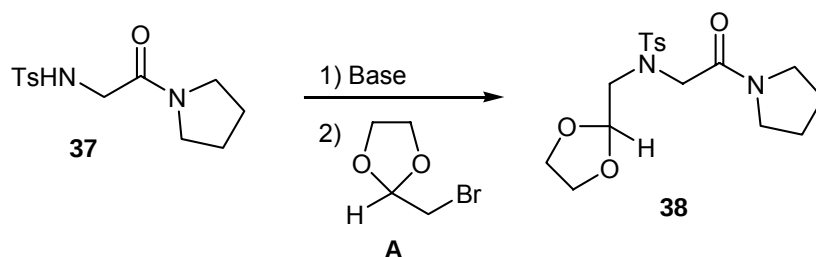
Schéma 46

La N-tosyl-glycine s'obtient quantitativement après une heure d'agitation lorsque le chlorure de tosylo est additionné à chaud au mélange de glycine et de base.^{48, 26}

L'acide est ensuite transformé en chlorure d'acide en présence de chlorure de thionyle, puis ce dernier subit une réaction d'addition-élimination de la part de la pyrrolidine. On obtient le composé **37** avec un rendement de 80%.

2.2.3.1.1. Synthèse de **16** : première méthode.

L'addition de **37** sur le 2-bromométhyl-1,3-dioxolane **A** a été testée dans différentes conditions (Tableau 7).

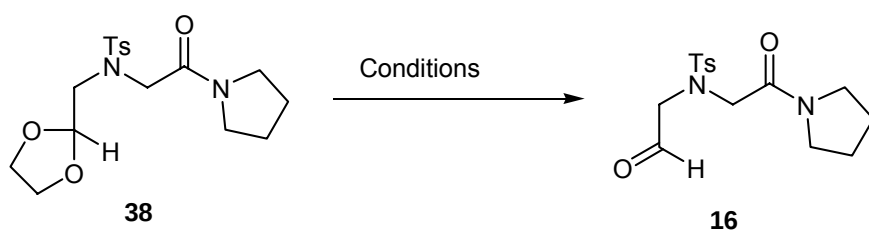


Entrée	Conditions	Rendement	Remarques
1	LDA, 0°C; A , 0°C, 2h	0%	Cation trop dur
2	<i>n</i> -BuLi, 10°C ; A , TA, 1h	0%	Cation trop dur
3	NaH, TA ; A , 100°C, 70h	19%	Reste du produit de départ
4	K ₂ CO ₃ , NaI, 18-crown-6, 50°C A , 50°C, 20h	0%	Récupération des produits de départ.
5	NaH, DMF, 0,7 éq KI, Δ A , Δ, 23h	35%	
6	NaH, DMF, 0,1 éq KI, 100°C A , 100°C, 39h	43%	

Tableau 7

On constate que la nature du contre-ion de la base est très importante. En effet, c'est en présence d'hydruure de sodium et de 10% d'iodure de potassium que le rendement est le meilleur.

L'étape suivante consiste en l'hydrolyse de l'acétal en l'aldéhyde (Tableau 8). Il est connu dans la littérature que les acétals sont facilement déprotégés en milieu acide.⁴⁹



Entrée	Conditions	Rendement	Remarques
1	HCl, 5%, TA, 1h	0%	Produit de départ
2	HCl, 5%, TA, 1 nuit	<5%	Produit de départ majoritaire
3	HCl, 5%, 50°C, 2h	<5%	Produit de départ majoritaire
4	HBF ₄ /éther, TA, 69h	0%	Produit de départ
5	HCl 6N, acétone/eau, Δ, 5h	0%	On retrouve 37
6	pTsOH, acétone, 0°C	0%	Produit de départ majoritaire

Tableau 8

Comme nous pouvons le constater en regardant le tableau 8, l'hydrolyse de cet acétal n'est pas aisée. En effet, dans la plupart des cas, on retrouve le produit de départ. Il ne faut pas oublier que la molécule **38** possède une fonction amine basique et que cette amine sera protonée en premier lieu. La charge positive qui en résulte va freiner la seconde protonation au niveau de l'oxygène, or c'est cette protonation qui initie le phénomène d'hydrolyse.

Nous avons dès lors utilisé des conditions beaucoup plus drastiques (Tableau 8, entrée 5), mais à ce moment là, la désalkylation se produit au niveau de l'amine et on retrouve le composé **37**.

Etant donné les problèmes rencontrés lors de l'étape d'alkylation de l'amine ainsi que lors de l'hydrolyse de l'acétal, nous avons décidé d'abandonner cette voie.

2.2.3.1.2. Synthèse de **16** : seconde méthode.

L'allylation de **37** en présence de bromure d'allyle a permis d'obtenir le composé **39** avec un rendement de 80% en utilisant les conditions optimales décrites au tableau 7, entrée 5 (Schéma 47).

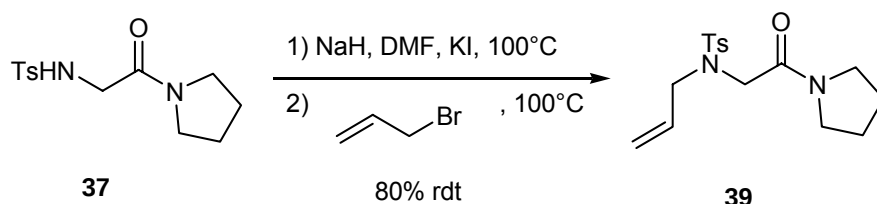


Schéma 47

Nous avons ensuite procédé à l'ozonolyse du composé **39** de façon à obtenir **16** (Schéma 48).

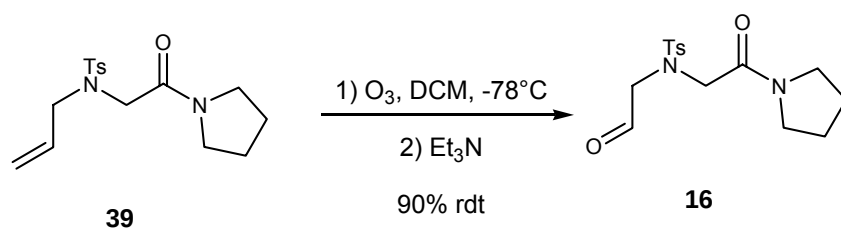


Schéma 48

La réaction d'ozonolyse se déroule à -78°C et permet d'obtenir le composé **16** avec un rendement de 90%.

2.2.4. Synthèse des aldéhydes de type **17**.

Les aldéhydes de type **17** peuvent être obtenus par le schéma rétrosynthétique présenté au schéma 49.

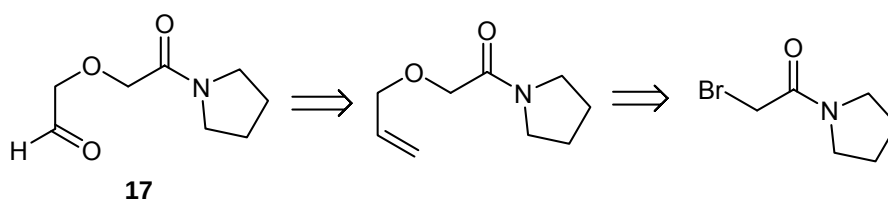


Schéma 49

Dans ce cas, l'aldéhyde-amide **17** pourrait s'obtenir par addition de l'alcoolate de l'alcool allylique sur **41**, lui-même obtenu par addition de la pyrrolidine sur le bromure de bromoacétyle⁵⁰ (Schéma 50).

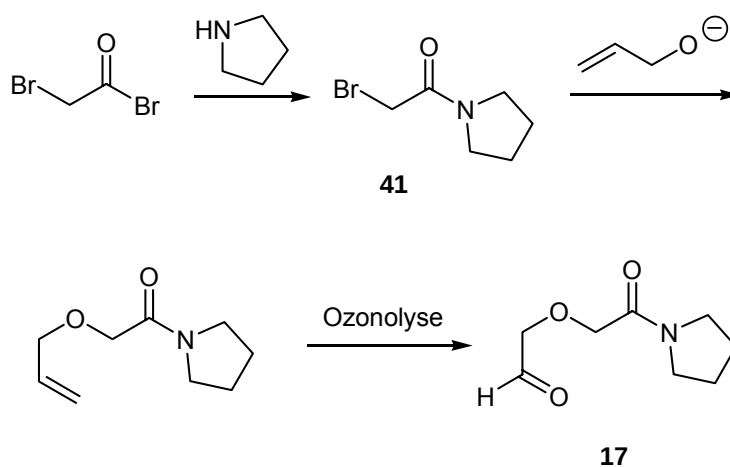


Schéma 50

Cette synthèse n'a pour l'heure pas encore été testée.

2.3. Récapitulatif.

Le schéma 51 présente un récapitulatif des différents réactifs synthétisés dans ce chapitre. Le rendement mentionné correspond au rendement global de chaque composé.

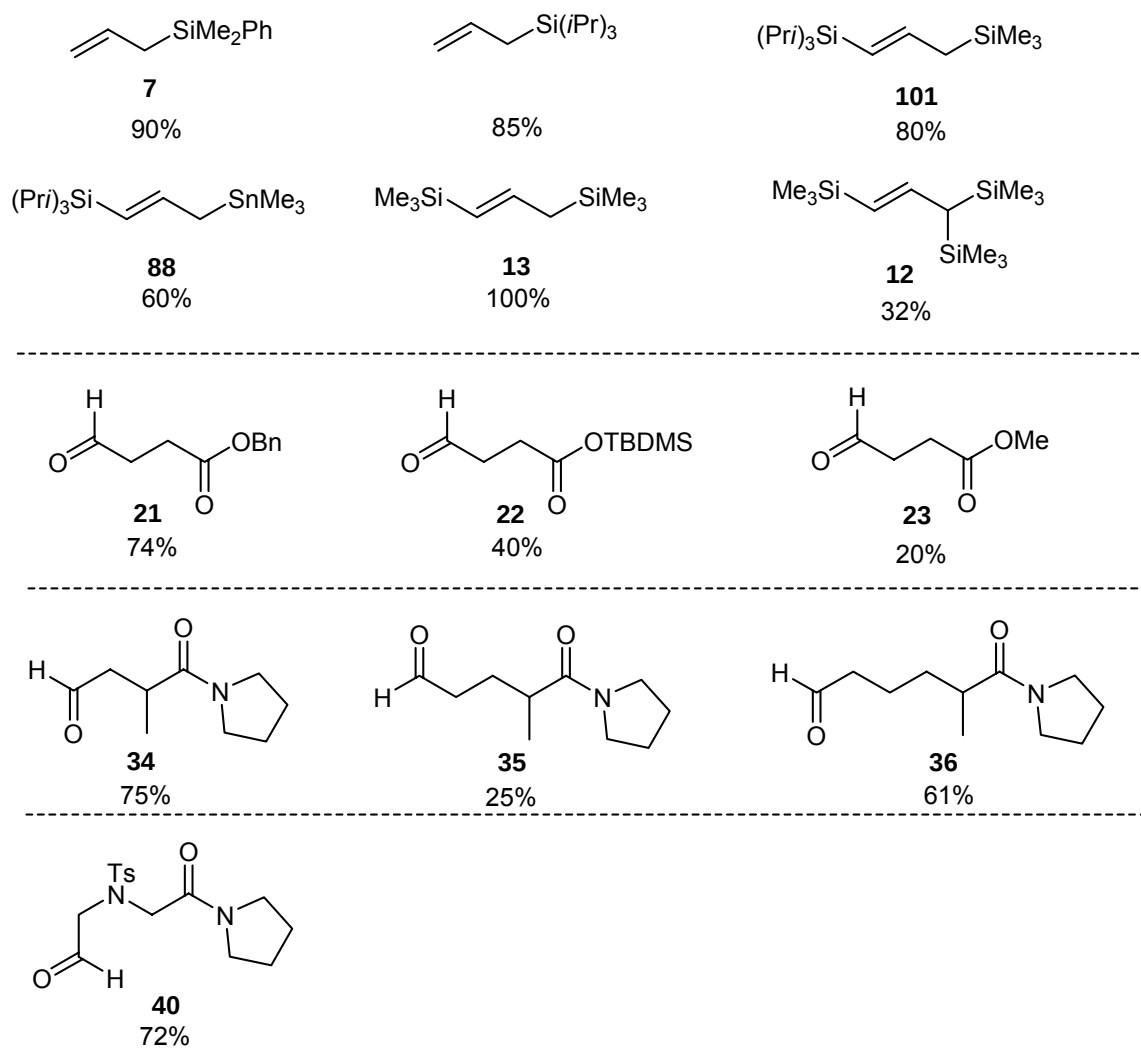


Schéma 51