

ETUDE DE LA DIASTÉRÉOSÉLECTIVITÉ DANS LES RÉACTIONS DE DIELS-ALDER INTRAMOLÉCULAIRES À PARTIR D'ALCOOLS DIÉNIQUES ; SYNTHÈSES COURTES DE LACTONES POLYFONCTIONNELLES

J. Martelli, D. Grée, J. Kessabi, R. Grée *1.

Groupe de Recherches de Physicochimie Structurale, CNRS UA 704,
Université de Rennes, Avenue du Général Leclerc, 35042 Rennes-cedex, France

et
Laboratoire de Chimie Organique Biologique, CNRS UA 704,
Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, Avenue du Général Leclerc,
35700 Rennes-Beaulieu, France.

L. Toupet

Département de Physique Cristalline, CNRS UA 804, Université de Rennes, Avenue du Général Leclerc,
35042 Rennes-cedex, France.

(Received in Belgium 7 April 1989)

Résumé : Les méthyl-1 alkyl-5 dienols 6 et 7 réagissent avec l'anhydride maléique pour conduire aux adduits de Diels-Alder intramoléculaire 11 à 14. L'époxydation de ces lactones bicycliques insaturées s'effectue généralement avec une bonne diastéréosélectivité. Cette séquence très courte permet une synthèse efficace de lactones polyfonctionnelles comportant jusqu'à sept centres d'asymétrie. Elle doit être transposable en série chirale dans la mesure où les dienols de départ, optiquement actifs, sont accessibles à partir des complexes butadiène-fer-tricarbonyle correspondants.

Abstract : The methyl-1 alkyl 5 dienols 6 and 7 react with maleic anhydride to give the intramolecular Diels-Alder adducts 11 to 14. The epoxydation of these unsaturated lactones occurs with a good diastereoselectivity. This short sequence allows an efficient synthesis of polyfunctionalized lactones bearing seven asymmetric centers. An extension to chiral synthesis appears possible since the starting dienols could be obtained in a chiral form starting from optically active butadiene-tricarbonyl-iron complexes.

Introduction

La réaction de Diels-Alder intramoléculaire a déjà fait l'objet de très nombreux travaux en raison notamment de ses multiples applications ². L'utilisation d'alcools ^{3, 4, 5} ou d'amines ⁸ diéniques dans ces réactions a été développée récemment ; elle permet un accès aisé à des lactones ou à des amides bicycliques qui sont des intermédiaires intéressants en synthèse. Il a été montré en particulier (Schéma 1) que les alcools 1, dérivés de l'aldéhyde glutaconique, chauffés dans le chloroforme en présence d'anhydride maléique conduisent directement aux

lactones bicycliques correspondantes **2** avec un contrôle total de la configuration *cis* au niveau de la jonction de cycle. Les isomères à jonction *trans* **3** sont par contre les seuls produits obtenus en utilisant le chlorure de l'acide fumarique comme précurseur de la partie dienophile **4**.

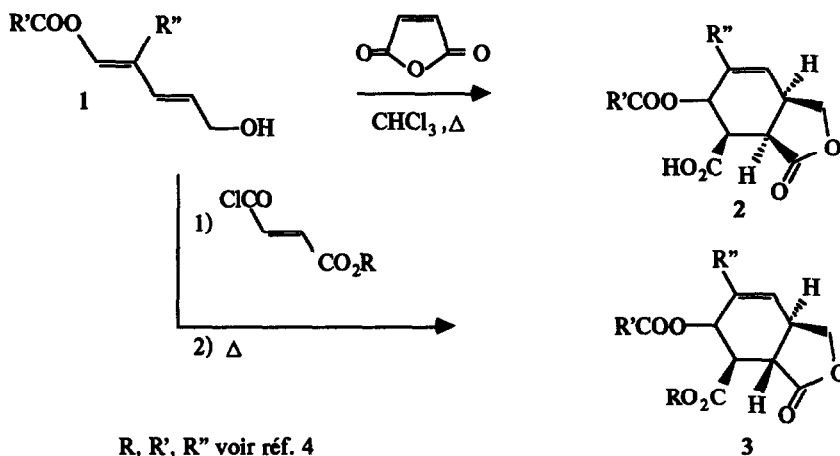


Schéma 1

Ces réactions sont particulièrement attrayantes de par leur simplicité et par le fait qu'elles conduisent rapidement à des dérivés polyfonctionnels utiles en synthèse. Ces séquences seraient d'autant plus intéressantes qu'il serait possible de moduler à la fois la nature des groupements R^1 sur le carbone 5 et R^2 sur le carbone 1 (composés de formule générale **4** schéma 2) et également de les transposer en série chirale.

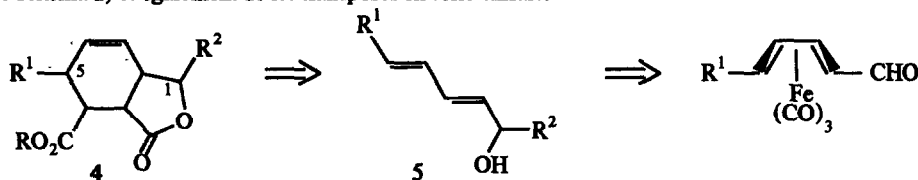


Schéma 2

Ceci implique donc de disposer comme précurseur des diènes de formule générale **5**^{5b} dans lesquels on a pu contrôler la configuration absolue au niveau de l'atome de carbone portant l'alcool secondaire. Il a été montré antérieurement que l'utilisation des complexes butadiène-fer-tricarbonyle polyfonctionnels, éventuellement chiraux, offre une solution particulièrement simple et générale d'accès aux alcools diéniques de type **5**^{9, 10}.

L'objet de ce mémoire est donc de décrire nos propres résultats en ce domaine ; deux points, qui n'avaient pas été étudiés antérieurement, ont particulièrement retenu notre attention :

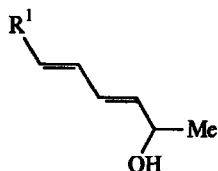
- l'étude de la diastéréosélectivité de cette réaction de Diels-Alder intramoléculaire, c'est à dire l'influence d'un groupement R^2 (= méthyle) sur la stéréochimie de la cycloaddition.

- l'étude de la diastéréosélectivité de l'époxydation de la double liaison dans les lactones bicycliques de type 4 ; cette réaction devant permettre l'accès à des molécules hautement fonctionnalisées.

Cette étude préliminaire a été effectuée en série racémique mais la transposition à des produits optiquement actifs paraît possible.

I - Synthèse des alcools diéniques

Deux alcools modèles 6 et 7 ont été utilisés.



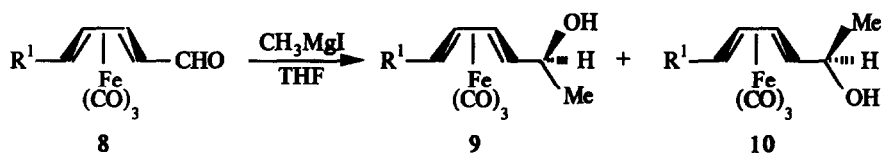
6 : R¹ = - Me

7 : R¹ = - CH₂OSi(tBu)Ph₂

Fig. 1

Le premier est obtenu directement, en série racémique, par action de l'iodure de méthylmagnésium sur l'aldéhyde sorbique à - 45°C^{5b, 11}. Compte tenu des travaux de Franck-Neumann et coll¹⁰ sur la résolution du dérivé fer-tricarbonyle correspondant et l'étude de sa réaction avec les nucléophiles organométalliques, l'obtention des deux énantiomères de 6 par cette voie semble possible.

Le second modèle 7 est préparé à partir du complexe 8¹² par action de CH₃MgI à basse température conduisant au mélange (2/1) des deux alcools diastéréoisomères 9 et 10 facilement séparés par chromatographie (Rdt global = 89 %) * .



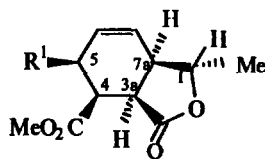
R¹ = -CH₂OSi(tBu)Ph₂

La décomplexation de chacun des diastéréoisomères 9 ou 10 (Ce⁴⁺, MeOH, - 15°C) conduit au diène recherché 7 (Rdt = 70 %). Là encore, la transposition en série chirale est possible dans la mesure où une méthode de résolution de 8 a été récemment décrite¹³.

* Nous n'avons représenté dans tous les schémas qu'un seul énantiomère par produit, à la fois pour des raisons de commodité de représentation mais également pour illustrer la possibilité de contrôler les configurations absolues des atomes de carbone asymétriques via les complexes chiraux.

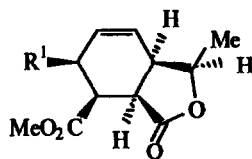
II - Etude de la diastéréosélectivité de la réaction de Diels-Alder intramoléculaire

L'alcool 6 chauffé avec de l'anhydride maléique à reflux du chloroforme conduit, après estérification, au mélange 1/1 (contrôle RMN) des deux lactones diastéréoisomères 11 et 12 séparées par chromatographie.



11 : R¹ = -Me

13 : R¹ = -CH₂OSi(tBu)Ph₂



12 : R¹ = -Me

14 : R¹ = -CH₂OSi(tBu)Ph₂

Leurs caractéristiques de RMN (tableau 1) sont parfaitement en accord avec les données de la littérature pour ce type de composé ⁴ ; on note en particulier les constantes J_{3a7a} de l'ordre de 8-10 Hz, caractéristiques d'une jonction cis (dans les jonctions trans, les constantes correspondantes sont de l'ordre de 12-13 Hz ⁴). Les couplages J_{3a4} d'environ 5 Hz sont également en bon accord avec une stéréochimie cis des deux protons correspondants ⁴. Dans ces systèmes, les couplages J_{34} trans diaxiaux sont d'environ 11 Hz. Les constantes J_{17a} sont par contre très voisines (6,1 et 6,0 Hz) pour 11 et 12 et ne permettent donc pas de discuter la configuration relative de ces deux atomes de carbone. Celle-ci a pu être établie sans ambiguïté à l'aide de la diffraction des rayons X de 11 (fig. 2) : dans ce diastéréoisomère, les hydrogènes H₁ et H_{7a} sont en position trans. Cette structure confirme en outre la stéréochimie proposée pour la jonction de cycle et les configurations relatives de H_{3a}, H₄ et H₅.

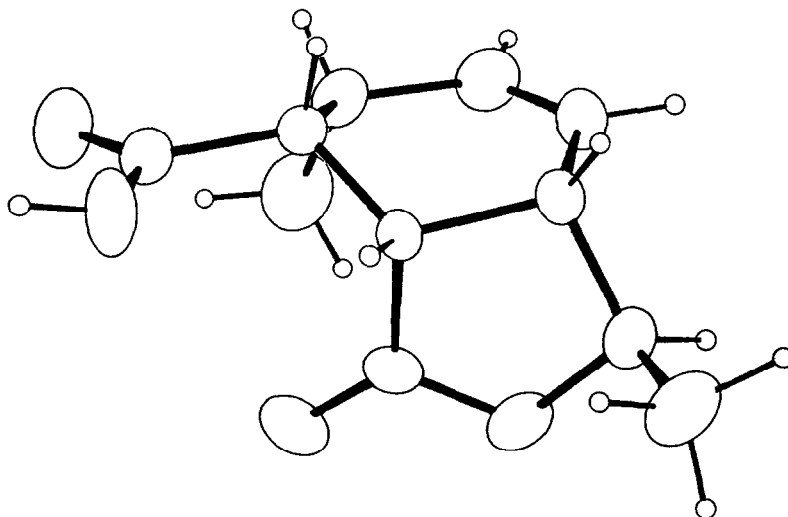


Fig. 2

Un résultat voisin est obtenu à partir de l'alcool diénique 7 puisque la réaction conduit au mélange (2/1) des adduits diastéréoisomères 13 et 14 séparés par chromatographie. Ces composés sont caractérisés par l'ensemble de leurs propriétés spectroscopiques ; les données de RMN en particulier (tableau 1) sont en très bon accord avec celles trouvées pour 11 et 12.

Cependant, dans le cas de 13 et 14, la configuration relative des atomes de carbone 1 et 7a n'a pu être établie sans ambiguïté, uniquement sur la base des données spectrales. Elle sera confirmée ultérieurement par 1) l'analogie de réactivité entre 11 et 13 d'une part et 12 et 14 d'autre part, 2) l'analyse des caractéristiques spectroscopiques des époxydes obtenus à partir de chacun de ces composés et 3) l'établissement à l'aide de la diffraction des rayons X de la structure de l'un de ces époxydes (composé 19).

Tableau 1
Caractéristiques de RMN (δ ppm, J Hz) des lactones 11 à 14

δ	H ₁	H _{3a}	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H _{7a}	C ₁ -CH ₃	CH ₃ O ₂ C-	C ₅ CH ₃	H _a *	H _b *	tBu*
11	4,51	3,30	3,15	2,5-2,65 m	5,68 m		2,65-2,85 m	1,45	3,75	1,20	-	-	-
12	4,67	3,63	2,96	2,76 m	6,08	5,60	3,11 m	1,49	3,80	1,12	-	-	-
13	4,46	3,12	3,41	2,70 m	5,72 m		2,70 m	1,45	3,54	-	3,85	3,68	1,08
14	4,63	3,52	3,02	2,96 m	6,39	5,62 m	3,07 m	1,38	3,60	-	4,16	3,57	1,05

J	1,7a	3a,7a	3a,4	4,5	5,6	6,7**	7,7a	CH ₃ ,H ₁	CH ₃ ,H ₅	H _a ,H ₅ *	H _b ,H ₅ *	H _a H _b *
11	6,1	10,0	5,8	5,6	-	10,0	-	6,3	7,0	-	-	-
12	6,0	8,4	4,6	5,5	5,5	10,2	< 2	6,5	7,2	-	-	-
13	8,2	10,5	5,9	4,9	-	10,0	-	6,2	-	7,8	7,8	10,0
14	6,2	8,5	4,3	-	5,0	10,4	\cong 1	6,5	-	4,0	10,0	9,5

* R = tBu-Si(Ph₂)-OC(H_a)(H_b)

** 6,7a = 2,0 pour 12, et 2,2 pour 14.

L'ensemble de ces résultats, complémentaires de ceux obtenus récemment en série fumarique ^{5b}, apporte trois points intéressants :

- Cette réaction, de type Diels-Alder intramoléculaire ¹⁴, n'est pas limitée aux dérivés de l'aldéhyde glutaconique portant un atome d'oxygène en position 1 sur le diène. Elle se déroule aussi bien avec des diènes alkylés sur cette position.

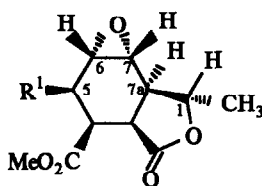
- L'introduction d'un substituant méthyle sur le carbone en α du système diénique ne modifie pas le *mode d'approche* puisqu'on observe encore dans tous les cas uniquement les états de transition de type *endo*.

- Ce groupement méthyle n'introduit pas (ou très peu) de diastéréosélectivité dans cette cycloaddition (obtention du mélange 1/1 de 11 et 12 et 2/1 de 13 et 14). Ce résultat est en accord avec les données récentes de la littérature sur l'influence relativement faible de substituants en α du système diénique dans les Diels-Alder intramoléculaires non catalysées par des acides de Lewis ¹⁵.

III - Etude de la diastéréosélectivité de l'époxydation des lactones 11 à 14

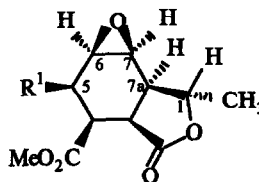
Dans ce type de composés, la double liaison constitue un centre réactionnel potentiellement très intéressant. Une étude de la bromation a été réalisée, dans le cas des dérivés 2, mais la stéréochimie de l'addition n'a pu être établie ⁴. Nous avons pour notre part choisi l'époxydation comme modèle de réaction électrophile.

La lactone 11 réagit avec l'acide métachloroperbenzoïque pour conduire au mélange (95/5 ; contrôle RMN) des deux époxydes diastéréoisomères 15 et 16 facilement séparés par chromatographie. De la même manière, la lactone 13 conduit à un mélange (80/20) des deux époxydes isomères 17 et 18 séparés par chromatographie.



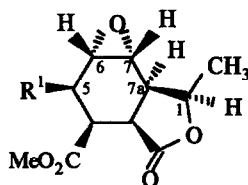
15 : $R^1 = -CH_3$

17 : $R^1 = -CH_2OSi(tBu)Ph_2$



16 : $R^1 = -CH_3$

18 : $R^1 = -CH_2OSi(tBu)Ph_2$



19 : $R^1 = -CH_3$

20 : $R^1 = -CH_2OSi(tBu)Ph_2$

L'époxydation a également été réalisée à partir des lactones 12 et 14, diastéréoisomères des précédentes. La réaction est dans ce cas complètement stéréosélective (contrôle RMN ¹H 300 MHz) et conduit uniquement aux époxydes 19 et 20. Tous ces composés ont des caractéristiques physiques (tableau 2 et partie expérimentale) en accord avec les formules indiquées.

Tableau 2

Caractéristiques de RMN (δ ppm, J Hz) des époxy lactones 15 à 20.

δ	H ₁	H _{3a}	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H _{7a}	C ₁ -CH ₃	CH ₃ O ₂ C-	C ₅ CH ₃	H _a *	H _b *	tBu*
15	4,58	3,30	3,07 m	2,64 m	3,20	3,07 m	2,76	1,49	3,76	1,15	-	-	-
16	4,81	2,73	2,96	2,37 m	3,20	3,23	2,48	1,54	3,70	1,48	-	-	-
19	4,78	3,39	3,08 m	2,82 m	3,25	3,20	3,08 m	1,56	3,76	1,12	-	-	-
17	4,35	3,07	3,19 m	2,51 m	3,37 m	2,92	2,64	1,45	3,63	-	4,03	3,70	1,08
18	4,75	2,63	3,08	2,37	3,49	3,24	2,48	1,54	3,56	-	4,1 m	4,1 m	1,08
20	4,70	3,32	3,09 m	2,96 m	3,72	3,09 m	2,96	1,41	3,65	-	4,22	3,52	1,07

J	1,7a	3a,7a	3a,4	4,5	5,6	6,7**	7,7a	CH ₃ ,H ₁	CH ₃ ,H ₅	H _a ,H ₅ *	H _b ,H ₅ *	H _a H _b *
15	3,6	10,5	5,1	4,7	3,5	3,0	0	6,3	7,3	-	-	-
16	8,9	11,8	5,9	4,8	0,6	4,2	3,1	6,3	7,4	-	-	-
19	6,7	9,9	4,8	-	3,2	3,8	0	6,7	7,3	-	-	-
17	5,9	10,1	5,4	-	3,3	3,9	0	6,3	-	5,2	7,6	10,4
18	9,5	11,3	5,4	4,0	0	4,2	3,2	6,2	-	6,7	8,3	10,4
20	6,7	9,4	4,4	-	2,8	3,1	0	6,7	-	3,2	8,6	10,2

* R = tBu-Si(Ph₂)-OC(H_a)(H_b)-

** 6,7a = 1,6 pour 16 .

La structure de 19 a été établie sans ambiguïté à l'aide de la diffraction des rayons X (fig. 3).

Au niveau de la RMN, on note en particulier les constantes $J_{77a} < 1$ Hz et $J_{56} = 3,2$ Hz (les angles dièdres sont respectivement de 80° et 60° à l'état solide). Ces valeurs de constantes de couplage, caractéristiques, se retrouvent dans tous les autres composés ayant cette même stéréochimie au niveau de l'époxyde cyclohexanique, à savoir 20, 15 et 17. Par contre, pour les diastéréoisomères, c'est à dire 16 et 18, ce sont les constantes J_{77a} qui sont de 3,1 et

3,2 Hz alors que les couplages J_{56} deviennent très faible (< 1 Hz). Ceci est en bon accord avec l'examen des modèles moléculaires, le groupement R^1 en position 5 adoptant dans ce dernier cas une position équatoriale.

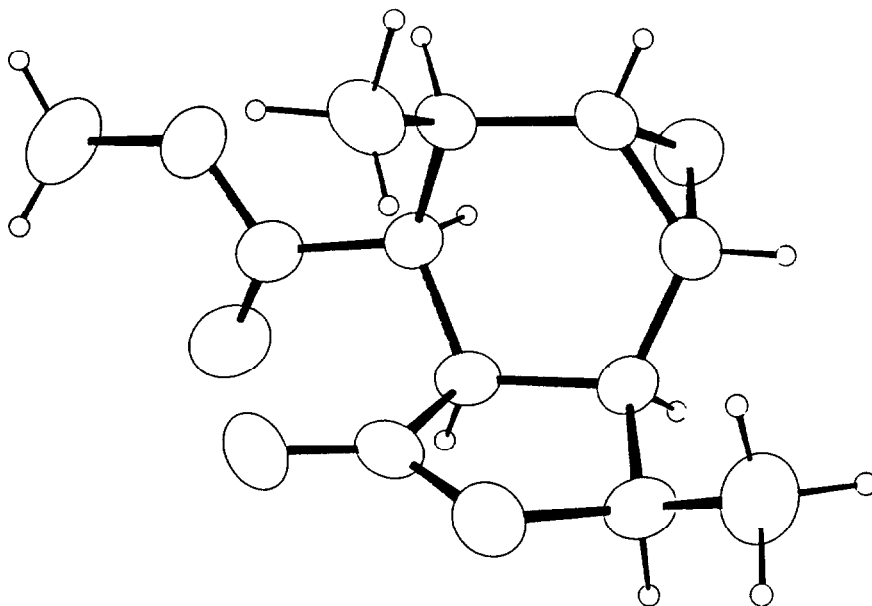
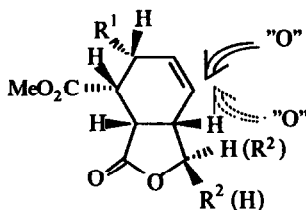


Fig. 3

L'examen des modèles moléculaires ou de la structure aux rayons X de 11 permet de rationaliser ces résultats concernant la stéréosélectivité de l'époxydation. En effet, de par la structure bicyclique à jonction *cis*, l'attaque par la face "externe" conduisant aux époxydes majoritaires 15 et 17 est très nettement favorisée dans le cas de 11 et de 13.



Cette approche devient exclusive dans le cas de 12 et de 14 dans la mesure où on ajoute une interaction supplémentaire avec les groupements R^2 lors de l'approche par l'intérieur du système bicyclique.

Conclusion

Cette séquence de réactions de Diels-Alder intramoléculaire suivie d'une époxydation nous semble très intéressante dans la mesure où : 1) elle permet d'accéder très rapidement à des molécules portant jusqu'à sept centres

d'asymétrie avec des substituants différents, 2) il est possible de préparer facilement de nombreux alcools diéniques de type 5 avec des groupements R¹ et R² très variés et enfin 3) l'accès aux composés chiraux correspondants est possible, notamment via les complexes de type butadiène-fer-tricarbonyle. Ces réactions ouvrent donc, au niveau de la synthèse organique, des perspectives intéressantes qui seront prochainement développées.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur des appareils Bruker WP 80 CW (proton à 80 MHz), Jeol FX 90 Q (proton à 90 MHz), ainsi que sur le Bruker AM 300 WB (proton à 300 MHz) du Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest, Université de Rennes I.

Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence. Les constantes de couplage sont données en Hz. Les notations suivantes sont utilisées : s (singulet), d (doublet), dd (double doublet), t (triplet), m (multiplet ou système non analysé) etc... Les spectres infra-rouge sont réalisés sur des appareils Perkin Elmer 225 et Shimadzu IR 435. Les échantillons sont examinés en film liquide ou en suspension dans le Nujol. Les fréquences d'absorption sont exprimées en cm⁻¹.

Les chromatographies ou flash-chromatographies sur colonne sont effectuées avec du gel de silice 60 Merck (230-400 mesh). Les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) ont été effectuées avec des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 (épaisseur 0,2 mm). Les agents de révélation utilisés sont la lumière UV, l'iode ou une solution éthanolique d'anisaldéhyde. Les abréviations utilisées pour les solvants d'éluion sont les suivantes : E : éther éthylique ; EP : éther de pétrole (Eb \leq 60°C) ; E/EP : a/b (mélange dans les proportions a/b).

Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire de microanalyse de l'ENSCR. Les analyses cristallographiques ont été réalisées à l'aide d'un diffractomètre automatique Enraf-Nonius CAD4 du Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest, Université de Rennes I.

I - Préparation des alcools 6 et 7.

- Alcool diénique 6

A une solution de 2,4-hexadiène (6 g, 62,5 mmoles) dans 75 cm³ de THF anhydre, refroidie à - 45°C et maintenue sous azote, est ajoutée goutte à goutte (la température étant maintenue en dessous de - 20°C) une solution étherée de CH₃MgI fraîchement préparée (92 mmoles, 55 cm³) ; le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à - 10°C pendant 1 heure. Après hydrolyse avec quelques cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium puis addition d'eau, on extrait à l'éther ; les phases étherées sont lavées à l'eau, séchées et le solvant évaporé. Une filtration rapide sur silice (éluant E/EP, 1/1) conduit à 6 g d'alcool 6 (huile jaune, rendement 86 %).

IR (film) : 3560 à 3120 (large, OH) ; 1750 à 1670 (large, C = C).

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,28 (d, 3H, Me) ; 1,77 (d, J = 5,8 ; 3H, Me) ; 2,24 (s large, OH) ; 4,42 (qd, J₁₂ = 6,0 ; J = 6,3 ; H₁) ; 5,67-6,50 (m, 4H, H₂, H₃, H₄, H₅).

- Alcools complexes butadiène-fer tricarbonyle 9 et 10

Mode opératoire identique à celui utilisé pour l'alcool 6 avec quelques modification des conditions de température : solution d'aldéhyde complexe 8 (4,9 g, 10 mmoles, 60 cm³ de THF anhydre) à - 45°C, avec addition de CH₃MgI (15 mmoles, 10 cm³, température < - 35°C), puis maintien du milieu réactionnel sous agitation à - 30°C pendant 30 minutes ; le produit brut obtenu purifié par filtration sur silice (éther) conduit à 4,5 g (rendement global 89 %) d'un mélange des deux alcools (9 + 10). Une chromatographie sur colonne de silice (E/EP, 3/7) effectuée sur 600 mg de mélange permet d'isoler 200 mg (36 %) du diastéréoisomère le moins polaire 10 et 360 mg (64 %) du plus polaire 9.

- Alcool 10

CCM : Rf = 0,62 (E/EP, 1/1).

IR (film) : 3440 (large, OH) ; 2040 (fine) et 1970 (large, C = O).

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,0-1,4 (m, 2H, H₂, H₅) ; 1,06 (s, 9H, tBu) ; 1,60 (s, OH) ; 1,33 (d, J = 6,2 ; 3H, Me) ; 3,6-3,9 (m, H₁) ; 3,76 (dd, J_{a,b} = 11,9 ; J_{a5} = 5,6 ; H_a) ; 3,70 (dd, J_{a,b} = 11,9 ; J_{b5} = 6,4 ; H_b) ; 5,07 (dd, J₃₂ = 5,7 ; H₃) ; 5,13 (dd, J₄₃ = 8,5 ; J₄₅ = 5,1 ; H₄).

- Alcool 9

CCM : Rf = 0,34 (E/EP, 1/1).

IR (film) : 3470 (large, OH) ; 2040 (fine) et 1970 (large, C = O).

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,98 (td, J₂₃ = 8,4 ; J₂₄ = 0,9 ; H₂) ; 1,06 (s, 9H, tBu) ; 1,20-1,30 (m, J₅₃ = 0,9 ; J₅₄ = 8,5 ; H₅) ; 1,35 (d, J = 6,2 ; 3H, Me) ; 1,61 (s, OH) ; 3,60 (dt, J₁₂ = 8,5 ; H₁) ; 3,76 (dd, J_{a,b} = 11,9 ; J_{a5} = 5,6 ; H_a) ; 3,70 (dd, J_{a,b} = 11,9 ; J_{b5} = 6,0 ; H_b) ; 5,06 (dd, J₃₂ = 8,6 ; H₃) ; 5,20 (ddd, J₄₃ = 5,0 ; J₄₅ = 8,4 ; J₄₂ = 0,9 ; H₄).

- Alcool diénique 7

A une solution du mélange des alcools complexes 9 et 10 dans le méthanol anhydre (4,5 g, 8,9 moles dans 250 cm³) refroidie à - 15°C, sont ajoutés, par petites fractions et sous bonne agitation, 20 g de nitrate de cerium ammoniacal (4 éq.) ; l'agitation est maintenue 30 minutes. Après additions d'eau et d'éther suivies de décantation, les phases étherées sont lavées à l'eau, séchées et le solvant évaporé. Après chromatographie sur silice (E/EP, 1/1), on obtient 2,4 g (huile incolore, rendement 70 %) du composé 7.

CCM : Rf = 0,51 (E/EP, 1/1).

IR (film) : 3360 (large, OH).

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,1 (s, 9H, tBu) ; 1,32 (d, J = 6,2 ; 3H, Me) ; 2,05 (s, OH) ; 4-4,5 (m, 3H) ; 5,5-6,5 (m, 4H).

II - Adduits de Diels Alder intramoléculaire 11 - 14.**- Lactones 11 et 12**

Un mélange d'alcool 6 (5,6 g ; 50 mmoles) et d'anhydride maléique (5,4 g ; 55 mmoles) dans 300 cm³ de chloroforme anhydre (fraichement distillé sur P₂O₅) est porté à reflux pendant 8 h. L'évaporation du solvant donne 7 g d'un mélange (1/1) d'acides cristallisés (rendement 68 %) qui estérifié au diazométhane conduit aux deux lactones diastéréoisomères 11 et 12. Une chromatographie sur colonne de silice (éluant E/EP, 1/4) suivie de purification par recristallisation dans l'éther permet d'isoler 11 (2,9 g ; rendement 28 %) et 12 (2,6 g ; rendement 25 %).

. Lactone 11 : F (éther) = 82°. CCM : Rf = 0,25 (E/EP, 1/1).

Analyse : C ₁₂ H ₁₆ O ₄ .	Calc. %	C 64,28	H 7,14
	Tr	64,24	7,31

IR (Nujol) : 1765 et 1720 (C = O).

. Lactone 12 : F (éther) = 79-80°. CCM : Rf = 0,16 (E/EP, 1/1).

Analyse : C ₁₂ H ₁₆ O ₄ .	Calc. %	C 64,28	H 7,14
	Tr	64,35	7,28

IR (Nujol) : 1768 et 1730 (C = O).

11 : analyse cristallographique

C₁₁H₁₄O₄, Mr = 240.2, orthorhombique, P2₁2₁2₁, a = 7.886(2), b = 9.522(3), c = 13.626(5) Å, V = 1023.2(8) Å³, Z = 4, D_x = 1.37 Mg.m⁻³, λ(MoKα) = 0.71069 Å, μ = 0.97cm⁻¹, F(000) = 448, T = 296 K, R final = 0.032 pour 1146 observations.

Les paramètres de la maille ont été déterminés et affinés à partir d'un ensemble de 25 réflexions à angle élevé. L'échantillon (petit prisme 0.10 x 0.20 x 0.20 mm) a fourni 1550 réflexions (2θ_{max} = 50°) dont 1153 indépendantes (R_{int} = 0.010) avec I > 1σ(I) : domaine analysé H (0→10) K (0→12) L (-18→18), balayage ω/2θ = 1, vitesse de balayage variable (t max = 60s), variation de 0.4 % sur les contrôles d'intensité.

La structure est résolue à l'aide des méthodes directes qui révèlent l'ensemble des atomes non-hydrogène. L'ensemble du motif est affiné en mode isotrope (R = 0.095) puis en mode anisotrope (R = 0.073). A ce stade les atomes d'hydrogène sont définis à l'aide d'une différence de Fourier (entre 0.38 et 0.27 eÅ⁻³).

Le meilleur affinement par matrice complète de l'ensemble de la molécule (x,y,z,β_{ij} atomes non-hydrogène et x,y,z atomes d'hydrogène donne (1146 observations pour 179 variables) : R = 0.038 ; R_w = 0.032 ; S_w = 1.15 ; Δe = 0.23 eÅ⁻³.

- Lactones 13 et 14

Le même mode opératoire est utilisé : alcool 7 (2,4 g ; 6,5 mmoles), anhydride maléique (1, 27 g ; 13 mmoles), CHCl₃ 150 cm³. L'évaporation du solvant est suivie d'une filtration rapide sur silice (E/EP, 1/1) ; le mélange huileux

des acides obtenu, contenant encore un peu d'anhydride maléïque résiduel, est directement estérifié au diazométhane, ce qui conduit aux deux esters attendus 13 et 14 dans la proportion 7/3 accompagnés de maléate de méthyle.

Une chromatographie sur colonne de SiO₂ (E/EP, 2/8 puis 1/1) effectuée sur 1,5 g de mélange conduit à 520 mg (rendement 22 %) de lactone 13 et 275 mg (rendement 12 %) de lactone 14.

. Lactone 13 : F (éther) = 138°. CCM : Rf = 0,40 (E/EP, 1/1).

Analyse : C ₂₈ H ₃₄ O ₅ Si	Calc. %	C 70,29	H 7,11
	Tr	70,15	7,31

IR (Nujol) : 1753 et 1738 (C = O).

. Lactone 14 : F (éther) = 90°. CCM : Rf = 0,21 (E/EP, 1/1).

Analyse : C ₂₈ H ₃₄ O ₅ Si	Calc. %	C 70,29	H 7,11
	Tr	70,11	7,30

IR (Nujol) : 1764 et 1722 (C = O).

III - Mode opératoire général d'époxydation des lactones 11 à 14

L'acide métachloroperbenzoïque (m.c.p.b.a.) (technique 50-55 % Janssen) est mis en solution dans CH₂Cl₂ et séché sur MgSO₄ avant utilisation. La lactone en solution dans CH₂Cl₂ et le mcpba sont abandonnés à la température ambiante de 48 à 72 h ; après lavages au carbonate de sodium et à l'eau puis séchage, l'évaporation du solvant conduit à un produit brut cristallisé contenant, suivant les cas, un seul époxyde ou deux diastéréoisomères.

- Epoxydes 15 et 16

m.c.p.b.a. (3 g, 1,1 éq.) ; lactone 11 (2g, 9 mmoles) ; CH₂Cl₂ (100 cm³) ; milieu réactionnel abandonné 72 h ; 15 est isolé par cristallisations fractionnées dans l'éther (1,7 g ; rendement 79 %) ; 16 est obtenu pur après chromatographie sur silice du résidu de cristallisation (E/EP, 1/1, 15, puis éther pur, 16), 40 mg, rendement 2 %.

. époxyde 15 : F (éther) = 94-95°. CCM : Rf = 0,34 (E/EP, 3/1).

Analyse : C ₁₂ H ₁₆ O ₅ .	Calc. %	C 60,00	H 6,66
	Tr	60,05	6,92

IR (Nujol) : 1764 et 1726 (C = O).

. époxyde 16 : F (éther) = 109°. CCM : Rf = 0,09 (E/EP, 3/1).

Analyse : C ₁₂ H ₁₆ O ₅ .	Calc. %	C 60,00	H 6,66
	Tr	60,08	6,82

IR (Nujol) : 1756 et 1726 (fine), (C = O).

. époxyde **19** : dans les mêmes conditions, la lactone **12** (300 mg ; 1,3 mmole) conduit à un seul époxyde **19** (250 mg, rendement 78 %).

F (éter) = 128-130°

Analyse : C ₁₂ H ₁₆ O ₅ .	Calc. %	C 60,00	H 6,66
	Tr	60,08	6,86

IR (Nujol) : 1760 et 1721 (C = O).

Lactone époxyde **19** : analyse cristallographique

C₁₂H₁₆O₅, Mr = 240.3, monoclinique, P2₁/n, a = 7.817(2), b = 10.843(2), c = 13.771(4) Å, β = 101.79(2)°, V = 1142.6(7) Å³, Z = 4, D_x = 1.39 Mg.m⁻³, λ(MoKα) = 0.71069 Å, μ = 0.102 cm⁻¹, F(000) = 512, T = 296 K, R final = 0.032 pour 1153 observations.

Les paramètres de la maille ont été déterminés et affinés à partir d'un ensemble de 25 réflexions à angle élevé. L'échantillon (petit prisme 0.15 x 0.22 x 0.24 mm) a fourni 2295 réflexions (2θ_{max} = 50°) dont 1153 indépendantes (Rint = 0.010) avec I > 3σ(I) : domaine analysé H (0→9) K (0→12) L (-16→16), balayage ω/2θ = 1, vitesse de balayage variable (t max = 60s), variation de 0.4% sur les contrôles d'intensité.

La structure est résolue à l'aide des méthodes directes qui révèlent l'ensemble des atomes non-hydrogène. L'ensemble du motif est affiné en mode isotrope (R = 0.12) puis en mode anisotrope (R = 0.079). A ce stade les atomes d'hydrogène sont définis à l'aide d'une différence de Fourier (entre 0.42 et 0.25 eÅ⁻³).

Le meilleur affinement par matrice complète de l'ensemble de la molécule (x,y,z,β_{ij} atomes non-hydrogène et x,y,z atomes d'hydrogène donne (1153 observations pour 203 variables) : R = 0.037 ; R_w = 0.032 ; S_w = 1.2 ; Δe = 0.20 eÅ⁻³.

- Epoxydes **17** et **18**

m.c.p.b.a. (1 g ; 1,5 éq.) ; lactone **13** (1g ; 2,1 mmole) ; CH₂Cl₂ (50 cm³) ; milieu réactionnel abandonné 48 h ; **17** + **18**, 900 mg, rendement 88 %. Les deux diastéréoisomères sont séparés par chromatographie sur colonne de silice (E/EP, 1/4 puis 1/1). **17** 500 mg (rendement 42 %), **18** 100 mg (rendement 9 %).

. époxyde **17** : F (éter) = 116°. CCM : R_f = 0,26 (E/EP, 1/1).

Analyse : C ₂₈ H ₃₄ O ₆ Si.	Calc. %	C 68,01	H 6,88
	Tr	67,80	7,25

IR (Nujol) : 1761 et 1725 (C = O).

. époxyde **18** : F (éter) = 144°. CCM : R_f = 0,17 (E/EP, 1/1).

Analyse : C ₂₈ H ₃₄ O ₆ Si.	Calc. %	C 68,01	H 6,88
	Tr	68,01	7,08

IR (Nujol) : 1752 et 1731, (C = O).

. époxyde 20 : la lactone 14 (100 mg ; 0,21 mmole) conduit suivant le même mode opératoire à un époxyde unique 20 (70 mg, rendement 68 %).

F (éther) = 128°

Analyse : C ₂₈ H ₃₄ O ₆ Si.	Calc. %	C 68,01	H 6,88
	Tr	67,59	7,20

IR (Nujol) : 1758 et 1727 (C = O).

RÉFÉRENCES ET NOTES

1 - Adresse actuelle : Laboratoire de Chimie Organique Biologique, CNRS UA 704, ENSCR, Avenue du Gal Leclerc, 35700 Rennes-Beaulieu, France.

2 - Revues récentes : Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1977, 16, 10 ; Oppolzer, W. *Synthesis*, 1978, 793 ; Brieger, G. ; Bennett, J. *Chem. Rev.* 1980, 60, 63 ; Fallis, A.G. *Can. J. Chem.* 1984, 62, 183 ; Taber, D.F. "Intramolecular Diels-Alder Reactions and Alder-Ene Reactions", Springer Verlag, New-York, 1984 ; Ciganek, E. *Org. React (N.Y.)* 1984, 23, 5-355 ; Graig, D. *Chem. Soc. Rev.*, 1987, 16, 187.

3 - Ingendoh, A. ; Becher, J. ; Clausen, H. ; Nielsen, H.C *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 1249.

4 - Becher, J. ; Nielsen, H.C ; Jacobsen, J.P ; Simonsen, O. ; Clausen, H. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 1862.

5 - a) Batchelor, M.J. ; Mellor, J.M. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 5109 ; b) Eberle, M.K ; Weber, H.P. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 231.

6 - Xu, X. ; Xie, Z. ; Liu, B. *Youji Huaxue* 1985 p. 309 ; *Chem. Abst.* 104, 186253d.

7 - Kim, D. ; Kim, M.Y. *Arch. Pharmacol. Res.* 1986 9, 19 ; *Chem. Abst.* 106, 118958d.

8 - Guy, A. ; Lemaire, M. ; Grallot, Y. ; Negre, M. ; Guette, J.P. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 2969 ; Mellor, J.M. ; Wagland, A. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 5339.

9 - Grée, R. ; Laabassi, M. ; Mosset, P. ; Carrié, R. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 3693.

10 - Franck-Neumann, M. ; Martina, D. ; Heitz, M.P. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 3493 ; Heitz, M.P. *Thèse de Doctorat, Université de Strasbourg (France)* 1983 ; Chemla, P. *Thèse de Doctorat, Université de Strasbourg (France)* 1988.

11 - Chantebrel, B. ; Gelin, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1975, 2639.

12 - La synthèse de ce composé, à partir d'un autre complexe (voir *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 1961), sera décrite dans un prochain mémoire.

13 - Mangeney, P. ; Alexakis, A. ; Normant, J.F. *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 2677.

14 - Le mécanisme de la réaction a été contesté par certains auteurs (voir réf. 7).

15 - Pour des études récentes voir : Kurth, M.J ; Burns, D.H ; O'Brien, M.J. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 731 ; Boeckman, Jr R.K ; Barta, T.E. *J. Org. Chem* 1985, 50, 3421 ; Williams, D.R. ; Gaston, R.D. *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 1485 et ref. citées.