

UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

U.F.R. DE CHIMIE

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE 1

Discipline : Chimie Organique et Macromoléculaire

Présentée et soutenue publiquement

Par

Gwenaëlle Liberge

Le 29 Octobre 2004



**Synthèse de molécules nouvelles à potentialités thérapeutiques dans le traitement
des troubles du métabolisme (diabète, obésité, prise alimentaire)
et du cancer**



Directeur de thèse : Dr. Axel COUTURE

JURY

Présidente : Dr. Francine AGBOSSOU

Rapporteurs : Pr. Marie Claude VIAUD-MASSUARD

Pr. Gérald GUILLAUMET

Examineurs : Dr. Bruno PFEIFFER

Pr. Pierre GRANDCLAUDON

Dr. Axel COUTURE

Remerciements

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique et Macromoléculaire (UMR 8009) à l'Université des Sciences et Technologies de Lille dirigé par Monsieur Christian ROLANDO. Je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir accueillie dans son laboratoire.

Monsieur Axel COUTURE, Directeur de Recherche au C.N.R.S., a dirigé ce travail. Je lui adresse mes remerciements les plus sincères pour la confiance qu'il m'a témoignée tout au long de ces trois années. Il m'a fait bénéficier de ses compétences en synthèse organique et m'a apporté, au cours de la réalisation de ce travail, une aide précieuse et efficace.

J'exprime également ma reconnaissance à :

Madame Francine AGBOSSOU, Directrice de recherche, qui m'a fait l'honneur de juger ce travail et de présider le jury de cette thèse.

Madame Marie Claude VIAUD-MASSUARD, Professeur à l'université de Tours, ainsi que Monsieur Gérard GUILLAUMET, Professeur à l'université d'Orléans, qui ont accepté de juger ce travail.

Qu'ils trouvent ici l'expression de mes plus respectueux remerciements.

Mes remerciements s'adressent à Monsieur Bruno PFEIFFER, Directeur scientifique, qui m'a fait l'honneur de siéger parmi les membres de mon jury.

Je souhaite remercier également Monsieur Pierre GRANDCLAUDON, Professeur à l'E.N.S.C. de Lille, pour sa disponibilité, et pour l'ensemble des connaissances théoriques, expérimentales et pratiques qu'il a pu m'inculquer au cours de cette étude.

Je voudrais remercier tout particulièrement Stéphane LEBRUN, Maître de Conférences, pour son soutien, pour son aide très précieuse ainsi que pour tout le temps qu'il a bien voulu m'accorder et sans lesquels ce travail n'aurait pas pu être ce qu'il est.

Je tiens également à remercier Eric DENIAU, Maître de Conférences, pour l'aide, les conseils et les bonnes idées qu'il a pu me prodiguer tout au long de ces trois années de thèse.

Je remercie l'ensemble de mes camarades de laboratoire et plus particulièrement Anne M., Véronique R., Cédric M., Géraldine V., Marc L., Mélanie D. et Magali L. pour les moments sympathiques que nous avons pu partager et pour leur aide et leur soutien sans faille dans toutes les situations! Je n'oublie pas non plus de remercier Christophe Hoarau avec qui j'ai eu le plaisir de travailler sur ce projet pendant quelques mois.

Mes remerciements s'adressent aussi au Dr Guy NOWOGROCKI pour la réalisation des analyses spectroscopiques par diffraction des rayons X.

Enfin, je remercie les Laboratoires SERVIER qui ont rendu ce travail possible grâce à leur soutien financier.

Sommaire

Remerciements	2
Sommaire	4
Abréviations	11
<hr/>	
Introduction	13
I- La FAS : Fatty Acid Synthase (ou acide gras synthase).....	16
II- Inhibiteurs de FAS.....	24
II-1- Cérulénine et analogues synthétiques	24
II-2- Les α -méthylène- γ -butyrolactones	27
III- Notre projet.....	33
Références bibliographiques.....	37
<hr/>	
Première partie :	
Synthèse d'α-méthylène-γ-butyrolactones	39
<hr/>	
I- Rappels bibliographiques sur les synthèses d' α -méthylène- γ -butyrolactones.....	40
II- Nos résultats.....	49
II-1- Synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactones équipées d'un groupement fonctionnel de type acide en position β	49
II-2- Synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactones équipées d'un groupement fonctionnel de type alcool en position β	51
II-2-a- Protection de la double liaison exocyclique	51
II-2-b- Conversion de la fonction acide en alcool	54
II-2-c- Régénération de la double liaison	55
II-3- Essai d'obtention des bislactones	56
II-4- Conclusion	58
II-5- Introduction du groupement R ³	59
II-5-a- Rappels bibliographiques sur les différentes techniques de synthèse des 2-méthylène-3-alkylbutanedioates de dialkyles	60
II-5-b- Nos résultats : synthèse des 2-méthylène-3-alkylbutanedioates d'éthyle 19 et 20	62
II-5-c- Synthèse du 3-cyano-3-méthyl-2-méthylène-propionate d'éthyle 21	65
II-5-d- Synthèse des lactones à partir des diesters 19 et 20	66
II-5-e- Identification de la stéréochimie des lactones 23 et 24	67
III- Conclusion.....	68
Références bibliographiques.....	69

Deuxième partie :

Nouvelle approche synthétique vers les γ-lactones	
Application du concept à la synthèse d'α-méthylène-γ-butyrolactones	
et à la synthèse de systèmes bislactoniques.....	
	71
I- Rappels bibliographiques des méthodes de synthèse des γ -butyrolactones.....	72
II- Voie de synthèse envisagée.....	76
III- Synthèse des β -cétoesters.....	77
IV- Connexion des divers substituants.....	79
V- Création de l'unité lactonique par cyclisation intramoléculaire.....	81
VI- Introduction de la double liaison exocyclique.....	85
VI-1- Rappels bibliographiques sur la création de motifs méthylidènes exocycliques	85
VI-2- Insertion de la double liaison, accès aux composés 83-99	86
VII- Obtention des acides 100-106	89
VIII- Synthèse des analogues hydroxyméthylés (VII).....	90
IX- Cas particulier des α -méthylène- γ -butyrolactones possédant une fonction nitrile en position β	92
X- Cas particulier des α -méthylène- γ -butyrolactones possédant une fonction cétone en position β	95
XI- Synthèse de systèmes bislactoniques.....	103
XI-1- Rappels bibliographiques sur la synthèse des bislactones	103
XI-2- Nos résultats : synthèse des bislactones	106
XI-3- Cas particulier des bislactones comportant un groupement $R^4=H$	109
XII- Conclusion.....	111
Références bibliographiques.....	114
Annexe à la deuxième partie : détermination de la géométrie des butyrolactones.....	116
A- Cas des γ -butyrolactones substituées en position β par une fonction ester d'éthyle	116
A-1- Détermination de la géométrie du composé 23 par expérience NOE	117
A-2- Analyse de la stéréochimie du composé 87 par diffraction des rayons X	118
A-3- Détermination de la géométrie des composés 91 et 92 par expérience NOE	118
A-4- Extension des précédents résultats à l'ensemble des γ -butyrolactones substituées par une chaîne alkyle en γ par étude RMN	119
A-5- Analyse de la stéréochimie du composé 140 par diffraction des rayons X	119
A- Cas des γ -butyrolactones substituées en position β par une fonction ester de benzyle	120

Troisième partie :

Synthèse des γ-butyrolactames	
Application à la synthèse des α-méthylène-γ-butyrolactames.....	
	125
I- Rappels bibliographiques sur les synthèses de γ -butyrolactames.....	126
II- Formation des γ -butyrolactames XIV	129

II-1- Utilisation de la benzylamine	129
II-1-a- Voie B	130
II-1-b- Voie A	131
II-2- Utilisation de l'acétate d'ammonium	132
III- Synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactames substituées par une fonction acide carboxylique en position β	135
IV- Synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactames substituées par un groupement hydroxyméthyle en position β	141
V- Synthèse des bicycles mixtes lactame-lactones.....	144
VI- Conclusion.....	148
Références bibliographiques.....	150
<hr/>	
Conclusion générale.....	151
<hr/>	
Partie expérimentale.....	157
<hr/>	
Partie expérimentale relative à la première partie.....	158
<hr/>	
I- Synthèse et caractérisation de l'itaconate de <i>para</i> -méthoxybenzyle (1).....	158
II- Synthèse des acides.....	159
II-1- Mode opératoire pour la synthèse des composés 2 à 4	159
II-2- Tableau des rendements	159
II-3- Caractérisation des produits 2 à 4	160
III- Protection de la double liaison.....	162
III-1- Mode opératoire pour la synthèse des composés 5 et 6	162
III-2- Caractérisation des produits 5 et 6	162
IV- Réduction de la fonction acide en alcool.....	164
IV-1- Mode opératoire pour la synthèse des composés 7 et 8	164
IV-2- Caractérisation des produits 7 et 8	164
V- Oxydation en sulfoxyde et régénération de la double liaison.....	166
V-1- Mode opératoire pour la synthèse des composés 9 et 10	166
V-2- Caractérisation des produits 9 et 10	166
VI- Synthèse des diesters.....	168
VI-1- Mode opératoire pour la synthèse des composés 19 et 20	168
VI-2- Caractérisation des produits 19 et 20	168
VII- Formation des lactones 23 et 24 à partir des diesters 19 et 20	169
VII-1- Mode opératoire pour la synthèse des lactones 23 et 24	169
VII-2- Caractérisation des produits 23 et 24	170
VIII- Synthèse du 2-bromo-3-phénylpropionate d'éthyle (16).....	171
VIII-1- Synthèse et caractérisation du benzylmalonate d'éthyle (13)	171
VIII-2- Synthèse et caractérisation de l'ester monoéthylique de l'acide 2-benzylmalonique (14)	172

VIII-3- Synthèse et caractérisation de l'ester monoéthylique de l'acide 2-benzyl-2-bromomalonique (15)	172
VIII-4- Synthèse et caractérisation du 2-bromo-3-phénylpropionate d'éthyle (16)	173
IX- Synthèse du 3-cyano-3-méthyl-2-méthylène-propionate d'éthyle (21).....	174
IX-1- Synthèse et caractérisation du 2- bromopropionamide (17)	174
IX-2- Synthèse et caractérisation du 2- bromopropionitrile (18)	175
IX-3- Synthèse et caractérisation du 3-cyano-3-méthyl-2-méthylène-propionate d'éthyle (21)	175
Références bibliographiques.....	177

Partie expérimentale relative à la deuxième partie.....	178
--	------------

I- Formation des cycles lactoniques.....	178
I-1- Allongement de la chaîne alkyle des β -cétoesters	178
I-1-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 25 à 30	178
I-1-b- Tableau des rendements	178
I-1-c- Caractérisation des produits 25 à 30	179
I-2- Addition du premier groupement (-CH ₂ COOEt)	182
I-2-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 31 à 40	182
I-2-b- Tableau des rendements	182
I-2-c- Caractérisation des produits 31 à 40	183
I-3- Addition du second groupement (R ³)	188
I-3-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 41 à 52	188
I-3-b- Tableau des rendements	188
I-3-c- Caractérisation des produits 41 à 52	189
I-4- Cyclisation des produits 41 à 52	195
I-4-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 53 à 64	195
I-4-b- Tableau des rendements	196
I-4-c- Caractérisation des produits 53 à 64	197
II- Formation de la double liaison exocyclique : accès aux α -méthylène- γ -butyrolactones comportant une fonction ester.....	207
II-1- Ajout du groupement méthoxyméthyle	207
II-1-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 65 à 82	207
II-1-b- Tableau des rendements	207
II-1-c- Caractérisation des produits 65 à 82	208
II-2- Génération de la double liaison	218
II-2-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 83 à 99	218
II-2-b- Tableau des rendements	218
II-2-c- Caractérisation des produits 83 à 99	219
II-3- Formation du composé 23 via l'utilisation du dérivé di(benzyloxy)méthane	229
II-3-a- Synthèse et caractérisation du di(benzyloxy)méthane	229
II-3-b- Addition du dérivé halogéné sur les lactones 53a et 53b : accès aux composés 147 et 150	229
II-3-c- Accès aux produits 148 et 151 par hydrogénation catalytique des composés 147 et 150	231

II-3-d- Formation du composé 23 à partir du dérivé 151 de stéréochimie <i>cis</i>	232
III- Synthèse d' α -méthylène- γ -butyrolactones intégrant une fonction acide carboxylique.....	234
III-1- Mode opératoire pour la synthèse des composés 100 à 106	234
III-2- Tableau des rendements	234
III-3- Caractérisation des produits 100 à 106	235
IV- Synthèse des analogues hydroxyméthylés 115 à 118	239
IV-1- Obtention de la fonction acide carboxylique par hydrogénation des composés 76 , 78 , 80-81	239
IV-1-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 107 à 110	239
IV-1-b- Tableau des rendements	239
IV-1-c- Caractérisation des produits 107 à 110	240
IV-2- Réduction de la fonction acide carboxylique en alcool	242
IV-2-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 111 à 114	242
IV-2-b- Tableau des rendements	242
IV-2-c- Caractérisation des produits 111 à 114	243
IV-3- Génération de la double liaison	245
IV-3-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 115 à 118	245
IV-3-b- Tableau des rendements	245
IV-3-c- Caractérisation des produits 115 à 118	246
V- Synthèse d' α -méthylène- γ -butyrolactones comportant une fonction nitrile.....	248
V-1- Ajout du premier groupement, synthèse et caractérisation du composé 119	248
V-2- Ajout du second groupement, synthèse et caractérisation du composé 120	249
V-3- Cyclisation, synthèse et caractérisation du composé 121	250
V-4- Formation de la double liaison	251
V-4-a- Introduction du groupement méthoxyméthyle	251
V-4-b- Génération de la double liaison	252
VI- Synthèse d' α -méthylène- γ -butyrolactones comportant une fonction cétone.....	253
VI-1- Synthèse et caractérisation du 3-oxo-3-phénylpropionate de 2-chloroéthyle (124)	253
VI-2- Synthèse et caractérisation du 2-(3-oxo-3-phénylpropylidène)-1,3-dioxolane (125)	254
VI-3- Addition de Michael sur le composé 125 , obtention des produits 126 , 129-131	255
VI-3-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 126 , 129-131	255
VI-3-b- Tableau des rendements	255
VI-3-c- Caractérisation des produits 126 , 129-131	256
VI-4- Synthèse du composé 127	258
VI-5- Etape de cyclisation, synthèse des composés 128 , 132a et 132b	259
VI-5-a- Mode opératoire pour la synthèse des produits 128 , 132a et 132b	259
VI-5-b- Caractérisation des produits 128 , 132a et 132b	259
VI-6- Synthèse et caractérisation du composé 133	261
VI-7- Synthèse et caractérisation du composé 134	262
VI-8- Synthèse et caractérisation du composé 135	263
VII- Synthèse des bislactones.....	264
VII-1- Synthèse des produits 137 à 146	264
VII-1-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 137 à 146	264
VII-1-b- Tableau des rendements	264

VII-1-c- Caractérisation des produits 137 à 146	265
VII-2- Cas particulier de la bislactone comportant un groupement R ⁴ =H	272
VII-3- Addition de l'aldéhyde sur la lactone 53b de stéréochimie <i>cis</i>	273
Références bibliographiques.....	274
Données cristallographiques du composé 140	275
Données cristallographiques du composé 87	282
Données cristallographiques du composé 102	289
<hr/>	
Partie expérimentale relative à la troisième partie.....	295
<hr/>	
I- Synthèse des γ -butyrolactames.....	295
I-1- Utilisation de la benzylamine	295
I-1-a- Synthèse et caractérisation du composé 152	295
I-1-b- Synthèse et caractérisation du composé 153	296
I-1-c- Synthèse et caractérisation du composé 154	297
I-1-d- Synthèse et caractérisation du composé 155	298
I-2- Utilisation de l'acétate d'ammonium	299
I-2-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 156a,b à 161a,b	299
I-2-b- Tableau des rendements	300
I-2-c- Caractérisation des produits 156a,b à 161a,b	301
II- Protection de l'azote lactamique des composés 156a,b à 161a,b par un groupement <i>tert</i> -butyloxycarbone.....	307
II-1- Mode opératoire pour la synthèse des composés 162 à 173	307
II-2- Tableau des rendements	307
II-3- Caractérisation des produits 162 à 173	308
III- Addition du groupement méthoxyméthyle sur les composés 164 à 173	314
III-1- Mode opératoire pour la synthèse des composés 174 à 183	314
III-2- Tableau des rendements	314
III-3- Caractérisation des produits 174 à 183	315
IV- Synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactames substituées par une fonction acide carboxylique en position β	320
IV-1- Génération de la double liaison sur les composés 180 à 183	320
IV-1-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 185 à 188	320
IV-1-b- Tableau des rendements	320
IV-1-c- Caractérisation des produits 185 à 188	321
IV-2- Déprotection de l'azote lactamique	323
IV-2-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 190 à 193	323
IV-2-b- Tableau des rendements	323
IV-2-c- Caractérisation des produits 190 à 193	324
IV-3- Synthèse et caractérisation de l'acide carboxylique 194	326
V- Synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactames substituées par une fonction alcool en position β	327
V-1- Hydrogénation de la fonction ester de benzyle	327
V-1-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 195 à 200	327
V-1-b- Tableau des rendements	327

V-1-c- Caractérisation des produits <u>195</u> à <u>200</u>	328
V-2- Réduction de la fonction acide carboxylique	331
V-2-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés <u>201</u> à <u>206</u>	331
V-2-b- Tableau des rendements	331
V-2-c- Caractérisation des produits <u>201</u> à <u>206</u>	332
V-3- Génération de la double liaison	335
V-3-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés <u>206</u> à <u>208</u>	335
V-3-b- Tableau des rendements	335
V-3-c- Caractérisation des produits <u>206</u> à <u>208</u>	336
V-4- Déprotection de l'azote lactamique	338
IV-3-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés <u>209</u> à <u>212</u>	338
IV-3-b- Tableau des rendements	338
IV-3-c- Caractérisation des produits <u>209</u> à <u>212</u>	339
VI- Synthèse et caractérisation du composé <u>184</u>	341
VII- Synthèse et caractérisation du composé <u>189</u>	342
VIII- Réaction en vue de l'obtention des composés bicycliques mixtes.....	343
VIII-1- Synthèse des alcools <u>213a,b</u> à <u>214a,b</u>	343
VIII-1-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés <u>213a,b</u> à <u>214a,b</u>	343
VIII-1-b- Tableau des rendements	343
VIII-1-c- Caractérisation des produits <u>213a,b</u> à <u>214a,b</u>	344
VIII-2- Synthèse et caractérisation des acides <u>215a,b</u>	346
VIII-3- Synthèse et caractérisation du produit <u>216</u>	347
VIII-4- Synthèse et caractérisation des alcools <u>217a,b</u>	348

Abréviations

- A** ACC : acétyl-CoA carboxylase
 ACP : acyl carrier protein
 ADP : adénosine diphosphate
 AgRP : Agouti related protein
 AHL : aire hypothalamique latérale
 AMP : adénosine monophosphate
 AMP_c : adénosine monophosphate cyclique
 APF : aire périfornicale
 APTS : acide *paratoluène* sulfonique
 Ar : aryle
 ATP : adénosine triphosphate
- B** Bn : benzyle
 BOC : *tert*-butyloxycarbonyle
 brs : broad singulet (RMN)
 Bu : butyle
- C** CART : cocain-and-amphetamine-regulated transcript
 CCK : cholecystokinine
 CoA : coenzyme A
 CRH : corticotropin-releasing hormone
 CPT-1 : carnitine *O*-palmitoyltransférase-1
- D** d : doublet (RMN)
 DBU : 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène
 dd : doublet dédoublé (RMN)
 DMAP : 4-diméthylaminopyridine
 DMF : *N,N*-diméthylformamide
- E** EDCI : 1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide methiodide
- F** FAS : fatty acid synthase
- G** GF : groupement fonctionnel
 GP : groupement protecteur
- H** HMPA : hexaméthylphosphoramide
- I** IMC : indice de masse corporelle
 ID₅₀ : dose correspondant à une inhibition de croissance de 50%
- K** KHMDs : hexaméthylidisylilamidure de potassium
- L** LDA : diisopropylamidure de lithium
 LHMDs : hexaméthylidisylilamidure de lithium
- M** m : multiplet (RMN)
 MCH : melanocortin concentrating hormone
 m-CPBA : acide *méta*-chloroperbenzoïque
 α-MSH : α-melanocyte-stimulating hormone
 MMPP : monoperoxyphthalate de magnésium hexahydraté
- N** NADP : nicotinamide adenine dinucléotide phosphate
 NOE : Nuclear Overhauser Effect
 NPV : noyau paraventriculaire
 NPY : neuropeptide Y
- O** OXY : ocytocine
- P** P_i : phosphate inorganique
 PKA : protéine kinase AMP_c dépendante

PMB : *para*-méthoxybenzyle
POMC : Pro-opiomelanocortine
PPTS : sel de sodium de l'acide 3-[5-(sulfophenyl)-2-pyridyl]-1,2,4-triazin-5-ylbenzenesulfonique
PP2A : protéine phosphatase-2A
ppm : partie par million
PYY : peptide YY

Q
R
S
T

q : quadruplet (RMN)
RMN : résonance magnétique nucléaire
s : singulet (RMN)
t : triplet (RMN)
TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle
Tf : trifluorométhanesulfonate
TFA : acide trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
TRH : tyrotropin-releasing hormone
Ts : tosyle

INTRODUCTION

L'obésité et la surcharge pondérale sont aujourd'hui un véritable enjeu de santé publique. L'ObEpi⁽¹⁾, une enquête portant sur les problèmes d'obésité et de surpoids, est réalisée tous les trois ans depuis 1997 sur un échantillon représentatif de la population adulte française (25770 personnes âgées de 15 ans et plus). En 6 ans, il a été constaté que :

- ❖ La taille moyenne de la population a augmenté de 0,2 cm et le poids de 1,7 kg.
- ❖ 41,6% de la population est en surpoids (30,3%) ou obèse (11,3%), soit 19,84 millions de personnes.
- ❖ L'obésité et le surpoids progressent dans toutes les tranches d'âge, en particulier après 65 ans.
- ❖ Entre 15 et 45 ans, l'obésité est plus fréquente chez les femmes. De 45 à 65 ans, la prévalence (nombre de cas pour 100 habitants à un instant donné) d'obésité des hommes est supérieure à celle des femmes et après 65 ans, les prévalences sont pratiquement égales (15,3% pour les hommes et 15,5% pour les femmes).
- ❖ La prévalence du surpoids des hommes est supérieure à celle des femmes quelle que soit la tranche d'âge observée.
- ❖ L'obésité progresse régulièrement et sans distinction pour les différentes catégories professionnelles : les artisans commerçants, les agriculteurs et les ouvriers occupent les trois premières places du classement.
- ❖ Les trois études ont globalement montré une relation inverse entre le niveau d'instruction de l'individu et la prévalence de l'obésité.

L'obésité est définie comme une accumulation excessive ou anormale de graisse au niveau du tissu adipeux liée à une balance énergétique positive : l'individu ingurgite plus de calories qu'il n'en dépense. L'état de surcharge pondérale ou d'obésité chez l'adulte peut être défini par le calcul de l'IMC (Indice de Masse Corporelle) :

$$\text{IMC (en kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{poids corporel (kg)}}{\text{taille au carré (m}^2\text{)}}$$

La surcharge pondérale est caractérisée par un indice supérieur à 25 (à risque). Entre 25 et 30, on parle de préobésité. Si l'indice est supérieur ou égal à 30 (haut risque), l'individu est considéré comme obèse. Au-delà de 40 kg/m², on parle d'obésité morbide : il s'agit du seuil à partir duquel on risque de voir apparaître une morbidité due à différents types de

complications. Les différentes classes en fonction de la valeur de l'IMC sont répertoriées dans le tableau 1.

IMC (kg/m ²)			
<18,5	18,5-25	25-30	>30
malnutrition	Poids idéal	embonpoint	Obésité

Tableau 1

Un autre système, prenant en compte la répartition de la graisse, permet de diviser les individus en deux catégories par la mesure du tour de taille :

- ❖ Les personnes avec une distribution androïde de la graisse (ou "pommes") ont plus de tissu adipeux au niveau de l'abdomen, de l'estomac et de la poitrine ce qui les expose à un plus grand risque de maladie.
- ❖ Les personnes avec une distribution gynoïde de la graisse (les "poires") ont un tissu adipeux généralisé sur les hanches, les cuisses et les fesses.

Les valeurs de la circonférence du tour de taille permettant d'identifier les personnes corpulentes à risque de pathologies liées à l'obésité sont de 80-88 cm chez la femme et 94-102 cm chez l'homme.

L'obésité est un facteur de risque majeur associé aux maladies suivantes :

- ❖ Le diabète de type 2 (non insulino-dépendant) : il s'agit d'une maladie sérieuse ayant les liens les plus étroits avec la surcharge pondérale et l'obésité. Le risque de contracter un diabète de type 2 s'élève avec l'IMC et ce, bien avant les valeurs d'IMC correspondant à l'obésité.
- ❖ Les maladies cardiovasculaires (maladies coronariennes, infarctus et maladies vasculaires périphériques) : l'obésité prédispose l'individu à plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires notamment l'hypertension ou encore un taux de cholestérol sanguin élevé.
- ❖ Les maladies respiratoires comme l'apnée du sommeil
- ❖ L'ostéo-arthrite (maladies dégénératives des articulations comme le genou par exemple)

- ❖ Certains cancers : cancers hormono-dépendants et gastro-intestinaux comme les cancers du sein, de l'endomètre, des voies biliaires ou du côlon par exemple. Le risque de cancer du côlon est ainsi trois fois supérieur chez l'homme et la femme obèse.
- ❖ Les problèmes psychologiques et l'altération de la qualité de vie.

Les causes de l'obésité sont multifactorielles : hérédité, hormone, facteurs environnementaux, stress, facteurs comportementaux, vieillissement, grossesses,... Les régimes riches en graisses et d'apport calorique élevé ainsi qu'une activité physique faible sont toutefois les deux principales causes de l'augmentation de l'obésité dans le monde. Le traitement de première intention de l'obésité consiste donc en un régime associé à une activité physique. Actuellement, il existe toutefois deux traitements médicamenteux sur le marché :

- ❖ La Sibutramine (Sibutral[®]) (figure 1) est un inhibiteur de recapture des monoamines (sérotonine et noradrénaline) ce qui renforce le sentiment de satiété et diminue le désir de s'alimenter. Outre son action anorexigène, elle augmente la thermogénèse et le catabolisme des acides gras. Elle n'est en général prescrite qu'aux patients dont l'IMC est au moins égal à 30 et présentant un facteur de risque supplémentaire tel qu'un diabète de type 2 ou une dyslipidémie.
- ❖ L'Orlistat (Xénical[®]) (figure 1) agit au niveau intestinal en inhibant partiellement l'action des lipases qui sont responsables de la dénaturation des graisses, dénaturation nécessaire à leur absorption par le tube digestif. La perte de poids due au Xénical est modeste (3,5 kg en moyenne).

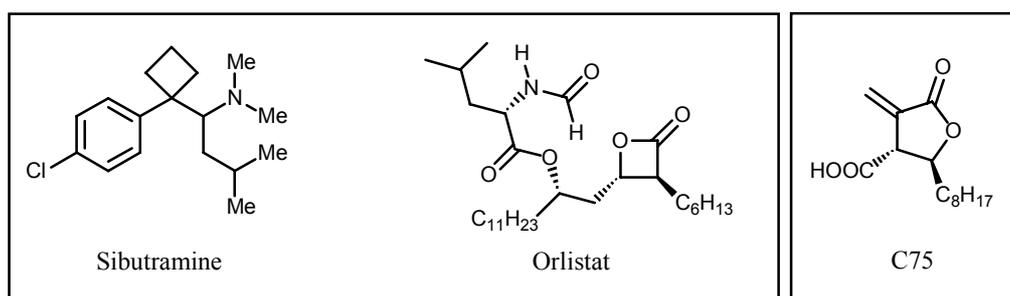


Figure 1

Récemment, des chercheurs⁽²⁾ ont découvert un nouveau composé, le C75 qui, chez les souris, exerce une action remarquable sur la perte de poids ainsi que sur la consommation alimentaire. Le C75 agit principalement sur la Fatty Acid Synthase responsable de la synthèse des acides gras en vue de leur stockage ou de leur utilisation comme source d'énergie.

polypeptide possédant 7 activités catalytiques différentes ainsi qu'un site pour la 4-phosphopantéthéine (figure 2) groupement prosthétique de l'ACP (Acyl Carrier Protein) qui agit comme un coenzyme en liant et transportant les substrats et intermédiaires acylés sous forme de thioesters.

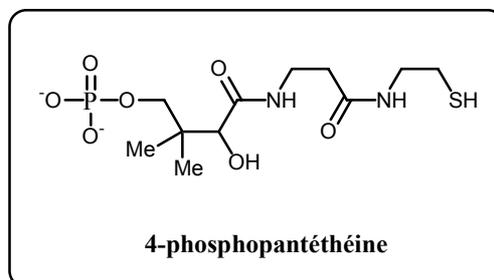


Figure 2

Selon les différentes espèces, on peut distinguer deux principaux types de FAS : les vertébrés et les levures possèdent une FAS de type I pour laquelle les activités enzymatiques sont regroupées, respectivement, sur une ou deux chaînes polypeptidiques. L'ACP est une partie intégrante de ce complexe. Les bactéries et les plantes possèdent une FAS de type II : les réactions sont catalysées par des enzymes monofonctionnelles distinctes. Les mycobactéries sont les seules à posséder les deux types de FAS.

Situé dans le cytosol, ce système extramitochondrial assure la synthèse de palmitate principalement, à partir de malonyl-CoA, d'acétyl-CoA et de NADPH selon l'équation du schéma 2 :

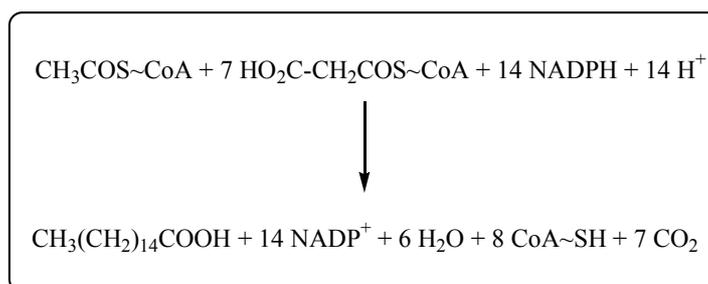


Schéma 2

La réaction catalysée par la FAS permet donc l'élongation de la chaîne d'un groupement acétyle par addition successive de 7 fragments bicarbonés provenant d'un résidu malonyle. Chaque fragment est additionné lors d'un cycle : la synthèse de palmitate nécessite donc la réalisation de 7 cycles (schéma 3).

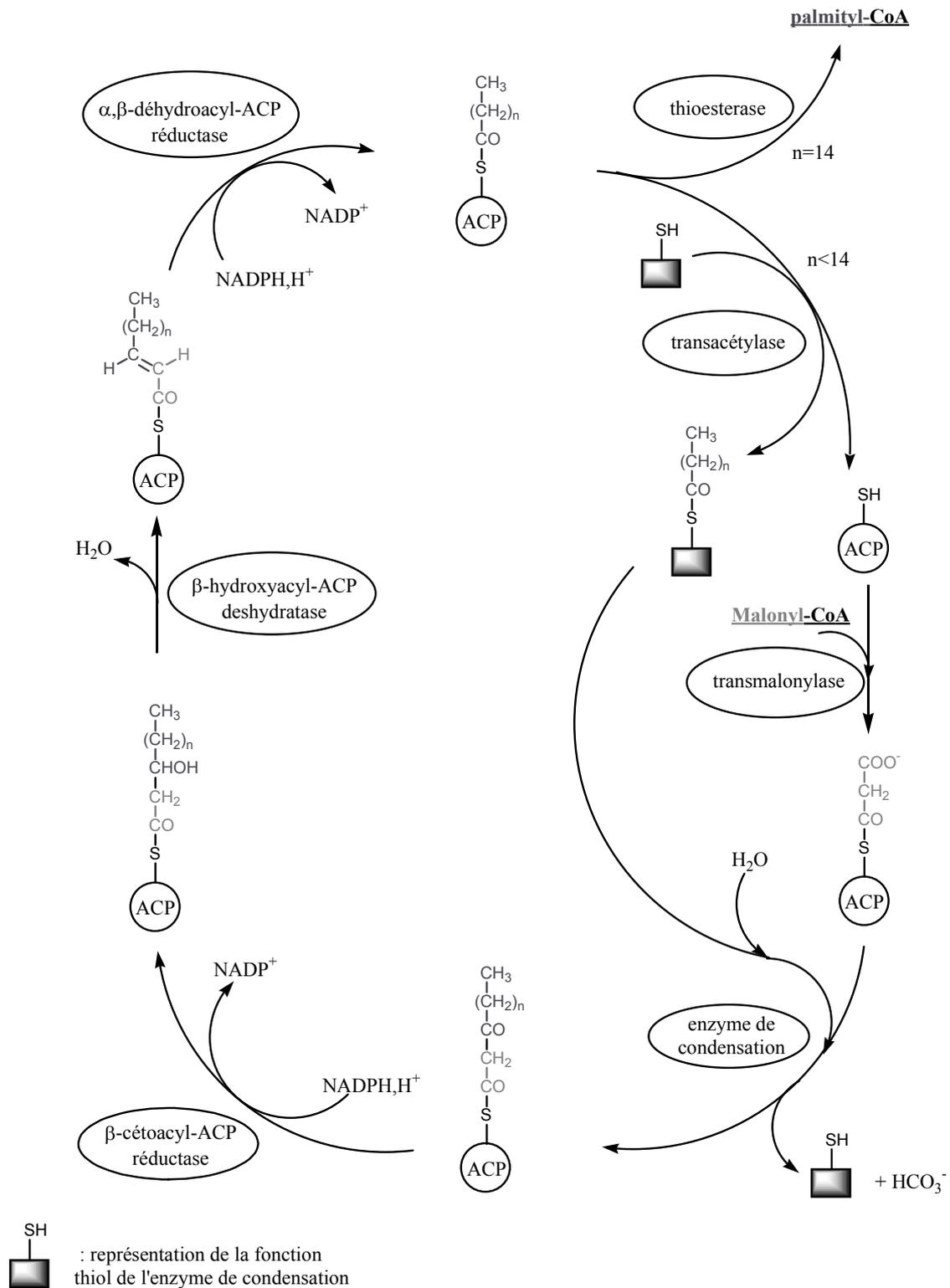


Schéma 3

Le NADPH nécessaire à la synthèse des acides gras provient essentiellement de la voie des pentoses phosphates. Les réactions catalysées par l'isocitrate déshydrogénase et la réaction catalysée par l'enzyme NADP malate déshydrogénase qui transforme le malate en pyruvate sont deux autres sources de NADPH.

La Fatty Acid Synthase ne fonctionne que sous la forme d'un dimère formé de deux monomères polypeptidiques identiques. Chaque monomère possède les sept activités enzymatiques mais l'unité fonctionnelle est formée d'un demi monomère réagissant avec la moitié complémentaire de l'autre monomère, permettant ainsi la synthèse simultanée de deux chaînes acylées (schéma 4).

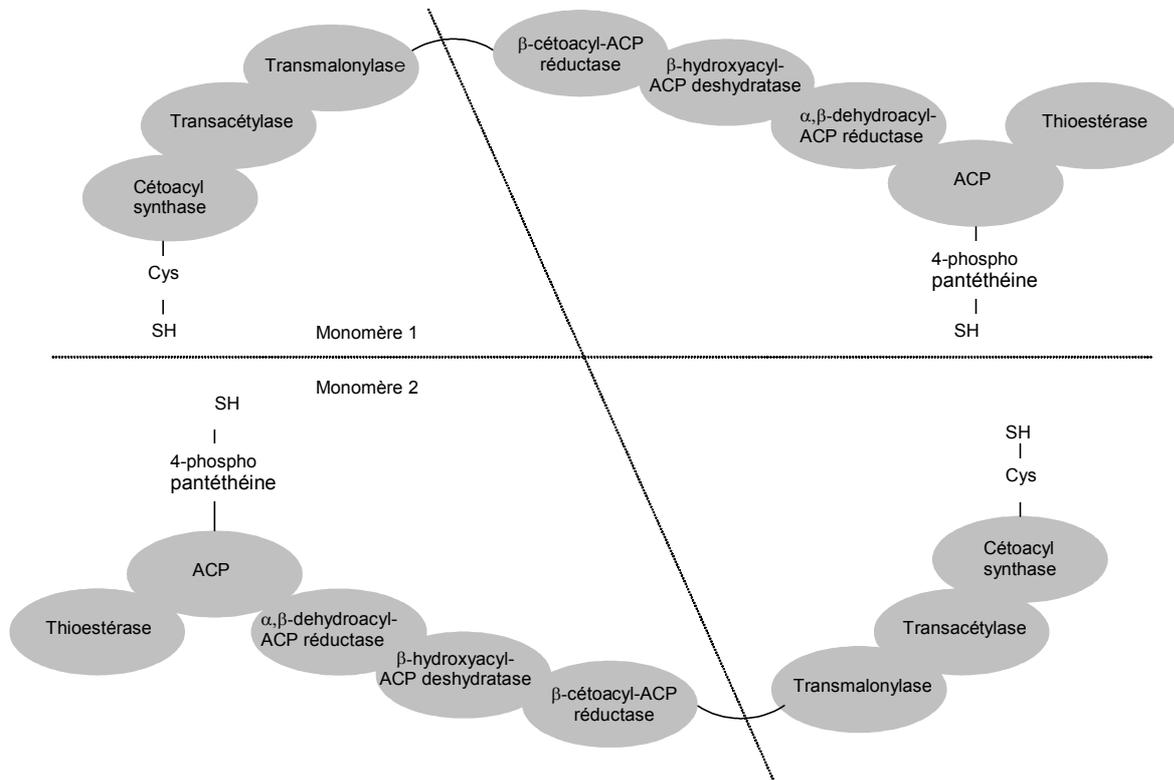


Schéma 4

La production de malonyl-CoA est l'étape initiale : c'est elle qui contrôle la synthèse des acides gras. Le malonyl-CoA est obtenu par carboxylation de l'acétyl-CoA en présence d'ATP et d'acétyl-CoA carboxylase (ACC), enzyme qui nécessite la biotine (figure 3) comme cofacteur.

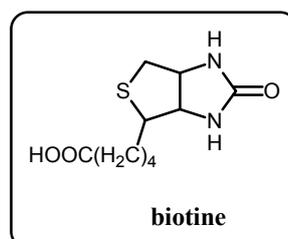


Figure 3

La réaction décrite par le schéma 5 s'effectue en deux étapes :

- Carboxylation de la biotine en présence d'ATP
- Transfert du groupement carboxyle à l'acétyl-CoA

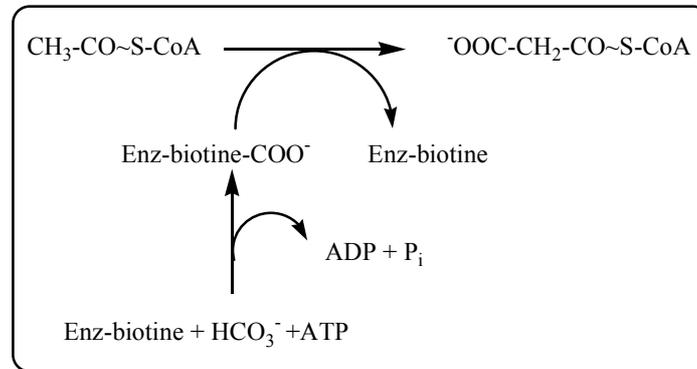


Schéma 5

Le processus est ensuite initié par le transfert du groupement acétyle d'un acétyl-CoA tout d'abord vers le thiol d'un résidu sérine du domaine de l'acétyl transférase puis vers la fonction thiol de l'enzyme de condensation (schéma 6). Cette initiation n'a lieu qu'une seule fois :

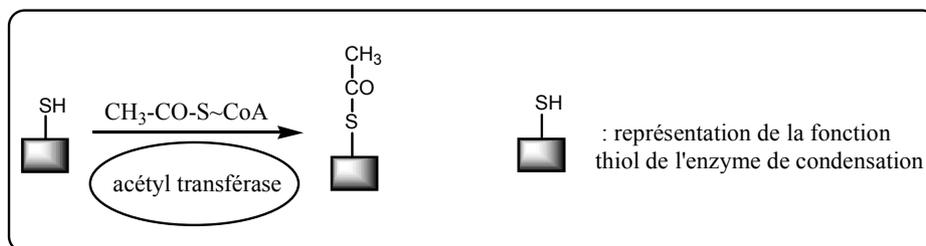


Schéma 6

La réaction de condensation (schéma 7) entre les deux substrats se déroule en trois étapes⁽⁵⁾ (cycles 2 à 7), en présence de l'enzyme de condensation (ou β -cétol synthase). Pour le premier cycle, le thiol de l'ACP étant libre, la réaction de condensation commence à l'étape 2 :

- transfert du résidu acyle de la forme thioester de l'ACP au résidu cystéine du site actif de l'enzyme de condensation,
- la fonction thiol de l'ACP est libérée ce qui permet la fixation d'un résidu malonyl. La décarboxylation de ce résidu forme un carbanion réactif,
- le carbanion vient ensuite attaquer la fonction carbonyle du résidu acyle.

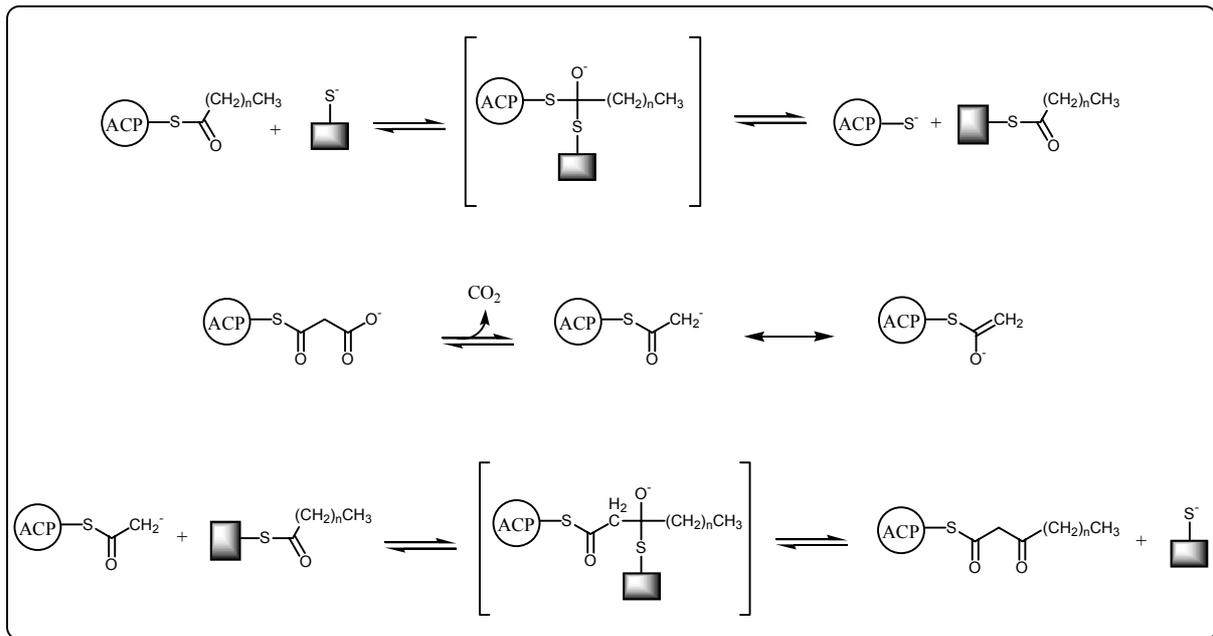


Schéma 7

La β -cétol-ACP réductase catalyse ensuite la réduction par le NADPH, H^+ , de la fonction cétone de façon à former un β -hydroxyacyl-ACP. Le groupement β -hydroxyacyle est déshydraté par action d'une lyase qui élimine spécifiquement une molécule d'eau entre les carbones α et β du radical formant ainsi un α,β -*trans*-déhydroacyl-ACP. La double liaison est à son tour réduite en présence de NADPH, H^+ , réduction catalysée par l' α,β -*trans*-déhydroacyl-ACP réductase.

A ce stade, le thiol central porte un radical acyle dont la chaîne comporte deux carbones de plus par rapport au début du cycle. La transacétylase peut alors transférer ce radical acyle vers le thiol du résidu cystéine de l'enzyme de condensation, libérant ainsi le thiol de l'ACP qui peut alors fixer un nouveau groupement malonyle.

Au bout de 7 cycles, la chaîne carbonée comporte 16 carbones; le radical palmityle formé est ensuite libéré de la fonction thiol de l'ACP par action d'une thioestérase. Il peut alors être transféré sur un coenzyme A libre afin de pouvoir entrer dans une voie métabolique (schéma 8).

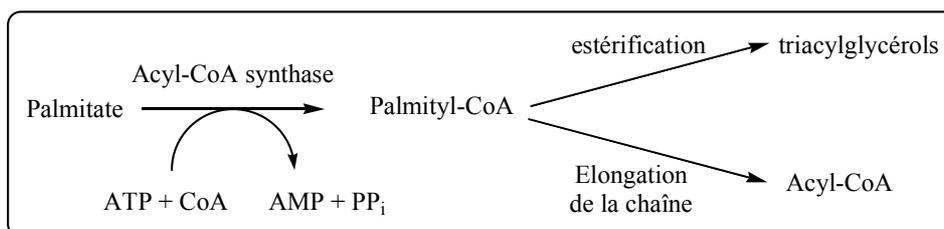


Schéma 8

Régulation de la synthèse des acides gras⁽⁴⁾

Le taux de la lipogenèse est principalement contrôlé par l'état nutritionnel de l'organisme : le taux de lipogenèse sera élevé dans le cas d'un organisme bien nourri dont le régime alimentaire comporte une grande part de glucides. Ce taux sera faible dans le cas d'apport calorifique faible, lors de régime contenant une part importante de lipides, ou encore dans le cas d'une insuffisance en insuline (diabète sucré).

L'étape limitante qui contrôle la vitesse de la biosynthèse des acides gras est l'étape de carboxylation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA par l'acétyl-CoA carboxylase (ACC). Le citrate est activateur allostérique de cette enzyme tandis que les acyl-CoA en sont des inhibiteurs.

Régulation de l'appétit^(6,7,8,9)

Il existe deux systèmes de régulation de l'appétit :

- un système à court terme qui contrôle la quantité et la fréquence des prises alimentaires sur une journée et dont les composants sont la ghreline, la cholecystokinine et le PYY (peptide YY).
- un système à long terme qui contrôle le maintien du poids corporel sur des périodes de plusieurs mois ou de plusieurs années impliquant la leptine ainsi que l'insuline.

Les différents composants de ces deux systèmes agissent au niveau des deux principaux types de neurones du noyau arqué situé au niveau de l'hypothalamus. Ces deux types de neurones ont des effets opposés et sont responsables de l'état de satiété :

- les neurones produisant le NPY (neuropeptide Y) et l'AgRP (Agouti Related Protein) qui, lorsqu'ils sont activés, entraînent une stimulation de l'appétit et une réduction du métabolisme
- les neurones produisant POMC (pro-opiomelanocortine) et CART (Cocaine-and-amphetamine-regulated transcript) qui, lorsqu'ils sont activés, entraînent une libération de l' α -MSH (α -Melanocyte-stimulating hormone) qui inhibe la consommation alimentaire.

Ces différents neurones situés au niveau du noyau arqué sont activés par les substances produites au niveau périphérique. Le système de régulation à court terme fait intervenir :

- la ghrelina qui est un peptide produit au niveau de l'estomac et de l'intestin : il stimule la consommation de nourriture et l'augmentation du poids corporel via une stimulation des neurones du NPY et de l'AgRP.
- la cholecystokinine qui est un peptide libéré au niveau de l'intestin indiquant un état de satiété
- le PYY qui est un suppresseur d'appétit agit en inhibant les neurones NPY/AgRP

La régulation du poids à long terme est contrôlée par la leptine et, dans une moindre mesure, par l'insuline. Ces deux hormones exprimées en quantité proportionnelle au nombre et à la taille des adipocytes ont la même action au niveau du noyau arqué. Un niveau élevé en leptine ou en insuline va conduire à une diminution de l'expression des substances orexigènes (NPY et AgRP) et à une augmentation de l'expression des substances anorexigènes (POMC et CART). Le noyau paraventriculaire (NPV) et les aires hypothalamique latérale (AHL) et périfornicale (APF) sont fournis en axones des neurones NPY/AgRP et POMC/CART. Les neurones présents au niveau de l'AHL et de l'APF expriment des substances orexigènes (orexines et melanocortin concentrating hormone (MCH)). Ils sont inhibés par l' α -MSH issue de POMC et par CART et activés par le NPY. Au contraire, les neurones présents au niveau du NPV expriment des substances anorexigènes (ocytocine (OXY), corticotropin-releasing hormone (CRH), tyrotropin-releasing hormone (TRH)) et sont inhibés par le NPY et activés par l' α -MSH et par CART (schéma 9).

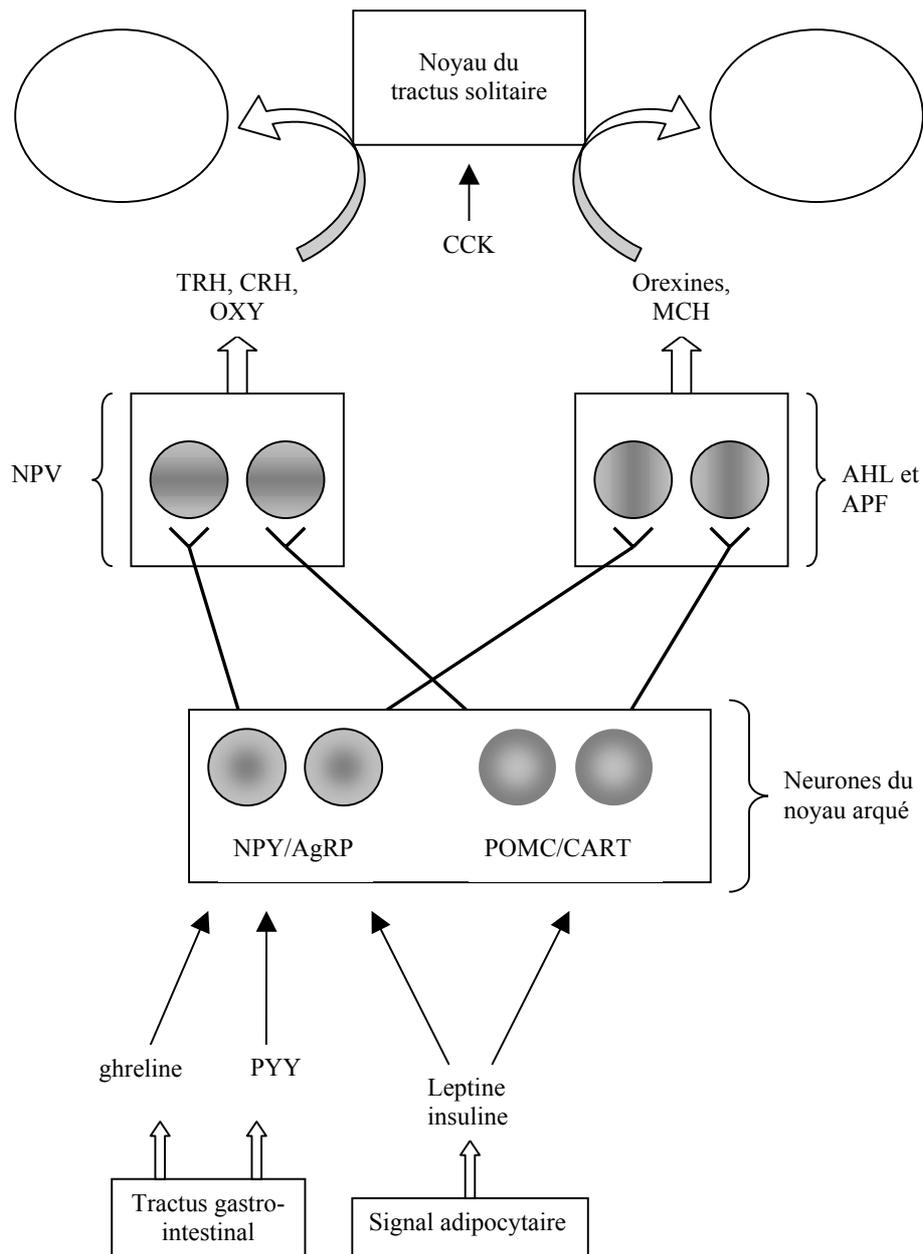


Schéma 9

II- Inhibiteurs de FAS

II-1- Céruléline et analogues synthétiques

La céruléline ([2*R*,3*S*]-2,3-époxy-4-oxo-7,10-*trans,trans*-dodécadiénamide) est une myco-toxine produite par *Cephalosporium caerulens*, *Acryocylindrium oryzae* et *Helicoceras oryzae*. Dans un environnement protique comme le milieu cellulaire, la céruléline existe sous forme ouverte, ou cyclisée sous forme d'hydroxylactame (schéma 10).

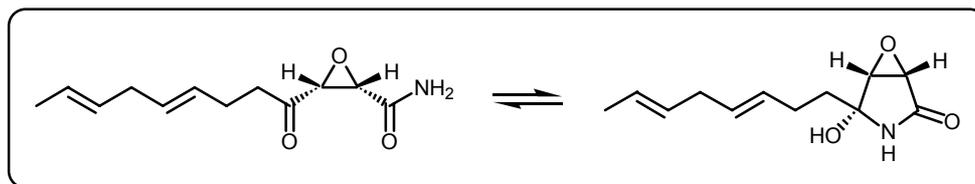


Schéma 10

La cérolénine, utilisée au départ comme antibiotique ou antibactérien, est un inhibiteur suicide non sélectif de la FAS : elle est reliée de façon covalente par son carbone C2 à la cystéine du site actif de l'enzyme de condensation (schéma 11) entraînant ainsi son inactivation. La structure du complexe entre la cérolénine et l'enzyme de condensation mime l'intermédiaire formé lors de la réaction de l'enzyme de condensation avec le radical acyl-ACP.⁽¹⁰⁾

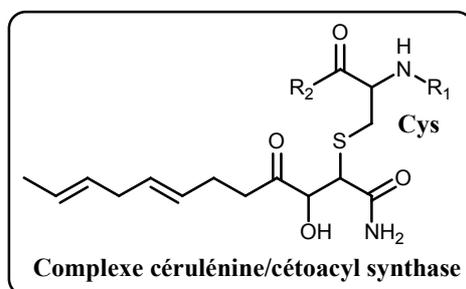


Schéma 11

Une trentaine d'analogues de la cérolénine synthétisés par l'équipe de D. Smith⁽¹¹⁾ ont fait l'objet d'une étude de relations structure-activité. Les principales caractéristiques structurales testées concernaient la nature de la chaîne R' (aliphatique ou aromatique), la longueur de la chaîne R' (de C₈H₁₇ à C₁₇H₃₅), la présence d'une fonction alcool à la place de la cétone et la substitution de l'azote de la fonction amide (chaîne R) (figure 4).

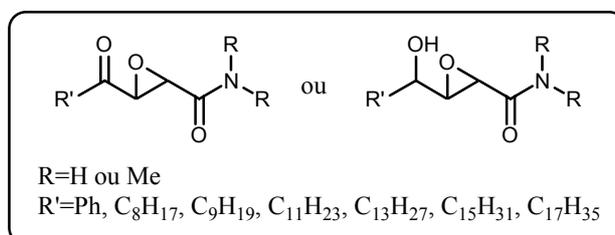
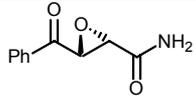
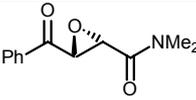
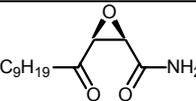
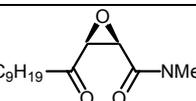
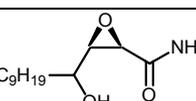
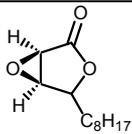


Figure 4

Une partie des résultats obtenus par cette équipe est reportée dans le tableau 2 :

N°	structure	% d'inhibition de la FAS*
	cérulénine	96±3
2		85±1
2a		3±2
7b		92±6
9b		2±1
6b		5±2
5a		75±13

* par 150 µM de composé

Tableau 2

La cérulénine et le composé **2** inhibent l'activité de la FAS des cellules tumorales. Les composés **2a**, **9b** et **6b**, qui ne peuvent exister sous forme cyclisée (hydroxylactame) sont inactifs contrairement aux composés **2** et **7b**. Le composé **5a** peut être considéré comme un mime de la structure de la cérulénine sous forme cyclisée. Une augmentation de la longueur de la chaîne latérale entraîne une diminution de l'activité du composé (tableau 3).

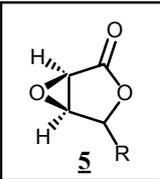
	R	% d'inhibition
	-C ₈ H ₁₇	75±13
	-C ₉ H ₁₉	40±8
	-C ₁₁ H ₂₃	4±2
	-C ₁₃ H ₂₇	0±0
	-C ₁₅ H ₃₁	0±0
	-C ₁₇ H ₃₅	0±0

Tableau 3

Les auteurs ont aussi mis en évidence une action inhibitrice de la céruléine et de ses analogues synthétiques sur la prolifération des cellules T24 (carcinome de vessie) et sur la palmitoylation de la protéine p21.

La céruléine et ses analogues synthétiques possèdent toutefois une fonction époxyde réactive qui limite leur utilisation comme agent thérapeutique. A l'université Johns Hopkins de Baltimore⁽²⁾, une équipe a basé ses recherches sur le mécanisme en trois étapes de l'enzyme de condensation ainsi que sur des études de modélisation moléculaire. De ces recherches, ils ont fait ressortir une famille de composés : les α -méthylène- γ -butyrolactones dont la structure de base est représentée sur la figure 5 et dont les principaux représentants sont la méthylénolactocine ($R=C_5H_{11}$) et l'acide protolichesterinique ($R=C_{13}H_{27}$).

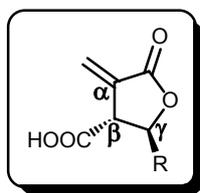


Figure 5

II-2- les α -méthylène- γ -butyrolactones

◆ Propriétés générales

Le motif α -méthylène- γ -butyrolactone (dihydro-3-méthylène-2(3H)furanone) est présent dans de nombreux produits naturels possédant une large gamme d'activités biologiques. Ces activités biologiques sont principalement associées à la double liaison conjuguée qui agit comme un agent alkylant dans des réactions de type Michael avec des nucléophiles cellulaires biologiques ou des enzymes comportant des groupements thiols^(12a-d, 14). Les lactones comme la méthylénolactocine, l'acide protolichesterinique ou encore la vernolepine (figure 6) sont des composés particulièrement **cytotoxiques**.

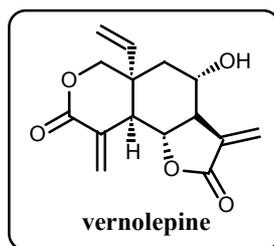


Figure 6

Cette classe de composés est également connue pour ses propriétés **antibactériennes** : l'acide protolichesterinique, par exemple, est un inhibiteur de croissance des bactéries Gram +. L'activité antibactérienne est principalement due aux effets du composé sur la tension de surface : sa longue chaîne aliphatique associée à sa fonction acide carboxylique permet de le classer dans la catégorie des détergents anioniques. La double liaison n'a dans ce cas que peu d'influence. L'acide lichesterinique, lactone α,β insaturée isomère de l'acide protolichesterinique, présente le même type d'activité antibactérienne^(13, 14).

D'autres, comme l'heliangine représentée sur la figure 7 possèdent des propriétés **phytotoxiques** et bloquent la croissance des plantes en se liant au groupement thiol du récepteur de l'hormone de croissance⁽¹⁴⁾.

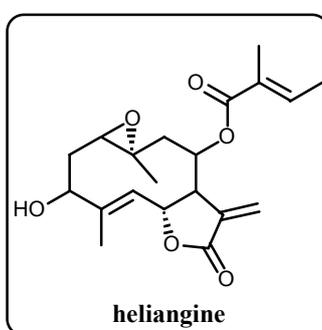


Figure 7

Les α -méthylène- γ -butyrolactones sont aussi responsables, pour certaines, d'**allergies de contact**. D'autres, comme la tulipaline A, la plus simple des α -méthylène- γ -butyrolactones, et la tulipaline B représentées sur la figure 8 présentent des activités **antifongiques**⁽¹⁴⁾.

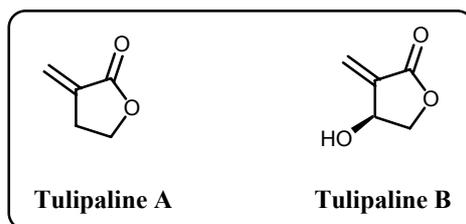


Figure 8

L'équipe de Kuhajda a donc préparé une série de dérivés substitués en β par une fonction acide carboxylique (figure 5) en faisant varier la chaîne latérale, R étant une chaîne alkyle insaturée, une chaîne alkyle saturée ou une chaîne comportant des unités aryles. Parmi les nombreux produits que les auteurs ont testés, le C75 ou acide *trans* 2-*n*-octyl-4-méthylène-5-oxo-tetrahydrofuran-3-carboxylique (figure 9) semble particulièrement intéressant⁽¹⁵⁾. Il possède une chaîne latérale saturée comportant le même nombre d'atomes de carbone que celle de la céruléine et bloque la FAS avec le même potentiel que la céruléine.

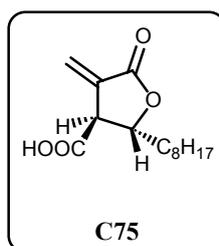


Figure 9

◆ **Le C75 : action sur le poids, le comportement alimentaire et action sur les cellules cancéreuses**

Action du C75 sur la perte de poids et la consommation de nourriture

Ce composé synthétique C75 a fait l'objet de plusieurs séries de tests sur les souris. Lors d'un traitement par le C75, une importante perte de poids est observée. Cette perte de poids :

- % se produit de façon dose dépendante
- % persiste pendant une durée qui augmente avec la dose.

Dans tous les cas, les souris testées retrouvent leur poids initial après dissipation des effets du composé.

La perte de poids consécutive à l'injection de C75 est principalement due à une réduction de la consommation de plus de 90% sur les premières 24 heures⁽¹⁵⁾.

Afin de déterminer le mode d'action du C75, les différents niveaux d'ARN messager (ARN_m) des neuropeptides impliqués dans le comportement alimentaire ont été mesurés. Dans le cas d'une période de jeûne, les niveaux des ARN_m des neuropeptides orexigènes (NPY et AgRP) augmentent tandis que ceux des peptides anorexigènes (POMC et CART) diminuent (faiblement dans le cas des souris *Ob/Ob*, de façon plus importante chez les souris maigres). Les traitements sur des souris ont montré que les effets induits par un jeûne sur les neuropeptides sont bloqués lors de l'utilisation de C75 : les niveaux d'ARN_m des neuropeptides sont alors semblables à ceux observés chez les souris nourries à volonté ce qui explique la forte diminution de la consommation de nourriture. Toutefois, selon la durée du traitement, les résultats diffèrent^(16,17,18) :

- % à court terme, les niveaux d'ARN_m des neuropeptides AgRP et NPY, par rapport à l'état de jeûne, sont diminués à la fois chez les souris maigres et chez les souris *Ob/Ob*. En revanche, les niveaux d'ARN_m des neuropeptides POMC et CART, par rapport à l'état de jeûne, ne sont augmentés que chez les souris maigres
- % à long terme, une résistance au C75 apparaît (au bout de deux jours) chez les souris maigres conduisant à des effets inversés ou inexistantes tandis que chez les souris *Ob/Ob*, le C75 empêche les effets induits par le jeûne à la fois sur les niveaux d'ARN_m des peptides orexigènes et anorexigènes

Comme nous l'avons vu précédemment, le malonyl-CoA, substrat de la FAS est synthétisé par l'ACC. Le C75, lorsqu'il inhibe la FAS, conduit à l'augmentation des niveaux de malonyl-CoA. L'utilisation d'un inhibiteur de l'ACC conduit par contre à une diminution de ces niveaux. Lorsque cet inhibiteur est utilisé en même temps que le C75, les effets du C75 sur la prise alimentaire sont annulés. Ces résultats associés à des mesures des taux de malonyl-CoA au niveau des neurones hypothalamiques lors d'un traitement au C75 tendent à montrer que le C75 agit sur les taux des ARN_m des neuropeptides via le malonyl-CoA^(15,19).

Cependant, la réduction de la prise alimentaire n'explique pas, à elle seule, le fait que la perte de poids dans le cas des souris traitées au C75, soit de 45% supérieure à celle des souris non traitées mais ayant ingéré la même quantité de nourriture que les souris traitées (état de jeûne). Des études calorimétriques ont ainsi montré que les souris traitées au C75 présentent une augmentation, par rapport aux souris non traitées, de la dépense énergétique. Les auteurs

ont montré que cette dépense énergétique provient de l'oxydation des acides gras. Or, cette oxydation des acides gras est gérée par le niveau de malonyl-CoA. Des taux élevés de malonyl-CoA (générés lors de la synthèse des acides gras ou lors de l'inhibition de la FAS) inhibent la carnitine *O*-palmitoyltransférase-1 (CPT-1) qui est responsable du passage des acides gras dans la mitochondrie, lieu de leur oxydation. Ainsi, l'utilisation de C75 devrait conduire à l'inhibition de la CPT-1 et non à une augmentation de l'oxydation. Ces résultats, associés au fait que l'utilisation d'un inhibiteur de la CPT-1 renverse les effets du C75, montrent que la différence de perte de poids constatée est due à une activation de la CPT-1 par le C75⁽²⁰⁾.

Le principe de la balance énergétique est le suivant :

$$\text{Modification des réserves} = \text{apports d'énergie} - \text{dépenses d'énergie}$$

Le C75 agit donc sur les deux facteurs de l'équation :

- En diminuant les apports énergétiques par son action au niveau central sur les neuropeptides hypothalamiques
- En augmentant la dépense d'énergie par son action sur la CPT-1.

Action du C75 au niveau des cellules cancéreuses

En dehors de ces propriétés sur le métabolisme, le C75 possède également, en tant qu'inhibiteur de FAS, des propriétés antitumorales. Comme nous l'avons vu précédemment, la FAS est responsable du stockage, sous forme de triglycérides, de l'énergie excédentaire apportée par les glucides. La FAS est aussi impliquée dans la synthèse des acides gras à chaîne moyenne (10 à 14 carbones) présents dans le lait humain et elle est exprimée au niveau de l'endomètre bien que sa fonction y reste encore inconnue. Dans ces deux cas, l'expression de la FAS est régulée par les hormones (œstrogène et progestérone).

Après de nombreuses études, il est apparu que la FAS était présente à des niveaux élevés dans de nombreux cancers comme les cancers du sein, de la prostate, du côlon, des ovaires, de l'endomètre ou de la thyroïde donnant ainsi la capacité aux cellules cancéreuses de synthétiser leur propre approvisionnement en acides gras nécessaires à la formation des membranes. Les acides gras produits dans les cellules cancéreuses humaines sont incorporés de façon prédominante sous forme de phospholipides et non stockés sous forme de triglycérides de

réserve. L'expression de la FAS est, dans ce cas, indépendante des niveaux d'acides gras circulants et de la régulation hormonale, contrairement à son expression dans les tissus sains. La différence des niveaux d'expression entre les tissus sains et les tissus cancéreux fait de la FAS une cible thérapeutique intéressante pour le développement de thérapies contre le cancer⁽²¹⁾.

Plusieurs α -méthylène- γ -butyrolactones ont été testées *in vitro* afin de mesurer leur action sur l'inhibition de la croissance des cellules SKBR3 (lignée de cellules de cancer du sein) et sur les fibroblastes d'une peau normale⁽²²⁾. Les résultats obtenus pour ces différentes lactones ainsi que pour la céruléine sont regroupés dans le tableau 4 :

Composé	Chaîne alkyle	Cellules SKBR3 ID ₅₀ (µg/ml)	Fibroblastes ID ₅₀ (µg/ml)
Céruléine	-C ₈ H ₁₃ (diène1,4 trans)	3,3±0,2	7,2±3,1
C83	-C ₁₃ H ₂₇	3,9±0,1	10,6±0,3
C81	-C ₁₁ H ₂₃	4,8±0,2	29,0±5,0
C77	-C ₉ H ₁₉	5,2±0,3	12,8±1,2
C75*	-C ₈ H ₁₇	5,0±0,1	21,6±1,4
C49	-C ₇ H ₁₅	4,8±0,5	21,7±0,5
C73	-C ₆ H ₁₃	8,4±0,2	12,4±0,8
C271	-C ₈ H ₁₃ (diène1,4 trans)	26,3±2,4	Pas de toxicité identifiée
DMSO		Pas de toxicité identifiée	Pas de toxicité identifiée

*mélange racémique des isomères cis et trans

Tableau 4

Les chaînes alkyles comportant 7 et 8 carbones donnent les meilleures inhibitions de croissance sélectives. Lorsque le C75 est testé sous sa seule forme *trans*, les résultats obtenus vis-à-vis de l'inhibition de la croissance des cellules SKBR3 sont comparables à ceux obtenus avec la céruléine (ID₅₀=3,2±0,2). L'ajout de doubles liaisons sur la chaîne alkyle du C75 (C271) de façon à mimer la chaîne alkyle de la céruléine provoque par contre une baisse d'activité vis-à-vis de l'inhibition de la croissance par rapport au C75.

Le C273, produit résultant de la réduction de l'insaturation exocyclique du C75, est incapable d'inhiber la synthèse des acides gras, l'insaturation étant nécessaire à l'inactivation de la FAS.

De plus, ce composé est non toxique vis-à-vis des cellules MCF-7 (lignée de cellules de cancer du sein). Cela montre que les propriétés cytotoxiques du C75 proviennent bien de l'inhibition de la FAS⁽²³⁾.

L'exposition de cellules tumorales (cellules de carcinomes du côlon HCT116) à l'action de la céruléine ou du C75 produit une inhibition de la réplication de l'ADN en moins de 2 heures ainsi qu'une inhibition de la progression de la phase S. Les courbes dose-réponse de l'inhibition de la synthèse des acides gras et de l'inhibition de la réplication de l'ADN sont semblables et l'inhibition de la réplication de l'ADN intervenant rapidement après celle de la synthèse des acides gras, elle semble être une conséquence de cette dernière⁽²⁴⁾.

Toutefois, l'utilisation d'un inhibiteur de l'ACC, le TOFA (acide 5-(tétradécyloxy) furan-2-oïque) conduit elle aussi à une inhibition de la synthèse des acides gras et donc des phospholipides membranaires comme le C75. Cependant, le TOFA ne présente pas de cytotoxicité⁽²⁵⁾. De plus, l'application de TOFA avant l'utilisation de C75 bloque l'apoptose induite par le C75. L'activité cytotoxique du C75 n'est donc pas due principalement à un défaut en acide gras résultant de l'inhibition de la FAS mais semblerait provenir de l'accumulation de malonyl-CoA.

Différents tests ont par ailleurs montré que l'activation de la CPT-1 par le C75 ne joue pas de rôle particulier dans la réponse cytotoxique⁽²³⁾.

III- Notre projet

Les différentes propriétés pharmacologiques présentées par le C75 et les α -méthylène- γ -butyrolactones nous ont conduit à envisager un certain nombre de modulations autour de la structure du C75. Les α -méthylène- γ -butyrolactones présentent quatre sites possibles de modulation (figure 10).

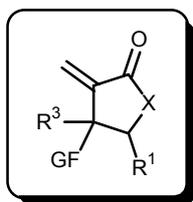


Figure 10

- ❖ X pourra être O, NH
- ❖ R¹ et R³ peuvent correspondre à un hydrogène, une chaîne aliphatique ou aromatique

- ❖ GF pourra être un groupement fonctionnel acide, ester, nitrile, hydroxyamidine, cétone ou hydroxyméthyle (tableau 5)

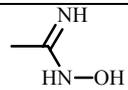
Fonction	acide	ester	nitrile	hydroxyamidine	cétone	hydroxyméthyle
GF	-COOH	-COOR ²	-CN		-COCH ₃	-CH ₂ OH

Tableau 5

La synthèse de bislactones fait également partie de notre projet, une voie de synthèse envisageable pour ces composés passant par l'hydratation de la double liaison des α -méthylène- γ -butyrolactones précurseurs suivie d'une étape de cyclisation (schéma rétrosynthétique 12).

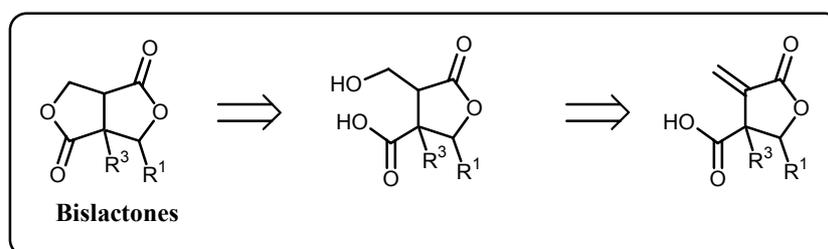


Schéma 12

La première partie de ce rapport sera consacrée à une méthode de synthèse des lactones permettant l'introduction du groupement méthylidène exocyclique en début de synthèse. Cette première partie sera divisée en deux points principaux :

- dans un premier temps, les lactones synthétisées comporteront comme groupement R³ un atome d'hydrogène. Cette première approche fera apparaître que le principal inconvénient rencontré lors de la synthèse de ces lactones proviendra de la double liaison exocyclique qui s'isomérise pour donner une forme conjuguée plus stable (schéma 13).

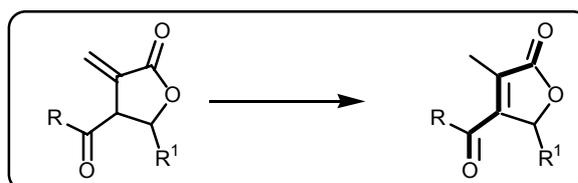


Schéma 13

- dans un deuxième temps, afin d'éviter tout problème d'isomérisation, nous envisagerons de remplacer l'hydrogène situé en α de la double liaison par un groupement R^3 de type aliphatique (figure 11). Cet aménagement structural devrait empêcher tout type d'isomérisation de la double liaison de la forme exocyclique vers la forme endocyclique.

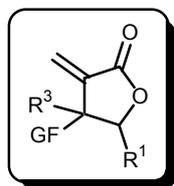


Figure 11

Dans la deuxième partie de ce mémoire, une approche synthétique alternative sera envisagée : contrairement à la première partie, l'insertion de la double liaison ne sera effectuée qu'en phase ultime de la synthèse (schéma 14).

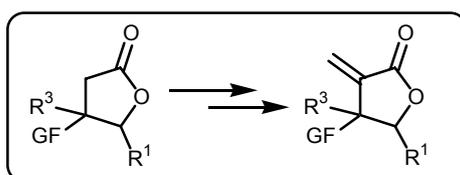


Schéma 14

La technique employée nous permettra de moduler les groupements R^1 et R^3 ainsi que le groupement fonctionnel GF . Ce type d'approche nous permettra, en outre, la synthèse des bislactones décrites sur la figure 12.

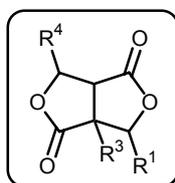


Figure 12

Enfin, dans une dernière partie, nous aborderons la synthèse des analogues azotés (figure 13), en conservant la méthode employée dans la deuxième partie, c'est-à-dire en tentant de bloquer la position allylique et en introduisant la double liaison lors des étapes ultimes de synthèse. Les modulations réalisées seront les mêmes que celles décrites ci-dessus.

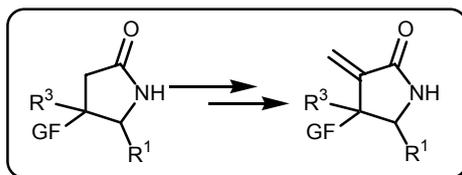


Figure 13

En outre, il sera envisagé dans cette partie la synthèse des bicycles mixtes comportant un cycle lactamique et un cycle lactonique accolés (figure 14).

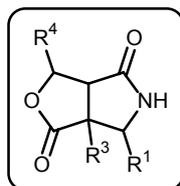


Figure 14

Références bibliographiques

- 1- ObEpi : enquête réalisée par l'institut Roche de l'obésité et la SOFRES, en collaboration avec le Dr M. A. Charles, épidémiologiste à l'INSERM (unité 258) et le Pr. A. Basdevant, chef de service de nutrition de l'Hôtel-Dieu de Paris
- 2- F. P. Kuhajda, C. Townsend, U.S. PATENT, 1997, 9718806; *Chem. Abstr.*, **1997**, 127, 60620
- 3- R. K. Murray, D. K. Granner, P. A. Mayes, V. W. Rodwell, *Biochimie de Harper*, 2^{ème} édition, de Boeck université, Bruxelles, 2003
- 4- C. Moussard, *Biochimie structurale et métabolique. Médecine, pharmacie, sciences*, 2^{ème} édition, de Boeck université, Bruxelles, 2002
- 5- S. Smith, A. Witowski, A. K. Joshi, *Progress in Lipid Research*, **2003**, 42, 289
- 6- J. Korner, L. J. Aronne, *J. Clin. Invest.*, **2003**, 111, 565
- 7- M. Chiesi, C. Huppertz, K. G. Hofbauer, *Trends in Pharmacological Sciences*, **2001**, 22, 247
- 8- M. W. Schwartz, S. C. Woods, D. Porte Jr., R. J. Seeley, D. G. Baski, *Nature*, **2000**, 404, 661
- 9- J. Marx, *Science*, **2003**, 299, 846
- 10- M. Moche, G. Schneider, P. Edwards, K. Dehesh, Y. Lindqvist, *J. Biol. Chem.*, **1999**, 274, 6031
- 11- D. S. Lawrence, J. T. Zilfou, C. D. Smith, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 4932
- 12- (a) P. G. Baraldi, M. C. Nunez, M. A. Tabrizi, E. De Clercq, J. Balzarini, J. Bermejo, F. Estévez, R. Romagnoli, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 2877; (b) K. H. Lee, I. H. Hall, E. C. Mar, C. O. Starnes, S. A. El Gebaly, T. G. Waddell, R. I. Hadgraft, C. G. Ruffner, I. Weidner, *Science*, **1977**, 196, 533; (c) R. L. Hanson, H. A. Lardy, S. M. Kupchan, *Science*, **1970**, 168, 378; (d) S. M. Kupchan, C. D. Fessler, M. Eakin, T. J. Giacobbe, *Science*, **1970**, 168, 376
- 13- C. J. Cavallito, D. M. Fruehauf, J. H. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 3724
- 14- H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, 94
- 15- T. M. Loftus, D. E. Jaworski, G. L. Frehywot, C. A. Townsend, G. V. Ronnett, M. D. Lane, F. P. Kuhajda, *Science*, **2000**, 288, 2379
- 16- T. Shimokawa, M. V. Kumar, M. D. Lane, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2002**, 99, 66
- 17- M. V. Kumar, T. Shimokawa, T. R. Nagy, M. D. Lane, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2002**, 99, 1921
- 18- S. H. Cha, Z. Hu, M. D. Lane, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2004**, 317, 301

- 19- Z. Hu, S. H. Cha, S. Chohnan, M. D. Lane, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2003**, *100*, 12624
- 20- J. N. Thupari, L. E. Landree, G. V. Ronnett, F. P. Kuhajda, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2002**, *99*, 9498
- 21- F. P. Kuhajda, *Nutrition*, **2000**, *16*, 202
- 22- F. P. Kuhajda, E. S. Pizer, J. N. Li, N. S. Mani, G. L. Frehywot, C. A. Townsend, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2000**, *97*, 3450
- 23- W. Zhou, P. J. Simpson, J. M. McFadden, C. A. Townsend, S. M. Medghalchi, A. Vadlamudi, M. L. Pinn, G. V. Ronnett, F. P. Kuhajda, *Cancer Res.*, **2003**, *63*, 7330
- 24- E. S. Pizer, F. J. Crest, J. A. DiGiuseppe, W. F. Han, *Cancer Res.*, **1998**, *58*, 4611
- 25- E. S. Pizer, J. Thupari, W. F. Han, M. L. Pinn, F. J. Chrest, G. L. Frehywot, C. A. Townsend, F. P. Kuhajda, *Cancer Res.*, **2000**, *60*, 213

PREMIERE PARTIE

Synthèse d' α -méthylène- γ -butyrolactones

La première partie de ce rapport sera consacrée à la synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactones dont la formule générale apparaît sur la figure 1, GF étant un groupement fonctionnel tel qu'il a été défini dans la partie introductive de ce manuscrit.

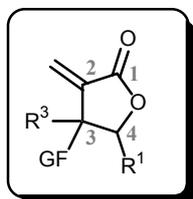


Figure 1

Cette partie comportera deux points principaux :

- le premier sera consacré à la synthèse des lactones comportant un atome d'hydrogène en groupement R^3 .
- Le second concernera la synthèse de ces mêmes lactones mais comportant un groupement R^3 de type alkyle sur la position allylique.

Au niveau du carbone 4, les lactones pourront être diversement substituées par des groupements R^1 de type alkyle ou aryle. Dans un premier temps, les lactones obtenues par notre voie de synthèse comporteront un groupement fonctionnel acide ($GF=COOH$, **I**). Ces lactones substituées par un groupement carboxyle peuvent être considérées comme un point de départ pour la synthèse des analogues hydroxyméthylés (**II**) ou encore pour l'élaboration des systèmes bislactoniques (**III**), ces deux modèles apparaissant sur le schéma rétrosynthétique 1.

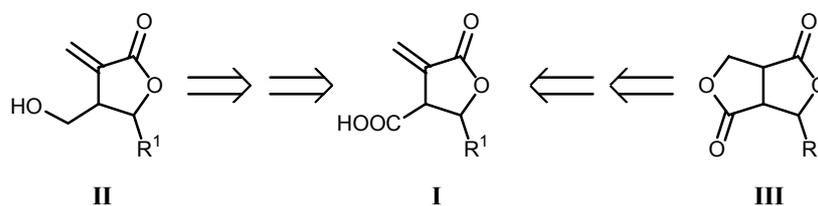


Schéma rétrosynthétique 1

I- Rappels bibliographiques sur les synthèses d' α -méthylène- γ -butyrolactones

La littérature comporte un grand nombre de synthèses d' α -méthylène- γ -butyrolactones. Elles trouvent très souvent leurs applications dans la synthèse de produits naturels comme la méthylénolactocine et l'acide protolichesterinique (figure 2).

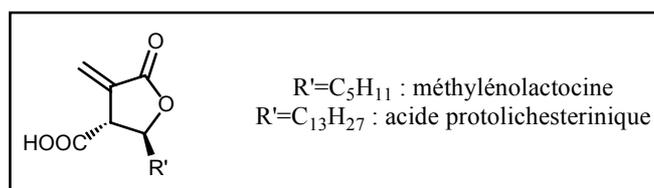


Figure 2

Dans cette première partie, nous nous intéresserons essentiellement aux techniques permettant un accès "direct" aux lactones comportant un groupement méthylidène exocyclique en position α **ainsi qu'une fonction** (acide ou alcool primaire) en position β de la lactone. Selon le type de technique employé, les lactones sont obtenues soit sous forme :

- diastéréoisomérique : les lactones se présentent alors sous forme de mélange racémique *cis* ou de mélange racémique *trans*.
- énantiomériquement pure.

Certaines des synthèses décrites dans la littérature ont pour point de départ des diesters de l'acide itaconique (figure 3).

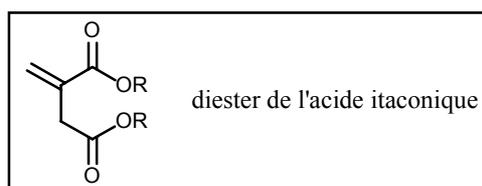


Figure 3

Une première technique consiste à impliquer le groupement méthylidène de l'acide itaconique dans une réaction de Diels-Alder. L'anion de ce composé vient ensuite réagir sur un aldéhyde de façon à former le cycle lactonique. Une réaction de rétro Diels-Alder permet alors de régénérer la double liaison. Une première équipe, en utilisant le cyclopentadiène a réalisé la synthèse diastéroselective de la méthylénolactocine et de l'acide protolichesterinique^(1, 2) (schéma 2).

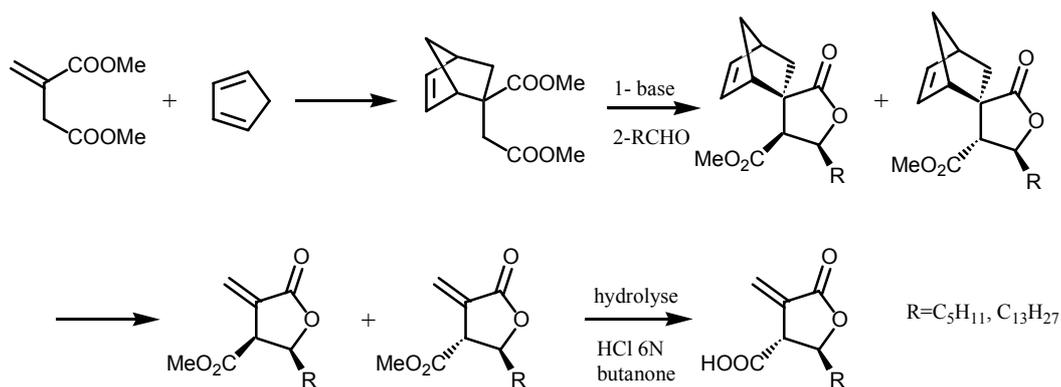


Schéma 2

Une seconde équipe a obtenu les mêmes résultats en remplaçant le cyclopentadiène par l'anthracène (schéma 4)⁽³⁾.

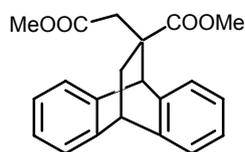


Figure 4

Cette approche leur a par ailleurs permis de réaliser la synthèse des lactones énantiomériquement pures. L'utilisation d'une copule chirale : le (-)-(1*R*,2*S*,5*R*)-menthol permet d'obtenir, sous forme énantiomériquement pure et après séparation par chromatographie, les diesters servant de précurseurs (schéma 3)⁽⁴⁾.

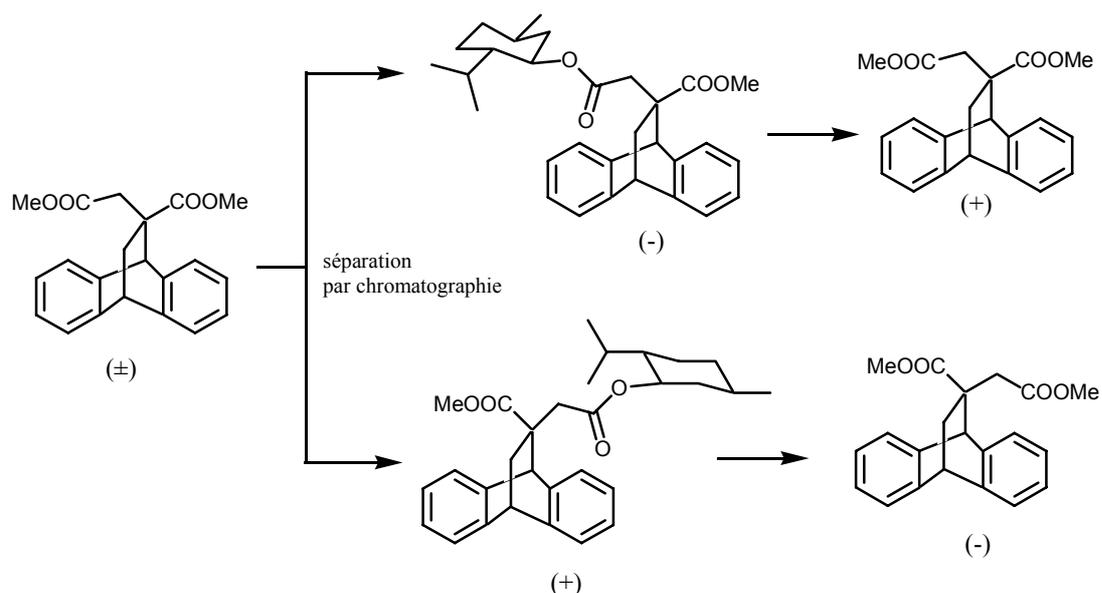


Schéma 3

Une autre stratégie de synthèse, plus directe, implique elle aussi un ester d'acide itaconique. La réaction entre l'anion de cet ester et un dérivé carbonyle (cétone ou aldéhyde) permet la formation de la lactone dont la fonction acide est ensuite déprotégée au TFA (schéma 4).⁽⁵⁾

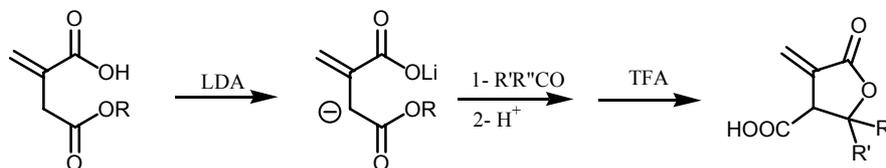


Schéma 4

Cependant, il faut noter que l'utilisation du diester de méthyle conduit à la formation de produits de polymérisation (condensation de l'anion formé avec la fonction ester non impliquée dans le système stabilisé par résonance - Figure 5) et d'autre part que la formation d'un trianion sur le diacide ne permet pas, lors de l'addition de l'aldéhyde, l'obtention des produits désirés avec de bons rendements (de l'ordre de 30%) (figure 6).

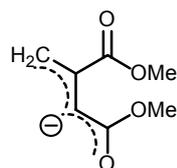


Figure 5

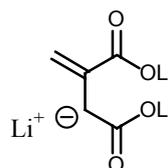


Figure 6

L'utilisation d'un monoester permet une amélioration sensible des rendements mais l'hydrolyse d'un ester de type méthylique en vue de l'obtention de la fonction acide ne pouvant se faire sans isomérisation de la double liaison, les auteurs ont choisi de travailler avec un ester de *para*-méthoxybenzyle.

Une autre voie d'accès aux α -méthylène- γ -butyrolactones s'appuie sur l'utilisation des dérivés bromoallyliques (schéma 5). Selon les réactifs utilisés, les lactones sont obtenues sous deux formes. C'est ainsi que :

- La réaction des dérivés bromoallyliques sur des aldéhydes en présence d'étain associé à de l'aluminium permet la formation de différentes lactones soit sous forme *cis* soit sous forme *trans*.
- La réaction réalisée en présence d'étain seul conduit à l'obtention d'un mélange *cis/trans*⁽⁶⁾.

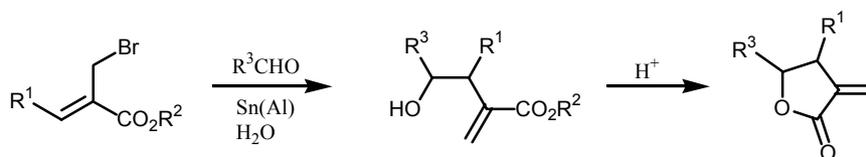


Schéma 5

Les auteurs ont effectué selon cette méthode la synthèse de l'acide protolichestérinique à partir de l'anhydride itaconique (schéma 6).

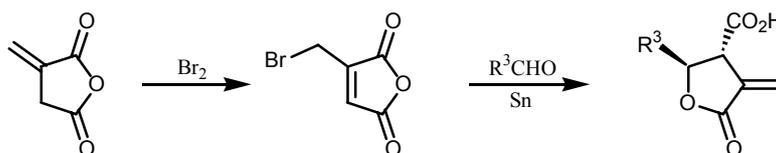


Schéma 6

Le même type de réaction a été réalisé en utilisant de l'indium comme initiateur du processus de cyclisation (schéma 7)⁽⁷⁾.

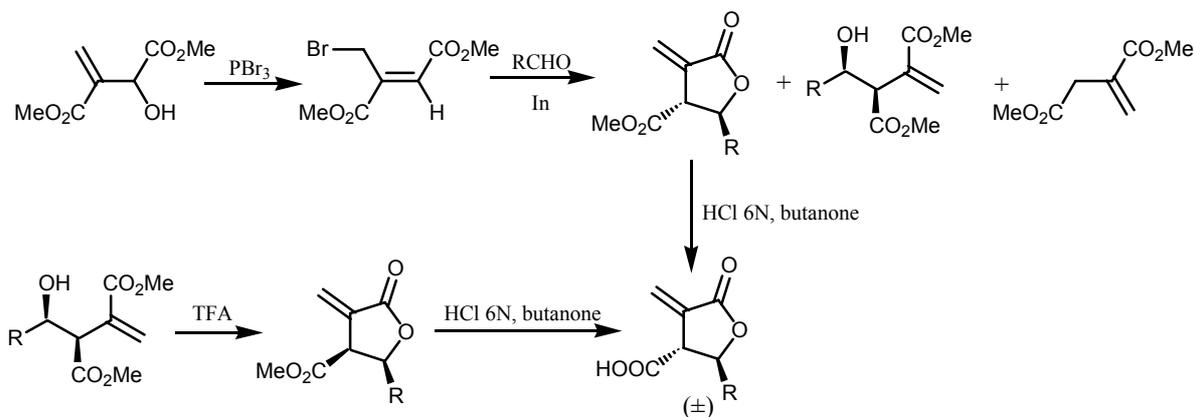


Schéma 7

Les époxydes ont également été largement utilisés dans les synthèses d' α -méthylène- γ -butyrolactones. L'époxyde peut fournir en effet, après réaction avec l'anion du malonate de méthyle, l'alcoolate qui va ensuite attaquer l'une des fonctions ester pour former la lactone. Dans cette synthèse (schéma 8), la double liaison est générée par réaction d'une base de Mannich sur le cétodiacyde obtenu après saponification⁽⁸⁾.

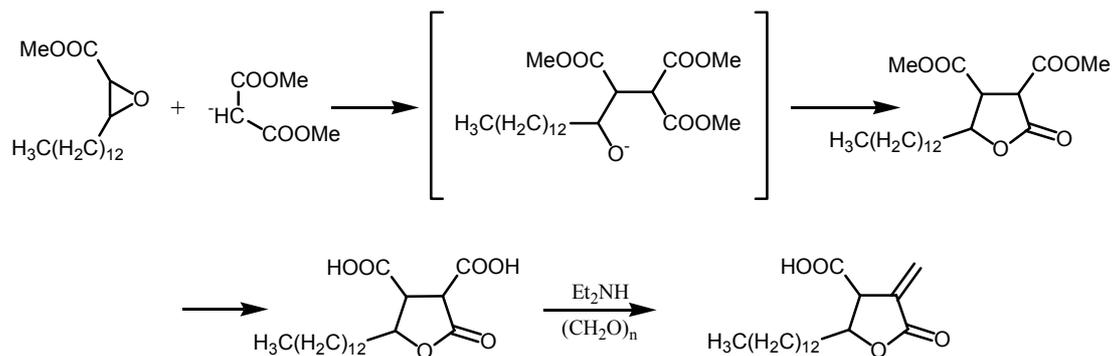


Schéma 8

Les époxydes peuvent aussi être engagés dans un processus de cyclisation radicalaire. Le complexe du titane utilisé est le chlorure de bis(cyclopentadienyl)titane(III) qui vient cliver de façon homolytique l'époxyde. Le radical ainsi formé attaque ensuite l'alcyne, réalisant simultanément la cyclisation et la formation de la double liaison. L'oxydation du produit au dichromate de pyridinium fournit la lactone. La fonction alcool subit ensuite une oxydation à l'aide du réactif de Jones pour fournir les acides sous forme *trans* (schéma 9) ^(9 a-b).

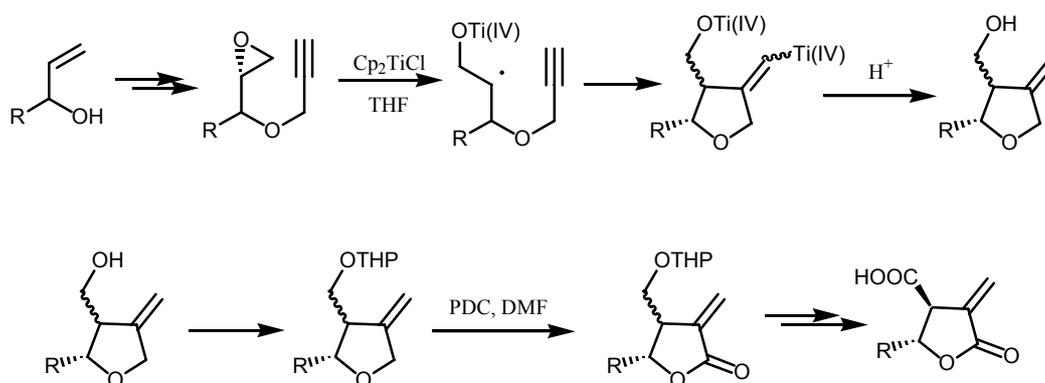


Schéma 9

La cyclisation radicalaire peut être réalisée en utilisant des dérivés iodés provenant de l'ouverture d'époxydes chiraux comme indiqué sur le schéma 10⁽¹⁰⁾.

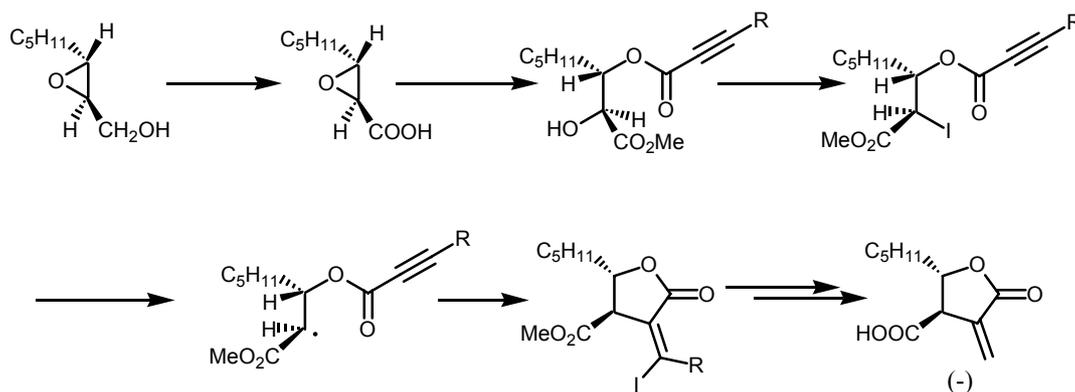


Schéma 10

La formation des lactones en partant d'alcynes a fait l'objet de plusieurs études. Dans ce premier exemple (schéma 11), l'addition d'un aldéhyde sur un alcyne fournit un alcool qui vient ensuite réagir avec la fonction acide pour former le cycle lactonique. Après addition de tris(méthylthio)méthyllithium sur la double liaison endocyclique en présence de paraformaldéhyde, la fonction acide est régénérée. La double liaison exocyclique est formée par traitement à l'hydrure de potassium du dérivé chloré provenant de la réaction de la fonction alcool en présence de PCl₅. Les auteurs ont réalisé par cette méthode la synthèse de l'acide protolichestérinique sous forme racémique *trans*⁽¹¹⁾.

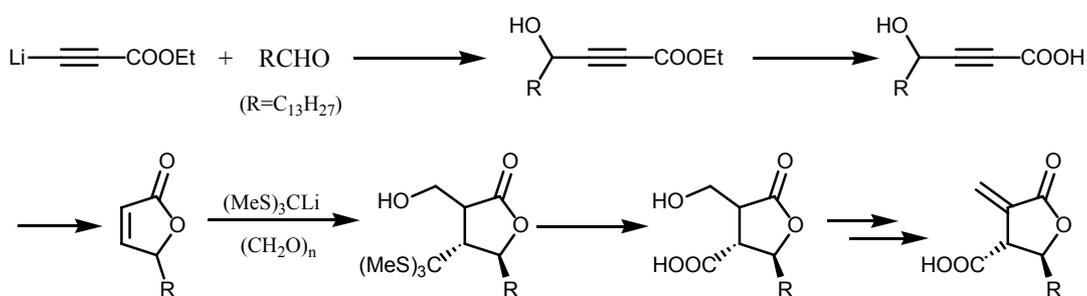


Schéma 11

Dans l'exemple suivant (schéma 12), la synthèse des lactones est réalisée en une seule étape en partant toujours d'un ester acétylénique en présence d'un aldéhyde ou d'une cétone et d'un réactif à base de zinc et de cuivre. Les lactones sont en général obtenues sous forme de mélange *cis/trans*^(12 a-b).

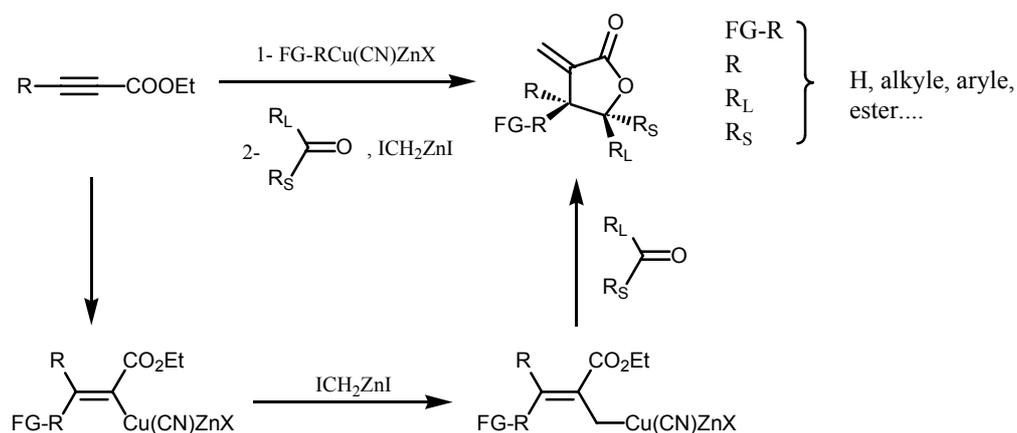


Schéma 12

L'addition d'un organocuprate sur des esters acétyléniques suivie de la réaction avec un boronate à basse température en présence d'un large excès de HMPA conduit à la formation d'un allylboronate. L'addition d'un aldéhyde sur cet allylboronate permet alors l'accès aux lactones de stéréochimie *cis* (schéma 13)⁽¹³⁾.

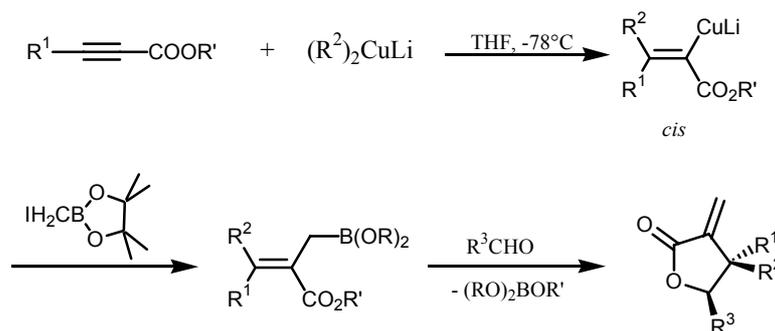


Schéma 13

Le complexe formé lors de la réaction d'un alcyne avec un dérivé du tungstène subit une réaction d'alkoxycarbonylation intramoléculaire en présence d'acide triflique. Le traitement par $NOBF_4$ en présence de NaI du produit formé conduit à l'obtention d'un complexe équivalent à un anion allylique. La réaction de ce dernier avec un aldéhyde permet alors la formation de l' α -méthylène- γ -butyrolactone de stéréoisométrie *trans*⁽¹⁴⁾.

L'utilisation d'un époxyde chiral lors de la formation de l'alcyne permet d'obtenir les lactones sous forme énantiomériquement pure (schéma 14)⁽¹⁵⁾.

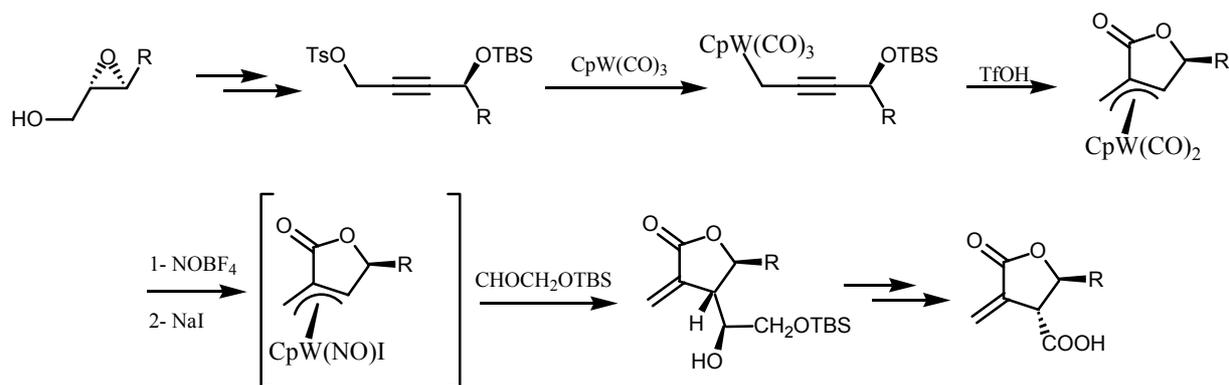


Schéma 14

La formation d'un radical de type alkoxy-carbonyle peut être réalisée à partir de xanthates. L'irradiation de ces composés génère la formation d'un radical qui vient s'additionner intramoléculairement sur la fonction alcène. Une étape de β -élimination permet ensuite la formation de la double liaison (schéma 15)^(16 a-b).

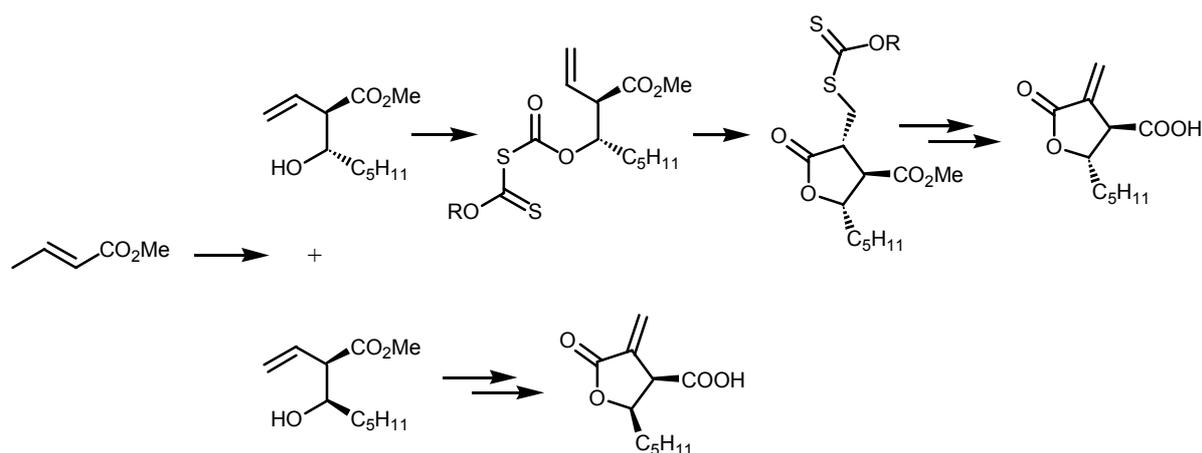


Schéma 15

La construction du cycle lactonique possédant un méthylène exo en α peut être réalisée par cyclisation intramoléculaire entre un alcyne et un alcène en présence de palladium (II) comme indiqué sur le schéma 16. La fonction R ($-\text{CH}_2\text{OH}$ ^(17a) ou $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ^(17b)) utilisée par les auteurs est ensuite transformée en fonction acide.

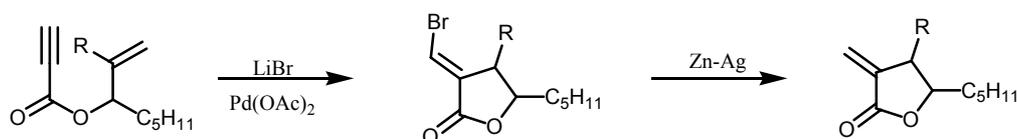


Schéma 16

La synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactones a aussi été réalisée en utilisant des isoxazolines comme intermédiaires synthétiques. L'isoxazoline est clivée par hydrogénolyse et la β -hydroxycétone résultante est ensuite transformée en alcool homoallylique en présence d'un excès de méthylènetriphénylphosphorane. Après déprotection, le traitement du diol au dioxyde de manganèse conduit à la formation de la lactone (schéma 17)⁽¹⁸⁾.

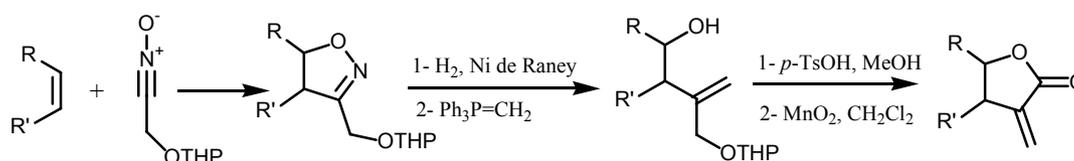


Schéma 17

Lorsque le groupement R' est un groupement hydroxyméthyle silylé ($-\text{CH}_2\text{OSi}(\text{Me})_2t\text{-Bu}$), sa déprotection suivie de son oxydation permet l'obtention de la fonction acide.

L'addition de dioxyde de carbone sur un allène en présence d'un dérivé organométallique du nickel suivie de l'addition d'un aldéhyde permet la formation, après addition de diazométhane, d'un γ -hydroxyacide qui, en présence de PPTS et à reflux de benzène, se cyclise pour former la lactone (schéma 18)⁽¹⁹⁾.

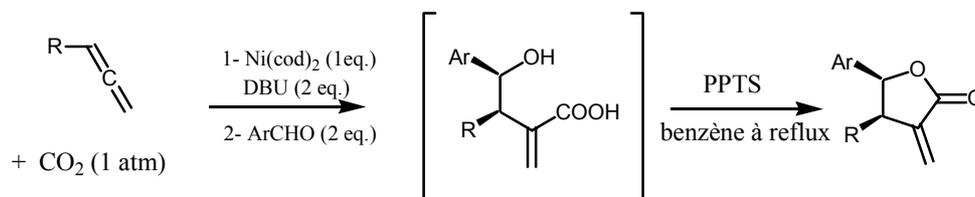
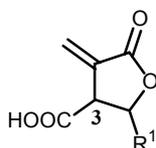
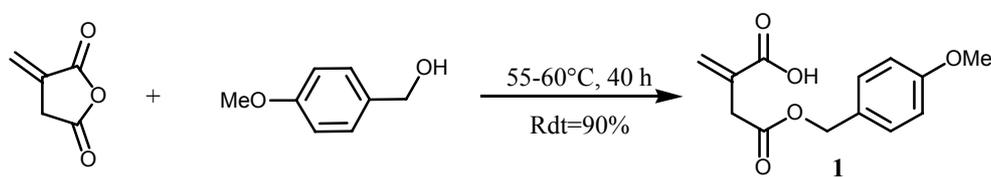


Schéma 18

Cette synthèse permet la formation des dérivés de stéréochimie *cis* à partir d'aldéhydes de type aromatique. L'utilisation d'aldéhydes aliphatiques conduit quant à elle à l'obtention d'un mélange de stéréoisomères.

II- Nos résultats**II-1- Synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactones équipées d'un groupement fonctionnel de type acide en position β** **Figure 7**

Parmi tous ces modes de synthèse, nous avons choisi, dans un premier temps, d'utiliser le schéma réactionnel partant d'un ester de l'anhydride itaconique et qui permet l'obtention des acides en seulement deux étapes⁽⁵⁾. Cette méthode est par ailleurs celle employée par les auteurs du brevet sur le C75⁽²⁰⁾. L'alcool choisi pour l'ouverture de l'anhydride est l'alcool *para*-méthoxybenzylique (schéma 19) car, comme nous l'avons vu précédemment (page 42) l'utilisation de l'ester de *para*-méthoxybenzyle permet d'éviter l'isomérisation de la double liaison lors de l'hydrolyse de la fonction ester.

**Schéma 19**

Une double métallation du composé **1** permet la formation d'un dianion qui est ensuite condensé avec différents aldéhydes. Une exposition à l'acide trifluoroacétique (TFA) permet la cyclisation des lactones ainsi que la déprotection de la fonction acide (schéma 20).

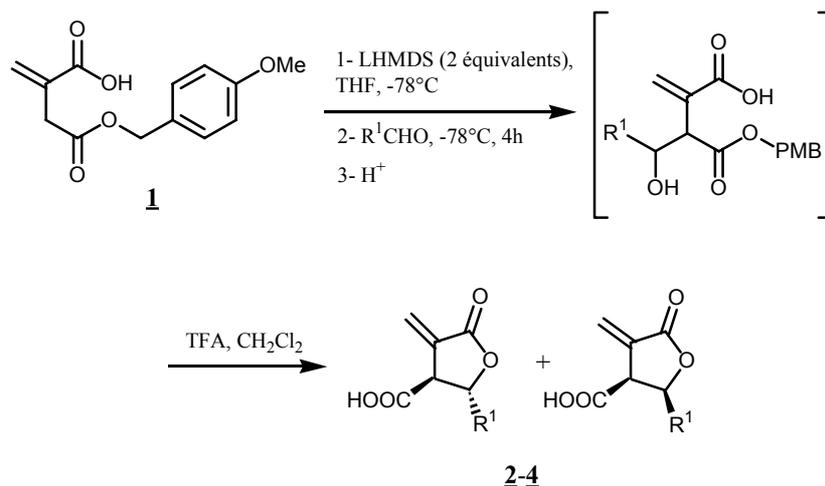


Schéma 20

Les acides **2-4** (tableau 1) sont obtenus sous forme d'un mélange de diastéréoisomères *cis/trans* qu'il ne nous a pas été possible de séparer. L'identification des diastéréoisomères de la lactone **2** substituée en position γ par une chaîne $-C_8H_{17}$ a pu être effectuée par comparaison des déplacements chimiques des spectres RMN 1H obtenus avec ceux décrits dans la littérature⁽²⁰⁾. Les lactones **3** et **4** n'étant pas décrites dans la littérature, l'identification des diastéréoisomères n'a pas pu être réalisée.

n°	2	3	4
produit			
rendement	51%	68%	55%
rapport diastéréoisomérique	60/40 (<i>cis/trans</i>)	60/40	60/40

Tableau 1

A partir des acides **2** et **3** ainsi obtenus, nous avons envisagé l'obtention des analogues hydroxyméthylés correspondants. **Le passage de la fonction acide à la fonction alcool est généralement réalisé en présence de borane dont l'utilisation est toutefois incompatible avec la présence de la double liaison.** Afin d'éviter les réactions d'hydroboration de l'alcène exocyclique, nous avons du dans un premier temps envisager **la protection de ce groupement.**

II-2- Synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactones équipées d'un groupement fonctionnel de type alcool en position β

II-2-a- Protection de la double liaison exocyclique

❖ Rappels bibliographiques sur les protections de doubles liaisons

Les méthodes de protection de doubles liaisons carbone-carbone décrites dans la littérature peuvent être regroupées en trois principales catégories :

1- L'utilisation de complexes organométalliques

Une première méthode consiste à protéger la double liaison en utilisant une entité organométallique telle que $[\text{C}_5\text{H}_5\text{Fe}(\text{CO})_2]^+$ ($\equiv \text{Fp}^+$). Ce type de protection est réalisé par une réaction d'échange thermique entre le complexe $\text{Fp}(\text{isobutylène})^+$, BF_4^- et l'alcène à protéger (schéma 21). Après réaction, la forme libre de l'alcène est régénérée par traitement du complexe à l'iodure de sodium⁽²¹⁾.

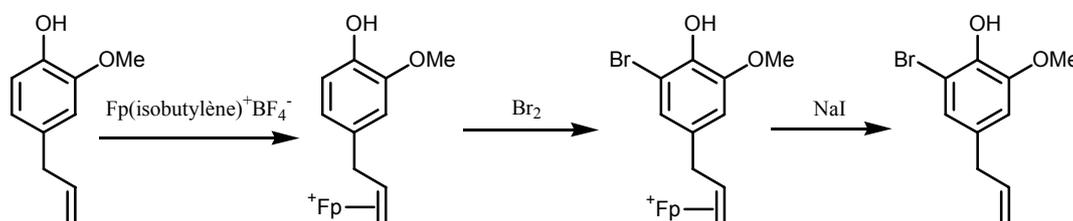


Schéma 21

2- La formation d'un époxyde

L'utilisation des époxydes en tant que groupement protecteur des alcènes a été reportée par M. G. Martin et B. Ganem. Les auteurs proposent une méthode de désoxygénation de l'époxyde à l'aide de diazomalonate de diméthyle en présence d'acétate de rhodium comme catalyseur (schéma 22)⁽²²⁾.

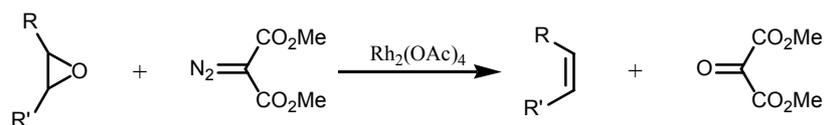


Schéma 22

Ce type de protection, en raison de la réactivité du groupement époxyde, reste toutefois limité.

3- Les additions de type Michael

Dans le cas de doubles liaisons conjuguées à un groupement carbonyle, il est possible d'envisager une addition de type Michael sur celle-ci. Les réactifs habituellement utilisés dans ce genre de protection sont les thiols, les dérivés du sélénium ainsi que les amines secondaires.

Dans ce premier exemple (schéma 23), la protection du groupement méthylène est réalisée à l'aide de séléniure de diphenyle en présence de borohydrure de sodium avec un rendement de 60%. La déprotection nécessite ensuite l'oxydation du sélénium à l'aide de peroxyde d'hydrogène, le sélénoxyde formé est ensuite éliminé thermiquement⁽²³⁾.

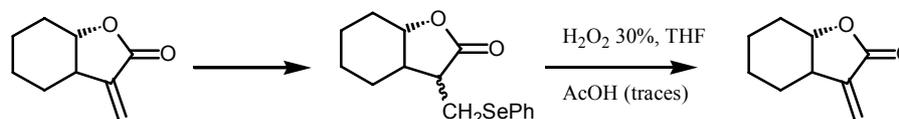


Schéma 23

Selon le même principe, la protection peut être réalisée en utilisant des thiols. Sur le schéma 24, le propanethiol a servi à la protection du groupement méthylène qui a ensuite été régénéré par une élimination de type Hofmann⁽²⁴⁾.

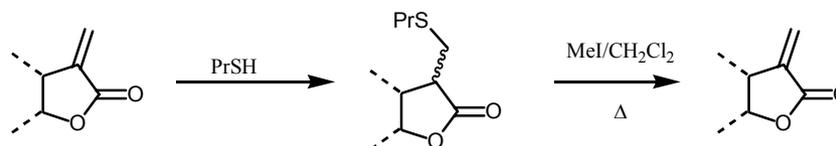


Schéma 24

La régénération de la double liaison peut être également réalisée par oxydation du sulfure en sulfoxyde, l'élimination de ce sulfoxyde étant ensuite assurée par voie thermique (schéma 25)⁽²⁵⁾.

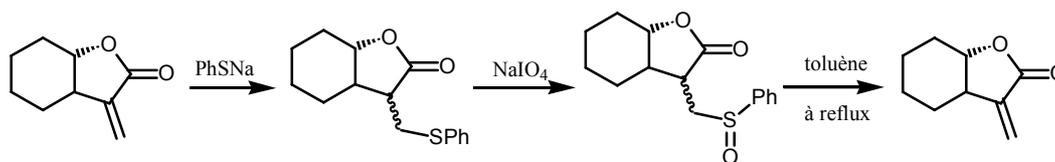


Schéma 25

L'addition de Michael sur la double liaison peut également être réalisée à l'aide d'une amine secondaire, la déprotection étant cette fois effectuée par quaternisation de l'amine et élimination thermique (schéma 26)⁽²⁶⁾.

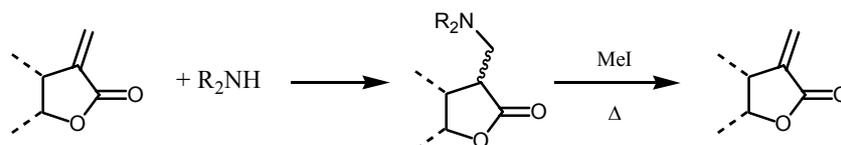


Schéma 26

En conclusion, les différents groupements protecteurs faisant appel à une addition de Michael ayant déjà fait leur preuve dans les protections d' α -méthylène- γ -butyrolactones^(17, 27a,b), nous avons décidé d'utiliser cette technique pour nos modèles et de protéger le méthylène exocyclique par addition de thiophénol, formation des sulfoxydes appropriés suivie d'une réaction d'élimination.

❖ Protection de la double liaison exocyclique

La protection de l'alcène exocyclique situé en position α a donc été effectuée par addition de thiophénate de sodium⁽²⁵⁾ (schéma 27) :

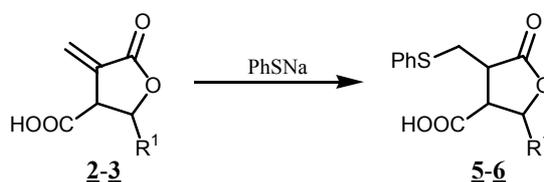


Schéma 27

Le thiophénate de sodium est formé *in situ* par réaction du thiophénol sur l'éthylate de sodium. La présence de la fonction acide sur la lactone nécessite l'utilisation d'au moins deux équivalents d'éthylate de sodium. La protection a été réalisée sur les mélanges diastéréoisomériques des produits 2 et 3 pour donner naissance aux produits 5 et 6 (tableau 2).

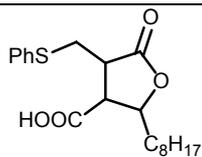
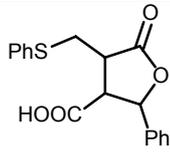
n°	produit	rendement
5		55%
6		81%

Tableau 2

La mise en place d'une protection de la double liaison a généré un nouveau centre d'asymétrie. Les différents spectres RMN du proton et du carbone nous ont permis de constater que :

- Le composé **5** est obtenu sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères majoritaires. La quantification n'est toutefois pas possible car les déplacements chimiques des protons des diastéréoisomères sont pratiquement semblables.
- Pour le composé **6**, il y a formation de trois stéréoisomères dans les proportions 5/65/30

Les différents diastéréoisomères obtenus lors de cette étape de protection n'ont pas été séparés et l'étape suivante de réduction des acides en alcools a été réalisée sur les mélanges.

II-2-b- Conversion de la fonction acide en alcool

La réduction de la fonction acide en fonction alcool a été réalisée par utilisation du complexe borane-THF comme indiqué sur le schéma 28 :

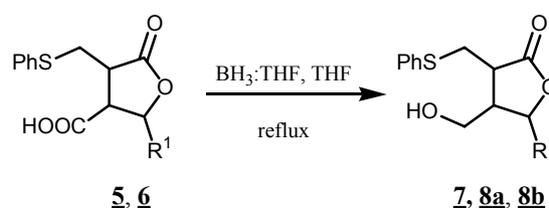


Schéma 28

Cette réduction nécessite l'utilisation de borane en excès (4 équivalents). Les alcools diastéréoisomères **7** ($R^1=C_8H_{17}$) n'ont pas pu être séparés lors de la purification par

chromatographie contrairement aux deux principaux diastéréoisomères **8a** et **8b** ($R^1=Ph$). Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau 3.

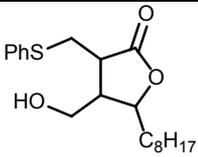
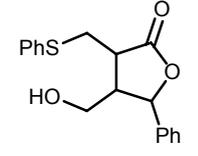
n°	produit	Rapport diastéréoisomérique	Rendement
7		60/40	57%
8		8a/8b : 68/32	8a : 43%
			8b : 20%

Tableau 3

L'obtention des analogues hydroxyméthylés des composés **2** et **3** requiert maintenant une dernière étape permettant la régénération du groupement méthylidène exocyclique.

II-2-c- Régénération de la double liaison

Comme nous l'avons vu dans la partie concernant les méthodes de protection/déprotection de la double liaison, il existe deux possibilités permettant d'effectuer cette opération :

- La première fait appel à une élimination de type Hofmann : le sulfure est dans un premier temps méthylé puis le sel de sulfonium formé est soumis à une élimination thermique.
- La deuxième nécessite l'oxydation du soufre en sulfoxyde qui sera ensuite éliminé thermiquement.

Dans notre cas, nous avons opté pour la régénération de la double liaison en passant par la formation d'un sulfoxyde. La réaction d'oxydation du soufre se fait en présence de $NaIO_4$ (métapériodate de sodium) dans un mélange ternaire méthanol/benzène/eau à température ambiante (schéma 29).

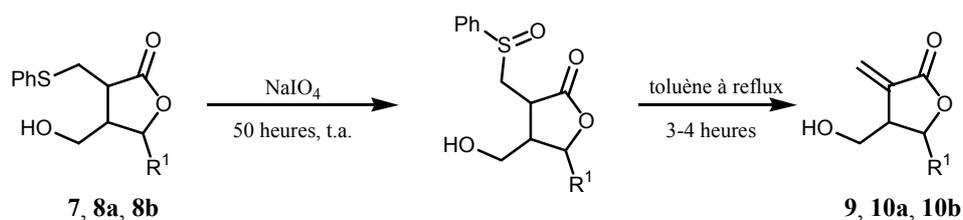


Schéma 29

L'utilisation de NaIO_4 comme agent d'oxydation nécessite un temps de réaction relativement long. Des essais d'oxydation par le *m*-CPBA (acide *mé*ta-chloroperbenzoïque) ou par le MMPP (monoperoxyphthalate de magnésium hexahydraté) ont été réalisés afin de raccourcir ce temps de réaction. Ces différents essais n'ont toutefois pas été concluants car il devient alors difficile de contrôler la réaction, l'oxydation du soufre se poursuivant en effet jusqu'à formation de la sulfone. La présence d'une sulfone ne permettant plus l'élimination thermique, le métapériodate de sodium reste alors le meilleur agent d'oxydation dans l'étape de régénération de la double liaison.

Les alcools **9** (mélange de deux diastéréoisomères), **10a** et **10b** obtenus après l'étape de régénération de la double liaison réalisée respectivement sur les produits **7**, **8a** et **8b**, sont regroupés dans le tableau 4.

n°	Produit	Rendement
9		63%
10		10a : 72%
		10b : 69%

Tableau 4

II-3- Essai d'obtention des bislactones

Comme nous l'avons vu dans l'introduction de ce mémoire, les α -méthylène- γ -butyrolactones constituent une classe de précurseurs des bislactones. Il s'avère en effet possible d'envisager la synthèse des bislactones par réaction de cyclisation entre la fonction acide et une fonction

alcool dérivant de l'hydratation de la double liaison exocyclique des α -méthylène- γ -butyrolactones (schéma rétrosynthétique 30).

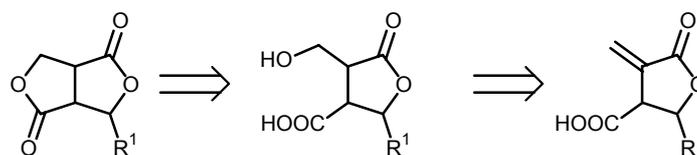


Schéma de rétrosynthèse 30

Un premier essai d'hydratation a été réalisé sur le mélange de diastéréoisomères **3**. L'hydratation d'un méthylène en α du groupement carbonyle d'une lactone a déjà été réalisée en utilisant une solution aqueuse de K_2CO_3 à 5%⁽²⁸⁾. Cependant, après agitation pendant 5 jours à 60°C, aucun changement n'a pu être constaté dans notre cas.

Un second essai a été réalisé par mise à reflux du composé **3** dans l'eau. Après 28 heures à reflux, le milieu réactionnel est composé, d'une part, de l'acide isomère comportant une double liaison de type *endo* et d'autre part d'un produit qui après comparaison avec les données de la littérature s'avère être l'acide 3-benzoyl-2-méthyl-propionique **11**⁽²⁹⁾ (schéma 31).

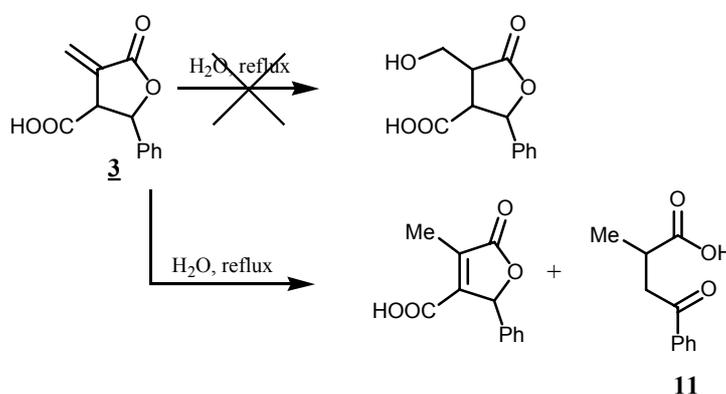


Schéma 31

Un mécanisme envisageable pour la formation du composé cétonique est décrit sur le schéma 32. Après migration de la double liaison, l'ouverture du cycle lactonique conduit à la formation d'un composé impliqué dans un équilibre céto-énolique. La forme cétonique subit ensuite une décarboxylation permettant l'obtention du composé **11**.

groupement en position β de façon à générer un centre carboné quaternaire, ce groupement visant à empêcher toute isomérisation de la double liaison.

II-5- Introduction du groupement R^3

Pour contourner tout problème lié à l'isomérisation de la double liaison, nous avons donc décidé l'incorporation d'un groupement supplémentaire, noté R^3 , sur le carbone en α de l'insaturation exocyclique et porteur du groupement fonctionnel. Cette modification structurale présente en outre l'avantage de donner accès à une nouvelle famille de composés et notamment à des analogues du C75. Dans un premier temps, ne souhaitant pas changer le schéma réactionnel employé précédemment (schéma de rétrosynthèse 34) nous avons opté pour l'utilisation de **12**, l'équivalent alkylé de **1** mais pré-équipé du groupement R^3 .

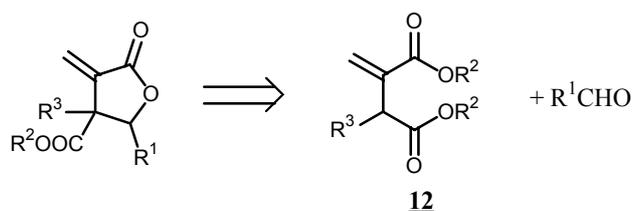


Schéma rétrosynthétique 34

Un premier examen de la littérature montre que le diméthylmaléate de diméthyle peut être préconisé comme analogue synthétique du composé **12**. La réaction de l'anion de ce composé avec un aldéhyde permet la formation de la lactone en une seule étape (schéma 35)⁽³⁰⁾. Néanmoins, les rendements obtenus (de l'ordre de 10%) rendent cette méthode peu séduisante et difficilement applicable dans notre cas.

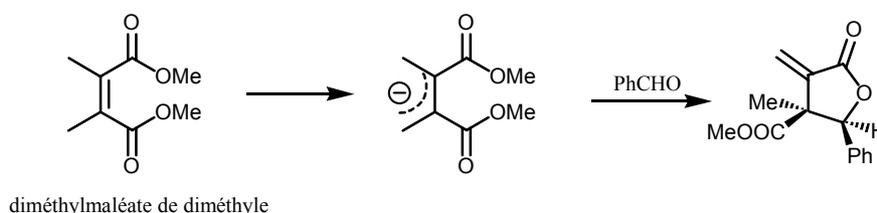


Schéma 35

Une étude plus approfondie de la littérature a donc été effectuée afin de faire ressortir les différentes méthodes de synthèse des 2-méthylène-3-alkylbutanoates de dialkyle **12**.

II-5-a- Rappels bibliographiques sur les différentes techniques de synthèse des 2-méthylène-3-alkylbutanedioates de dialkyle

Une première approche consiste à considérer les dérivés de type bromo-allylique comme des réactifs électrophiles permettant l'accès aux analogues alkylés des itaconates de dialkyle (schéma 36)⁽³¹⁾.



Schéma 36

L'addition d'un dérivé organométallique, en présence d'une quantité catalytique de LiCuBr_2 , sur un dérivé de cette nature permet l'obtention régiosélective des diesters substitués en position 3 (schéma 37)⁽³¹⁾.

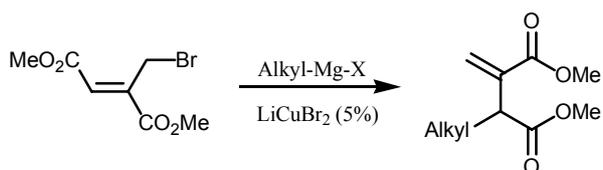


Schéma 37

Une variante de cette méthode permet également l'obtention de ces diesters par addition d'un organomagnésien sur un composé tosylé, analogue du dérivé bromoallylique (schéma 38)⁽³²⁾.

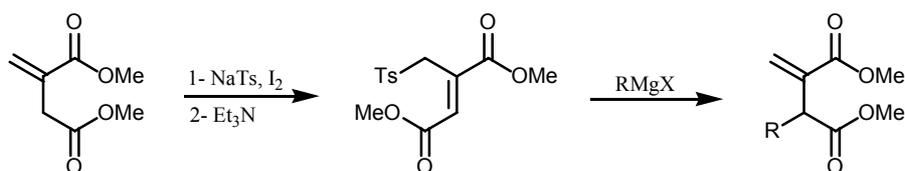


Schéma 38

Une autre approche consiste à introduire, lors de la synthèse, les différents groupements qui permettront ensuite de générer une double liaison. Celle-ci pourra être intégrée soit par le biais d'une réaction de Wadsworth-Emmons soit en provoquant sa formation par une réaction d'élimination.

- par une réaction de Wadsworth-Emmons⁽³³⁾

Dans un premier temps, le phosphonoacétate métallé réagit avec un ester bromé. Le diester ainsi obtenu peut être métallé une seconde fois afin de former un carbanion stabilisé qui, en présence de paraformaldéhyde va permettre la génération de la double liaison (schéma 39)⁽³³⁾.

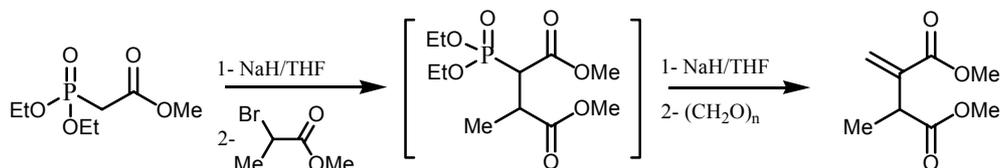


Schéma 39

Le phosphonoacétate intermédiaire n'étant pas isolé, le diester est obtenu en une seule étape.

- par réaction d'élimination

Le groupement générateur de la double liaison peut être un dérivé de type diméthylamino. Le diester alkylé portant le groupement diméthylamino provient soit de l'alkylation d'un diester par un dérivé halogéné RX (voie A) soit de la réaction du 3-diméthylaminopropionate d'alkyle avec un dérivé de type bromoacétate ($RCH(X)CO_2R^2$; voie B). La génération de la double liaison est ensuite réalisée par quaternisation du groupement diméthylamino à l'aide d'iodométhane suivie de son élimination en présence de DBU (schéma 40)⁽³⁴⁾.

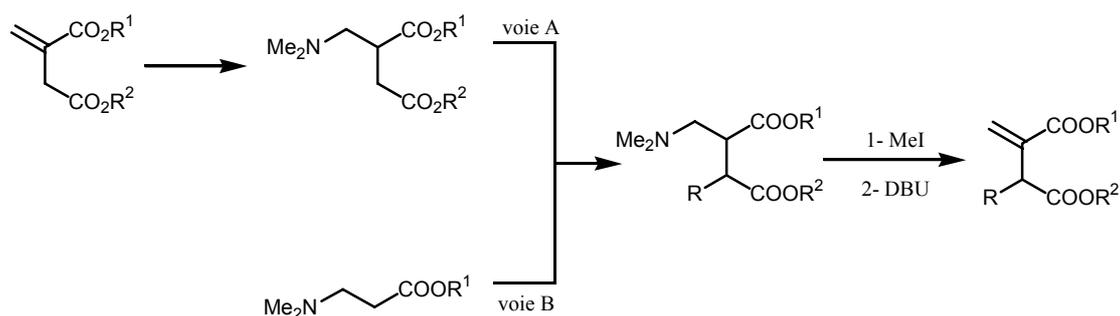


Schéma 40

Une élimination est envisageable en utilisant un groupement tosyle. L'addition d'un ester sur le pyruvate de méthyle conduit à la formation d'un alcool qui est ensuite tosylé. L'élimination du groupement tosyle en présence de DBU permet d'obtenir la double liaison (schéma 41)^(35a-b).

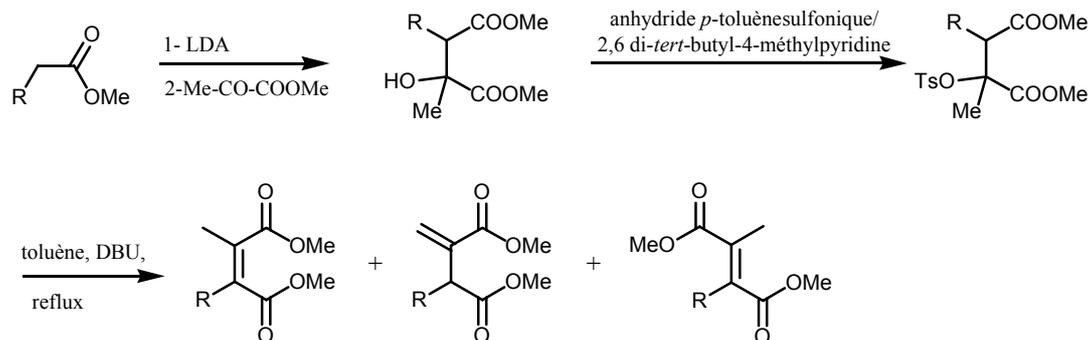


Schéma 41

Ce schéma réactionnel ne pourra toutefois pas être employé dans notre cas. En effet la réaction conduit à la formation de plusieurs isomères, la proportion du diester comportant une double liaison méthylénique ne dépassant pas les 10% (dans le cas d'une l'élimination réalisée sur le mélange de diastéréoisomères).

Enfin, les dérivés soufrés obtenus par addition d'un dérivé chloré sur un éther d'énol silylé⁽³⁶⁾ ou les dérivés séléniés obtenus par addition d'un lithien sur une double liaison suivie de la réaction de l'anion formé sur un dérivé halogéné⁽³⁷⁾ se révèlent insatisfaisants. Ils conduisent après oxydation et élimination à la formation de la double liaison mais selon la nature des substituants, la double liaison est de type Zaitsev ou anti-Zaitsev (schéma 42).

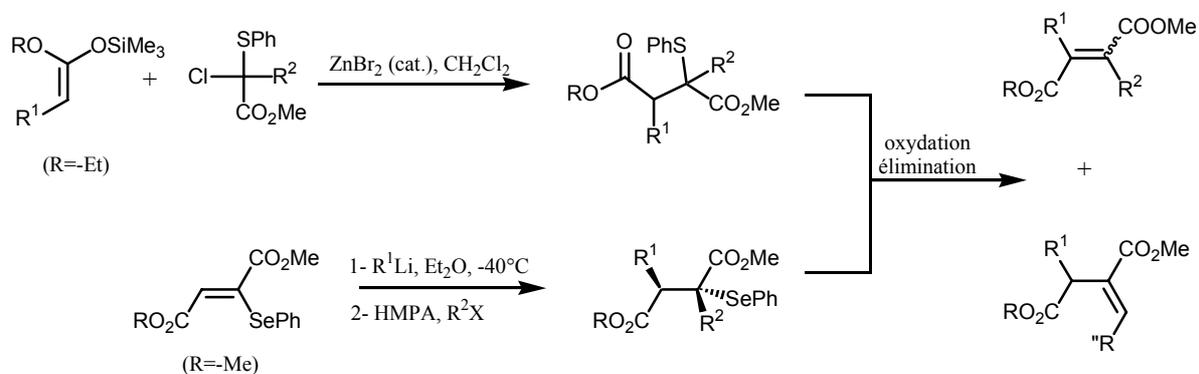


Schéma 42

II-5-b- Nos résultats : synthèse des 2-méthylène-3-alkylbutanedioates d'éthyle 19 et 20

Notre choix de synthèse pour la formation des diesters s'est porté sur la méthode préconisant l'utilisation des phosphonoacétates comme intermédiaires réactionnels⁽³³⁾.

La première partie de la synthèse consiste à additionner l'anion du phosphonoacétate sur un bromocarboxylate. Dans notre cas, nous avons travaillé à partir de 2-bromopropionate d'éthyle ($R^3=Me$) et de 2-bromopentanoate d'éthyle ($R^3=C_3H_7$). Le dérivé formé lors de cette addition n'est pas isolé : il subit ensuite une réaction de Wadsworth-Emmons permettant la formation d'un groupement méthylène en bout de chaîne (schéma 43).

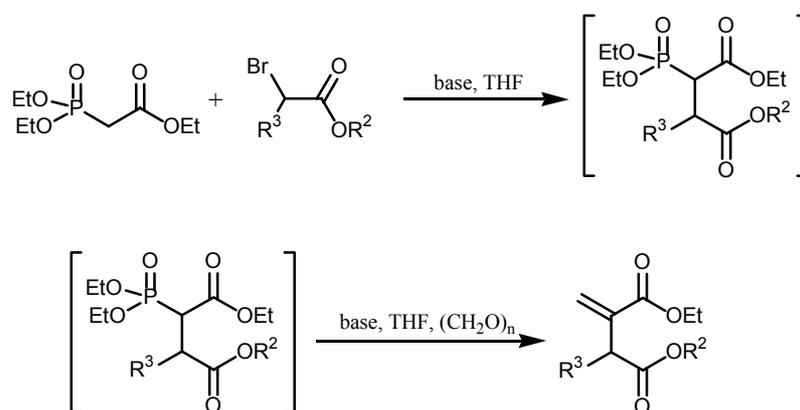


Schéma 43

L'utilisation d'hydruure de sodium pour effectuer la métallation du phosphonoacétate conduit dans le cas de l'addition du 2-bromopropionate d'éthyle et après formation de la double liaison, à l'obtention de deux composés isomères : le diester attendu **19** ainsi qu'environ 20% de diméthylmaléate de diéthyle (schéma 44).

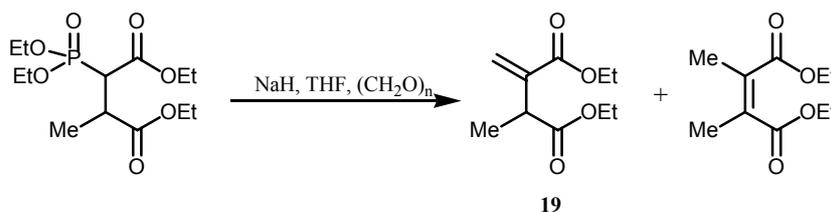


Schéma 44

L'utilisation de KHMDS en remplacement de l'hydruure de sodium nous a permis d'obtenir uniquement le diester attendu.

Selon cette méthode, nous avons donc synthétisé deux diesters possédant une chaîne R^3 de type alkyle (R^3 =méthyle et R^3 =propyle). Ces deux diesters **19** et **20** sont répertoriés dans le tableau 5.

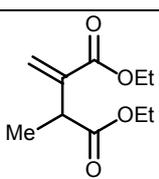
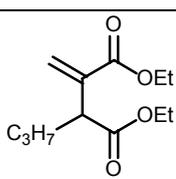
n°	19	20
produit		
rendement	48%	63%

Tableau 5

Afin de varier la nature du groupement R^3 et d'élargir la gamme des diesters, nous avons tenté de synthétiser un diester comportant une chaîne benzyle. L'obtention d'un tel diester nécessite l'utilisation du 2-bromo-3-phénylpropionate d'éthyle **16** que nous avons synthétisé selon le schéma réactionnel 45. Le malonate de diéthyle est condensé avec le bromure de benzyle en présence d'éthylate de sodium⁽³⁸⁾. Le diester obtenu **13** subit ensuite une mono-saponification avant d'être bromé puis décarboxylé⁽³⁹⁾.

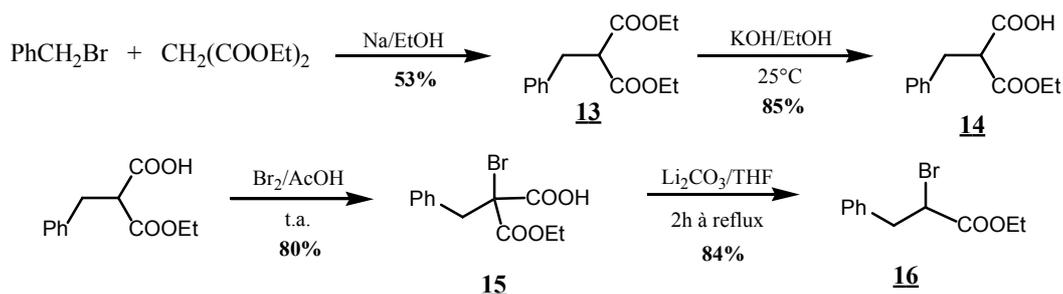


Schéma 45

Des essais de condensation du phosphonoacétate d'éthyle avec le 2-bromo-3-phénylpropionate d'éthyle **16**, en utilisant l'hydruure de sodium (NaH) ou le KHMDS comme base, ne nous ont pas permis de synthétiser le diester attendu : le produit majoritaire résultant de la réaction est en fait le produit d'élimination : le cinnamate d'éthyle (schéma 46).

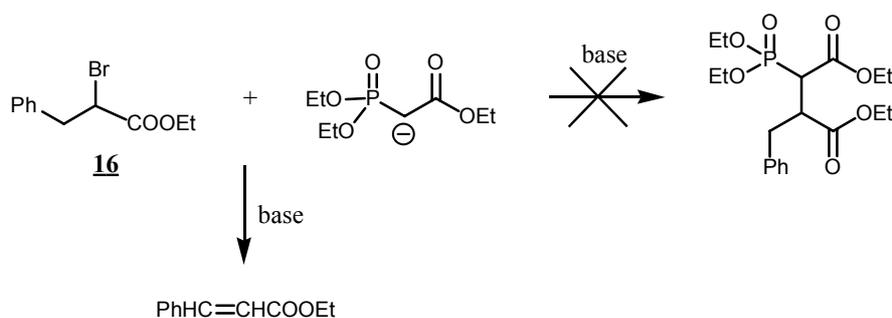


Schéma 46

L'utilisation de cette méthode via les phosphonoacétates s'est donc révélée inadaptée pour la synthèse du 3-benzylitaconate de diméthyle.

II-5-c- Synthèse du 3-cyano-3-méthyl-2-méthylène-propionate d'éthyle (21)

Afin de faire varier les fonctions introduites en position γ sur la lactone, nous avons envisagé l'introduction d'une fonction nitrile en remplacement de la fonction ester. Cette fonction nitrile constitue en effet le précurseur de la fonction hydroxyamidine qui est un bioisostère de la fonction acide (schéma 47).

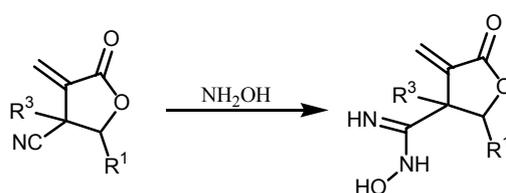


Schéma 47

La synthèse des lactones comportant une fonction nitrile peut être envisagée, comme précédemment, par l'addition d'un aldéhyde sur un composé comportant à la fois la fonction ester nécessaire à la cyclisation et une fonction nitrile. Les différents partenaires impliqués dans cette synthèse apparaissent sur le schéma rétrosynthétique 48.

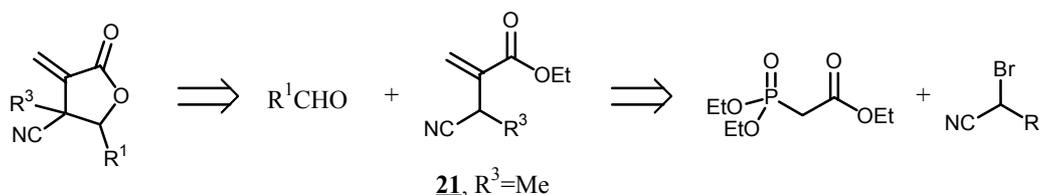
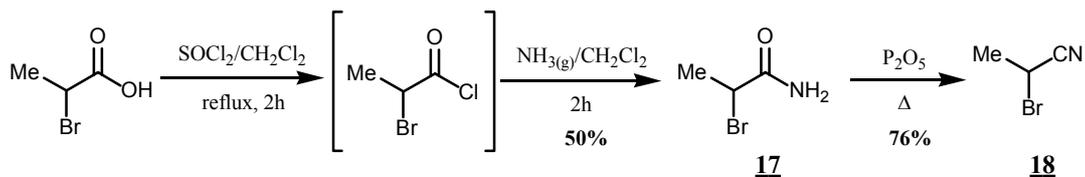
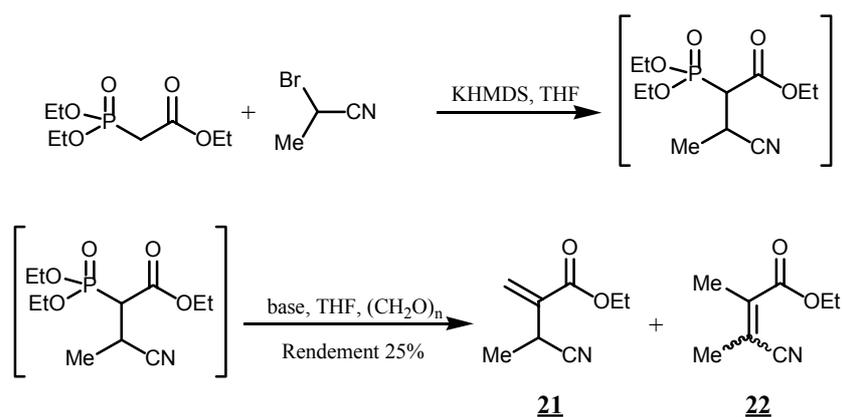


Schéma rétrosynthétique 48

Comme dans le cas précédent, il nous a fallu tout d'abord synthétiser un dérivé bromé précurseur. Le groupement R^3 choisi pour cette synthèse étant un groupement méthyle, le dérivé bromé correspondant est donc le 2-bromopropionitrile **18**. Sa synthèse a été réalisée selon le schéma 49 avec un rendement total de 38%.



La réaction du bromopropionitrile **18** avec le phosphonoacétate en présence de KHMDS et de paraformaldéhyde conduit à la formation des deux alcènes **21** et **22** (schéma 50).



Les alcènes **21** et **22** sont obtenus respectivement dans les proportions 2:1 et n'ont pu être séparés. L'obtention d'un mélange de produits associé à un rendement modeste (25%) explique le fait que ces dérivés n'aient pas été utilisés dans la formation des lactones correspondantes.

II-5-d- Synthèse des lactones à partir des diesters **19** et **20**

Les lactones **23** et **24** ont donc été formées par réaction des esters **19** et **20** avec un aldéhyde aromatique selon le principe réactionnel employé précédemment et qui est rappelé sur le schéma 51.

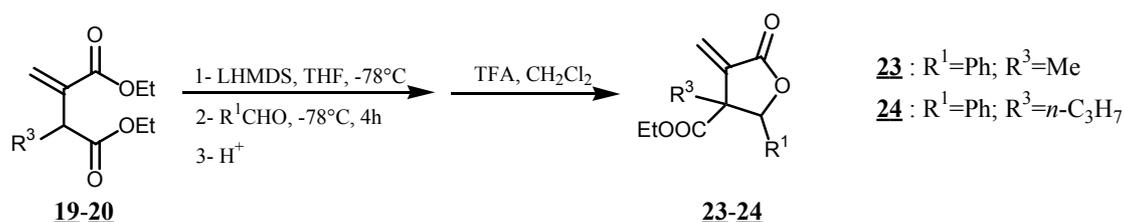


Schéma 51

Il est intéressant de noter que les lactones **23** ($R^3=Me$) et **24** ($R^3=n-C_3H_7$) sont obtenues sous forme d'un seul diastéréoisomère de stéréochimie *cis* (cf II-5-e-). Les deux lactones synthétisées selon cette méthode apparaissent dans le tableau 6.

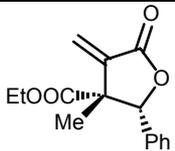
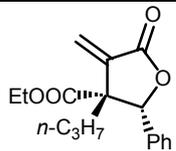
n°	23	24
produit		
rendement	49%	52%

Tableau 6

Afin de synthétiser des lactones analogues de **23**, **24** mais possédant une chaîne R^1 de type alkyle, la réaction entre le diester et un aldéhyde aliphatique a été envisagée. Les essais réalisés à partir du diester **19** ($R^3=Me$) et du nonanal n'ont toutefois pas abouti. Des exemples décrits dans la littérature ont montré que les rendements obtenus, dans le cas de réactions impliquant des aldéhydes ou des cétones énolisables avec des énolates de lithium sont améliorés par l'utilisation d'énolate de cérium (III) ^(40, 41). L'utilisation de $CeCl_3$, dans notre cas, ne nous a toutefois pas permis d'améliorer les résultats.

II-5-e- Identification de la stéréochimie des lactones 23 et 24

Afin de déterminer la stéréochimie des lactones précédemment synthétisées, la lactone **23** a été soumise à une analyse NOE. Lors de l'irradiation du groupement méthyle ($\delta=1,56$ ppm), on peut noter un effet nucléaire Overhauser de 15% sur le proton situé en α de l'oxygène lactonique ($\delta=5,13$ ppm) montrant ainsi que le diastéréoisomère obtenu est de configuration *cis* (figure 8).

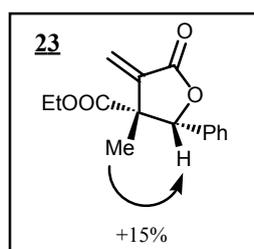


Figure 8

III- Conclusion

Les différents résultats obtenus par le biais de phosphonoacétates ne sont guères concluants :

- les rendements des différentes réactions sont faibles.
- les différentes modulations de la chaînes R¹ semblent restreintes aux groupements dérivant d'aldéhydes non énolisables : l'incorporation de chaînes alkyles selon cette stratégie n'est donc pas envisageable.
- la tentative de remplacement du groupement fonctionnel de type ester, situé en position 3, par un groupement nitrile n'a pas pu être menée à son terme : en effet, le 3-cyano-3-méthyl-2-méthylène-propionate d'éthyle (**21**) n'a pu être obtenu suffisamment pur et avec un rendement suffisamment élevé pour envisager, par addition d'aldéhyde, la formation de la lactone correspondante.
- seul un diastéréoisomère (configuration *cis*) est obtenu lors de la formation des lactones **23** et **24**.

L'addition d'un second groupement en position β permet d'éviter l'isomérisation de la double liaison. Toutefois, les deux méthodes employées dans cette première partie (à partir d'anhydride itaconique ou par le biais des phosphonoacétates) impliquent la présence de la double liaison dès le début de la synthèse et nécessitent l'utilisation d'un groupement protecteur afin de pouvoir travailler sur la fonction. Ce groupement protecteur a toutefois l'inconvénient d'introduire un nouveau centre d'asymétrie.

Ces différents résultats nous ont conduit à changer la synthèse dans son intégralité. Pour éviter les problèmes inhérents à la présence de la double liaison (isomérisation, nécessité d'une protection) **il a été choisi d'introduire le groupement méthylène *exo* en fin de synthèse. Cette nouvelle approche synthétique fait l'objet de la deuxième partie de ce rapport.**

Références bibliographiques

- 1- S. Sarkar, S. Ghosh, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 4809
- 2- A. Ghatak, S. Sarkar, S. Ghosh, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 17335
- 3- J. Lertvorachon, P. Meepowpan, Y. Thebtaranonth, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 14341
- 4- P. Kongsaree, P. Meepowpan, Y. Thebtaranonth, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 1913
- 5- R. M. Carlson, A. R. Oyler, *J. Org. Chem*, **1976**, 41, 4065
- 6- J. Nokami, T. Tamaoka, H. Ogawa, S. Wakabayashi, *Chem. Lett.*, **1986**, 541
- 7- T. -P. Loh, P. -L. Lye, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 3511
- 8- E. E. van Tamelen, S. Rosenberg Bach, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 3079
- 9- (a)- G. Maiti, S. C. Roy, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 5, 403; (b)- P. K. Mandal, G. Maiti, S. C. Roy, *J. Org. Chem*, **1998**, 63, 2829
- 10- S. D. Mawson, R. T. Weavers, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 11257
- 11- R. E. Damon, R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 19, 1561
- 12- (a) A. Sidduri, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 7579; (b) A. Sidduri, M. J. Rozema, P. Knochel, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 2694
- 13- J. W. J. Kennedy, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 898
- 14- M.-J. Chen, R. -S. Liu, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 9465
- 15- M. Chandrasekharam, R.-S. Liu, *J. Org. Chem*, **1998**, 63, 9122
- 16- (a) R. N. Saicic, S. Z. Zard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, **1996**, 14, 1631; (b) J. E. Forbes, R. N. Saicic, S. Z. Zard, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 3791
- 17- (a) G. Zhu, X. Lu, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 885; (b) G. Zhu, X. Lu, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 1087
- 18- A. P. Kozikowski, A. K. Ghosh, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 2623
- 19- M. Takimoto, M. Kawamura, M. Mori, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2599
- 20- F. P. Kuhajda, C. Townsend, U.S. PATENT, 1997, 9718806; *Chem. Abstr.*, **1997**, 127, 60620
- 21- S. Tanaka, A. Yasuda, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 3254
- 22- M. G. Martin, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 251
- 23- P. A. Grieco, M. Miyashita, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 21, 1869
- 24- T. Kurskawa, K. Nakanishi, W. Wu, H. Y. Hsu, M. Maruyama, S. M. Kupchan, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 33, 2863
- 25- P. A. Grieco, M. Miyashita, *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 1181

-
- 26- N. R. Unde, S. V. Hiremath, G. H. Kulkarni, G. R. Kelkar, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 47, 4861
- 27- (a) S. D. Burke, G. J. Pacofsky, A. D. Piscopio, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 3345; (b) S. D. Burke, G. J. Pacofsky, A. D. Piscopio, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 2228
- 28- I. G. Collado, F. A. Marcias, G. M. Masanet, F. R. Luis, *Tetrahedron*, 1986, 42, 3611
- 29- T. Kurikara, M. Miki, K. Santo, S. Harusawa, R. Yoneda, *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, 34, 4620
- 30- N. Willard, M. J. Wanner, G. J. Koomen, U. K. Pandit, *Heterocycles*, **1985**, 23, 51
- 31- I. Beltaïf, R. Besbes, F. B. Amor, H. Amri, M. Villiéras, J. Villiéras, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 3949
- 32- R. Chinchilla, N. Galindo, C. Nájera, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 1035
- 33- W. Leitner, J. M. Brown, H. Brunner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 152
- 34- P. Dowd, B. K. Wilk, *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 2307
- 35- (a) S. B. Singh, H. Jayasuriya, K. C. Silverman, C. A. Bonfiglio, J. M. Williamson, R. B. Lingham, *Bioorg. Med. Chem*, **2000**, 8, 571; (b) S. B. Singh, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6521
- 36- I. Fleming, J. Iqbal, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 327
- 37- F. D'Onofrio, L. Parlanti, G. Piancatelli, *Synlett*, **1996**, 1, 63
- 38- F. Björkling, J. Boutelje, S. Gatenbeck, K. Hult, T. Nurin, P. Smulik, *Tetrahedron*, **1985**, 41, 1347
- 39- O. P. Goel, U. Krolls, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 163
- 40- T. Imamoto, Y. Sugiura, N. Takiyama, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 4233
- 41- H. Tokuyama, M. Isaka, E. Nakamura, *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 2005

DEUXIEME PARTIE

Nouvelle approche synthétique vers les γ -lactones

Application du concept à la synthèse d' α -méthylène- γ -butyrolactones

et à la synthèse de systèmes bislactoniques

La deuxième partie de ce rapport est consacrée à la synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactones selon une nouvelle approche synthétique pour laquelle la mise en place de la double liaison sera effectuée en étape ultime (schéma rétrosynthétique 1).

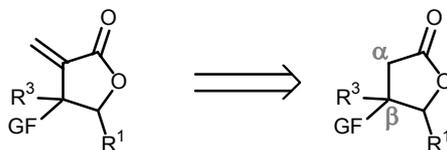


Schéma rétrosynthétique 1

La stratégie envisagée dans cette seconde partie repose sur la formation initiale des lactones **IV** (schéma 2) intégrant en position β de la fonction carbonyle un groupement fonctionnel de type ester. Cet intermédiaire clef constitue une véritable plaque tournante dans la préparation dans un premier temps d' α -méthylène- γ -butyrolactones comportant indifféremment en β une fonction ester (composés **V**), acide carboxylique (composés **VI**) et hydroxyméthyle (composés **VII**). Cette plate-forme devrait également permettre l'accès, dans un deuxième temps, à une seconde catégorie de produits de type bislactonique (composés **VIII**).

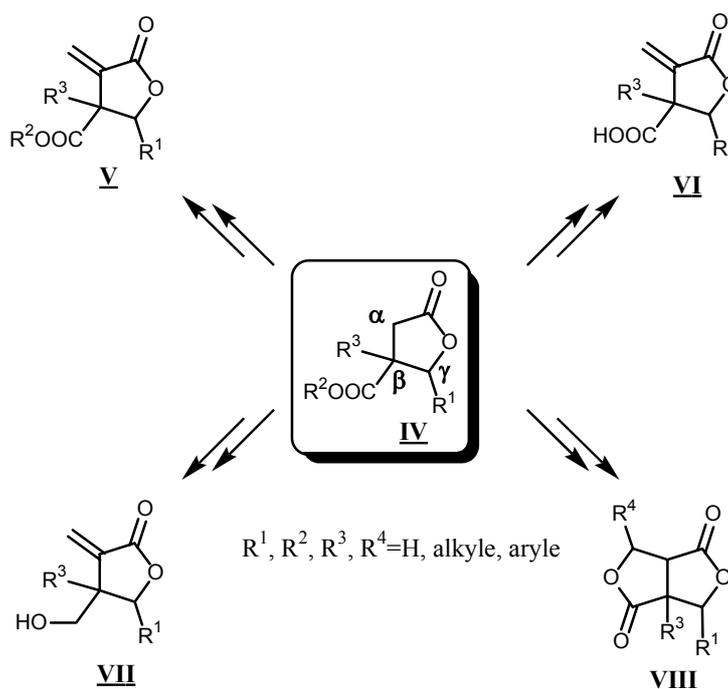


Schéma 2

Ce chapitre sera également consacré à la synthèse de modèles parents incorporant d'autres fonctions comme un nitrile (composé **IX**), une hydroxyamidine (composé **X**) ou encore une cétone (composé **XI**) (figure 1).

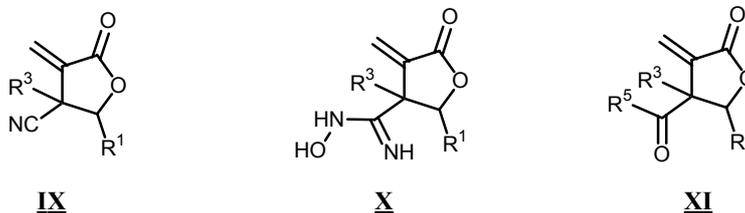


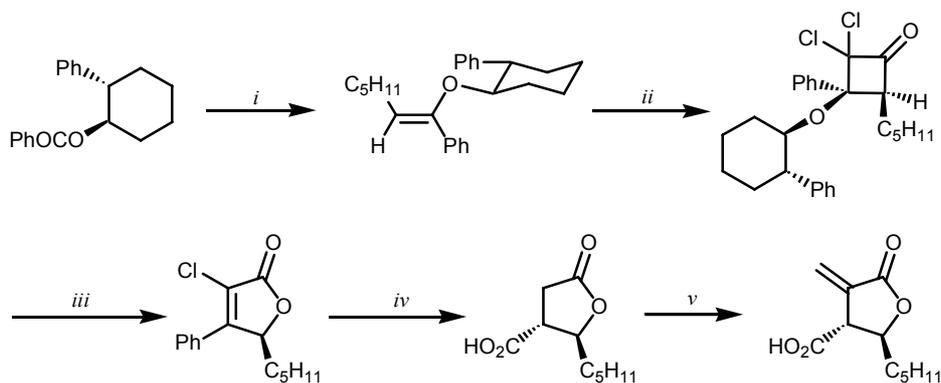
Figure 1

Cette nouvelle approche se distingue assez nettement de celle développée dans le premier chapitre puisqu'elle propose de former la double liaison exocyclique en toute fin de synthèse ce qui implique de conserver la position en α de la fonction carbonyle libre jusqu'à l'incorporation de l'unité méthylidène. Elle devra également permettre la modulation des différents groupements R^1 et R^3 selon des principes qui épargnent le groupement fonctionnel ainsi qu'un contrôle diastéréoisomérique des différents modèles synthétisés.

I- Rappels bibliographiques des méthodes de synthèse des γ -butyrolactones

Les voies de synthèse permettant l'accès aux γ -butyrolactones dépourvues de substituants en position α sont nombreuses et extrêmement diversifiées. Certaines de ces voies de synthèse visent à l'obtention de produits naturels tels que la méthylénolactocine ou l'acide protolichesterinique, la double liaison étant introduite en fin de synthèse. Parmi ces méthodes, on peut citer celle de Greene, qui fut le premier à réaliser la synthèse de la méthylénolactocine sous forme énantiomériquement pure (schéma 3)⁽¹⁾.

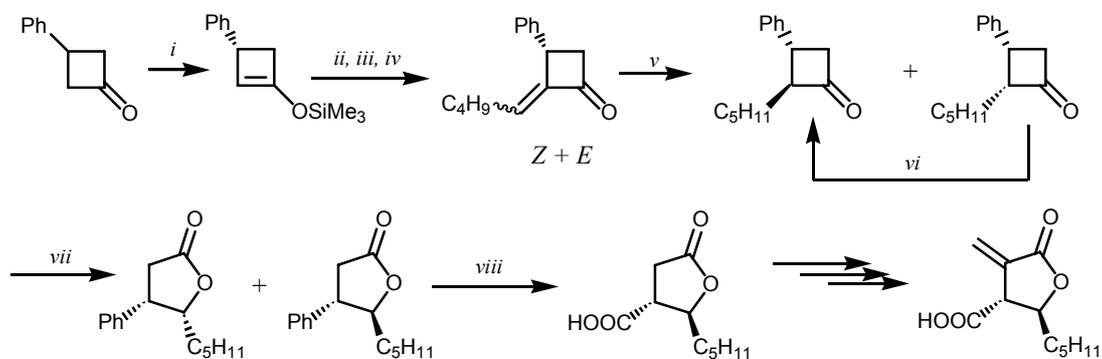
L'étape clef permettant l'obtention de la lactone sous forme énantiomériquement pure est la cycloaddition asymétrique [2 + 2] du dichlorocétène avec l'éther d'énol de configuration *Z*, l'approche du dichlorocétène se faisant par la face la moins encombrée.



i : C₆H₁₂Br₂, Zn, TiCl₄, TMEDA, THF : CH₂Cl₂ ; *ii* : Cl₃CCOCl, Zn-Cu, Et₂O ; *iii* : MCPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂ puis Cr(ClO₄)₂, acétone ; *iv* : H₂-Pd/C, CH₃CONa, CH₃OH puis RuCl₃, NaIO₄, CCl₄/CH₃CN/H₂O puis CH₂N₂, Et₂O, DBU, CH₂Cl₂ ; *v* : MgOCO₂CH₃, DMF, HCHO, PhNHCH₃, CH₃CO₂Na, CH₃CO₂H

Schéma 3

Une autre synthèse énantiosélective de la méthylénolactocine a été réalisée par Honda et Kimura⁽²⁾. Le traitement par le (*S,S'*)- α,α' -diméthylidibenzylamidure de lithium conduit à la déprotonation énantiosélective de la 3-phénylcyclobutanone, l'énolate résultant étant ensuite piégé par du chlorure de triméthylsilyle (schéma 4).

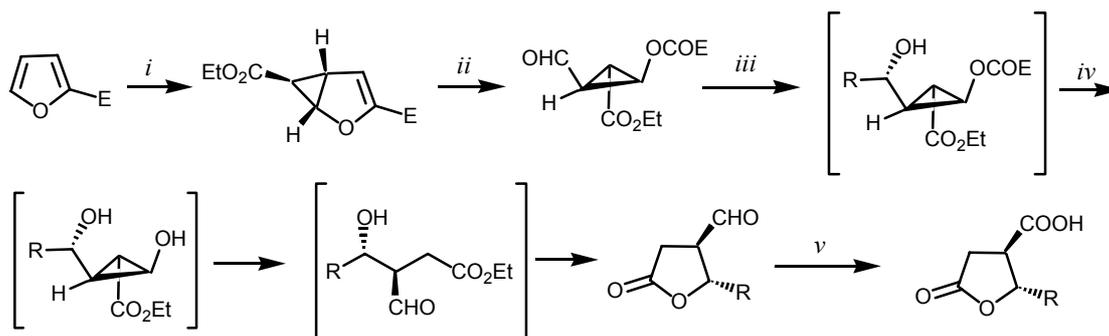


i : (*S,S'*)- α,α' -diméthylidibenzylamidure de lithium, THF, -100°C, puis chlorure de triéthylsilyle ; *ii* : valéraldéhyde, Bu₄NF, THF, 0°C ; *iii* : Ac₂O, Pyridine, DMAP (cat.), CH₂Cl₂, t.a., *iv* : DBU, benzène à reflux ; *v* : H₂, Pd/C, EtOH, t.a., *vi* : NaH (cat.), THF, 0°C, *vii* : H₂O₂ 30%, AcOH, 0°C, *viii* : RuCl₃, HIO₄, CCl₄-MeCN-H₂O, t.a.

Schéma 4

L'isomérisation du composé *cis* en composé *trans* (*vi*) par un traitement au NaH dans le THF permet aux auteurs d'obtenir un mélange enrichi en isomère *trans* (*cis/trans* : 1/20). Les γ -lactones sont ensuite obtenues par une oxydation de Bayer-Villiger.

La synthèse de la méthylénolactocine et de l'acide protolichesterinique a également été envisagée à partir de dérivés du furane^(3a-b). Comme dans les deux premiers exemples, la synthèse permet l'obtention des lactones sous forme énantiomériquement pure. La cyclopropanation asymétrique du furane a été obtenue en traitant celui-ci par le diazoacétate de méthyle en présence d'une quantité catalytique du complexe cuivre (I)-bisoxazoline chirale (schéma 5).



i : Cu(OTf)₂/L*, PhNHNH₂, N₂CHCOOEt, *ii* : O₃ puis DMS, *iii* : BF₃·Et₂O, R-SiMe₃, *iv* : Ba(OH)₂·8 H₂O/MeOH, *v* : KH₂PO₄/H₂O, NaClO₂, H₂O₂ 30% puis Na₂SO₃

Schéma 5

En outre, le groupement R introduit en cours de synthèse (étape *iii*) est de type allylique ce qui peut permettre ensuite, par une réaction de métathèse suivie d'une hydrogénation catalytique, d'obtenir la longueur de chaîne désirée.

Dans les différentes synthèses qui viennent d'être évoquées, bien que le méthylène en α du groupement carbonyle soit libre de tout substituant avant l'introduction de la double liaison, la mise en place d'un second groupement en position β n'a pas été envisagée (schéma 1). Dans les quelques exemples suivants, la formation de la lactone permet à la fois la préservation du groupement méthylène et la disubstitution de la position β .

Dans ce premier exemple, la construction du cycle lactonique a été réalisée par réaction de Reformatsky sur l' α -bromo- α -méthylsuccinate de diéthyle (schéma 6)⁽⁴⁾.

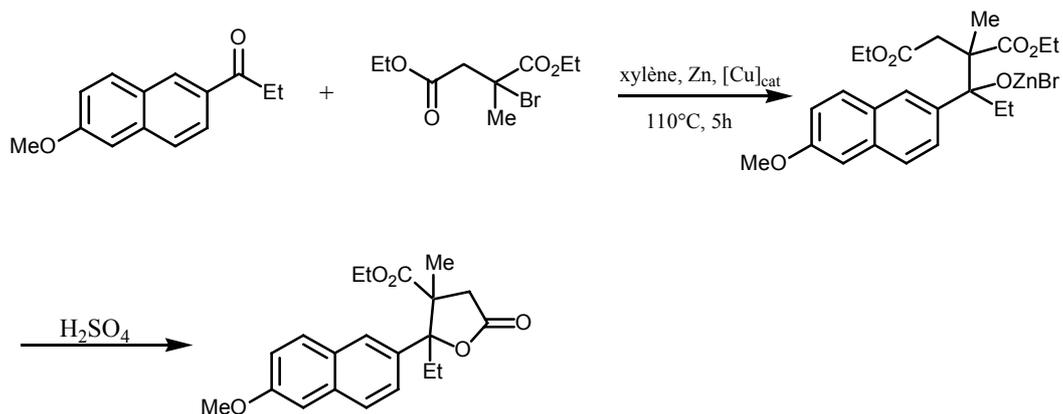


Schéma 6

La formation des lactones disubstituées peut aussi être réalisée par couplage, en présence de zinc, entre un dérivé carbonylé, aldéhydique ou cétonique et le citraconate de diméthyle, la connexion se faisant sur le carbone le plus substitué (schéma 7)⁽⁵⁾.

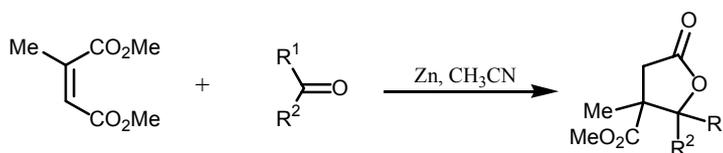


Schéma 7

La technique suivante consiste à introduire, sur un diester insaturé, un groupement de type acétate d'alkyle qui est ensuite hydrolysé pour former l'acide correspondant. La cyclisation est enfin obtenue par iodolactonisation (schéma 8)⁽⁶⁾. La lactone formée par cette technique comporte deux fonctions esters en position β.

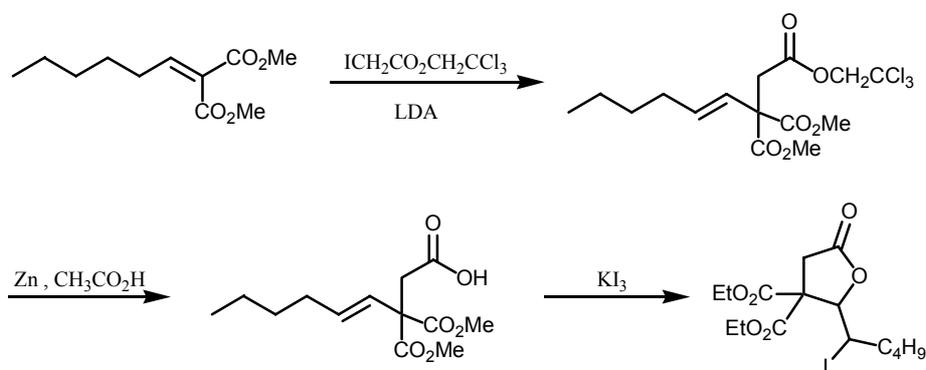


Schéma 8

Une autre méthode consiste à former la lactone par une réaction de transestérification intramoléculaire entre un ester et une fonction alcool dérivant de la réduction au NaBH_4 (borohydrure de sodium) d'un cétoester. Ce type de synthèse, déjà employée pour l'élaboration de lactones monosubstituées^(7a-b), a été utilisée par Bjorkquist et Bush⁽⁸⁾ pour accéder à des lactones disubstituées. Les cétoesters subissent dans ce cas une dialkylation avant d'être réduits au NaBH_4 (schéma 9).

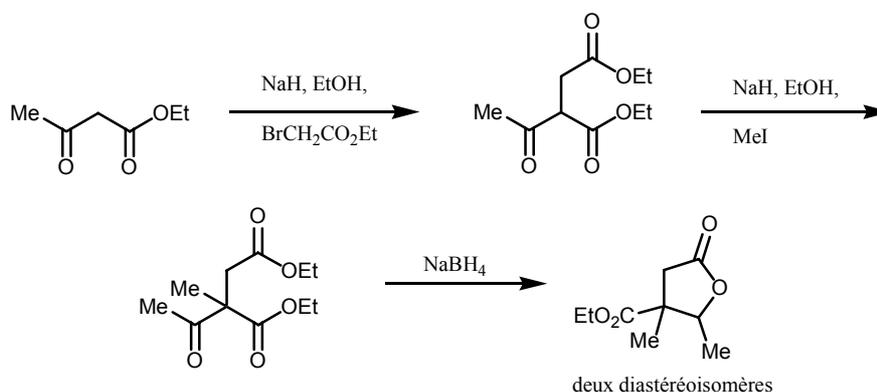


Schéma 9

La réduction entraîne la cyclisation spontanée sous forme de lactone. Par cette méthode, les auteurs obtiennent les deux diastéréoisomères *trans* et *cis* avec un rapport *trans/cis* de 0,6.

Si la réduction au borohydrure de sodium des cétoesters monoalkylés conduit à la formation de lactones possédant un seul substituant en position β , la réaction de ces cétoesters avec des aldéhydes permet la formation des lactones substituées en β par deux fonctions : une fonction ester et une fonction cétone comme indiqué sur le schéma 10⁽⁹⁾.

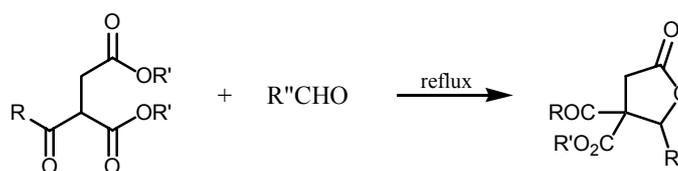


Schéma 10

II- Voie de synthèse envisagée

Parmi ces différentes voies de synthèse, la méthode que nous avons choisi d'utiliser est celle employée par l'équipe de Bjorkquist et Bush⁽⁸⁾. Elle repose sur la dialkylation de β -cétoesters

et permet dans un premier temps l'incorporation d'une fonction ester qui sera impliquée par la suite dans une étape de cyclisation intramoléculaire et dans un second temps, l'introduction d'un groupement R^3 . C'est la réduction de la fonction cétone en alcool à l'aide de borohydrure de sodium qui entraîne la cyclisation et provoque la création de la lactone (schéma 11).

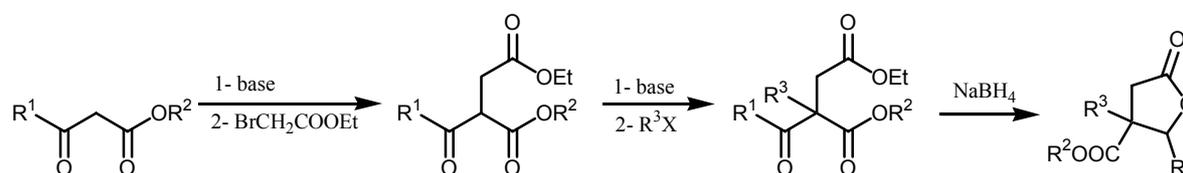


Schéma 11

Le principal avantage associé à cette méthode tient à la possibilité de faire varier les différents groupements R^1 , R^2 et R^3 présents dans ces composés polyfonctionnels.

III- Synthèse des β-cétoesters

Dans un premier temps, deux types de lactones vont être synthétisés :

- des lactones comportant un ester d'éthyle en position β et qui permettront ultérieurement l'obtention de systèmes bislactoniques
- des lactones comportant un ester de benzyle en position β ce qui nous permettra par la suite d'obtenir les acides correspondants et d'envisager l'accès aux alcools à partir de ces acides.

Les différents β -cétoesters parents requis pour cette étude n'étant pas tous disponibles commercialement, nous avons du envisager la synthèse de certains d'entre eux et notamment ceux apparaissant sur la figure 2 :

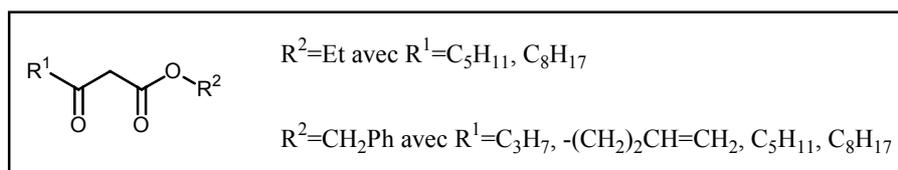


Figure 2

Une analyse de la littérature nous a permis de constater que ces différents β -cétoesters étaient accessibles à partir de l'acétoacétate d'éthyle ou de benzyle correspondant⁽¹⁰⁾. La technique de synthèse employée consiste à générer, à l'aide de NaH, le monoanion de l'acétoacétate d'éthyle ou de benzyle. Le traitement de cet anion avec un équivalent de *n*-butyllithium (*n*-BuLi) conduit à la formation d'une entité bis-anionique. La monoalkylation de ce bisanion est réalisée sur l'anion le plus réactif, à savoir celui dérivant du carbone primaire (schéma 12).

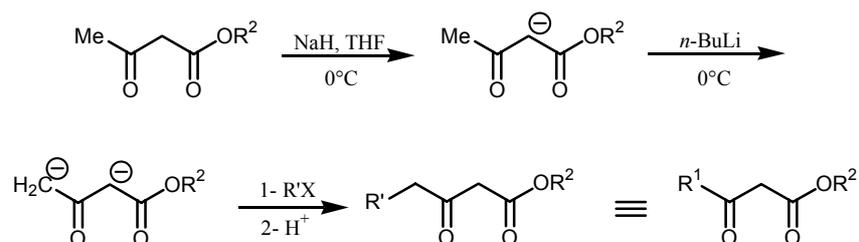


Schéma 12

Les différents rendements obtenus lors de la synthèse des β -cétoesters **25-30** effectuée selon ce processus réactionnel sont regroupés dans le tableau 1.

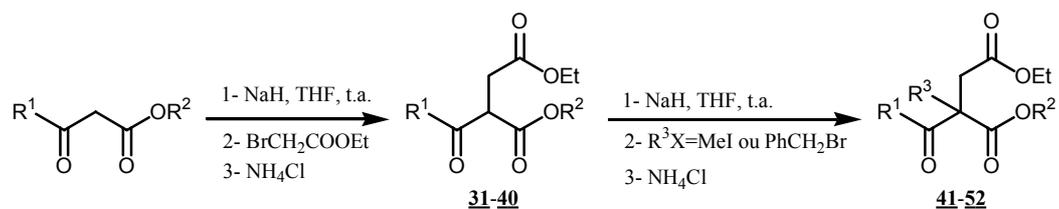
n°	R ¹	produit	Rendement
25	C ₅ H ₁₁		52%
26	C ₈ H ₁₇		49%
27	C ₃ H ₇		33%
28	C ₄ H ₇		35%
29	C ₅ H ₁₁		41%
30	C ₈ H ₁₇		33%

Tableau 1

L'introduction d'un groupement allyle (**28**) conduit à la formation d'un cétoester comportant une double liaison en bout de chaîne : cette double liaison pourra par la suite être engagée dans un processus d'homologation et être utilisée pour modifier la longueur ou fonctionnaliser cette chaîne.

IV- Connexion des divers substituants

Les deux étapes suivantes suivent le même processus réactionnel : le β -cétoester est métallé à l'aide de NaH et l'anion ainsi formé vient réagir avec un dérivé halogéné. Le premier halogénure d'alkyle additionné est le bromoacétate d'éthyle. Ensuite, le bromure de benzyle ou l'iodométhane sont introduits de façon à faire varier la nature du groupement R^3 (schéma 13).



Les différents diesters obtenus ainsi que les rendements observés en s'appuyant sur cette technique de double métallation/alkylation sont regroupés dans le tableau 2.

Addition 1 ^{er} groupement			Addition 2 ^{ème} groupement		
n°	Produit	rendement	n°	produit	rendement
31		71%	41		71%
			42		54%
32		75%	43		65%
			44		60%

Tableau 2

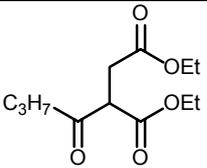
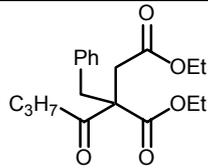
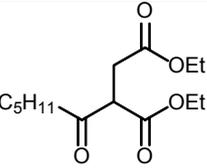
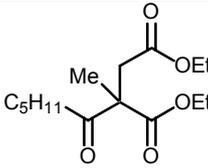
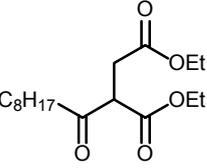
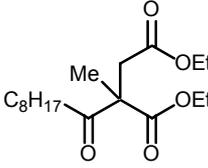
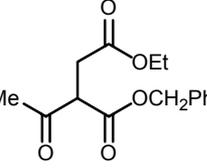
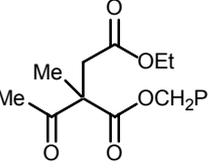
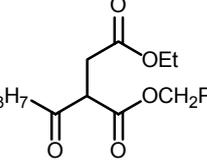
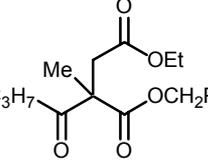
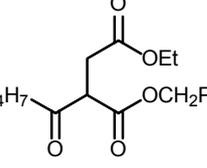
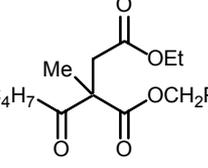
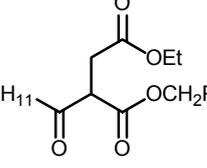
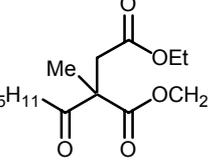
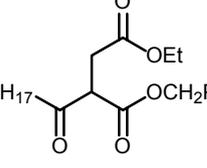
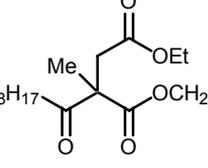
Addition 1 ^{er} groupement			Addition 2 ^{ème} groupement		
n°	Produit	rendement	n°	produit	rendement
33		80%	45		70%
34		75%	46		42%
35		85%	47		51%
36		85%	48		47%
37		84%	49		57%
38		73%	50		60%
39		75%	51		55%
40		53%	52		52%

Tableau 2

V- Création de l'unité lactonique par cyclisation intramoléculaire

Après la réaction de double alkylation, la fonction cétone des produits **41-52** est alors réduite en alcool en présence de borohydrure de sodium. L'alcoolate ainsi généré n'est pas isolé et réagit immédiatement sur l'ester d'éthyle (introduit lors de la première alkylation) pour former la lactone (schéma 14). Les conditions opératoires relatives à la synthèse de ces lactones appellent néanmoins une attention toute particulière. En effet, il est important de noter qu'afin d'éviter tout risque de transestérification intermoléculaire, les réactions doivent être réalisées en milieu fortement dilué.

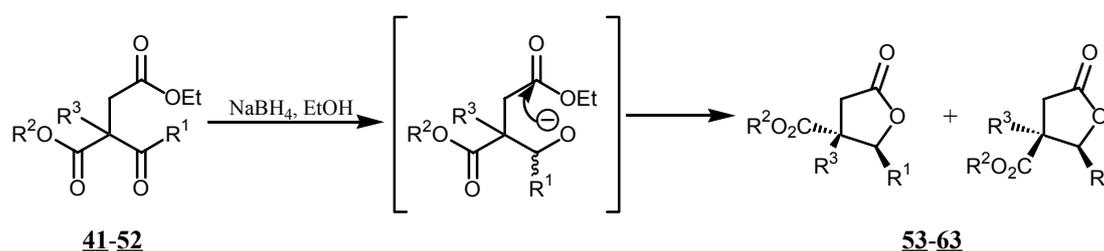


Schéma 14

D'autre part, le solvant utilisé lors de cette réaction joue un rôle primordial dans l'obtention des produits finaux. En présence d'éthanol, les β -cétodiester **41-47** possédant une fonction ester d'éthyle conduisent à la formation des γ -lactones **53a,b-59a,b** sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères. Par contre, dans le cas des β -cétodiester **48-52** intégrant cette fois-ci une fonction ester de benzyle, on observe, dans les mêmes conditions opératoires, la formation de lactones **60a-64a** (tableau 3) mais sous la forme d'un diastéréoisomère unique. L'obtention de ces composés est toutefois accompagnée de la formation d'une seconde lactone comportant une fonction ester d'éthyle. Ceci ne peut s'expliquer qu'en supposant qu'en présence d'éthanol, une réaction de transestérification ait lieu au niveau de l'ester benzylique d'un des deux diastéréoisomères obtenus ne conduisant plus, de ce fait, qu'à la formation d'un seul isomère. Afin d'éviter ce phénomène, des essais de cyclisation ont été effectués sur les β -cétodiester **48** et **52** en utilisant le THF comme solvant et en ne conservant l'éthanol qu'en quantité stoechiométrique. Notre hypothèse était fondée car ces essais nous ont permis d'obtenir les lactones désirées **60a,b** et **64a,b** sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (schéma 15, tableau 3).

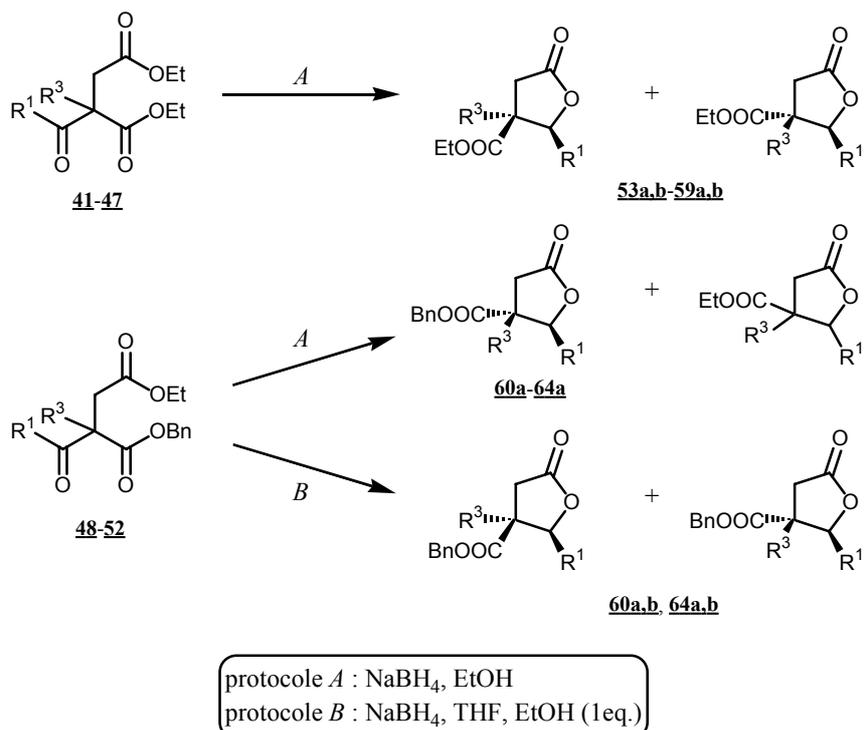


Schéma 15

Les différents modèles lactoniques synthétisés sont répertoriés dans le tableau 3.

n°	Produits	protocole	Rdt	Rapport diastéréoisomérique
53a		A	69%	<i>trans/cis</i> : 29/71
53b		A		
54a		A	61%	<i>trans/cis</i> : 41/59
54b		A		

Tableau 3

n°	Produits	protocole	Rdt	Rapport diastéréoisomérique
55a		A	67%	<i>cis/trans</i> : 35/65*
55b		A		
56a		A	63%	<i>cis/trans</i> : 40/60*
56b		A		
57a		A	65%	<i>trans/cis</i> : 40/60
57b		A		
58a		A	63%	<i>cis/trans</i> : 43/57
58b		A		

*diastéréoisomères non séparés lors de l'étape de purification

Tableau 3

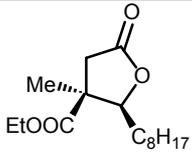
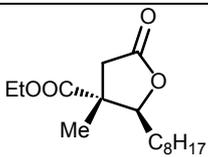
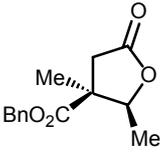
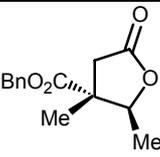
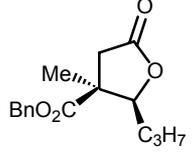
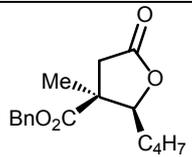
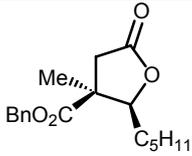
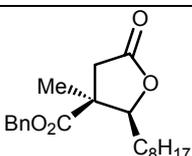
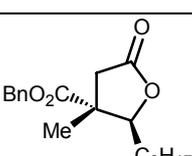
n°	Produits	protocole	Rdt	Rapport diastéréoisomérique
59a		A	61%	<i>cis/trans</i> : 26/74
59b		A		
60a		A	55%	100
60b		B	70%	<i>cis/trans</i> : 90/10
61a		A	44%	100
62a		A	40%	100
63a		A	60%	100
64a		A	50%	100
64b		B	57%	<i>trans/cis</i> : 20/80

Tableau 3

VI- Introduction de la double liaison exocyclique**VI- 1- Rappels bibliographiques sur la création de motifs méthylidènes exocycliques**

Dans leur article sur la synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactones, Gammill, Wilson et Bryson⁽¹¹⁾ passent en revue les différentes possibilités de création d'un motif méthylidène exocyclique sur une unité lactonique. Outre les méthodes impliquant la création de la double liaison lors de la cyclisation ou d'un réarrangement, les auteurs décrivent les différentes possibilités permettant la création de la double liaison exocyclique à partir d'un chaînon méthylénique substitué ou non et connecté en α du groupement carbonyle. Ces différentes méthodes sont basées sur des réactions d'élimination. On peut ainsi envisager :

- l'élimination d'un groupement situé en β par rapport au carbonyle (schéma 16).

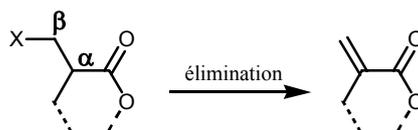


Schéma 16

Différents groupements peuvent se prêter à ce type de réaction d'élimination. Il peut s'agir

- ❖ d'un groupement OR : dans ce cas la génération de la double liaison s'apparente soit à une déshydratation (R=H), soit à une élimination de groupement alkoxy (R=alkyle)
- ❖ d'une amine tertiaire
- ❖ d'un groupement sulfonate, sulfure, sélénioxyde ou sulfoxyde

- l'élimination d'un groupement situé en α du carbonyle (schéma 17).

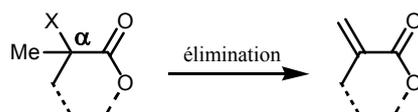


Schéma 17

Dans ce type de stratégie, les espèces éliminées peuvent être :

- ❖ l'acide bromhydrique
- ❖ un groupement sulfoxyde ou sélénoxyde

Toutefois, dans ce dernier cas d'élimination d'un groupement en α , la génération de la double liaison nécessite l'introduction préalable d'un groupement méthyle d'une part et d'autre part du groupement partant.

VI- 2- Insertion de la double liaison, accès aux composés 83-99

Dans notre cas, la construction du méthylène exocyclique a été réalisée par la séquence réactionnelle suivante : la métallation en α de la fonction carbonyle accompagnée de l'addition d'iodométhylméthyléther permet l'introduction d'un groupement méthoxyméthyle. Cette addition est suivie d'une réaction d'élimination en milieu basique permettant ainsi la génération de la double liaison⁽¹²⁾ (schéma 18).

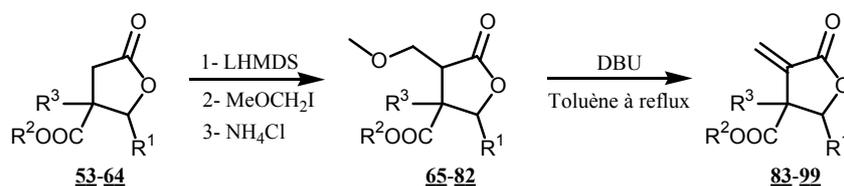


Schéma 18

Cette méthode permet l'obtention du groupement méthylène exocyclique en seulement deux étapes avec de bons rendements et a l'avantage de ne nécessiter aucune synthèse supplémentaire, l'iodométhylméthyléther étant disponible commercialement.

Les différentes lactones **53-64** ont été soumises à ce traitement et les produits synthétisés par cette méthode (**65-82** et **83-99**) sont regroupés, avec les rendements associés, dans le tableau 4.

Addition méthoxyméthyle			Elimination		
n°	Produit	rendement	n°	produit	rendement
65		70%	83		69%
66		77%	23		73%
67		96%	84		76%
68		92%	85		81%
69		84%	86		76%
70		73%	87		65%
71		87%	88		78%
72		65%	89		63%
73		90%	90		56%
74		82%	91		78%

Tableau 4

Addition méthoxyméthyle			Elimination		
n°	Produit	rendement	n°	produit	rendement
75		77%	92		64%
76		75%	93		60%
77		84%	94		78%
78		68%	95		75%
79		50%	96		44%
80		80%	97		70%
81		90%	98		66%
82		55%	99		64%

Tableau 4

Il est important de noter que lors de l'introduction du groupement méthoxyméthyle, un nouveau carbone asymétrique est généré. L'examen des spectres RMN ^1H et ^{13}C réalisés sur les composés **65-82** révèle la présence d'un seul diastéréoisomère. **L'addition** d'iodométhylméthyléther sur le carbanion dérivant des γ -butyrolactones **53-64** est donc **diastéréosélective**.

VII- Obtention des acides 100-106

La synthèse des acides **100** à **106** a été réalisée à partir des α -méthylène- γ -lactones **93** à **99** possédant en β une fonction ester benzylique. Pour des raisons de commodité liées à la purification des produits intermédiaires, nous avons choisi de générer la fonction acide carboxylique lors de la dernière étape de la synthèse. Cette stratégie implique donc la présence préalable du chaînon méthylidène mais exclut aussi la formation de la fonction acide par hydrogénation catalytique. Dans un premier temps, un essai d'hydrolyse en milieu acide a été réalisé. L'utilisation de TFA n'a pas permis l'obtention des acides. L'addition d'anisole ou l'élévation de la température ne sont pas révélées plus concluantes.

Enfin, la débenzylation a pu être réalisée par addition d'un excès de trichlorure de bore⁽¹³⁾ dans le dichlorométhane (schéma 19).

Grâce à cette séquence réactionnelle, nous avons pu réaliser la synthèse des acides **100** à **106** (tableau 6).

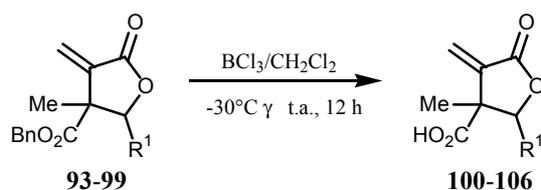


Schéma 19

n°	produit	rendement	n°	produit	rendement
100		78%	104		79%
101		70%	105		73%
102		80%	106		57%
103		66%	Tableau 6		

VIII- Synthèse des analogues hydroxyméthylés (VII)

Les composés **VII** se caractérisent par la présence d'un groupement hydroxyméthyle en position β sur le cycle lactonique (figure 6).

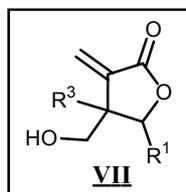


Figure 6

Deux voies de synthèse peuvent être envisagées :

- la première consiste à partir des composés **100** à **106**, intégrant d'une part une fonction acide carboxylique et d'autre part un groupement méthylidène exocyclique. La réduction de la fonction acide carboxylique en alcool en présence de borane nécessite dans ce cas la protection de l'insaturation exocyclique pour éviter toute réaction d'hydroboration de la double liaison comme nous avons pu le voir lors de la première partie de ce rapport (schéma rétrosynthétique 20).

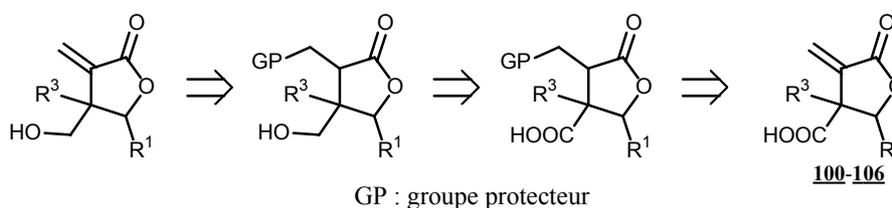


Schéma rétrosynthétique 20

- la seconde consiste à partir des composés **76**, **78-81**. Elle repose sur l'hydrogénolyse dans un premier temps de la fonction ester de benzyle. Les acides carboxyliques ainsi obtenus sont ensuite réduits en alcools avant de générer dans la dernière étape, la double liaison exocyclique (schéma rétrosynthétique 21).

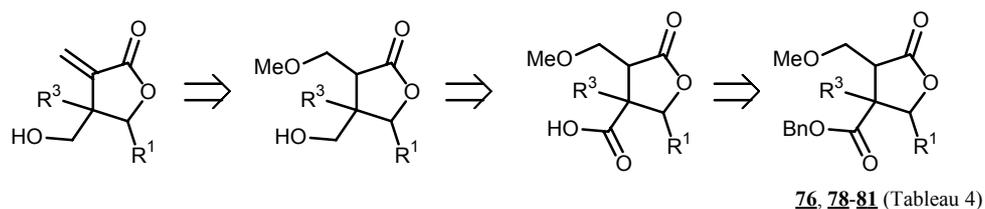


Schéma rétrosynthétique 21

Afin d'éviter les différentes étapes (fastidieuses) de protection/déprotection de la fonction méthylidène exocyclique, nous avons opté pour la deuxième stratégie de synthèse. La séquence réactionnelle que nous avons employée est décrite sur le schéma 22. La fonction ester de benzyle est tout d'abord clivée par hydrogénation catalytique en présence de palladium. La fonction acide carboxylique ainsi libérée (composés **107-110**) est soumise à une réduction en présence de deux équivalents de borane afin d'obtenir la fonction alcool (composés **111-114**). La double liaison exocyclique est enfin générée comme nous avons pu le voir précédemment par réaction dans le toluène à reflux en présence de DBU. Les différents modèles synthétisés par cette méthode ainsi que les rendements obtenus lors de ces trois étapes sont regroupés respectivement dans les tableaux 7, 8 et 9.

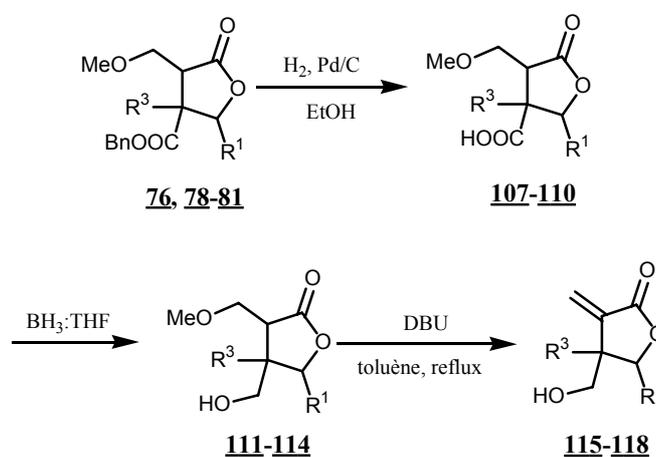


Schéma 22

n°	107	108	109	110
produit				
rendement	90%	85%	87%	82%

Tableau 7

n°	111	112	113	114
produit				
rendement	75%	61%	54%	43%

Tableau 8

n°	115	116	117	118
produit				
rendement	55%	53%	40%	52%

Tableau 9

IX- Cas particulier des α -méthylène- γ -butyrolactones possédant une fonction nitrile en position β

Après avoir incorporé, en position β de la lactone des fonctions acide carboxylique, ester d'éthyle, ester de benzyle et hydroxyméthyle, nous avons envisagé d'intégrer deux nouvelles fonctions : la fonction nitrile (**IX**) et la fonction hydroxyamidine (**X**) (figure 7).

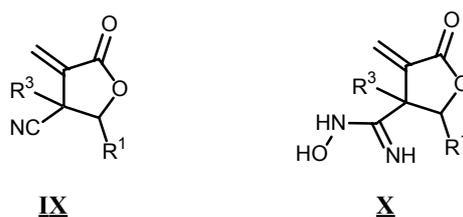


Figure 7

L'intégration de la fonction hydroxyamidine repose sur la formation préalable de la fonction nitrile qui en est le précurseur direct (schéma rétrosynthétique 23).

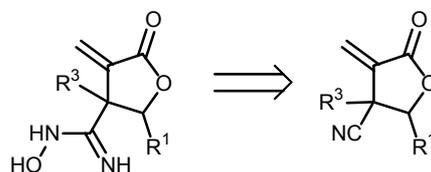


Schéma rétrosynthétique 23

Nous avons donc envisagé dans un premier temps la synthèse des lactones possédant une fonction nitrile en position β . La synthèse de ces lactones peut être envisagée selon le même schéma réactionnel que précédemment en remplaçant le β -cétioester de départ par un β -cétonitrile (schéma rétrosynthétique 24).

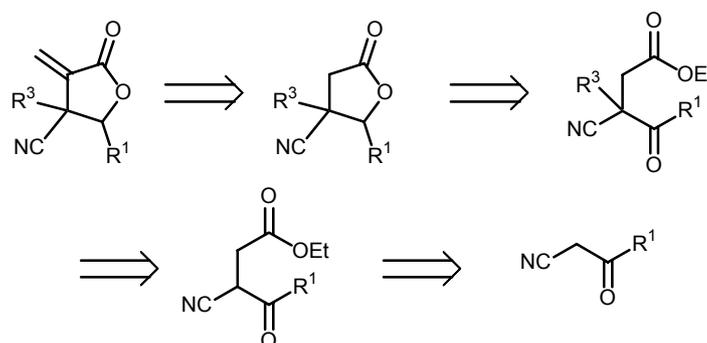


Schéma rétrosynthétique 24

L'introduction des deux groupements alkyles est réalisée selon le même processus que celui utilisé lors de la synthèse des cétondiesters (**41-52**) (schéma 25) : après une première métallation, le bromoacétate d'éthyle est introduit sur le cétonitrile en vue de la cyclisation ultérieure, la seconde métallation réalisée dans des conditions opératoires similaires permettant, quant à elle, l'introduction du groupement R³ (=Me).

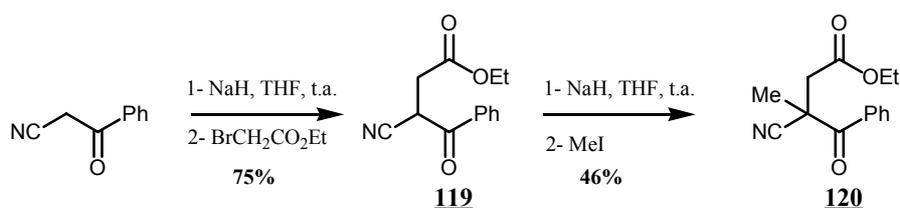


Schéma 25

L'étape suivante doit permettre la cyclisation sous forme de lactone. Une première tentative de cyclisation au borohydure de sodium en suivant la procédure utilisée pour les cétondiesters **41-52** ne nous a pas permis d'obtenir la lactone attendue. L'utilisation de NaBH₄ conduit à la formation de l'alcool, qui malheureusement ne réagit pas ensuite sur l'ester pour fournir la lactone. Pour contourner le problème, nous avons donc réalisé, à partir de cet alcool non purifié, une transestérification intramoléculaire en présence d'acide *para*-toluène sulfonique. Ce protocole nous a permis de provoquer l'annélation du modèle transitoire et d'obtenir la lactone avec un rendement tout à fait honorable de 59% (schéma 26).

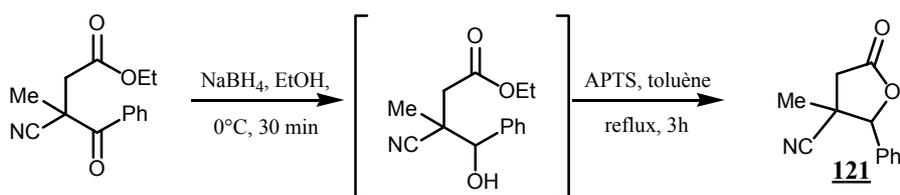


Schéma 26

La création de la double liaison exocyclique a été réalisée par la technique préconisant la connexion préalable d'iodométhylméthyléther. Toutefois, l'étape d'élimination s'est révélée problématique. En effet, l'utilisation de DBU à reflux dans le toluène conduit majoritairement à la dégradation du produit. Un deuxième essai en utilisant cette fois le LHMDS comme base lors de l'étape d'élimination a également été réalisé à -78°C . Le produit alors obtenu est l'épimère en position α du produit de départ (schéma 27).

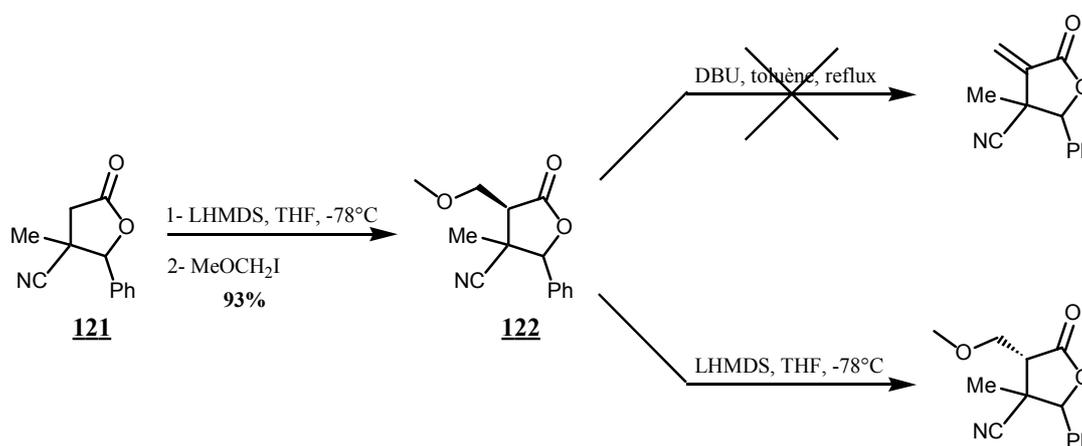


Schéma 27

L'addition d'un nouvel équivalent de LHMDS sur ce nouveau produit conduit à sa dégradation. Pour pallier ces différents échecs, une méthode alternative a donc été utilisée pour la régénération de la double liaison. Le composé **122** a été placé dans le toluène à reflux en présence d'une quantité catalytique d'APTS. Cette technique a permis l'obtention de la lactone désirée **123** intégrant le motif méthylidène (schéma 28).

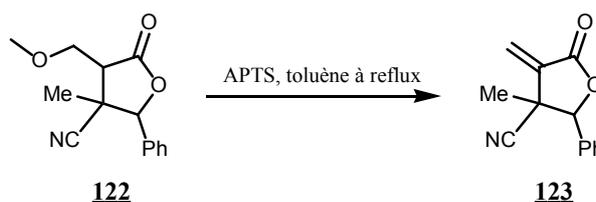


Schéma 28

Cette réaction a toutefois l'inconvénient d'être très lente et après 15 jours de reflux, seul 27% de lactone **123** sont obtenus.

Comme nous l'avons vu dans l'introduction de ce paragraphe, la présence d'une fonction nitrile nous permet d'envisager la synthèse de γ -lactones substituées par une fonction hydroxyamidine en position β (**X**).

L'obtention de la fonction hydroxyamidine à partir de la fonction précurseur nitrile se fait généralement en présence d'hydroxylamine. Toutefois, dans notre cas, l'ajout d'hydroxylamine sur le dérivé nitrile conduit à la formation d'un mélange complexe de produits : une analyse du spectre du brut réactionnel obtenu en RMN du proton révèle en outre l'absence de la double liaison (schéma 29). Il n'est pas impossible que, dans ce cas, le groupement nitrile reste préservé, la réaction principale étant alors une addition de type Michael sur la double liaison suivie d'autres transformations chimiques. L'examen de la réactivité de ce composé n'a donc pas été mené au-delà de cette étude.

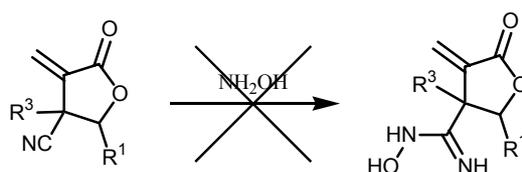


Schéma 29

IX- Cas particulier des α -méthylène- γ -butyrolactones possédant une fonction cétone en position β

L'introduction d'un groupement fonctionnel de type cétonique en position β (**XI**, figure 8) a également été envisagée.

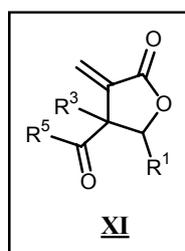


Figure 8

L'élaboration de ces lactones nécessite toutefois la mise en place d'une stratégie de synthèse différente de celle employée jusqu'à présent. En effet, la méthode utilisée pour la formation des lactones substituées par une fonction ester comporte une étape de cyclisation résultant de la réduction d'une fonction cétone comme cela est rappelé au schéma 30.

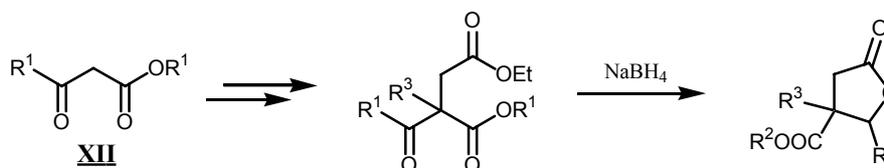


Schéma 30

Ce schéma réactionnel n'est donc pas compatible avec la présence, dans la même molécule, de deux fonctions cétoniques et nécessite la protection préalable et régiosélective d'une de ces deux fonctions différenciées (composé **XIII**, schéma rétrosynthétique 31).

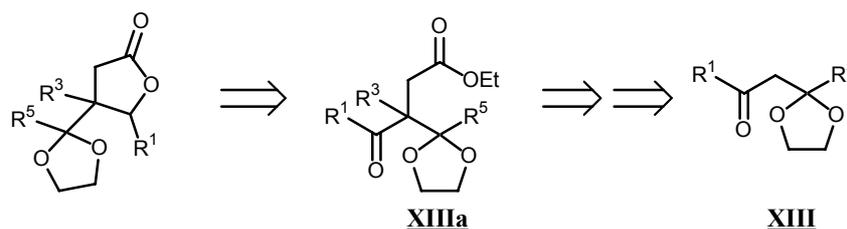


Schéma rétrosynthétique 31

Nous avons donc recherché un équivalent synthétique du composé **XIII** et, après un examen approfondi de la littérature, nous avons pu constater que les dérivés de type cétoacétals insaturés pouvaient constituer un point de départ intéressant pour une nouvelle voie de synthèse des composés **XI**⁽¹⁴⁾. Ce type de composés est obtenu par cyclisation d'un β-cétoester halogéné⁽¹⁵⁾ en présence de carbonate de potassium (schéma 32).

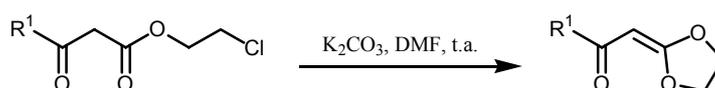


Schéma 32

Ce cétoacétal insaturé peut ensuite subir l'addition d'un lithien sur la double liaison générant ainsi un carbanion. Ce carbanion est ensuite piégé par addition d'un dérivé halogéné (schéma 33).

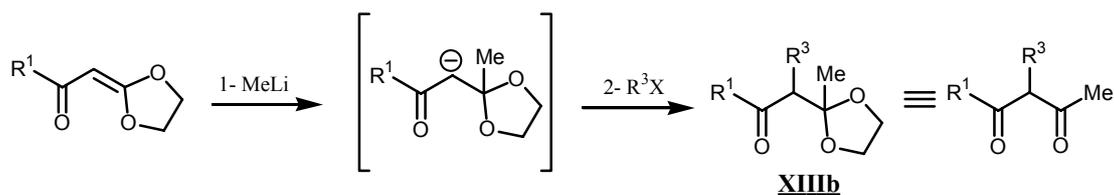
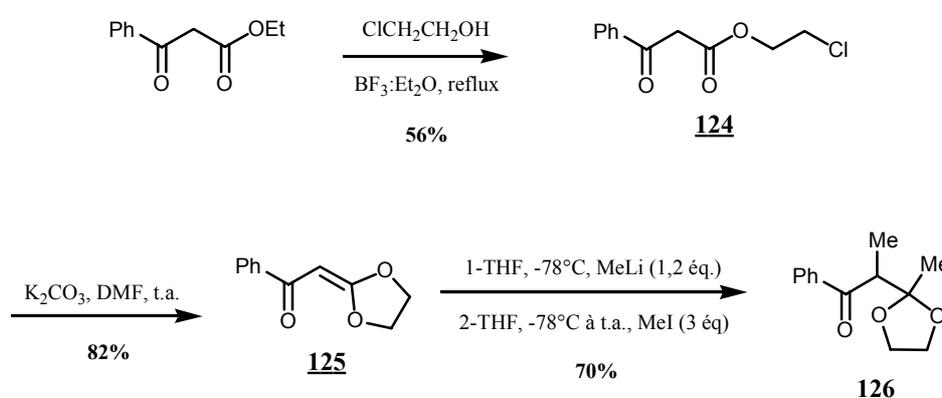
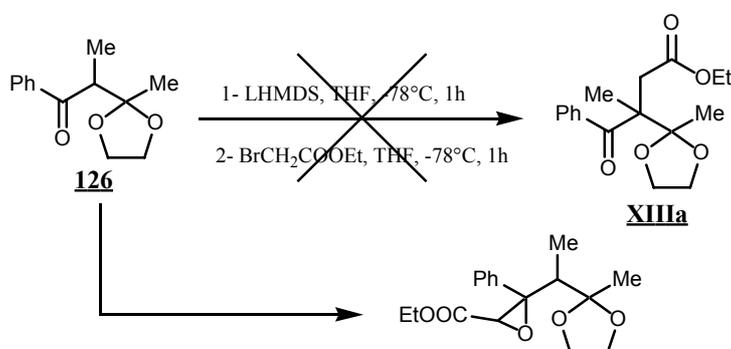


Schéma 33

Le composé formé est ainsi l'équivalent synthétique d'une dicétone monosubstituée en position α . Afin de former la lactone, il nous faut encore introduire le groupement éthoxycarbonylméthyle sur cette position (schéma rétrosynthétique 31). Cela apporte toutefois une limitation à cette stratégie de synthèse : en effet, afin d'éviter toute réaction de compétition lors de la métallation, le cétoacétal doit nécessairement comporter un carbone non protoné (groupement aromatique ou hétéroaromatique par exemple) en α du carbonyle (groupement R^1). Dans un premier temps, nous avons choisi de travailler avec un groupement phényle. L'enchaînement réactionnel partant du cétoester et permettant l'accès au cétoacétal ainsi que les rendements associés sont résumés sur le schéma 34.



L'introduction du groupement éthoxycarbonylméthyle nécessite la déprotonation du carbone situé en α du groupement carbonyle. Une première tentative de métallation au LHMDS suivie de l'addition de bromoacétate d'éthyle conduit à l'obtention d'un composé résultant de l'addition de l'anion du bromoacétate d'éthyle sur le groupement carbonyle (schéma 35). Aucune trace du produit d'alkylation **XIIIa** n'a été décelée.



Deux hypothèses sont alors envisageables :

- Soit le carbone en α du carbonyle n'est pas déprotoné et dans ce cas la base sert exclusivement à déprotoner le bromoacétate d'éthyle
- Soit le carbone en α du carbonyle est déprotoné mais, lors de l'ajout du bromoacétate d'éthyle, un phénomène de transmétallation a lieu.

Différents essais ont été réalisés en changeant la base utilisée et en piégeant l'anion formé par de l'eau lourde afin de déterminer par RMN le résultat de la métallation. Parmi les différentes bases testées (LHMDS, NaH et LDA), seul le LDA conduit à une métallation partielle du composé cétonique **126**.

Ces résultats viennent confirmer notre première hypothèse : la métallation dans le cas du LHMDS ne se fait pas. La métallation au LDA suivie de l'addition de bromoacétate d'éthyle n'entraîne toutefois pas la formation du composé désiré : l'alkylation ne se produit pas. Afin d'augmenter le pouvoir alkylant du dérivé équipé de la fonction ester, nous avons décidé d'utiliser l'analogue iodé. L'utilisation de l'équivalent iodé, plus réactif, permet quant à elle l'obtention d'un mélange non séparable du produit alkylé **127** et du produit de départ (schéma 36). Le mélange obtenu est ensuite soumis à une réduction au borohydrure de sodium. La cyclisation du composé **127** permettant l'accès au composé **128** a bien lieu mais les rendements obtenus sont relativement faibles (rendement global de 7%) (schéma 36). Ces différentes constatations nous ont conduit à envisager la synthèse de ces lactones sans introduire de groupement R^3 (**XIIIa**, schéma 31) comme nous allons le voir par la suite.

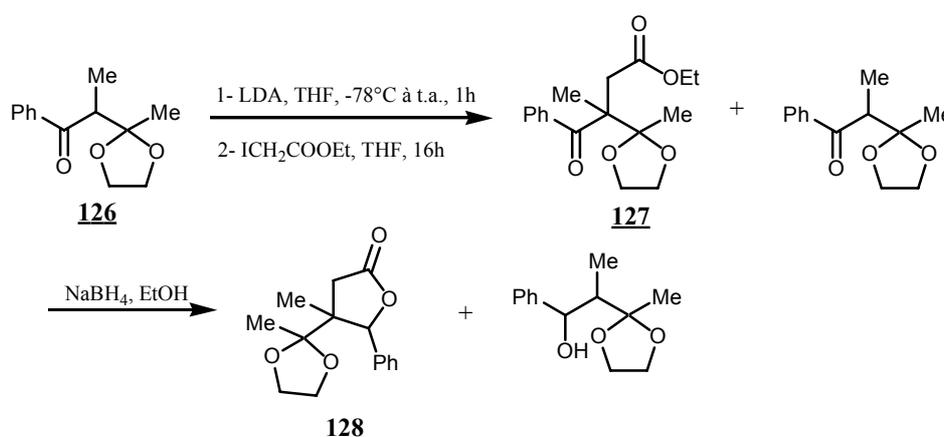
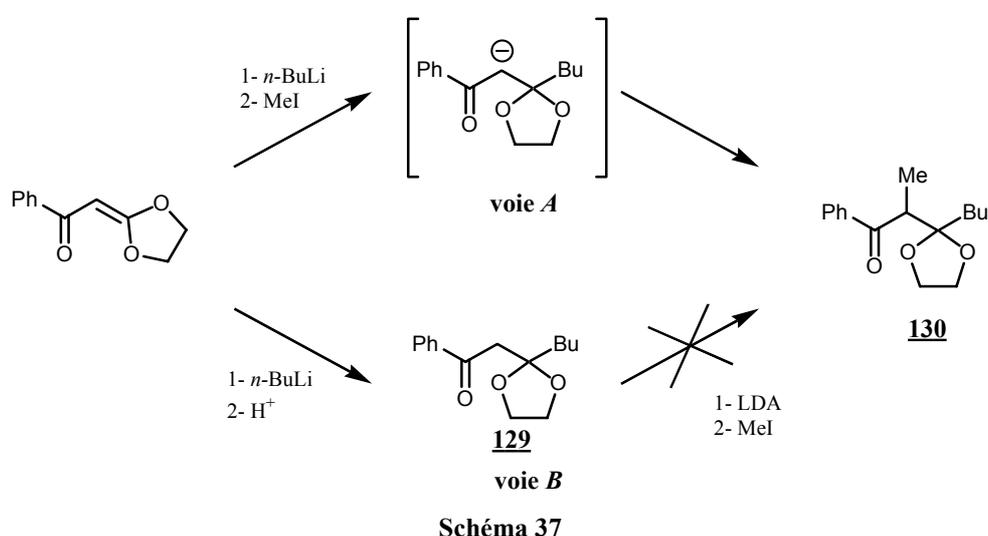


Schéma 36

Il semblerait que la métallation du carbone situé en α du groupement carbonyle soit rendue difficile par la présence du groupement acétal. Cette difficulté à la métallation a pu être vérifiée en réalisant les deux expériences suivantes :

- Un premier essai a été effectué en additionnant successivement le dérivé lithié (*n*-BuLi) et le composé halogéné (MeI). Le rendement est alors de 78% (schéma 37, voie A)
- Lors du deuxième essai, l'intermédiaire butylé a été isolé (rendement 72%). Une métallation ultérieure au LDA n'a toutefois pas permis l'introduction du groupement méthyle (schéma 37, voie B).



Une seconde métallation ne pouvant se faire dans des conditions de rendement acceptable, nous avons mis à profit la génération du carbanion lors de l'addition du lithien afin d'ajouter le groupement éthoxycarbonylméthyle. Le composé **131** ainsi obtenu est ensuite soumis à une réaction de réduction de la fonction cétone au borohydride de sodium permettant ainsi la cyclisation sous forme de lactone **132a** (schéma 38). Au bout de 4 jours d'agitation à température ambiante, seul un diastéréoisomère est obtenu après purification. On note toutefois la présence dans le brut réactionnel de l'alcool résultant de la réduction de la fonction cétone mais non cyclisé. La reprise de ce composé dans les mêmes conditions opératoires (2 équivalents de NaBH₄ dans l'éthanol) pendant une durée de 8 jours permet l'obtention à la fois du composé **132a** ainsi que d'une faible quantité du second diastéréoisomère **132b**.

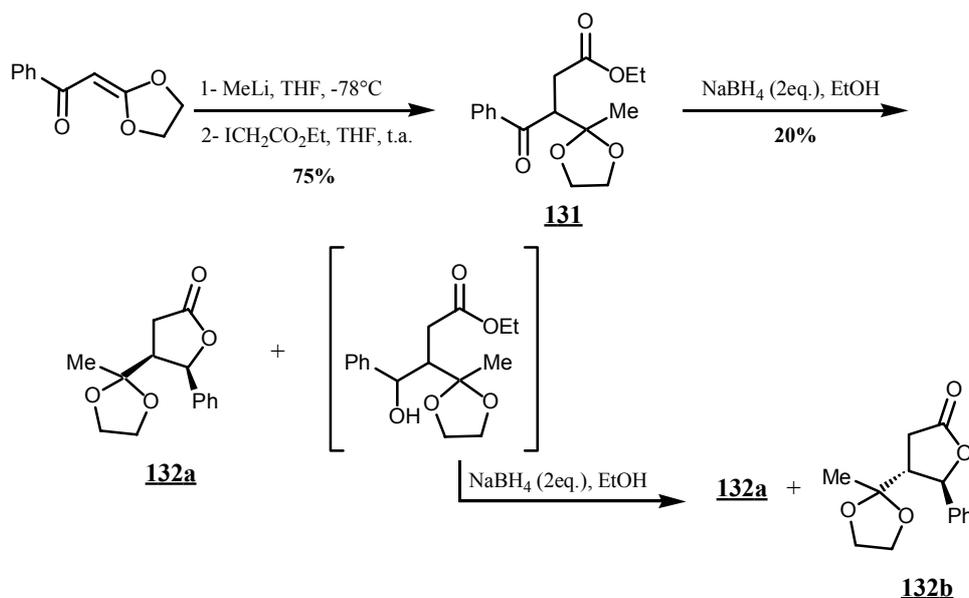


Schéma 38

Afin d'introduire un groupement R³ méthylique, nous avons envisagé de créer une double liaison endocyclique. Ce type de double liaison, accepteur de Michael, pourrait par la suite subir un enchaînement réactionnel similaire à celui précédemment décrit, à savoir addition d'un lithien (MeLi) suivie de l'addition d'un halogénure d'alkyle (MeOCH₂I) (schéma 39). Elimination et régénération de la fonction cétonique donneraient alors accès au produit ciblé.

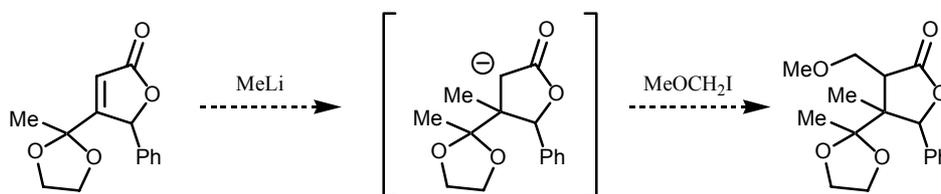


Schéma 39

La création de cette double liaison endocyclique peut être envisagée par un enchaînement réactionnel de type bromation élimination sur le composé **132a**. La bromation a été réalisée à l'aide de dibromotetrachloroéthane en présence de LHMDS (schéma 40).

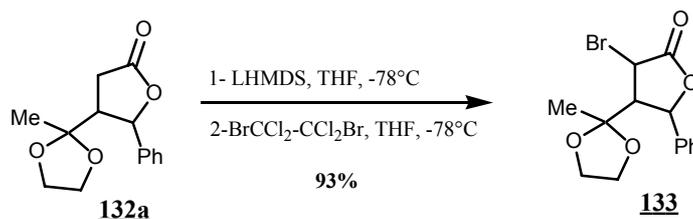


Schéma 40

Malheureusement, la double liaison endocyclique n'a pas pu être obtenue lors d'une première tentative d'élimination en présence de triéthylamine. La réalisation d'une expérience NOE-différence sur le dérivé bromé nous a permis d'en connaître la cause. L'irradiation des différents protons situés sur les carbones du squelette lactonique nous a ainsi montré la disposition en *cis* par rapport au plan moyen du cycle des groupements phényle et acétal ainsi que la disposition en *trans* du groupement acétal et du brome (Figure 9). Cette disposition en *trans* implique la non-antipériplanarité du brome et de l'hydrogène et explique donc l'échec de la réaction d'élimination.

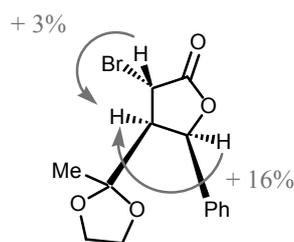


Figure 9

Un examen de la littérature nous a montré que des réactions d'élimination de brome en présence de LiBr sont possibles même dans le cas de géométrie défavorable⁽¹⁶⁾. Cependant, dans notre cas, la réaction d'élimination ne s'est pas produite.

Toute tentative d'introduction du groupement R³ s'étant avérée inefficace, nous avons toutefois essayé d'obtenir la lactone **monosubstituée en position β** par une fonction cétone. Pour cela, nous avons décidé d'introduire le groupement méthoxyméthyle sur le composé **132a** obtenu lors de la cyclisation (schéma 41).

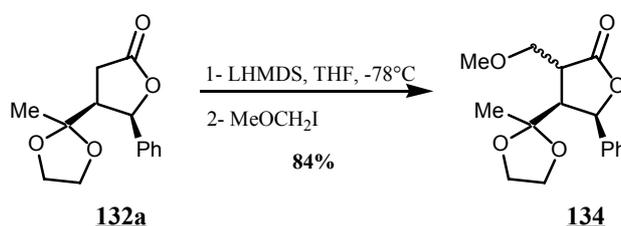


Schéma 41

Après addition de ce groupement méthoxyméthyle, deux solutions s'offrent à nous :

- la première consiste à générer dans un premier temps la fonction cétone puis dans un deuxième temps, l'unité méthylidène exocyclique.

- la seconde consiste à inverser les deux protocoles réactionnels en terminant par la génération de la fonction cétone dans des conditions suffisamment douces pour éviter l'isomérisation de l'insaturation.

Dans le premier cas, la fonction cétone a été démasquée par réaction dans le toluène à chaud en présence d'une quantité catalytique d'APTS. L'utilisation de DBU sur le composé **135** n'a malheureusement pas permis la génération attendue de la double liaison exocyclique (schéma 42).

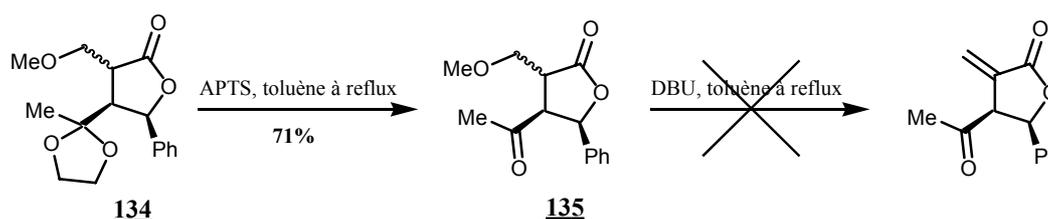


Schéma 42

Dans un second temps, la génération de l'unité méthylidène à partir du composé **134** a été tentée en présence de DBU d'une part puis de LHMDS d'autre part. Dans aucun des deux cas, nous n'avons pu éliminer le groupement méthoxy en vue de générer l'insaturation (schéma 43).

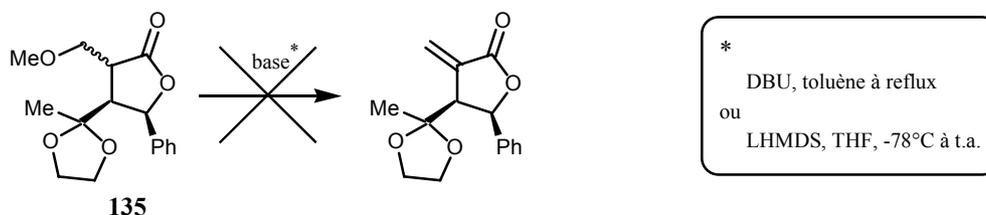
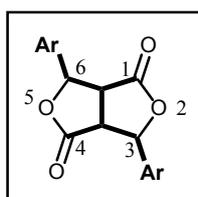


Schéma 43

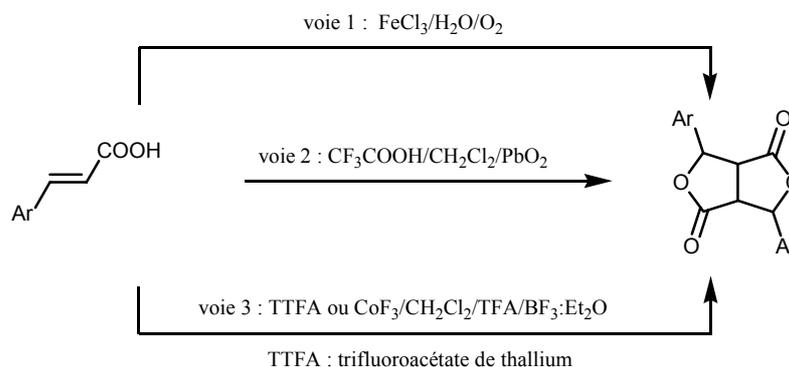
La synthèse des lactones **XI** substituées en position β par une fonction cétone n'a donc pas pu aboutir. Dans un premier temps, il ne nous a pas été possible, lors de l'enchaînement réactionnel, de bi-substituer la position β de la lactone. De plus, le mode de synthèse implique, en position γ , la présence d'un substituant R^1 non déprotonable ce qui limite la modulation au niveau de ce groupement : l'incorporation de chaînes alkyles de type $(CH_2)_nCH_3$ ne sont pas envisageables selon cette approche synthétique. Enfin, aucun des essais réalisés n'a permis la génération de la double liaison exocyclique.

XI- Synthèse de systèmes bislactoniques**XI- 1- Rappels bibliographiques sur la synthèse des bislactones**

Les différents schémas réactionnels décrits dans la littérature sont principalement dirigés vers la synthèse de bislactones symétriques comportant deux unités aryliques en positions 3 et 6 permettant ainsi la classification de ces composés dans la catégorie des lignanes (figure 10).

**Figure 10**

L'obtention de bislactones à partir des dérivés de l'acide cinnamique peut se faire selon trois méthodes (schéma 44).

**Schéma 44**

La première de ces méthodes (voie 1) fait appel à une oxydation du dérivé de l'acide cinnamique en présence de FeCl_3 pour obtenir la bislactone. Cette méthode nécessite la présence d'une entité phénolique libre en position *para* du noyau aromatique^(17a-f).

La méthode employée par Yuzikhin et Rudenko^(18a-c) (voie 2) peut, quant à elle, être utilisée pour les acides ne comportant pas de groupement alkoxy comme l'acide 3-(4-fluorobenzyl)propénoïque. Dans cette approche, le système oxydant $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{PbO}_2$ peut être éventuellement remplacé par un oxydant plus fort ($\text{HSO}_3\text{F}/\text{PbO}_2$).

Enfin, les dérivés de l'acide 4-alkoxycinnamique ne possédant pas de fonction phénolique libre peuvent être cyclisés sous forme de bislactones par dimérisation oxydative en présence de trifluoroacétate de thallium (voie 3)^(19, 17f).

Par ces trois voies, il est également possible d'obtenir des bislactones dissymétriques. L'utilisation de deux acides différents (Ar^1 et Ar^2) conduit à l'obtention d'un mélange de bislactones possédant soit deux groupements identiques (Ar^1 ou Ar^2) soit deux groupements mixtes (Ar^1 et Ar^2). On ne qualifiera cependant pas ces méthodes de particulièrement élégantes.

Les succinamides disubstitués, obtenus par addition de deux aldéhydes sur le *N,N*-diéthylsuccinamide, sont aussi utilisés dans les synthèses de bislactones (schéma 45). Les produits obtenus par cette méthode sont là encore symétriques⁽²⁰⁾.

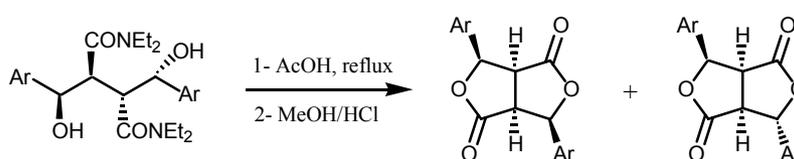


Schéma 45

Une autre approche, permettant toujours l'élaboration de modèles symétriques, est basée sur l'addition d'aldéhydes de type aromatique ou aliphatique sur des composés silylés dérivant du furane, l'opération étant réalisée en présence de tétrachlorure de titane (schéma 46)⁽²¹⁾.

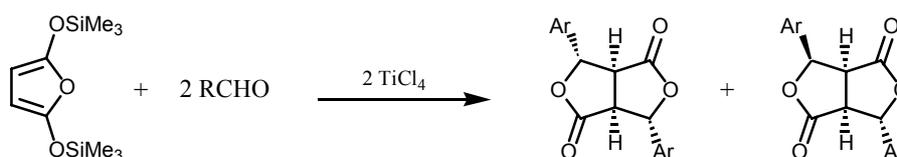


Schéma 46

Selon le même principe, l'addition des aldéhydes est effectuée sur le 2,6-bis(triméthylsiloxy)thiophène, en présence d'une quantité catalytique de triflate de triméthylsilyle. L'hydrolyse des composés obtenus, en présence d'acétate de plomb, permet la cyclisation sous forme de bislactones (schéma 47)⁽²²⁾.

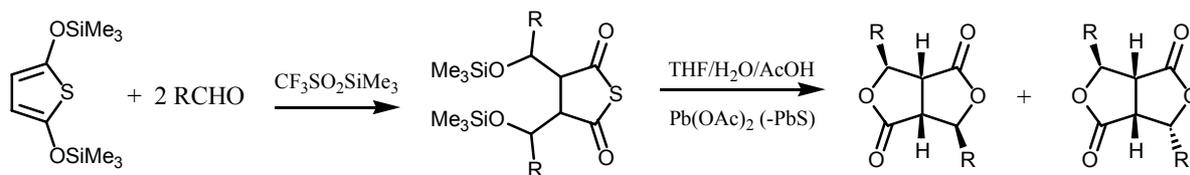
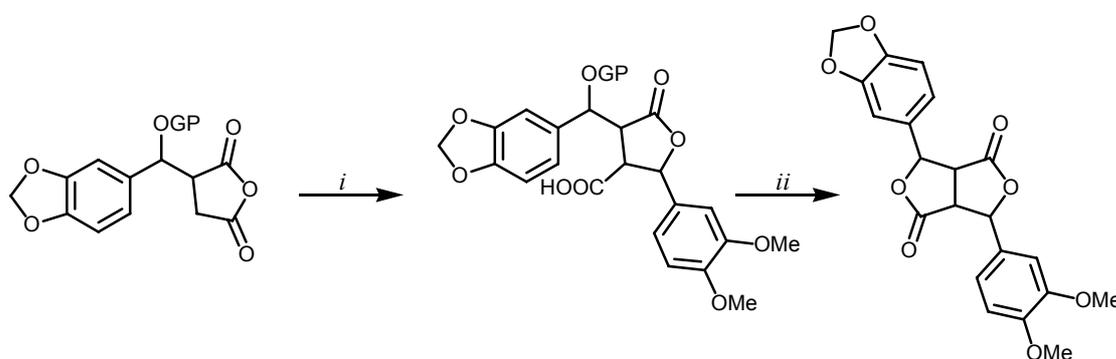


Schéma 47

Dans le cas des aldéhydes aliphatiques, l'addition est réalisée en présence de bromure de zinc.

Dans l'exemple suivant, la synthèse employée permet la génération, comme unique produit, de **bislactones dissymétriques** mais comportant toujours deux unités aryliques (schéma 48)^(23a-b).



i : KHMDS; 3,4-diméthoxybenzaldéhyde

ii : déprotection de l'alcool et lactonisation (AcOH, 40-50°C ou EDCI, DMF, -20°C selon le diastéréoisomère)

Schéma 48

Une autre équipe a proposé une méthode générale d'accès aux bislactones dissymétriques. Elles sont ici obtenues par addition d'un aldéhyde sur l'anion d'une "monolactone" (schéma 49). Selon la stéréochimie du précurseur, les auteurs obtiennent soit une bislactone soit un mélange de produits de fragmentation et d'élimination^(24 a-b). Les différents produits proposés par les auteurs sont toujours disubstitués par des noyaux aromatiques (phényl, 3,4-diméthoxyphényl et 3,4-méthylènedioxyphényl).

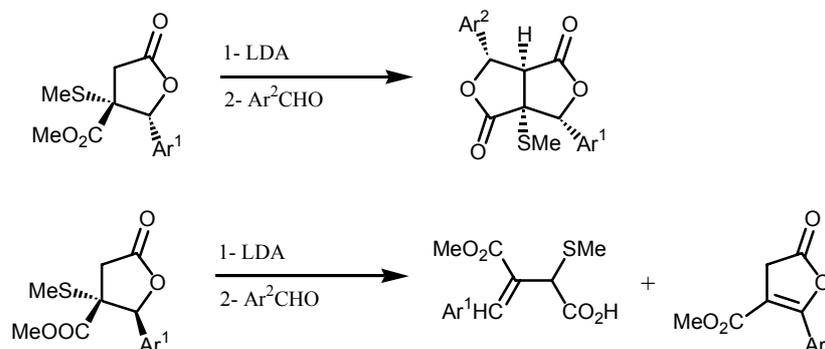


Schéma 49

La méthode préconisée par Mulzer permet de modifier les différents substituants (R^1 à R^3) de la bislactone (schéma 50). Cette stratégie consiste à additionner un aldéhyde sur un énolate d'ester substituant une β -lactone⁽²⁵⁾.

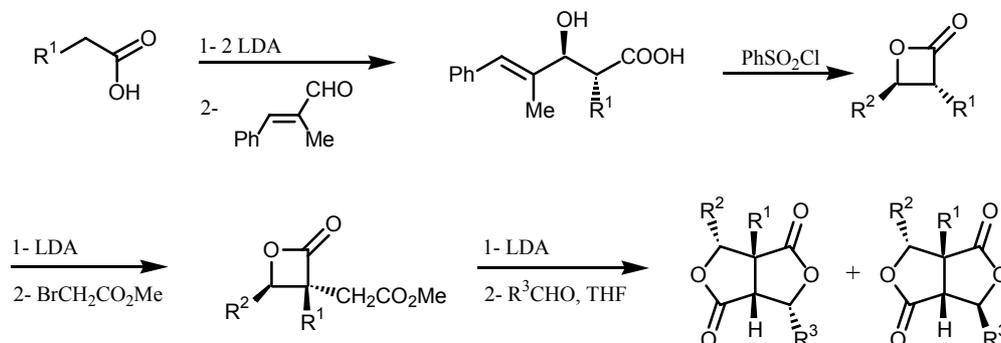


Schéma 50

Les bislactones non substituées peuvent, quant à elles, être obtenues par addition de paraformaldéhyde sur des tétra-esters ou tétra-acides comme décrits sur le schéma 51^(26 a-b).

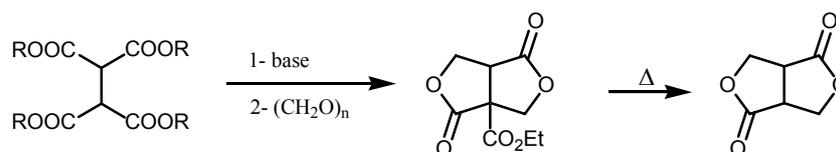


Schéma 51

XI-2- Nos résultats : synthèse des bislactones

Les différentes lactones que nous avons synthétisées possèdent un carbone secondaire en α de la fonction lactone ce qui nous a permis d'envisager l'addition d'aldéhydes sur cette position (schéma rétrosynthétique 52). Cette addition générant un alcoolate, il semble que la cyclisation sous forme de bislactone soit spontanée comme dans le cas de la réduction au $NaBH_4$ (cf. paragraphe V, page 81).

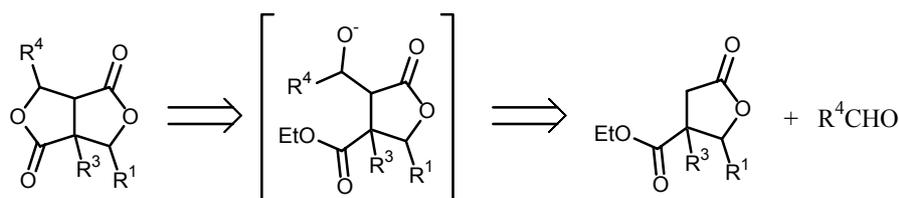
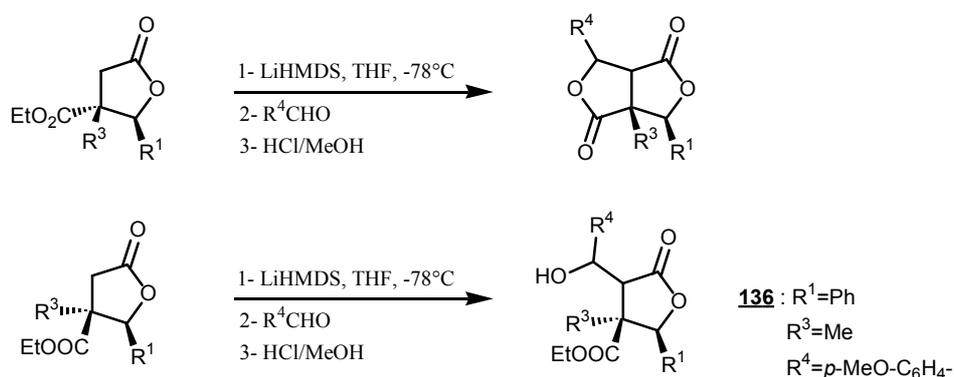


Schéma rétrosynthétique 52

L'addition des différents aldéhydes a été réalisée sur les deux diastéréoisomères obtenus lors de la formation des γ -butyrolactones. Les résultats obtenus, pour les lactones substituées par un groupement phényle, diffèrent selon le diastéréoisomère utilisé. C'est ainsi que

- l'addition d'un aldéhyde sur les diastéréoisomères *trans* (le groupement R¹ se trouvant du côté opposé à la fonction ester) conduit à l'obtention d'une **bislactone** alors que
- la réaction d'un aldéhyde avec le diastéréoisomère *cis* aboutit à la formation d'un **alcool** (schéma 53).



L'alcool obtenu lors de l'addition de l'aldéhyde sur le diastéréoisomère *cis* a été soumis à une réaction de transestérification à reflux dans le toluène en présence d'une quantité catalytique d'APTS. Cette technique s'était révélée fructueuse dans certains cas évoqués précédemment (page 93). Malheureusement, même dans ces conditions, la cyclisation sous forme de bislactone n'a pas été possible.

Hormis lors de l'addition de *para*-anisaldéhyde, les bislactones comportant un groupement méthyle en position R³ sont obtenues sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères. Par contre, les bislactones possédant un groupement R³ benzylique sont quant à elles, obtenues sous forme d'un diastéréoisomère unique.

Il semble donc que l'anion formé lors de l'étape de métallation attaque l'aldéhyde de façon à ce que l'alcoolate ainsi généré se trouve du côté le moins encombré de la lactone (schéma 54). Cette fonction alcoolate se trouve alors du même côté que la fonction ester permettant ainsi la cyclisation sous forme de bislactone. Il en résulte que les deux diastéréoisomères obtenus seront donc les diastéréoisomères (6a,6)*trans* et (6a,6)*cis*.

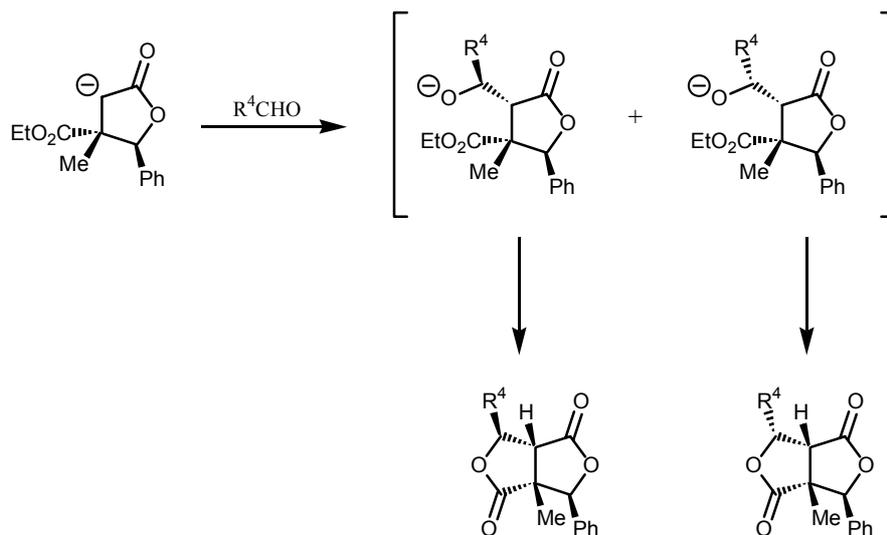
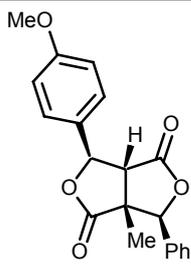
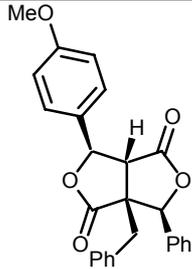
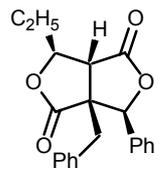
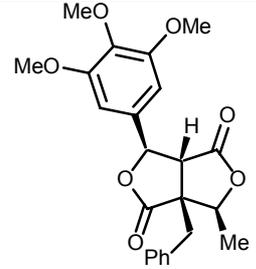
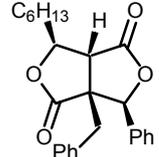
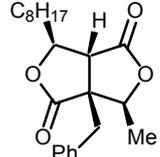
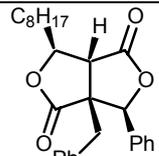


Schéma 54

Les différents rendements ainsi que les pourcentages en diastéréoisomères que nous avons obtenus sont regroupés dans les tableaux 10 et 11.

n°	produit		<u>a/b</u>	Rdt%
137	 a	 b	83/17	80%
138	 a	 b	85/15	78%
139	 a	 b	73/27	70%

Tableau 10

n°	produit	Rdt%	n°	produit	Rdt%
140		83%	144		42%
141		73%	145		75%
142		78%	146		80%
143		65%	Tableau 11		

XI- 3- Cas particuliers des bislactones comportant un groupement R⁴=H

La synthèse de bislactones présentant un groupement méthylène non substitué en position 6 a tout d'abord été envisagée par addition de paraformaldéhyde selon la méthode employée précédemment pour la formation des bislactones. Cette voie de synthèse n'ayant pas abouti, une autre méthode d'introduction de la fonction alcool primaire a du être envisagée.

C'est ainsi que nous avons décidé d'introduire une fonction alcool masquée qui, une fois déprotégée, devra permettre la cyclisation (schéma 55).

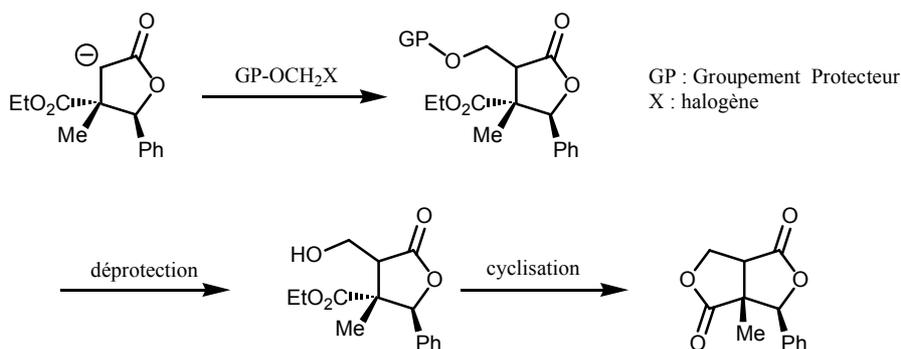


Schéma 55

Notre choix pour le dérivé halogéné s'est tout d'abord porté sur l'éther chlorométhylbenzylique. Le manque de réactivité observé pour ce composé vis-à-vis de l'énolate nous a toutefois conduit à réviser notre choix et l'utilisation de son équivalent iodé nous a semblé plus judicieux. Cet agent n'étant pas disponible commercialement, sa synthèse a donc été envisagée au laboratoire.

L'éther iodométhylbenzylique nécessite la synthèse préalable de dibenzylloxyméthane⁽²⁷⁾. Celui-ci a été obtenu à partir d'alcool benzylique et de paraformaldéhyde en présence de montmorillonite (schéma 56).

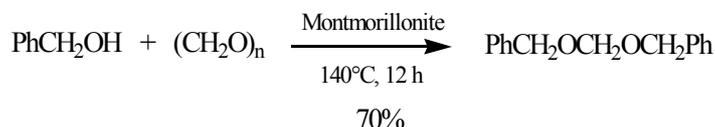


Schéma 56

L'addition d'iodotriméthylsilane sur le dibenzylloxyméthane va permettre la génération *in situ* du dérivé iodé lors de l'alkylation⁽²⁸⁾ (schéma 57).

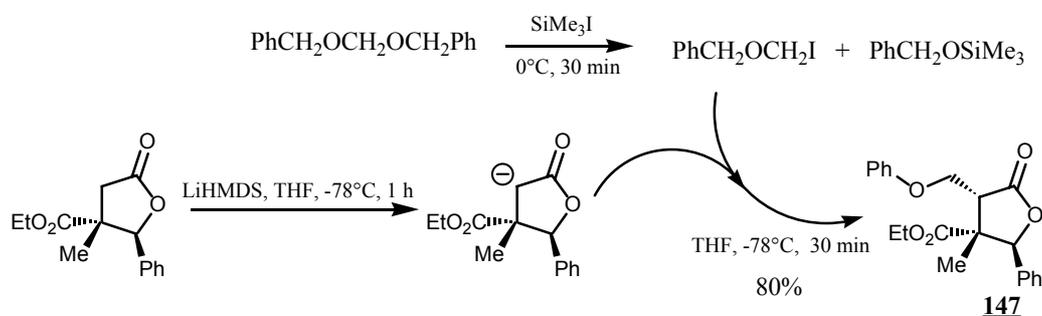


Schéma 57

Cette technique a donc été mise en œuvre et a permis l'élaboration du composé désiré **147**. Après addition, l'alcool **147** est déprotégé par hydrogénation catalytique et la transestérification est obtenue par réaction dans le toluène à reflux en présence d'une quantité catalytique d'acide *paratoluène* sulfonique pour accéder au produit souhaité **149** (schéma 58).

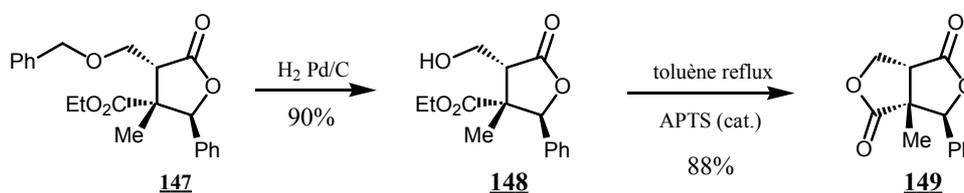


Schéma 58

Lorsque le même enchaînement réactionnel est réalisé sur le diastéréoisomère *cis*, le composé **150** est obtenu avec un rendement de 85% mais la cyclisation permettant l'obtention de la lactone ne se fait pas et on assiste, dans ce cas, à la génération de la double liaison par déshydratation de la fonction alcool (composé **23**) (schéma 59).

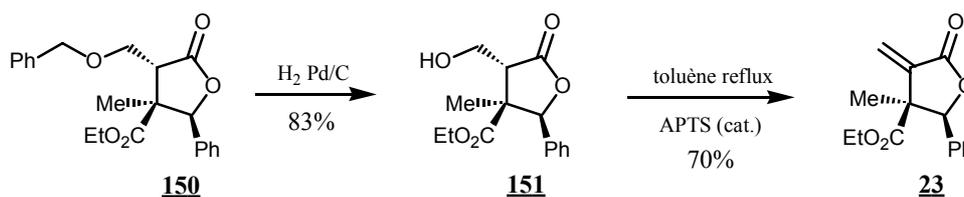


Schéma 59

XII-Conclusion

La nouvelle stratégie que nous avons donc mise en place et qui fait l'objet de la deuxième partie de ce manuscrit révèle donc une intéressante potentialité et la gamme de composés accessibles suivant cette approche synthétique apparaît sur le schéma général 60. En effet, il nous a été possible, grâce à cette nouvelle approche, de synthétiser toute une série de γ -butyrolactones diversement substituées au niveau des groupements R^1 , R^2 et R^3 . Ces butyrolactones **IV**, généralement obtenues sous forme de deux diastéréoisomères séparables lors de l'étape de purification, se sont avérées être une plate-forme intéressante pour la synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactones **V**. En outre le groupement fonctionnel de type ester positionné en β sur le cycle lactonique s'est prêté à différentes transformations

chimiques permettant dans un premier temps l'obtention des acides carboxyliques **VI** qui après réduction nous ont fournis les analogues hydroxyméthylés **VII**.

La présence d'un groupement méthylène libre en position α sur le cycle lactonique a d'autre part rendu possible, par addition d'un aldéhyde ou d'une fonction alcool masquée, l'échafaudage des systèmes bicycliques **VIII** que nous n'avions pas pu obtenir par la méthode utilisée en première partie.

Outre les fonctions esters d'éthyle et de benzyle, acide carboxylique et alcool, nous avons envisagé l'introduction de fonctions nitrile, hydroxyamidine ou cétone sur cette position β . Si l'introduction des fonctions cétone et hydroxyamidine n'ont pas pu être menées à leur terme, il nous a toutefois été possible d'intégrer une fonction nitrile en β du cycle lactonique et si seul un exemple a été réalisé sur ce modèle, une variation des groupements R^1 et R^3 semble tout à fait envisageable.

En annexe à cette partie sont présentés les différents résultats d'analyse qui nous ont permis d'identifier la géométrie des différents composés synthétisés.

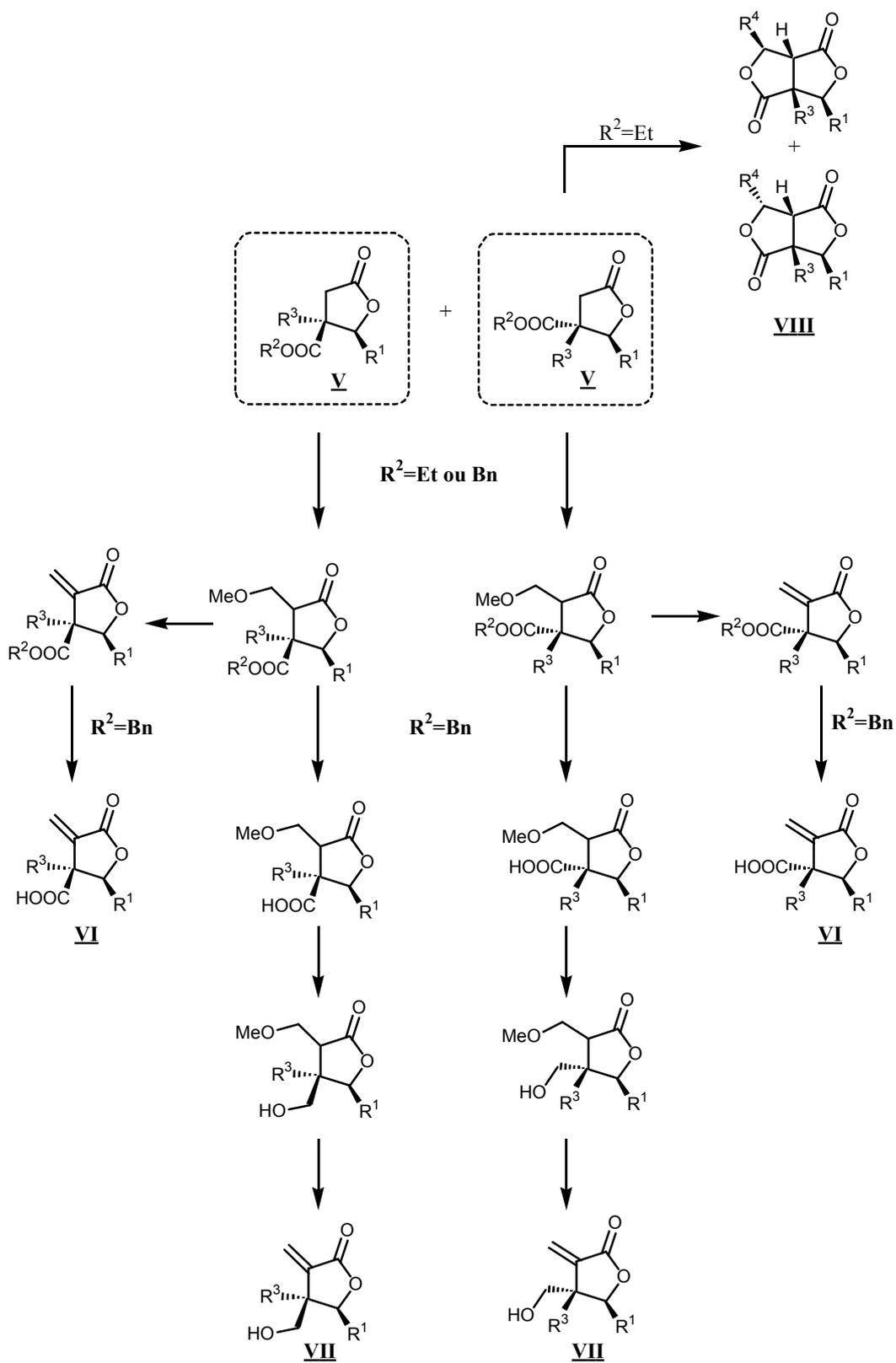


Schéma 60

Références bibliographiques

- 1- M. B. M. de Azevedo, M. M. Murta, A. E. Greene, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 4567
- 2- T. Honda, N. Kimura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 77
- 3- (a) C. Böhm, O. Reiser, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1315; (b) R. B. Chhor, B. Nosse, S. Sörgel, C. Böhm, M. Seitz, O. Reiser, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 260
- 4- B. Gastambide, M. Gastambide-Odier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1956**, 1203
- 5- T. Shono, H. Hamaguchi, I. Nishiguchi, M. Sasaki, T. Miyamoto, M. Miyamoto, S. Fujita, *Chem. Lett.*, **1981**, 1217
- 6- S. Tsuboi, H. Fujita, K. Muranaka, K. Seko, A. Takeda, *Chem. Lett.*, **1982**, 1909
- 7- (a) S. Drioli, F. Felluga, C. Forzato, P. Nitti, G. Pitacco, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 1289; (b) S. Drioli, F. Felluga, C. Forzato, P. Nitti, G. Pitacco, E. Valentin, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2385
- 8- D. W. Bjorkquist, R. D. Bush, F. S. Ezra, T. Keough, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3192
- 9- C. Ladd, H. W. Paxton, U.S. Patent, 1952, 2598803; *Chem. Abstr.*, **1952**, *46*, 60762
- 10- S. N. Huckin, L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 1082
- 11- R. B. Gammill, C.A. Wilson, T. A. Bryson, *Synth. Commun.*, **1975**, *5*, 245
- 12- L. A. Paquette, C. F. Sturino, X. Wang, J. C. Prodger, D. Koh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 5620
- 13- L. Gottlieb, D. Kellner, H. J. E. Loewenthal, *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 2987
- 14- (a) C. N. Eid Jr., J. P. Konopelski, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 305; (b) C. N. Eid Jr., J. P. Konopelski, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 975
- 15- H. Bauer, F. Stier, C. Petry, A. Knorr, C. Stadler, H. A. Staab, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 3255
- 16- J. Garbi-Benarous, M. S. Morales-Rios, G. Dana, *Can. J. Chem.*, **1985**, *63*, 2384
- 17- (a) N. J. Cartwright, R. D. Haworth, *J. Chem. Soc.*, **1944**, 535; (b) K. Freudenberg, H. Schraube, *Chem. Ber.*, **1955**, *88*, 16; (c) R. Ahmed, M. Lehrer, R. Stevenson, *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 3753; (d) R. Stevenson, J. R. Williams, *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 285; (e) V. Vande Velde, D. Lavie, H. E. Gottlieb, G. W. Perold, F. Scheinmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1984**, 1159; (f) A. Pelter, R. S. Ward, D. J. Watson, P. Collins, I. T. Kay, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1985**, 175
- 18- (a) O. S. Yuzikhin, A. P. Rudenko, *Russ. J. Org. Chem.*, **1998**, *34*, 737; (b) A. P. Rudenko, O. S. Yuzikhin, *Russ. J. Org. Chem.*, **1998**, *34*, 1515; (c) O. S. Yuzikhin, A. V. Vasil'ev, A. P. Rudenko, *Russ. J. Org. Chem.*, **2000**, *36*, 1743

- 19- E. C. Taylor, J. G. Andrade, G. J. H. Rall, K. Steliou, G. E. Jadmman, Jr., A. McKillop, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3078
- 20- K. K. Mahalanabis, M. Mumtaz, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 3975
- 21- P. Brownbridge, T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 3427
- 22- W. Rzehak, G. Simchen, *Liebigs Ann. Chem.*, **1992**, 615
- 23- (a) S. Yoshida, T. Ogiku, H. Ohmizu, T. Iwasaki, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1459; (b) S. Yoshida, T. Ogiku, H. Ohmizu, T. Iwasaki, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1310
- 24- (a) A. Pelter, R. S. Ward, P. Collins, R. Venkateswarlu, I. T. Kay, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 523; (b) A. Pelter, R. S. Ward, P. Collins, R. Venkateswarlu, I. T. Kay, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.*, **1985**, 587
- 25- J. Mulzer, P. de Lasalle, A. Chucholowski, U. Blaschek, G. Brüntrup, I. Jibril, G. Huttner, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2211
- 26- (a) A. Michael, J. Ross, *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, *55*, 3684; (b) H. Peng, D. Kim, J. N. Sarkaria, Y. Cho, R. T. Abraham, L. H. Zalkow, *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 167
- 27- A. R. A. S. Desmukh, V. K. Gumaste, B. M. Bhawal, *Synth. Commun.*, **1995**, *25*, 3939
- 28- K. Ditrich, R. W. Hoffmann, *Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, 15

Détermination de la géométrie des butyrolactones

La géométrie relative des différentes α -méthylène- γ -butyrolactones ainsi que celle des bislactones a pu être déterminée sur certains composés grâce à des analyses par diffraction des rayons X ou encore au moyen d'expérience NOE. Ces différents résultats nous ont ensuite permis, grâce à la filiation des réactions et grâce aux analyses des spectres RMN ^1H et ^{13}C des différentes molécules, de déterminer la configuration *cis* ou *trans* de l'ensemble des produits présentés dans cette annexe.

A- Cas des γ -butyrolactones substituées en position β par une fonction ester d'éthyle

A partir des butyrolactones de configuration *trans*, encadrées sur le schéma 1, nous avons synthétisé les α -méthylène- γ -butyrolactones correspondantes ainsi que les bislactones **137-146**, **149**.

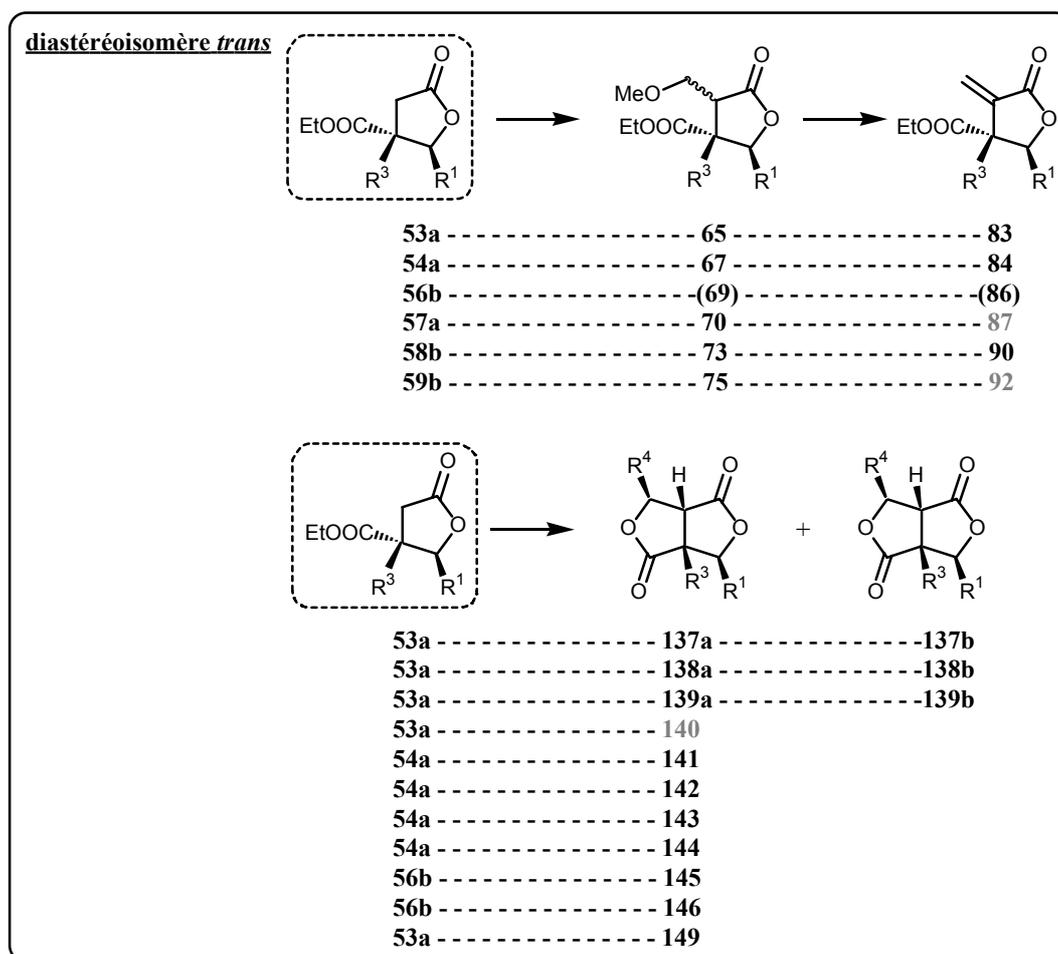


Schéma 1

A partir des diastéréoisomères de configuration *cis*, nous avons synthétisé les α -méthylène- γ -butyrolactones correspondantes ainsi que le dérivé **136** représentés sur le schéma 2.

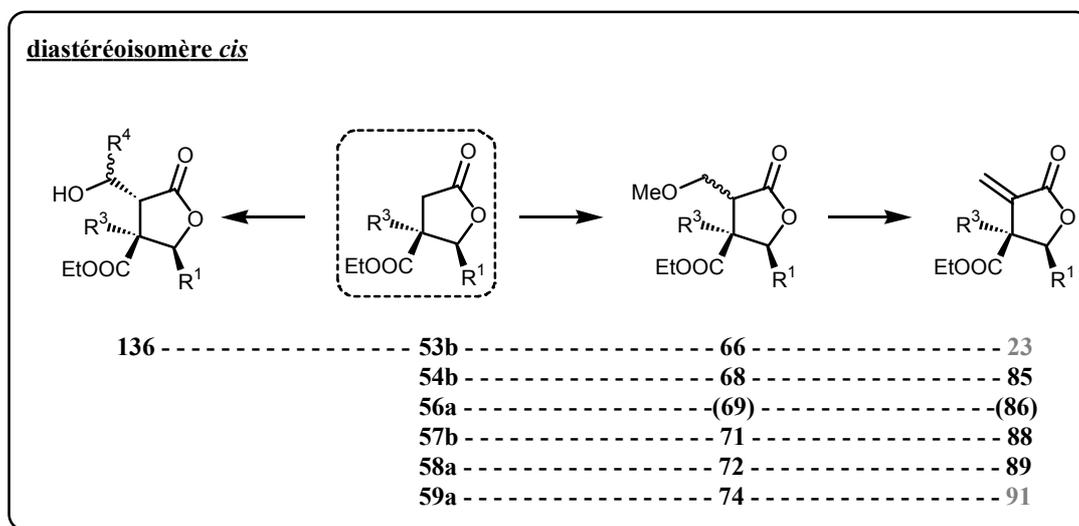


Schéma 2

A-1- Détermination de la géométrie du composé 23 par expérience NOE

Comme nous l'avons vu dans la première partie de ce rapport, le composé **23** a fait l'objet d'une expérience NOE dont le résultat, rappelé à la figure 1, nous avait permis d'en déduire la géométrie *cis* et par voie de conséquence, la géométrie des composés **53b** (*cis*) et **53a** (*trans*).

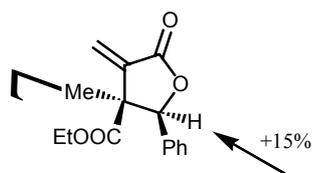
**23**

Figure 1

L'addition d'un aldéhyde sur les lactones **53a** et **53b** conduit respectivement à la formation d'une bislactone et d'un alcool nous montrant ainsi la nécessité de la géométrie *trans* pour la formation des systèmes bicycliques. Tout comme le produit **53a**, les composés **54a** et **56b**, précurseurs de bislactones sont donc de géométrie *trans* et, par voie de conséquence, **54b** et **56a** sont de géométrie *cis*.

A-2- Analyse de la stéréochimie du composé 87 par diffraction des rayons X

Le composé **87** a, quant à lui, fait l'objet d'une analyse par diffraction des rayons X. Le résultat obtenu est reporté sur la figure 2.

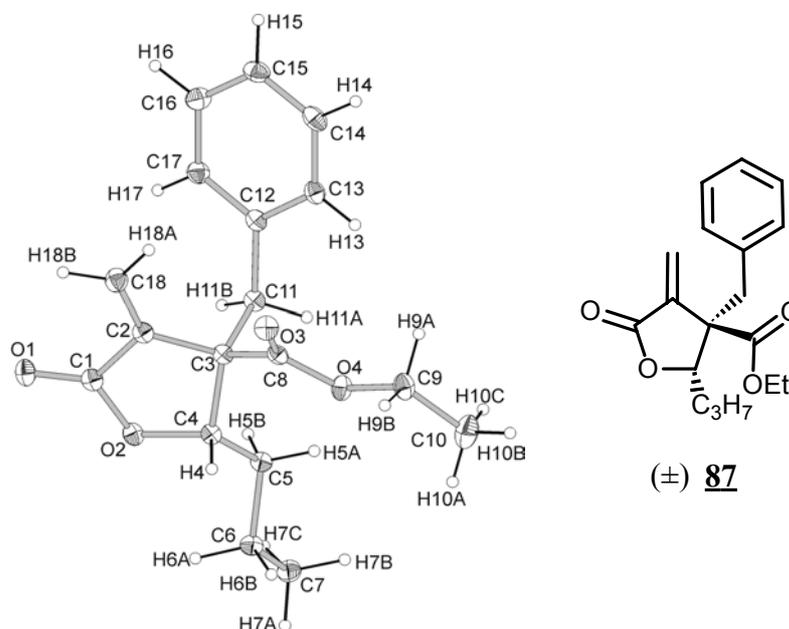


Figure 2

Le composé **87** est de géométrie *trans*.

A-3- Détermination de la géométrie des composés 91 et 92 par expérience NOE

Enfin, des expériences NOE ont été réalisées sur les composés **91** et **92** possédant une chaîne en $-C_8H_{17}$. Le groupement méthyle situé en position β sur la lactone a été irradié et le résultat de l'irradiation a été mesuré sur l'hydrogène positionné en γ . Une augmentation de 16% a pu être mise en évidence dans le cas du composé **92** (figure 3) qui se trouve donc être de configuration *cis*. Dans le cas du composé **91**, aucun effet n'a été mesuré.

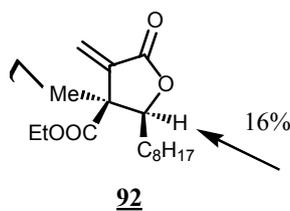


Figure 3

A-4- Extension des précédents résultats à l'ensemble des γ -butyrolactones substituées par une chaîne alkyle en γ par étude RMN

Les deux résultats précédents, associés à l'analyse des spectres RMN des différents produits et plus précisément aux déplacements chimiques des protons éthyléniques, nous a permis de constater que :

- quel que soit le diastéréoisomère, l'hydrogène éthylénique le plus déblindé conserve le même déplacement chimique
- le déplacement chimique du second hydrogène éthylénique varie selon le diastéréoisomère, sa valeur étant plus faible pour le diastéréoisomère *trans* que pour le *cis* (tableau 1).

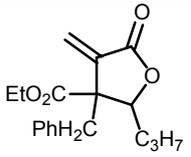
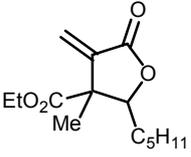
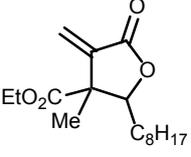
produit	δ (ppm) des protons éthyléniques		diastéréoisomère
	6,33	5,06	<i>trans</i> (87)
	6,40	5,33	<i>cis</i> (88)
	6,28	5,76	<i>cis</i> (89)
	6,28	5,61	<i>trans</i> (90)
	6,29	5,79	<i>cis</i> (91)
	6,28	5,61	<i>trans</i> (92)

Tableau 1

La géométrie des composés **53** à **59** a donc été identifiée ce qui nous a permis de connaître la stéréochimie des composés **23**, **83-92** ainsi que la configuration relative des carbones β et γ des intermédiaire réactionnels.

A-5- Analyse de la stéréochimie du composé 140 par diffraction des rayons X

La bislactone **140** a également fait l'objet d'une analyse par diffraction des rayons X (figure 4).

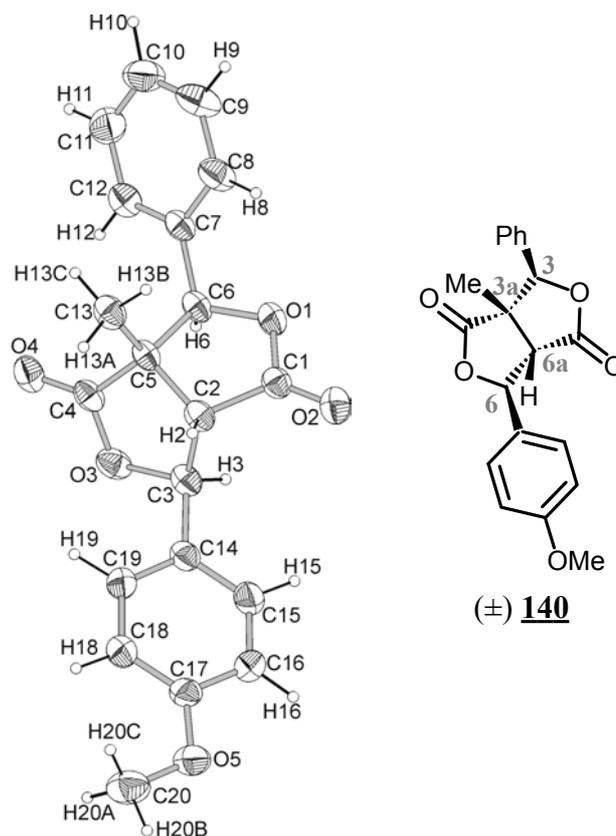


Figure 4

Les deux diastéréoisomères obtenus seront donc les diastéréoisomères (6a,6)*trans* (composés 137a, 138a, 139a, 140-146) et (6a,6)*cis* (composés 137b, 138b, 139b)

En conclusion, l'analyse des effets nucléaires Overhauser mesurés sur les composés 23, 91, 92 ainsi que l'analyse par diffraction des rayons X réalisée sur le composé 87 nous a permis de déterminer la configuration relative des carbones β et γ de l'ensemble des γ -butyrolactones synthétisées à partir des β -cétoesters en éthyle. L'analyse par diffraction des rayons X réalisée sur le composé 140 a permis de confirmer certains résultats mais aussi de connaître la stéréochimie relative des systèmes bislactoniques.

B- Cas des γ -butyrolactones substituées en position β par une fonction ester de benzyle

Les produits 60a à 64a correspondent au diastéréoisomère obtenu lors de la cyclisation des β -cétodiester 48 à 52 dans l'éthanol. Ces différents composés ont permis la synthèse des esters

93, **95-98**, des acides **100**, **102-105** ainsi que des analogues hydroxyméthylés **115-118** (schéma 3).

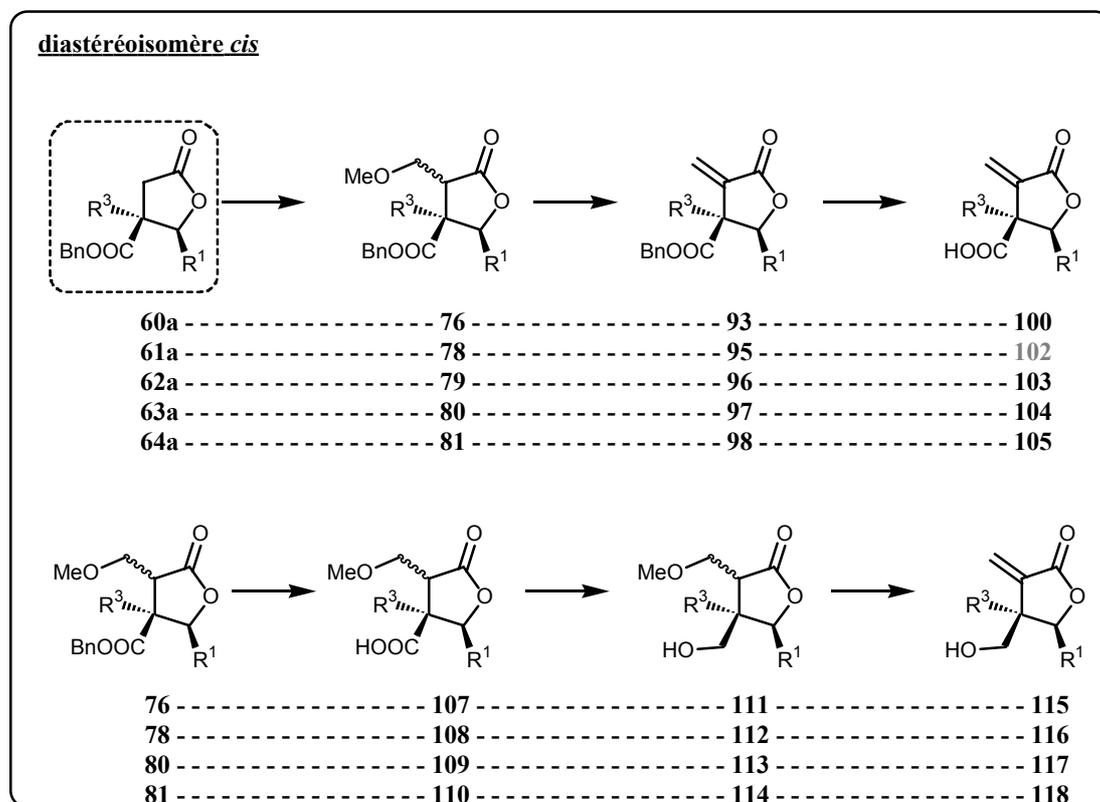


Schéma 3

Une analyse par diffraction des rayons X a été réalisée sur l'acide **102**. Le résultat obtenu lors de cette analyse est représenté sur la figure 5 : le composé **102** est de configuration *cis*.

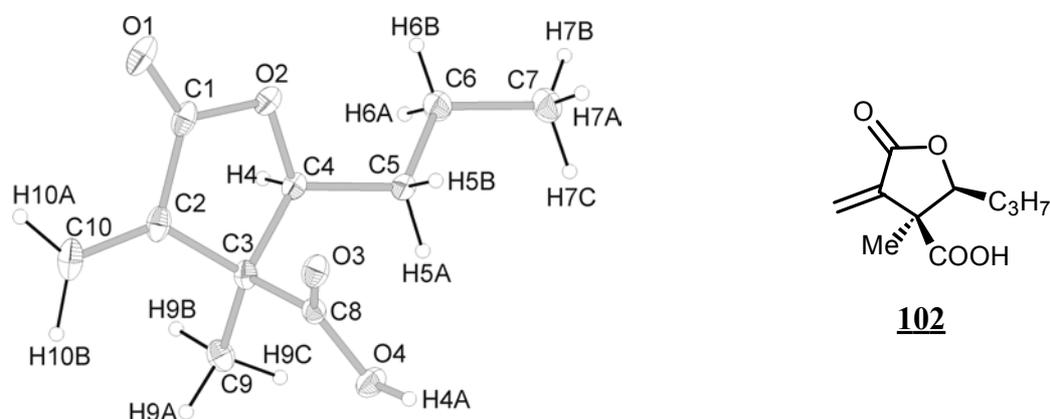


Figure 5

Ce résultat nous a permis de déterminer la stéréochimie du composé **61a**. Par analogie et comparaison des spectres RMN ^1H et ^{13}C nous en avons déduit la géométrie des composés **60a**, **62a-64a**, obtenus dans les mêmes conditions opératoires. Comme précédemment, les déplacements chimiques des protons éthyléniques restent voisins pour une géométrie donnée (tableau 2).

n°	δ des protons éthyléniques	
60a	6,28	5,61
61a	6,28	5,59
62a	6,27	5,59
63a	6,24	5,57
64a	6,27	5,60

Tableau 2

A partir de la géométrie des précurseurs **60a-64a**, nous en avons déduit la géométrie des différents esters, acides et analogues hydroxyméthylés qui en découlent.

Les résultats obtenus impliquent donc la géométrie *trans* des lactones **60b** et **64b** synthétisées par cyclisation des β -cétodiester **48** et **52** en utilisant cette fois-ci le THF comme solvant. Les esters **94** et **99**, les acides **101** et **106** sont, par voie de conséquence, de stéréochimie *trans* (schéma 4).

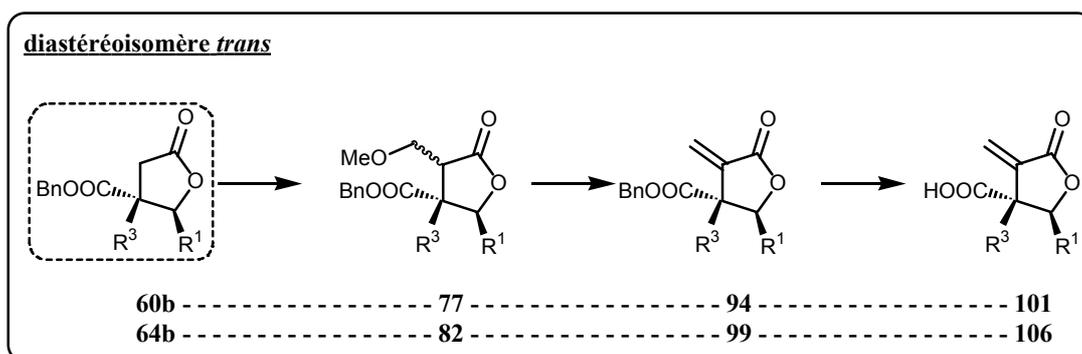


Schéma 4

Contrairement aux lactones substituées par une fonction ester d'éthyle, les déplacements chimiques des protons éthyléniques sont supérieurs dans le cas d'une géométrie *trans* (tableau 3).

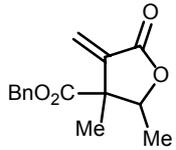
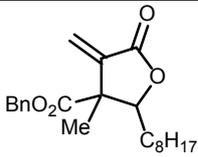
Produit	δ (ppm) des protons éthyléniques		diastéréoisomère
		6,28	
6,29		5,76	<i>trans</i> (60b)
	6,27	5,60	<i>cis</i> (64a)
	6,25	5,70	<i>trans</i> (64b)

Tableau 3

A partir de l'analyse par diffraction des rayons X du composé **102** et en s'appuyant sur les différents spectres RMN ^1H , nous avons pu déterminer la géométrie de l'ensemble des γ -butyrolactones synthétisées à partir des β -cétoesters **48-52**.

TROISIEME PARTIE

Synthèse des γ -butyrolactames

Application à la synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactames

La dernière partie de ce manuscrit est consacrée à la synthèse de γ -butyrolactames, analogues azotés des composés synthétisés dans les première et deuxième parties de ce mémoire. La méthode utilisée pour la synthèse de ces lactames va se rapprocher de celle employée dans la deuxième partie : la double liaison ne sera en effet introduite qu'en dernière étape de synthèse. Notre travail va donc consister, dans un premier temps, à synthétiser les γ -lactames **XIV** apparaissant au centre du schéma 1. A partir de ces lactames **XIV**, l'accès aux α -méthylène- γ -butyrolactames **XV**, **XVI**, **XVII** respectivement substituées par une fonction ester, une fonction acide carboxylique ou une fonction alcool, en position β , de même que la synthèse des composés bicycliques mixtes (lactame-lactone) **XVIII**, devraient être rendus possible par application des différents procédés déjà mis en œuvre lors des deux parties précédentes (schéma 1).

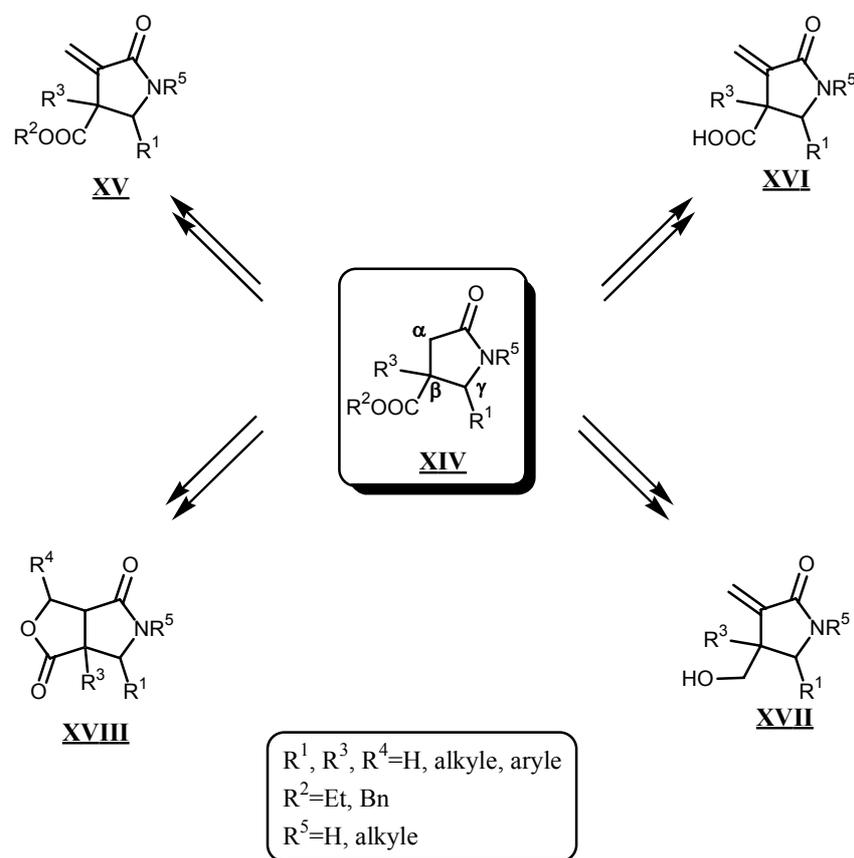


Schéma 1

Par rapport aux α -méthylène- γ -lactones correspondantes, différents tests de toxicité et de cytotoxicité *in vitro* ont pu montrer que les lactames sont dans l'ensemble environ dix fois moins toxiques⁽¹⁾. La cytotoxicité est fortement conditionnée par la nature du substituant

connecté à l'azote et il a été établi que l'augmentation de l'encombrement stérique sur l'azote conduit à une baisse de l'activité⁽¹⁾.

I- Rappels bibliographiques sur les synthèses de γ -butyrolactames

Comme dans le cas des lactones évoquées dans la deuxième partie de ce manuscrit, la synthèse des γ -butyrolactames **XIV** doit répondre au cahier des charges suivant :

- la synthèse employée devra permettre l'introduction des groupements R^1 (position γ) et R^3 (position β), ainsi que la mise en place du groupement fonctionnel en position β .
- la position α de la lactame doit rester libre de tout substituant afin de permettre l'introduction ultérieure du groupement générateur de l'unité méthylène exocyclique ou l'introduction d'un aldéhyde dans le cas de la construction des systèmes bicycliques **XVIII**.
- la technique de synthèse utilisée devra en outre permettre la modulation de l'ensemble des groupements R^1 à R^5

A notre connaissance, aucune voie de synthèse d' α -méthylène- γ -butyrolactames intégrant ces différents sites de substitution n'a été décrite dans la littérature. Certaines publications, comme nous allons en voir quelques exemples par la suite, proposent des techniques qui permettent la construction d' α -méthylène- γ -butyrolactames mais non substituées en position β (donc ne comportant pas de groupement fonctionnel). D'autres stratégies permettent la synthèse des γ -butyrolactames souhaitées mais sans toutefois répondre à l'ensemble des critères décrits dans notre cahier des charges.

L'équipe de Villieras a ainsi obtenu des α -méthylène- γ -butyrolactames par réaction impliquant une imine et un dérivé organozincique. Cette méthode leur a permis l'obtention de lactames mono ou disubstituées en position γ (schéma 2)^(1, 2a-e).

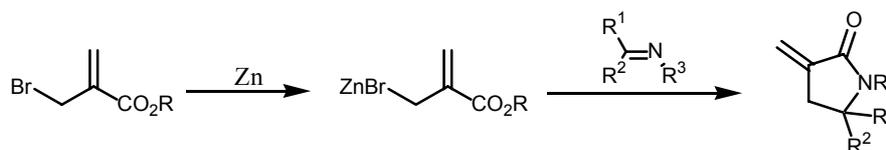


Schéma 2

L'utilisation d'une amine chirale ($R^3=CHR'CO_2R''$ ou $CHR'CH_2OH$) leur a permis en outre l'accès à divers produits avec un haut degré d'énantioselectivité, les excès énantiomériques étant supérieurs à 95%.

L'acide 2-bromométhylacrylique a aussi été employé pour la formation de lactames par Choudhury et al. mais en utilisant cette fois de l'indium comme catalyseur⁽³⁾.

L'équipe de Villieras a aussi obtenu les α -méthylène- γ -butyrolactames en faisant réagir des imines avec un dérivé du bore et cette nouvelle approche a permis l'accès aux lactames sous forme énantiomériquement pure (schéma 3)⁽⁴⁾.

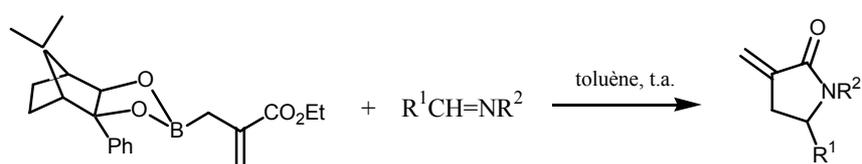


Schéma 3

Les cyclisations d'aminiodure de vinyle⁽⁵⁾ ou de dérivés du chloroformamide comportant un groupement homoallyle⁽⁶⁾ ont aussi été réalisées en utilisant un catalyseur au palladium. Les proportions *exo/endo* varient selon la nature des groupements R^1 , R^2 et les ligands du catalyseur, la forme *exo* restant toujours majoritaire (schéma 4).

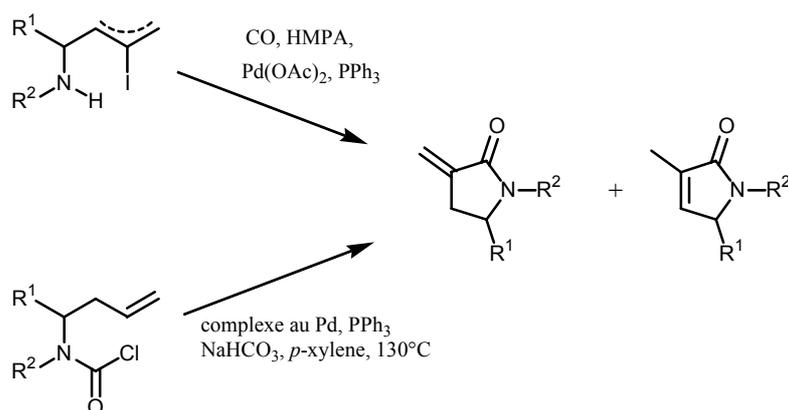


Schéma 4

Des travaux déjà cités dans la première partie de ce rapport utilisant l'antracène comme agent de protection provisoire de la double liaison, par réaction de Diels-Alder, ont été étendus à la synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactames. L'addition d'une amine sur cet adduit permet

ensuite la cyclisation sous forme de lactame. Une étape de pyrolyse permet enfin la régénération de la double liaison (schéma 5)⁽⁷⁾. Dans ce cas, les lactames sont substituées en position β par un groupement fonctionnel de type ester.

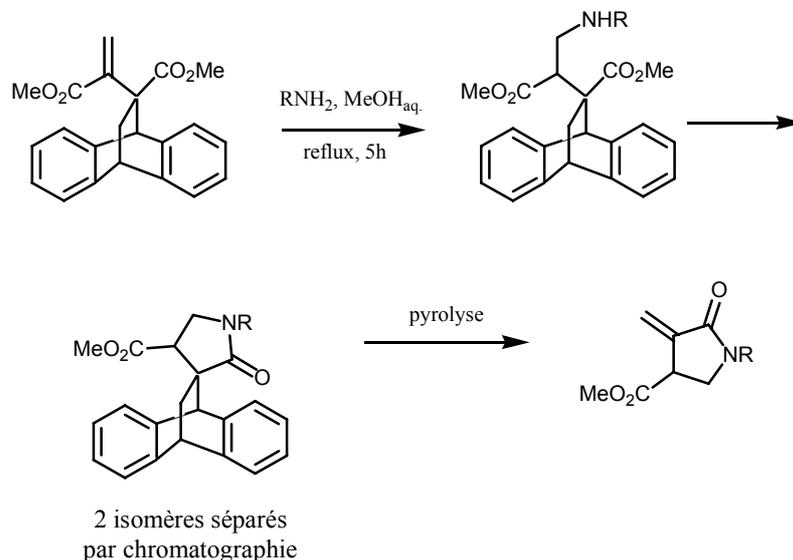


Schéma 5

La méthode employée par M. S. Novikov⁽⁸⁾ fait appel à une réaction entre un difluorocarbène et une imine. Le composé formé mis en présence d'un alcène électro-déficient permet l'obtention, après hydrolyse, des lactames correspondantes (schéma 6).

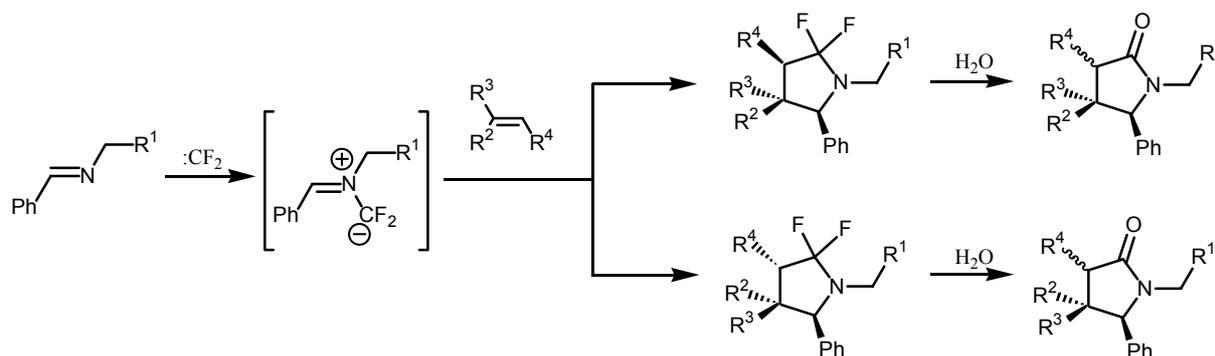


Schéma 6

Par cette méthode, les auteurs ont pu synthétiser des lactames diversement substituées dont celle représentée sur la figure 1 qui répond aux critères que nous avons précédemment établis.

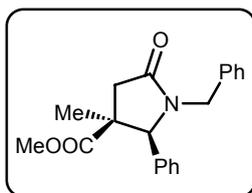


Figure 1

Néanmoins, l'utilisation par les auteurs d'une *N*-benzylidene amine implique la présence en position γ d'un groupement phényle. Cette approche limite cependant les modulations au niveau du groupement R^1 (uniquement dans la gamme des aromatiques).

La technique de C. M. Marson⁽⁹⁾ permet quant à elle de synthétiser des γ -lactames possédant un groupement fonctionnel de type alcool protégé en condensant le benzaldéhyde et un amide insaturé en présence d'anhydride phosphorique et d'acide méthanesulfonique (schéma 7).

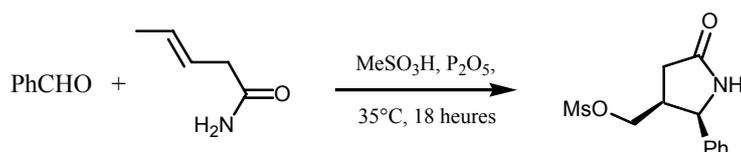


Schéma 7

L'introduction d'un second groupement (R^3) en position β n'a toutefois pas été envisagée par les auteurs.

Cet examen de la littérature nous a donc conduit à envisager la synthèse de γ -butyrolactames selon la méthode déjà employée lors de la deuxième partie de ce manuscrit. Nous avons en effet décidé de réaliser la construction du cycle lactamique par cyclisation intramoléculaire entre une fonction amine et une fonction ester.

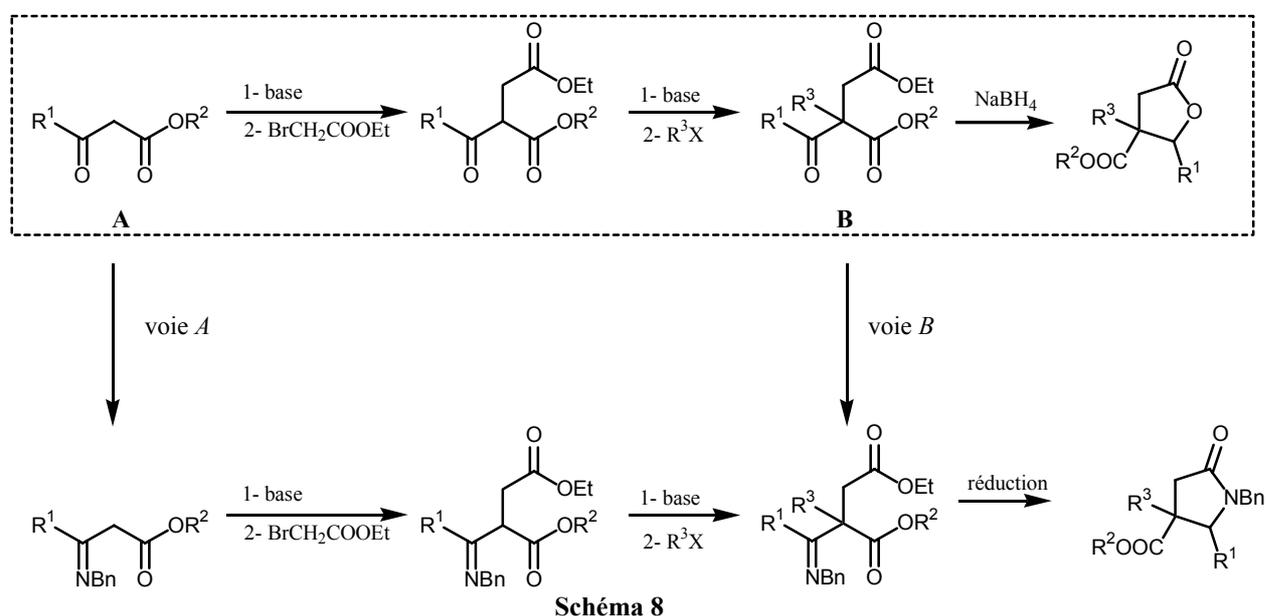
II- Formation des γ -butyrolactames XIV

II-1- Utilisation de la benzylamine

La formation des cycles lactamiques a été tentée dans un premier temps en faisant réagir une amine sur les cétoesters ou cétodiester déjà employés dans la deuxième partie de ce rapport.

L'addition d'amine sur les fonctions cétone conduit à la formation d'une imine. La réduction de la fonction imine en amine devrait ensuite nous permettre la formation du cycle lactamique par réaction entre l'amine formée et le groupement éthoxycarbonylméthyle introduit sur le cétoester. A partir du schéma réactionnel employé lors de la formation des γ -butyrolactones (deuxième partie) et rappelé au schéma 8, deux solutions sont envisageables pour l'étape d'addition de l'amine. L'introduction de l'amine peut être réalisée sur :

- le cétoester **A**; elle sera ensuite suivie de l'addition du groupement éthoxycarbonylméthyle et du groupement R^3 (voie *A*)
- le cétodiester **B** déjà disubstitué en position α (voie *B*)



Notre choix pour l'amine que nous avons utilisée lors de ces différents essais s'est porté sur la benzylamine.

II-1-a- Voie B

La première voie testée a été la voie *B*. L'addition de benzylamine sur le cétodiester **B** en présence d'une quantité catalytique d'APTS ne s'effectue pas : il ne nous a pas été possible d'obtenir l'imine diestérifiée correspondante (schéma 9).

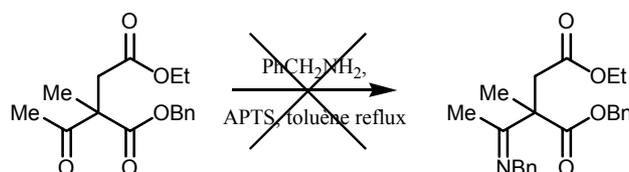


Schéma 9

La voie *A* a donc été, dans un second temps, envisagée.

II-1-b- Voie A

L'addition de benzylamine sur le cétoester **A** s'est avérée plus concluante. La réaction de l'amine sur le cétoester conduit à la formation d'une énamine conjuguée **152**. Cette fonction énamine est ensuite réduite par utilisation de triacétoxyborohydrure de sodium pour donner le composé **153**. L'aminoester obtenu subit ensuite une première métallation qui permet l'addition du groupement R^3 et l'obtention du produit **154**. En revanche une seconde métallation suivie de l'addition de bromoacétate d'éthyle ne permet pas l'introduction du groupement éthoxycarbonylméthyle (schéma 10).

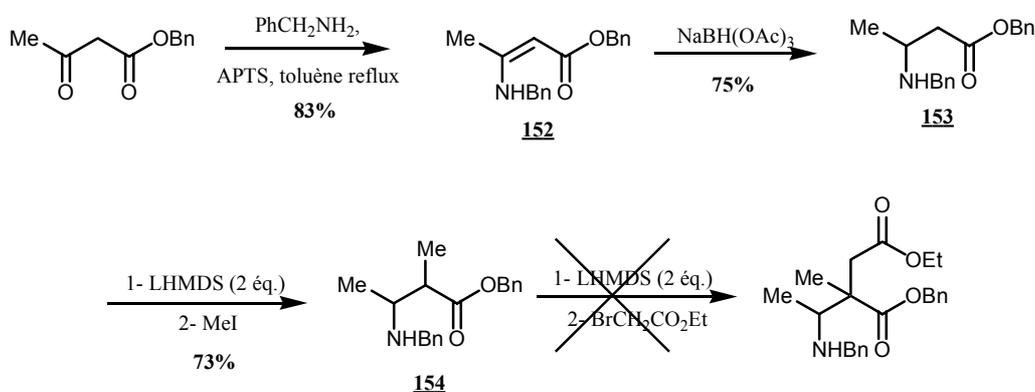


Schéma 10

Une seconde tentative, en inversant l'ordre d'introduction des substituants, n'a pas été plus concluante : le bromoacétate d'éthyle ne s'additionne pas (schéma 11). L'utilisation de LDA ou d'hydrure de sodium à la place du LHMDS ne conduit pas à un résultat plus concluant.

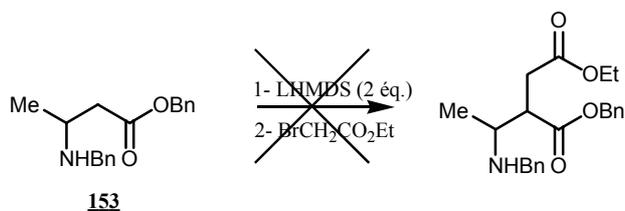


Schéma 11

Les différents essais réalisés ne nous ayant pas permis l'introduction du groupement éthoxycarbonylméthyle, nous avons tenté cette introduction sur l'amine ayant subi une étape de protection préalable sous forme de carbamate de *tert*-butyle (schéma 12). Malheureusement, le groupement éthoxycarbonylméthyle ne s'additionne pas sur le composé **155**.

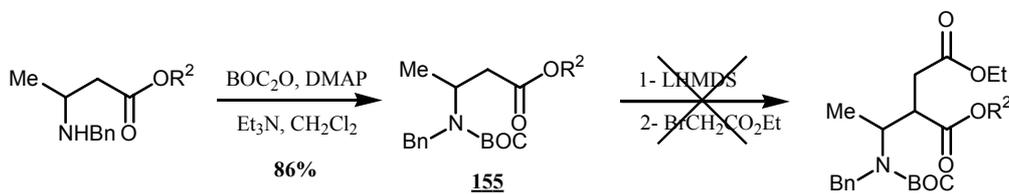


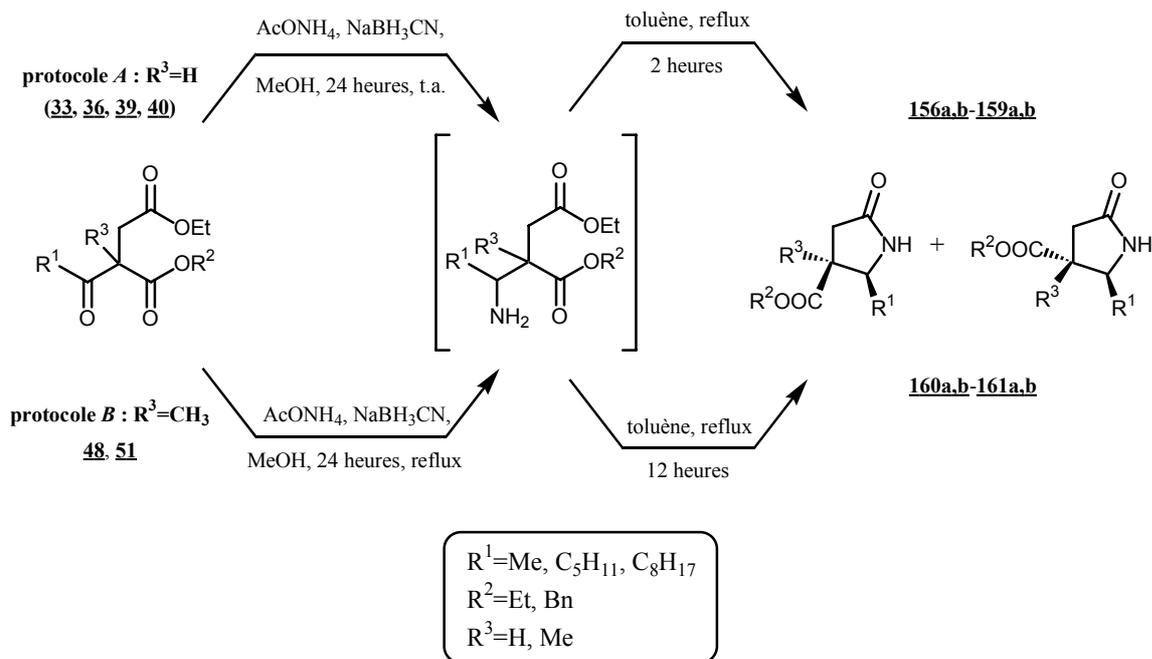
Schéma 12

Les différents essais tentés jusqu'à présent pour introduire le groupement éthoxycarbonylméthyle se sont tous soldés par un échec. Ces résultats nous ont conduit à abandonner cette voie de synthèse.

II-2- Utilisation de l'acétate d'ammonium

La seconde méthode que nous avons employée pour la synthèse de ces lactames a déjà été utilisée par l'équipe de F. Felluga⁽¹⁰⁾ pour la synthèse de l'analogue azoté de la méthylénolactocine. Les auteurs ont synthétisé un précurseur de cet analogue sans toutefois tenter l'introduction de l'unité méthylène exocyclique.

Cette technique permet l'obtention en une étape, à partir des cétodiester **33**, **36**, **39**, **40**, **48** et **51** (deuxième partie, page 80), des lactames **156a,b** à **161a,b** sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères séparables lors de l'étape de purification (schéma 13).



Sché

ma 13

Il est toutefois nécessaire d'apporter la précision suivante. Pour les cétoesters où le groupement R^3 est un **proton**, la réaction est réalisée dans un premier temps dans le méthanol à **température ambiante** puis dans le toluène à reflux pendant **deux heures** (protocole A). La cyclisation pour les cétoesters possédant un groupement R^3 **méthylique** nécessite la mise à **reflux** dans le méthanol pendant 24 heures puis une mise à reflux dans le toluène de **12 heures** (protocole B). Ces différents paramètres n'ont toutefois pas fait l'objet d'une optimisation.

Il est à noter également que, dans le cas où R^1 est un groupement phényle ($R^2=Et$ et $R^3=H$), on n'observe pas la formation des lactames et une analyse par RMN du brut réactionnel permet de constater la présence exclusive du produit de départ.

Les différentes lactames synthétisées selon cette méthode ainsi que les différents rapports diastéréoisomériques et rendements associés sont regroupés dans le tableau 1. L'attribution de la stéréochimie des lactames obtenues a été réalisée par comparaison des spectres RMN 1H et ^{13}C de ces produits avec ceux de la littérature (déplacement chimique du proton en α de l'azote).

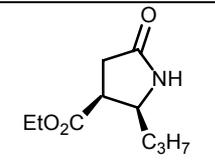
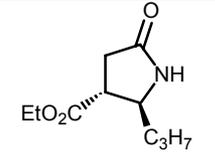
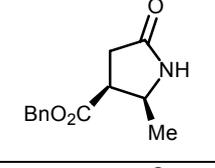
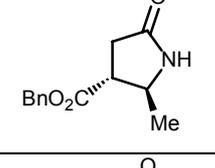
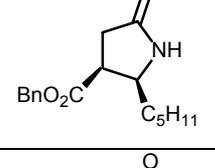
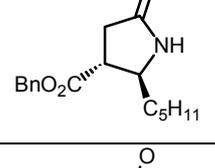
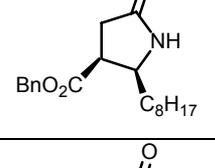
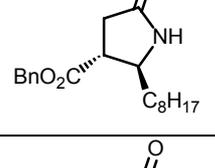
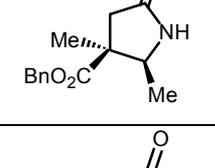
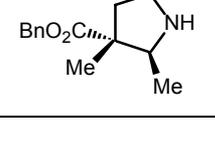
n°	produit	protocole	Rapport diastéréoisomérique	rendement
156a		A	<i>cis/trans</i> : 40/60	49%
156b				
157a		A	<i>cis/trans</i> : 48/52	45%
157b				
158a		A	<i>cis/trans</i> : 45/55	50%
158b				
159a		A	<i>cis/trans</i> : 47/53	37%
159b				
160a		B	<i>cis/trans</i> : 56/44	43%
160b				

Tableau 1

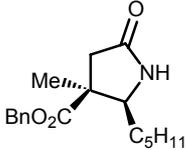
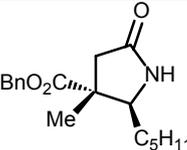
n°	produit	protocole	Rapport diastéréoisomérique	rendement
161a		B	<i>cis/trans</i> : 40/60	40%
161b				

Tableau 1

A partir de ces différents γ -lactames **XIV** mono et disubstitués en position β , nous allons maintenant envisager, dans les prochains paragraphes la synthèse des différents composés **XV**, **XVI**, **XVII** et **XVIII** (schéma 1, page 124).

III- Synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactames substituées par une fonction acide carboxylique en position β

Les différentes lactames substituées par une fonction acide carboxylique en position β sont accessibles, comme dans le cas des lactones, à partir des esters de benzyle correspondants (schéma rétrosynthétique 14).

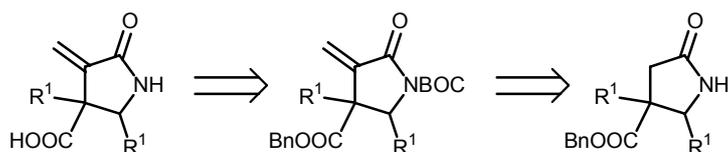


Schéma rétrosynthétique 14

Leur synthèse va donc être envisagée, comme dans le cas des lactones selon l'enchaînement de réactions suivant :

- introduction du groupement méthoxyméthyle sur la γ -butyrolactame et génération de la double liaison exocyclique
- débenzylation pour générer la fonction acide carboxylique sur l' α -méthylène- γ -butyrolactame

Par rapport à la synthèse des lactones intégrant une fonction acide carboxylique, nous devons insérer, dans l'enchaînement réactionnel, une étape de protection ainsi qu'une étape de déprotection de l'azote lactamique. Dans notre cas, nous avons choisi de protéger l'azote sous forme de carbamate de *tert*-butyle (groupement BOC, schéma 15).

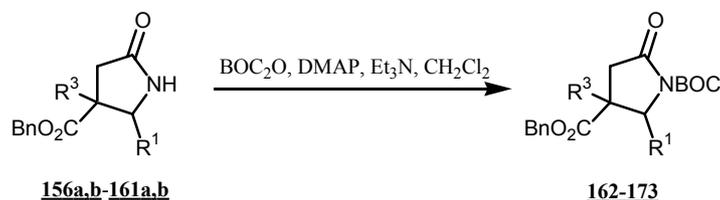


Schéma 15

Les différentes lactames précédemment synthétisées 156a,b-161a,b (substituées par un ester de benzyle ou un ester d'éthyle) ont toutes fait l'objet de cette étape de protection et les produits obtenus sont regroupés dans le tableau 2.

n°	produit	rendement	n°	produit	rendement
162		63%	168		68%
163		68%	169		69%
164		86%	170		71%
165		84%	171		75%

Tableau 2

n°	produit	rendement	n°	produit	rendement
166		76%	172		79%
167		78%	173		75%

Tableau 2

Après cette étape de protection à l'aide d'un groupement BOC, deux sites déprotonables sont encore envisageables sur les lactames monosubstituées en position β : la position en α de la fonction lactamique et la position en α de la fonction ester (figure 2).

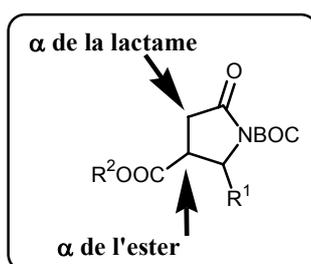


Figure 2

Une première tentative de métallation des lactames protégées suivie de l'addition d'eau lourde nous a permis de constater que la déprotonation avait lieu en α du groupement carbonyle de la lactame (schéma 16).

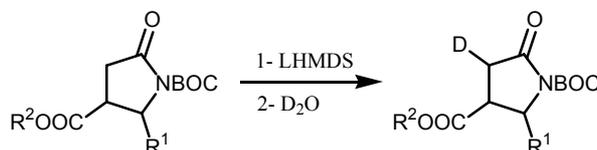


Schéma 16

La métallation suivie de l'addition du groupement méthoxyméthyle ont donc été réalisées sur les lactames protégées **164-173**. Le groupement méthoxyméthyle subit ensuite une élimination par traitement au DBU dans le toluène à reflux. Dans le cas des lactames disubstituées en position β , l'élimination conduit à la formation du groupement méthylène

exocyclique (composés **185-188**). Par contre, comme l'on pouvait s'y attendre, l'élimination réalisée sur les lactames monosubstituées amène à la formation de composé (produit **184**) comportant une insaturation endocyclique (schéma 17).

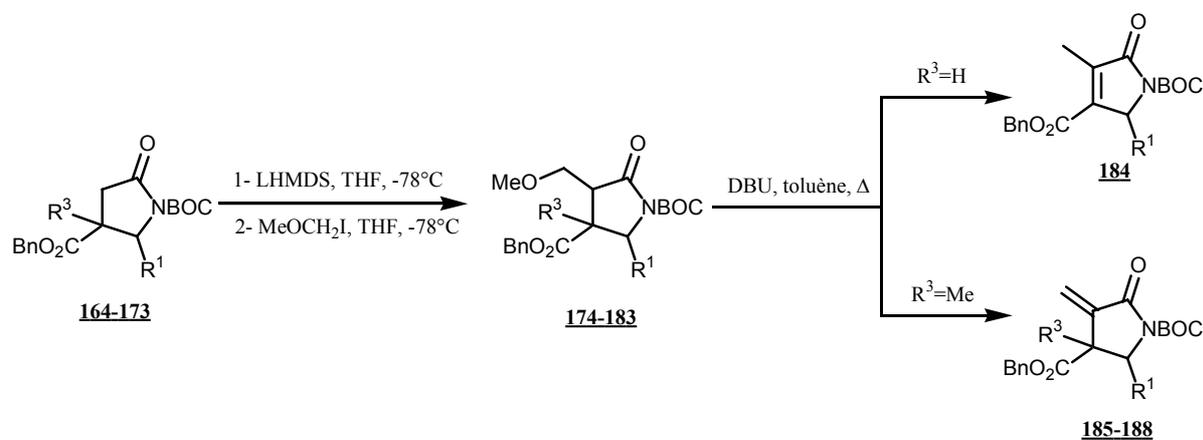


Schéma 17

Les différents produits issus de l'addition du groupement méthoxyméthyle et de l'étape d'élimination sont regroupés dans les tableaux 3 et 4.

n°	produit	rendement	n°	produit	rendement
174		70%	179		87%
175		77%	180		52%
176		68%	181		64%
177		73%	182		65%
178		85%	183		75%

Tableau 3

n°	produit	rendement	n°	produit	rendement
184		85%	187		70%
185		74%	188		65%
186		57%			

Tableau 4

Un second essai d'élimination a été réalisé sur le composé **189** préalablement déprotégé dans le but de conserver la double liaison sous forme exocyclique lors de cette étape d'élimination. Si l'étape de déprotection est réalisée avec un rendement quantitatif, l'étape d'élimination, quant à elle, ne se produit pas (schéma 18).

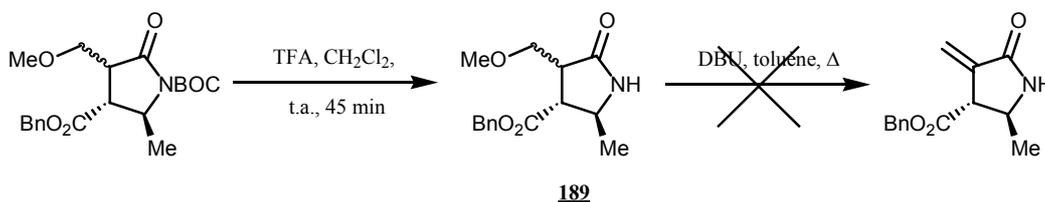


Schéma 18

La synthèse des lactames disubstituées en β par une fonction acide carboxylique et un groupement R^3 méthylique a été poursuivie à partir des composés **185-188**. Ces composés ont, tout d'abord, fait l'objet d'une étape de déprotection de l'azote lactamique en présence de TFA dans le dichlorométhane (schéma 19).

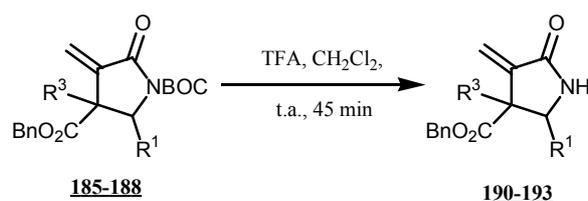


Schéma 19

Les composés **190-193** obtenus lors de cette étape sont regroupés, avec les rendements correspondants dans le tableau 5.

n°	produit	rendement	n°	produit	rendement
190		quantitatif	192		quantitatif
191		quantitatif	193		quantitatif

Tableau 5

Ces composés **190-193** doivent maintenant subir une étape de débenzylation afin de permettre la synthèse des composés **XVI**. Comme dans le cas des lactones, la présence de la double liaison interdit la débenzylation par réaction d'hydrogénation. La formation des acides a donc été réalisée par réaction du trichlorure de bore sur les esters benzyliques comme cela est représenté sur le schéma 20.

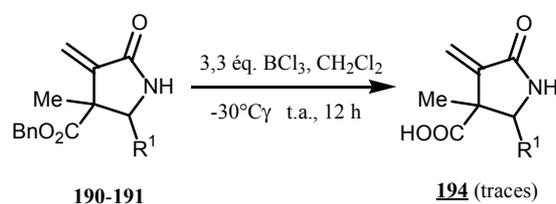


Schéma 20

Deux lactames (**190-191**) ont ainsi subi le traitement au trichlorure de bore. Après agitation pendant 12 heures à température ambiante, le milieu réactionnel est neutralisé par addition d'eau. Afin d'éliminer toute trace des esters de départ, l'acide est purifié par extraction basique. malheureusement, contrairement à ce qui a été vu dans la deuxième partie de ce manuscrit, il ne nous a pas été possible d'extraire, après acidification, l'acide **194** de la phase aqueuse (ce composé ($R^1=Me$, configuration *cis*) a été isolé sous forme de traces après évaporation de l'eau et dissolution dans l'acétone). Les acides semblent toutefois difficilement solubles dans les solvants organiques et la présence d'une quantité importante de sels due au mode opératoire gêne considérablement la purification de ces produits. Des recherches sont

actuellement en cours, au laboratoire, afin d'établir un protocole opératoire rendant la purification des acides carboxyliques plus aisée.

Comme nous avons pu le voir dans le cas du composé **184**, l'élimination du groupement méthoxy, sur les lactames monosubstituées en position β , conduit à l'isomérisation de la double liaison nouvellement formée. Par contre, la synthèse des analogues hydroxyméthylés **XVII** à partir des composés **174-179** semble envisageable. En effet, l'étape d'élimination réalisée sur les lactames substituées en position β par un groupement hydroxyméthyle ne devrait pas conduire à la formation de la double liaison endocyclique, cette dernière n'étant pas plus stabilisée par conjugaison que la forme exocyclique (contrairement aux lactames substituées en β par un groupement carbonyle).

IV- Synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactames substituées par un groupement hydroxyméthyle en position β

La synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactames **XVII** a donc été réalisée à partir des composés **174-179** du tableau 3. Ces composés ont nécessité une première étape de génération de la fonction acide carboxylique par hydrogénation catalytique. Les acides **195-200** préalablement obtenus et qui apparaissent sur le tableau 7 ont ensuite été réduits par utilisation de deux équivalents de borane dans le THF à température ambiante (schéma 21).

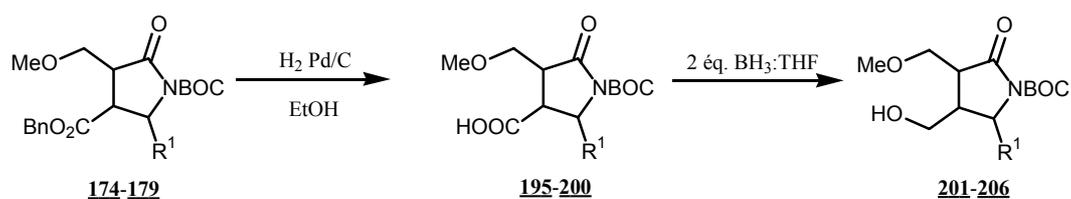


Schéma 21

Les différents rendements obtenus lors de ces deux étapes sont regroupés dans les tableaux 7 et 8.

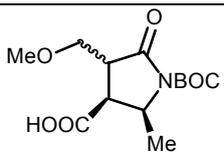
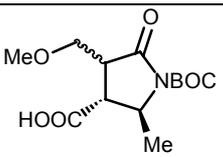
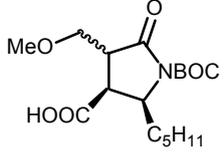
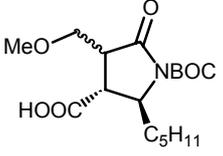
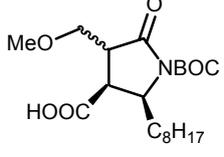
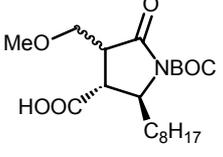
n°	produit	rendement	n°	produit	rendement
195		75%	196		80%
197		83%	198		79%
199		80%	200		86%

Tableau 7

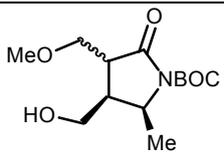
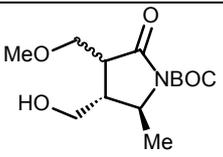
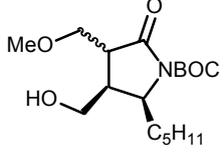
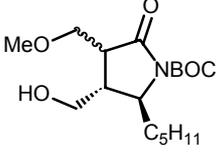
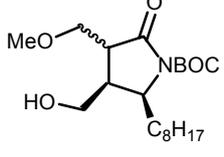
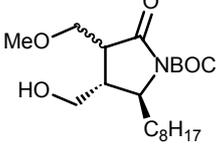
n°	produit	rendement	n°	produit	rendement
201		50%	202		55%
203		57%	204		60%
205		46%	206		62%

Tableau 8

Les γ -butyrolactames **201-206** ont ensuite fait l'objet d'une étape d'élimination par réaction en présence de DBU dans le toluène à reflux. La réaction menée sur les lactames de configuration *trans* (**202**, **204** et **206**) conduit bien à la formation de l'unité méthylidène exocyclique. En revanche, l'application des mêmes conditions expérimentales sur les lactames de configuration *cis* (**201**, **203** et **205**) conduit invariablement à l'obtention d'un mélange de plusieurs produits inséparables et difficilement identifiables (schéma 22).

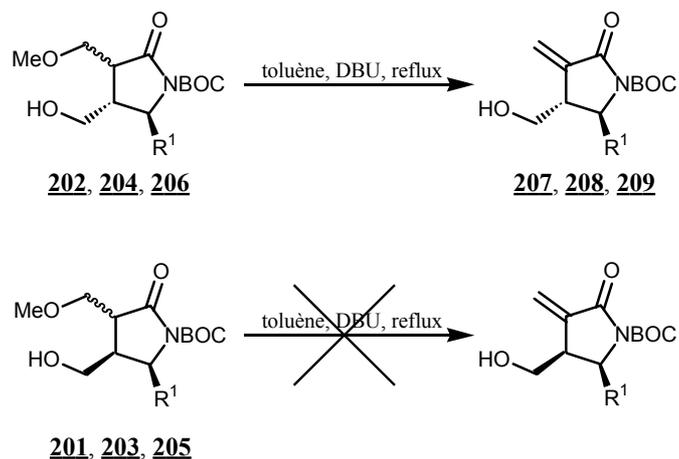


Schéma 22

Cette étape conduit donc uniquement à la formation des produits 207-209 avec les rendements indiqués dans le tableau 9.

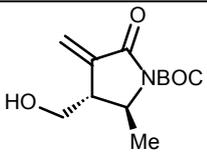
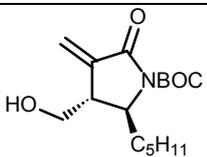
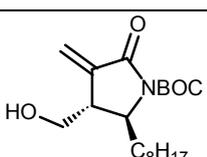
n°	produit	rendement
207		52%
208		60%
209		53%

Tableau 9

La fonction lactame des composés 207-209 est ensuite régénérée par réaction en présence de TFA dans le dichlorométhane afin de fournir les produits 210-212 (schéma 23).

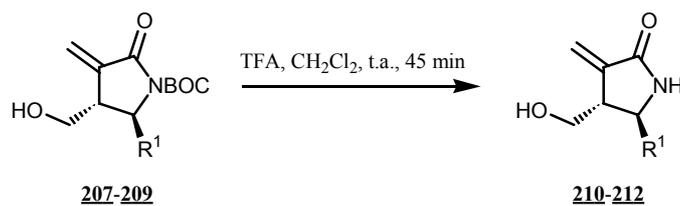


Schéma 23

Les produits synthétisés lors de cette étape et les rendements associés sont regroupés dans le tableau 10.

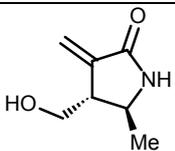
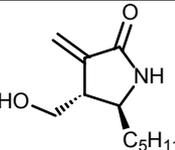
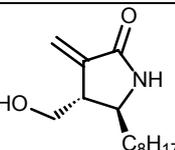
n°	produit	rendement
210		46%
211		55%
212		50%

Tableau 10

Conclusion :

Les lactames **157a,b** à **161a,b** substituées par une fonction ester de benzyle nous ont permis la synthèse des composés **XV** (fonction ester en position β), **XVI** (fonction acide carboxylique en position β) et **XVII** (groupement hydroxyméthyle en β) (schéma 1, page 124). La lactame **156b**, substituée par une fonction ester d'éthyle devrait, quant à elle, nous permettre d'accéder aux bicycles mixtes lactame-lactones **XVIII**.

V- Synthèse des bicycles mixtes lactame-lactones

Dans la seconde partie de ce manuscrit, nous avons détaillé la synthèse d'une série de composés bislactoniques obtenus par addition d'un aldéhyde aliphatique ou aromatique en position α d'un premier cycle lactonique, la cyclisation du second cycle étant obtenue par addition de l'alcoolate généré sur la fonction ester d'éthyle occupant la position β sur le premier cycle lactonique. L'addition de l'aldéhyde sur les lactones de géométrie *cis* et *trans* nous a montré que seules les lactones de configuration *trans* se prêtaient à une cyclisation sous forme de systèmes bislactonique comme cela est rappelé au schéma 24.

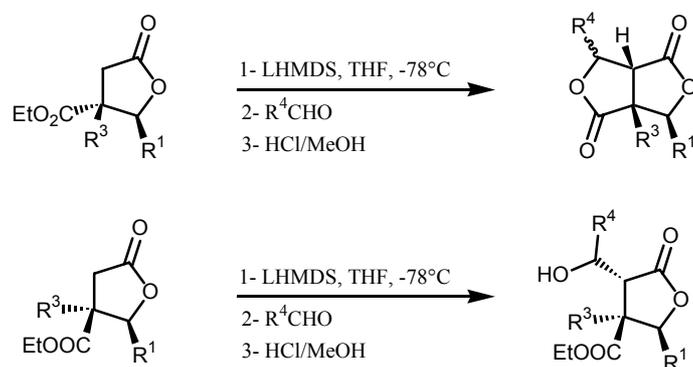


Schéma 24

Cette stratégie nous a semblé *a priori* applicable à la synthèse des systèmes bicycliques mixtes lactame-lactone. L'addition d'un aldéhyde en position α de la fonction lactame de configuration *trans* devrait ainsi nous permettre l'accès aux molécules de type **XVIII** (schéma rétrosynthétique 25).

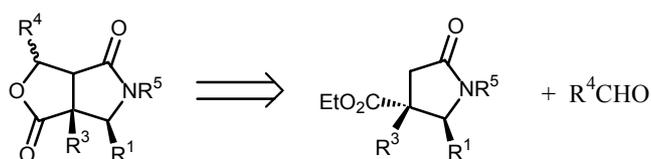


Schéma rétrosynthétique 25

Dans un premier temps, nous avons travaillé avec le composé **163** comportant une chaîne R¹ propylique et un groupement protecteur de type *tert*-butyloxycarbonyle à l'azote (figure 3).

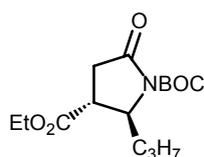
**163**

Figure 3

Ce composé a été soumis, après métallation au LHMDS, à l'addition de benzaldéhyde. Contrairement au cas des lactones, l'addition de l'aldéhyde ne conduit pas à la formation du composé bicyclique attendu. La réaction s'arrête en effet à la formation des dérivés alcooliques intermédiaires (schéma 26). Les composés sont obtenus sous forme de deux diastéréoisomères.

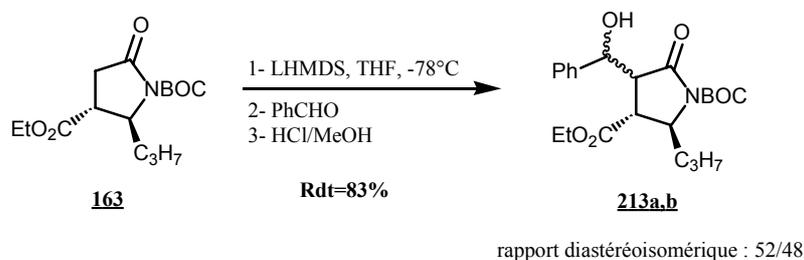


Schéma 26

L'alcool obtenu a ensuite été soumis à une réaction de transestérification intramoléculaire en présence d'une quantité catalytique d'acide *paratoluène* sulfonique par mise à reflux dans le toluène. Malheureusement, la cyclisation ne se produit pas dans de telles conditions : l'analyse des spectres RMN ^1H et ^{13}C révèle l'absence de groupement protecteur à l'azote. Par contre, les signaux correspondants au groupement ester d'éthyle sont toujours présents, preuve de la non-cyclisation sous forme de lactone (schéma 27).

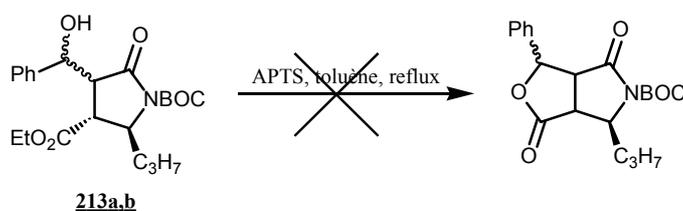


Schéma 27

Une autre stratégie a donc été envisagée en partant cette fois non plus des esters d'éthyle mais des esters de benzyle afin d'obtenir facilement les acides carboxyliques correspondants et d'envisager ensuite la cyclisation par activation de ces derniers. L'addition de benzaldéhyde a été effectuée sur la lactame **165** de configuration *trans*.

Contrairement au composé **163**, la purification par chromatographie ne nous a pas permis de séparer les deux diastéréoisomères obtenus lors de l'étape d'addition de l'aldéhyde (schéma 28).

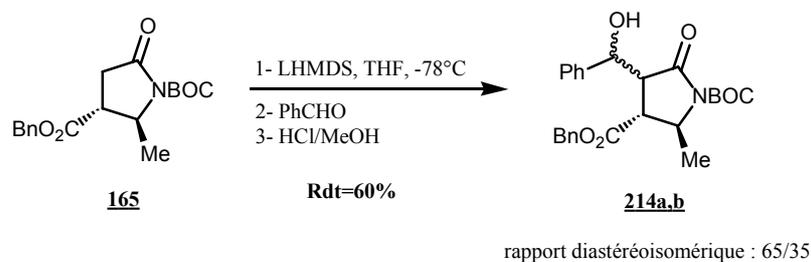


Schéma 28

L'étape de débenzylation réalisée par hydrogénation catalytique a donc été effectuée sur le mélange **214a,b** et a permis l'obtention des acides carboxyliques **215a,b** également sous forme d'un mélange de diastéréoisomères non séparés (schéma 29).

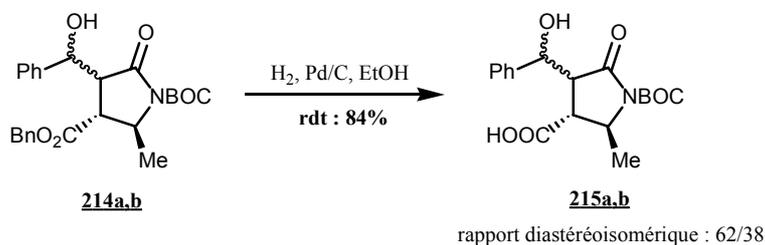


Schéma 29

A partir de ces acides **215a,b** plusieurs tentatives de cyclisation ont été réalisées :

- en présence d'APTS dans le toluène à reflux
- par réaction en présence de TFA dans le dichlorométhane
- par activation de la fonction acide carboxylique à l'EDCI.

Ces essais ont conduit pour certains à la déprotection de l'azote lactamique mais en aucun cas nous n'avons pu observer la cyclisation sous forme de lactone (schéma 30).

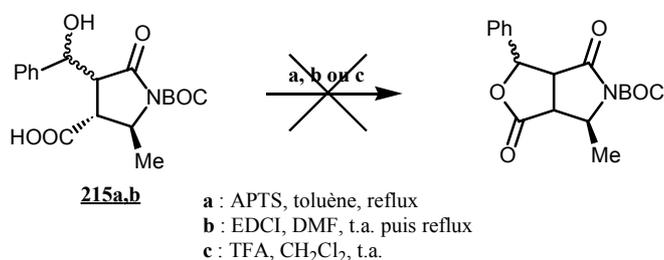


Schéma 30

Ces différents échecs lors de l'étape de cyclisation nous ont amenés à penser que la non-cyclisation sous forme de lactone pouvait être due à la présence du groupement tert-butyloxycarbonyl positionné sur l'azote lactamique. Afin de vérifier cette hypothèse, ce groupement a été remplacé par un groupement méthyle. Ce dernier a été introduit sur la lactame **157b** préalablement métallée à l'hydrure de sodium, par addition d'iodométhane afin de fournir le composé **216** avec un rendement de 48% (schéma 31).

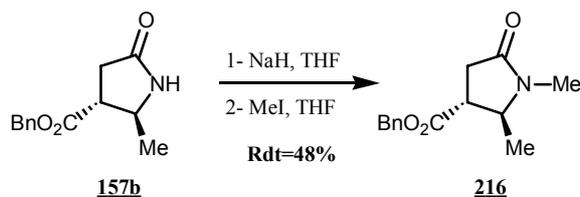


Schéma 31

Le composé **216** ainsi obtenu a ensuite été métallé au LHMDS. Malheureusement, l'addition de benzaldéhyde sur l'anion ainsi formé conduit à l'obtention des produits **217a,b** résultant de l'addition du groupement en position β de la lactame (schéma 32).

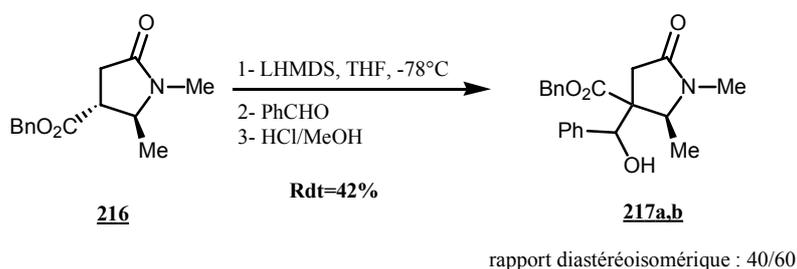


Schéma 32

La déprotonation étant réalisée sur l'un des carbones asymétriques impliquant la conformation *trans* du composé **216**, il ne nous est pas possible de conclure quant à la géométrie des deux diastéréoisomères **217a,b** obtenus.

Toutes les tentatives de cyclisation réalisées dans le but d'obtenir un cycle lactonique accolé au cycle lactamique déjà formé se sont révélées infructueuses. Le remplacement du groupement *tert*-butyloxycarbonyl, protecteur de l'azote, par un groupement méthyle ne nous a pas permis de conclure à un éventuel effet du groupement BOC sur la cyclisation, la métallation en présence du groupement méthyle ayant lieu en position β de la lactame.

VI- Conclusion

Dans cette troisième partie, nous avons souhaité synthétiser les analogues azotés des composés obtenus dans la deuxième partie de ce manuscrit.

Une première tentative basée sur l'utilisation de benzylamine ne s'est pas avérée concluante car il ne nous a alors pas été possible d'introduire le groupement éthoxycarbonylméthyle nécessaire à l'étape de cyclisation sous forme de lactame.

En revanche, l'application de la méthode employée par l'équipe de F. Felluga pour l'obtention de γ -lactames monosubstituées par une fonction ester en position β associée aux différents procédés mis en place lors de la synthèse des lactones (partie II de ce manuscrit) nous ont permis d'accéder aux γ -butyrolactames mono- et di-substituées en position β .

Ces γ -butyrolactames ont ensuite fait l'objet de différentes transformations. Nous avons ainsi pu obtenir :

- à partir des γ -butyrolactames monosubstituées en position β , les **α -méthylène- γ -butyrolactames** de géométrie *trans* substituées en β par un groupement **hydroxyméthyle**.
- à partir des γ -butyrolactames disubstituées en position β , les **α -méthylène- γ -butyrolactames** substituées en position β par un groupement fonctionnel de type **ester** ou **acide carboxylique**. Le même processus réactionnel réalisé à partir des γ -butyrolactames monosubstituées en position β conduit par contre à l'isomérisation de la double liaison sous forme endocyclique.

Le dernier point de cette partie concernait la formation des systèmes bicycliques comportant un premier cycle lactamique sur lequel nous avons tenté d'accoler un second cycle lactonique. L'application de la technique employée dans la deuxième partie de ce rapport en vue de l'obtention des bislactones ne nous a toutefois pas permis d'obtenir les bicycles mixtes attendus.

Références bibliographiques

- 1- C. Belaud, C. Roussakis, Y. Letourneux, N. E. Alami, J. Villieras, *Synth. Commun.*, **1985**, *15*, 1233
- 2- (a) N. E. Alami, C. Belaud, J. Villieras, *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 2073; (b) N. E. Alami, C. Belaud, J. Villieras, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 59; (c) Y. A. Dembélé, C. Belaud, P. Hitchcock, J. Villieras, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1992**, *3*, 351; (d) Y. A. Dembélé, C. Belaud, J. Villieras, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1992**, *3*, 511; (e) V. Nyzam, C. Belaud, F. Zammattio, J. Villieras, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1996**, *7*, 1835
- 3- P. K. Choudhury, F. Foubelo, M. Yus, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3376
- 4- I. Chataigner, F. Zammattio, J. Lebreton, J. Villieras, *Synlett*, **1998**, 275
- 5- M. Mori, Y. Washioka, T. Urayama, K. Yoshiura, K. Chiba, Y. Ban, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4058
- 6- F. Henin, J. Muzart, J. P. Pete, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 6339
- 7- B. Tarnchompoo, C. Thebtaranonth, Y. Thebtaranonth, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 6675
- 8- M. S. Novikov, A. F. Khlebnikov, A. E. Masalev, R. R. Kostikov, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4187
- 9- C. M. Marson, U. Grabowska, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2603
- 10- F. Felluga, M. Fermeglia, M. Ferrone, G. Pitacco, S. Priel, E. Valentin, *Helv. Chim. Acta*, **2002**, *85*, 4046

CONCLUSION GENERALE

Les α -méthylène- γ -butyrolactones sont connues pour leurs nombreuses activités biologiques et notamment leur cytotoxicité, leur activité antitumorale, leurs propriétés bactéricide ou antifongique et enfin leur phytotoxicité. La découverte récente du C75 a montré que les α -méthylène- γ -butyrolactones présentent aussi, en tant qu'inhibiteurs de FAS, des propriétés au niveau de la perte de poids et de la prise alimentaire ainsi que des propriétés antitumorales.

Le travail qui m'a été confié au cours de cette thèse consistait donc à réaliser des modulations au niveau de la structure du C75 et des α -méthylène- γ -butyrolactones en général (transformations au niveau du groupement fonctionnel et des substituants connectés en position β et γ sur le cycle lactonique).

Les deux premières parties de ce mémoire portent sur la synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactones et les différentes méthodes développées en vue de leur synthèse sont résumées brièvement sur le schéma 1 de la page suivante.

La formation de ces α -méthylène- γ -butyrolactones a tout d'abord été envisagée par addition d'un aldéhyde sur l'itaconate de *para*-méthoxybenzyle. Cette méthode a l'avantage de fournir en seulement deux étapes les lactones désirées, substituées en position β par un acide carboxylique. Toute réaction de transformation de ces lactones a ensuite nécessité une protection préalable de la double liaison exocyclique. Une fois protégée, il a été possible de réduire la fonction acide carboxylique en alcool et d'obtenir ainsi les analogues hydroxyméthylés. Ce travail a fait l'objet de la première partie de ce mémoire.

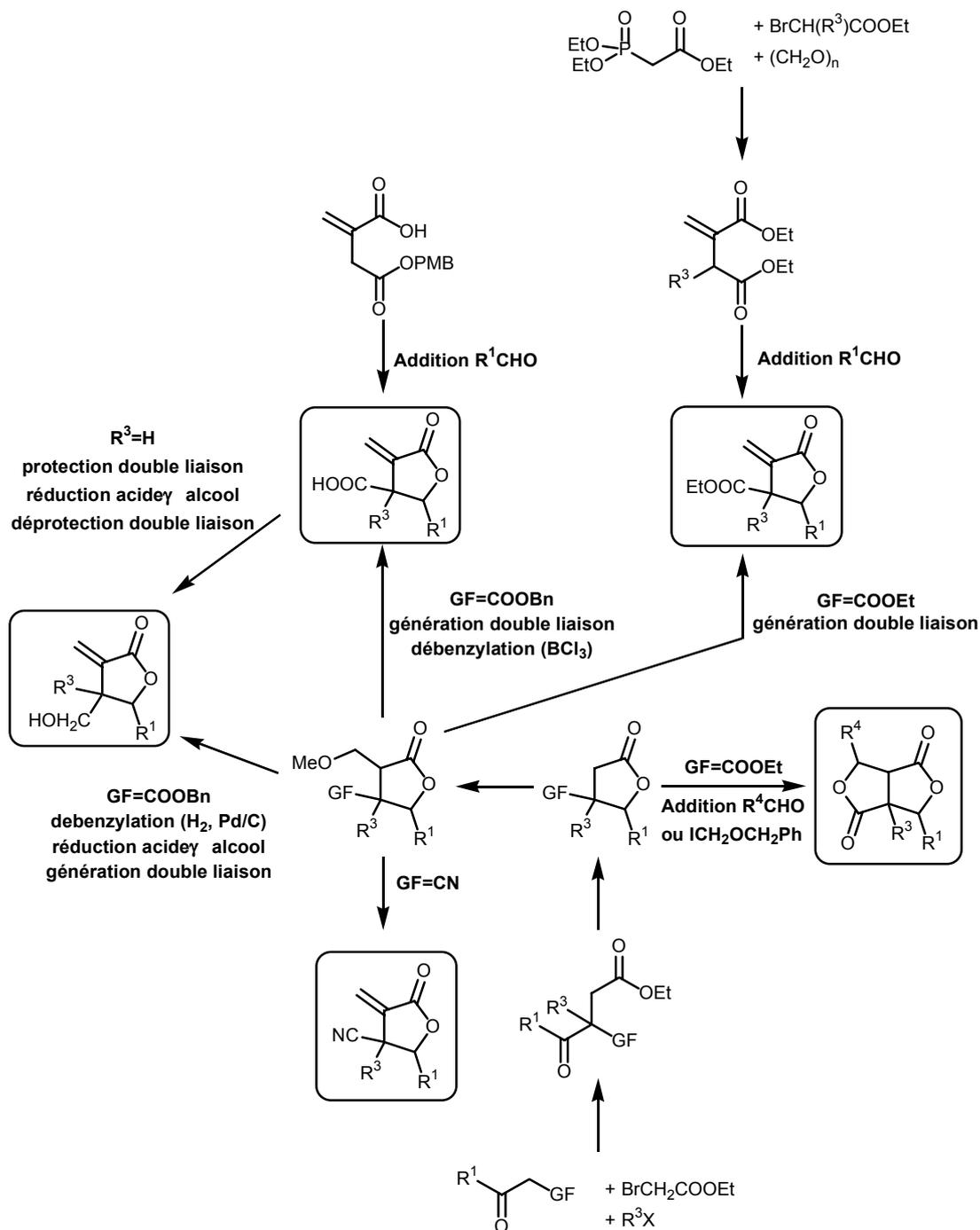
Outre la présence de diastéréoisomères que nous n'avons en général pas pu séparer, le principal problème rencontré lors de l'application de cette méthode a été celui de l'isomérisation de la double liaison sous sa forme endocyclique plus stabilisée.

Afin de nous affranchir de ce problème, nous avons décidé de bloquer la position allylique par introduction d'un groupement R^3 de type alkyle. Dans un premier temps, afin de conserver la formation en deux étapes des lactones, nous avons synthétisé l'équivalent alkylé en position allylique de l'itaconate d'alkyle. Cet aménagement dans la synthèse nous a effectivement permis de former les lactones disubstituées en β mais avec des rendements modestes ne permettant pas par la suite d'étendre la synthèse par transformation de la fonction positionnée en β (partie I).

La technique développée dans la seconde partie de ce manuscrit nous a permis de contourner les difficultés rencontrées jusqu'alors. Cette méthode permet d'une part la synthèse des γ -butyrolactones par cyclisation intramoléculaire d'un γ -cétoester et d'autre part l'introduction d'un groupement méthoxyméthyle qui permet en étape ultime de synthèse la génération du

groupement méthylène exocyclique ce qui évite ainsi les réactions de protection/déprotection utilisées dans la première partie du manuscrit.

Par cette technique, nous avons pu synthétiser des α -méthylène- γ -butyrolactones substituées en position β par une fonction acide, ester, nitrile ou encore par un groupement hydroxyméthyle. Il nous a de plus été facile de moduler les différents groupements R^1 et R^3 . En outre, les γ -butyrolactones se sont avérées être de bons synthons pour la synthèse des systèmes bislactoniques (partie II).



Les différentes α -méthylène- γ -butyrolactones et bislactones rassemblées dans le tableau 1 ont été synthétisées selon ces deux techniques de synthèse.

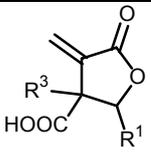
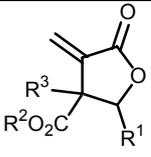
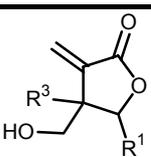
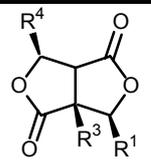
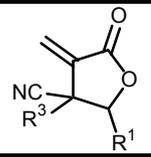
		n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
<u>acides</u>		<u>2</u>	C ₈ H ₁₇	-	H	-
		<u>3</u>	Ph	-	H	-
		<u>4</u>	CH ₂ Ph	-	H	-
		<u>100</u>	CH ₃	-	CH ₃	-
		<u>101</u>	CH ₃	-	CH ₃	-
		<u>102</u>	C ₃ H ₇	-	CH ₃	-
		<u>103</u>	C ₄ H ₇	-	CH ₃	-
		<u>104</u>	C ₅ H ₁₁	-	CH ₃	-
		<u>105</u>	C ₈ H ₁₇	-	CH ₃	-
<u>esters</u>		<u>23</u>	Ph	Et	CH ₃	-
		<u>84</u>	Ph	Et	CH ₂ Ph	-
		<u>85</u>	Ph	Et	CH ₂ Ph	-
		<u>86</u>	CH ₃	Et	CH ₂ Ph	-
		<u>87</u>	C ₃ H ₇	Et	CH ₂ Ph	-
		<u>88</u>	C ₃ H ₇	Et	CH ₂ Ph	-
		<u>89</u>	C ₅ H ₁₁	Et	CH ₃	-
		<u>90</u>	C ₅ H ₁₁	Et	CH ₃	-
		<u>91</u>	C ₈ H ₁₇	Et	CH ₃	-
<u>92</u>	C ₈ H ₁₇	Et	CH ₃	-		
<u>alcools</u>		<u>10a</u>	Ph	-	H	-
		<u>10b</u>	Ph	-	H	-
		<u>116</u>	C ₃ H ₇	-	CH ₃	-
		<u>117</u>	C ₅ H ₁₁	-	CH ₃	-
		<u>118</u>	C ₈ H ₁₇	-	CH ₃	-
<u>bislactone</u> <u>s</u>		<u>137a</u>	Ph	-	CH ₃	C ₂ H ₅
		<u>138a</u>	Ph	-	CH ₃	C ₆ H ₁₃
		<u>139a</u>	Ph	-	CH ₃	C ₈ H ₁₇
		<u>140</u>	Ph	-	CH ₃	-
		<u>141</u>	Ph	-	CH ₂ Ph	C ₂ H ₅
		<u>142</u>	Ph	-	CH ₂ Ph	C ₆ H ₁₃
		<u>143</u>	Ph	-	CH ₂ Ph	C ₈ H ₁₇
		<u>144</u>	Ph	-	CH ₂ Ph	<i>para</i> -méthoxyphényle
		<u>145</u>	CH ₃	-	CH ₂ Ph	C ₈ H ₁₇
<u>146</u>	CH ₃	-	CH ₂ Ph	triméthoxyphényle		
<u>149</u>	Ph	-	CH ₃	H		
<u>nitrile</u>		<u>123</u>	Ph	-	CH ₃	-

Tableau 1

Dans la dernière partie de ce rapport, nous avons mis à profit les différents résultats obtenus lors de la formation des α -méthylène- γ -butyrolactones afin de synthétiser les analogues azotés de ces composés. L'obtention des γ -butyrolactames a été rendue possible par aménagement de la synthèse des γ -lactones : la fonction cétone a tout d'abord été transformée en imine par réaction avec l'acétate d'ammonium avant d'être réduite. Cette réduction a ainsi permis, par

cyclisation intramoléculaire, la formation des γ -butyrolactames désirées. A partir de ces lactames, il nous a été possible de synthétiser les α -méthylène- γ -butyrolactames substituées en position β par un groupement hydroxyméthyle seul ou par une fonction ester et un groupement alkyle, groupement nécessaire au blocage de la double liaison sous forme exocyclique. La substitution en position β par une fonction acide a été obtenue mais devra encore nécessiter une amélioration du mode de synthèse en vue d'une meilleure purification. Les différentes réactions réalisées dans cette troisième partie sont résumées sur le schéma 2.

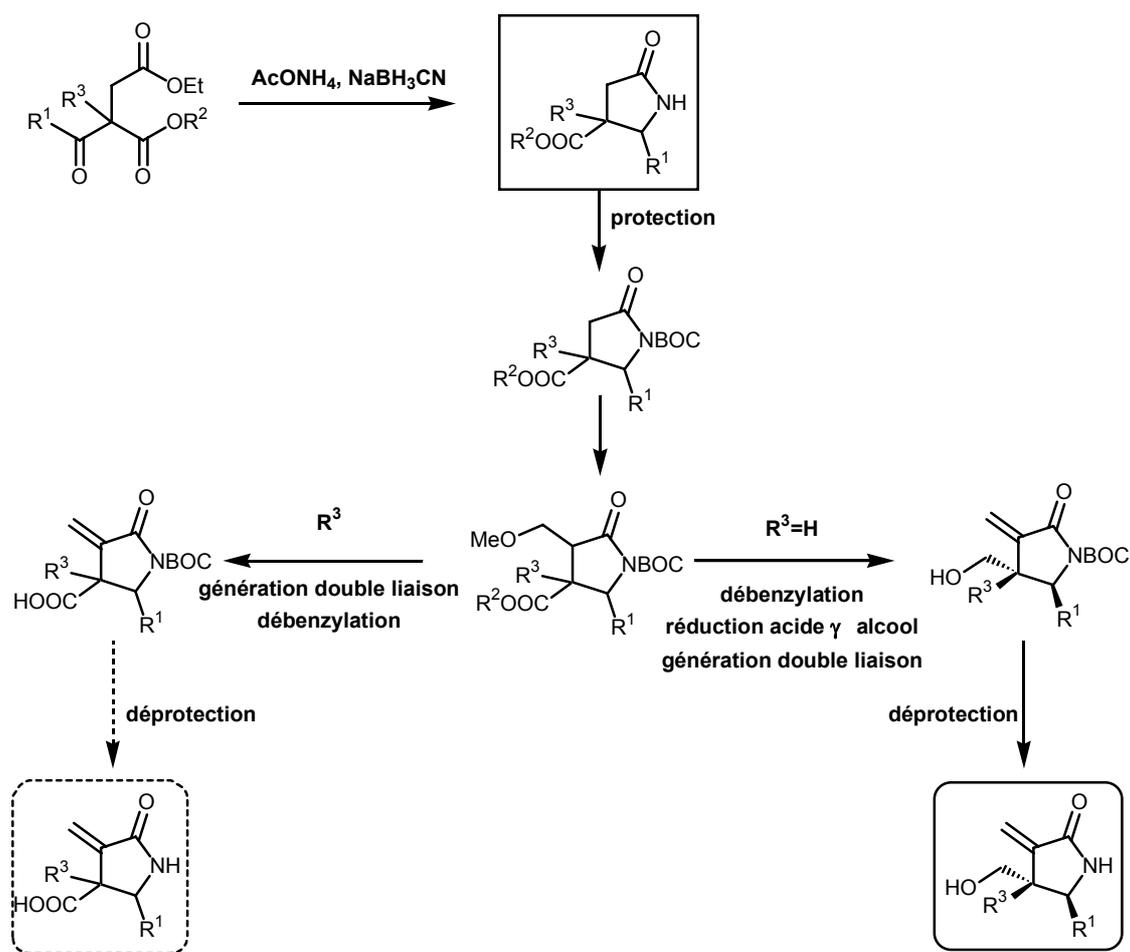


Schéma 2

Par cette méthode, nous avons synthétisé les différents lactames répertoriées dans le tableau 2. Les différents produits des tableaux 1 et 2 ont été confiés aux Laboratoires Servier afin d'effectuer différents tests d'activité.

n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
----	----------------	----------------	----------------	----------------

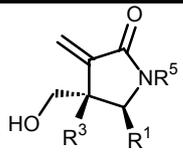
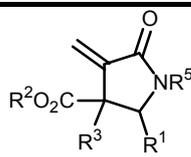
<u>alcool</u>		<u>208</u>	C ₅ H ₁₁	-	H	CO ₂ <i>t</i> -Bu
		<u>211</u>	C ₅ H ₁₁	-	H	H
		<u>209</u>	C ₈ H ₁₇	-	H	CO ₂ <i>t</i> -Bu
		<u>212</u>	C ₈ H ₁₇	-	H	H
<u>ester</u>		<u>191</u>	CH ₃	CH ₂ Ph	CH ₃	H
		<u>192</u>	C ₅ H ₁₁	CH ₂ Ph	CH ₃	H
		<u>193</u>	C ₅ H ₁₁	CH ₂ Ph	CH ₃	H

Tableau 2

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN du proton et du carbone ont été effectués sur un appareil BRUKER AM 300 WB (à 300 et 75 MHz respectivement) en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne (^1H et ^{13}C).

La silice MERCK, Geduran SI 0.040-0.063 mm a été utilisée pour les chromatographies sur colonne sous pression d'argon (chromatographies "flash").

Les chromatographies sur couches minces ont été effectués sur gels de silice MERCK, KIESELGEL 60 GF₂₅₄ et révélées sous rayonnement UV à 254 nm.

Les points de fusion ont été déterminés au moyen d'un microscope à platine chauffante REICHERT THERMOPAN et n'ont pas été corrigés.

La stéréochimie **relative** des différents carbones asymétriques est représentée par les symboles ***R**** et ***S****. Un produit noté (*R*,S**) correspond donc au mélange racémique des composés (*R,S*) et (*S,R*).

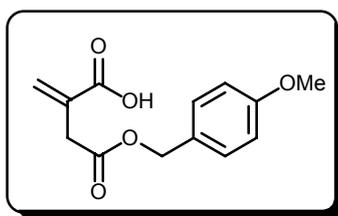
Les mesures cristallographiques ont été effectuées sur un diffractomètre BRUKER AXS SMART équipé d'un détecteur bidimensionnel CDD (radiation monochromatique $\lambda=0,71073$ Å). Les calculs ont été effectués avec le logiciel SHELXTL.

Le centre de microanalyse du C.N.R.S. a effectué les analyses élémentaires des produits non décrits dans la littérature.

I- Synthèse et caractérisation de l'itaconate de *p*-méthoxybenzyle (1)⁽¹⁾

Un mélange d'anhydride itaconique (13,3 g; 0,119 mole) et d'alcool *p*-méthoxybenzyle (35 ml) est agité dans un ballon de 250 ml à 55-60°C pendant 40 h. après refroidissement à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué dans 250 ml d'éther éthylique et versé dans une solution saturée de bicarbonate de sodium (200 ml). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est acidifiée à l'aide d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 3. La phase aqueuse est ensuite extraite au dichlorométhane (3 x 150 ml). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous vide, la recristallisation dans un mélange hexane/acétate d'éthyle fournit 17,5 g de l'ester désiré **1**.

☞ itaconate de *para*-méthoxybenzyle (1)



Rendement : 61%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3,36 (s, 2H); 3,79 (s, 3H); 5,08 (s, 2H); 5,81 (d, 1H, *J*=0,9); 6,45 (s, 1H); 6,87 (d, 2H, *J*=8,7); 7,27 (d, 2H, *J*=8,7)

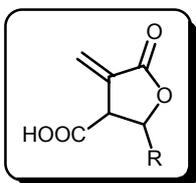
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 55,3; **CH₂** : 37,3; 66,7; 127,8; **CH** : 113,9; 130,1; **C** : 133,2; 130,9; 159,6; 170,5; 171,6

Point de fusion : 85-86°C (Lit.⁽¹⁾) : 86,8-87,2°C)

II- Synthèse des acides**II-1- Mode opératoire pour la synthèse des composés 2 à 4⁽²⁾**

A une solution de 2 g d'itaconate de *p*-méthoxybenzyle **1** (8 mmoles) dans 50 ml de THF anhydre refroidie à -78°C est ajoutée au goutte à goutte une solution de LHMDS (1M dans le THF; 2,5 eq.; 20 mmoles). Après agitation à -78°C pendant 1 heure, la solution d'aldéhyde (8 mmoles) dans 10 ml de THF préalablement refroidie à -78°C est ajoutée au mélange réactionnel via une canule. Après addition, la solution est maintenue à -78°C et sous agitation pendant 4 heures supplémentaires. Le milieu réactionnel est ensuite acidifié par ajout de 10 ml d'acide sulfurique 6N. L'acidification est immédiatement suivie d'une extraction à l'éther éthylique (3 x 50 ml). La phase étherée est séchée sur sulfate de magnésium.

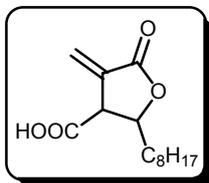
Après élimination du solvant sous pression réduite, le brut obtenu est repris dans un mélange de 100 ml de dichlorométhane et de 2,4 ml d'acide trifluoroacétique fraîchement distillé. Après agitation à température ambiante pendant 12 heures, une solution saturée en NaHCO₃ (100 ml) est ajoutée. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est acidifiée jusque pH 1 à l'aide d'acide chlorhydrique concentré puis extraite au dichlorométhane (3 x 75 ml). Les extraits organiques sont séchés sur sulfate de magnésium. L'élimination du solvant sous pression réduite conduit aux composés 2 à 4 sous forme d'un mélange des diastéréoisomères *cis* et *trans*.

II-2- Tableau des rendements

n°	R	Aldéhyde	Dia1/dia2	Rendement
2	-C ₈ H ₁₇	nonanal	40/60 (trans/cis)	51%
3	-Ph	benzaldéhyde	40/60	68%
4	-CH ₂ Ph	phenylacétaldéhyde	40/60	55%

II-3- Caractérisation des produits 2 à 4

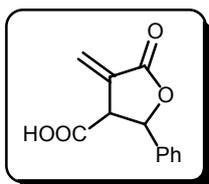
☞ **acide 2-*n*-octyl-4-méthylène-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylique (2)**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,86 (t, 6/5H, *J*=6,7); 1,20-1,80 (m, 14H + 9/5H); 3,62 (dt, 2/5H, *J*=2,8, *J*=5,6); 4,01 (dt, 3/5H, *J*=2,1, *J*=7,6); 4,62-4,69 (m, 3/5H); 4,77-4,84 (m, 2/5H); 5,88 (d, 3/5H, *J*=2,2); 6,02 (d, 2/5H, *J*=2,8); 6,44 (d, 3/5H, *J*=2,2); 6,46 (d, 2/5H, *J*=2,8); 7,38 (bs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0 (2C); **CH₂** : 22,6 (2C); 24,6; 25,5; 29,1 (4C); 29,3 (2C); 31,2; 31,8 (2C); 35,6; 126,4; 126,8; **CH** : 48,8; 49,4; 79,7; 82,0; **C** : 132,2; 133,2; 169,4; 169,9; 174,4; 174,5

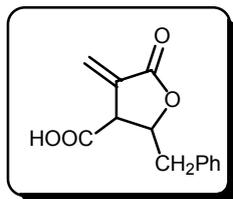
☞ **acide 4-méthylène-5-oxo-2-phényl-tétrahydrofuran-3-carboxylique (3)**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3,86 (dt, 1/3H, *J*=6,0, *J*=2,9); 4,30 (dt, 2/3H, *J*=8,3, *J*=2,3); 5,74 (d, 2/3H, *J*=8,3); 5,79 (d, 1/3H, *J*=6,0); 5,91 (d, 2/3H, *J*=2,1); 6,02 (d, 1/3H, *J*=3,1); 6,48 (d, 1/3H, *J*=3,1); 6,52 (d, 2/3H, *J*=2,1); 7,18-7,45 (m, 5H); 10,22-10,38 (m, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₂** : 126,4; 126,8; **CH** : 50,7; 52,2; 78,8; 79,3; 125,5; 125,9 (2C); 128,5; 129,0; 129,1; **C** : 131,8; 132,4; 134,8; 138,2; 168,4; 169,1; 173,0; 173,6

☞ **acide 2-benzyl-4-méthylène-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylique (4)**

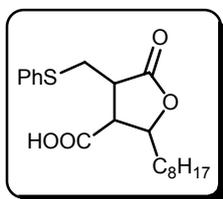


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3,06 (d, 2H, *J*=6,8); 3,70 (dt, 1/3H, *J*=6,0, *J*=2,9); 4,02 (dt, 2/3H, *J*=7,3, *J*=2,0); 4,85 (dt, 2/3H, *J*=7,3, *J*=6,8); 5,09 (dt, 1/3H, *J*=6,0, *J*=5,6); 5,88 (d, 2/3H, *J*=2,1); 5,94 (d, 1/3H, *J*=2,7); 6,35 (d, 1/3H, *J*=2,7); 6,41 (d, 2/3H, *J*=2,1); 7,04-7,41 (m, 5H); 10,92-11,39 (m, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₂** : 37,5; 40,6; 126,0; 127,0; **CH** : 48,2; 48,6; 78,8; 78,9; 127,2; 127,3; 128,7 (2C); 129,3; 129,8; **C** : 132,1; 133,3; 134,6; 135,7; 168,9; 169,0; 173,6; 173,8

III- Protection de la double liaison**III-1- Mode opératoire pour la synthèse des produits 5 et 6⁽³⁾**

Une solution d'éthylate de sodium obtenue par addition de sodium (2,5 équivalents) dans 45 ml d'éthanol est agitée à 0°C pendant 15 minutes avant l'ajout de 4 équivalents de thiophénol préalablement distillé. L'agitation est maintenue pendant 15 minutes supplémentaires puis 4 mmoles des lactones **2-3** dissoutes dans 25 ml d'éthanol sont ensuite additionnées. Après 1 heure de réaction à 0°C, quelques gouttes d'acide acétique sont ajoutées et le milieu réactionnel est dilué dans 100 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 50 ml), les phases organiques sont regroupées, lavées à l'eau puis à la saumure avant d'être séchées sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant sous pression réduite, les composés **5** et **6** sont obtenus sous forme solide et recristallisés dans un mélange hexane/toluène.

III-2- Caractérisation des produits 5 et 6**☞ acide 2-*n*-octyl-5-oxo-4-phénylsulfanylméthyl-tétrahydrofuran-3-carboxylique (5)**

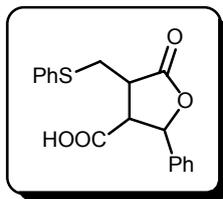
Mélange de deux diastéréoisomères majoritaires

Rendement : 55%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 0,85 (m, 3H); 1,15-1,90 (m, 14H); 3,03-3,20 (m, 2H); 3,32-3,63 (m, 2H); 4,36-4,70 (m, 1H); 7,19-7,40 (m, 5H); 9,60 (bs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1 (2C); **CH₂** : 22,6 (2C); 25,2; 25,9; 29,1 (2C); 29,2 (2C); 29,3 (2C); 29,9; 31,0; 31,8 (2C); 34,1; 35,0; **CH** : 44,3; 44,8; 48,3; 50,8; 79,2; 80,0; 127,1; 127,2; 129,2; 129,4; 130,2 (2C); **C** : 133,8; 134,4; 174,6; 175,0; 175,3; 176,4

☞ **acide 5-oxo-2-phényl-4-phénylsulfanylméthyl-tétrahydrofuran-3-carboxylique (6)**



Rendement : 81%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2,99-3,84 (m, 4H); 5,41 (d, 30/100H, *J*=8,6); 5,53 (d, 65/100H, *J*=5,9); 5,76 (d, 5/100H, *J*=8,6); 7,10-7,38 (m, 10H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₂** : 30,1; **CH** : 44,6; 50,9; 79,5; 126,0; 127,2; 128,6; 129,4; 130,2; **C** : 134,0; 127,1; 173,4; 174,6 (spectre ¹³C du diastéréoisomère majoritaire)

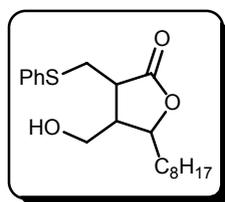
IV- Réduction de la fonction acide en alcool

IV-1- Mode opératoire pour la synthèse des produits 7 et 8

A une solution de 1 mmole d'acide 5-6 dans 20 ml de THF sont ajoutées 8 mmoles de borane (BH₃:THF; 1M dans le THF). La solution est placée à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement à température ambiante, le borane est neutralisé par ajout de 3 ml de méthanol. Après évaporation des solvants, le résidu est repris dans 20 ml d'eau et extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 20 ml). Les phases organiques sont regroupées, lavées à la saumure et séchées sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 30/70).

IV-2- Caractérisation des produits 7 et 8

☞ 4-hydroxyméthyl-5-n-octyl-3-phénylsulfanylméthyl-dihydrofuran-2-one (7)

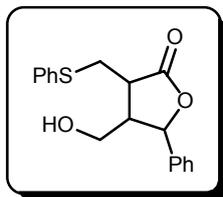


Mélange de deux diastéréoisomères majoritaires

Rendement : 57%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 0,84 (m, 3H); 1,10-2,00 (m, 14H); 2,54-3,86 (m, 6H); 4,10-4,52 (m, 1H); 7,22-7,50 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0 (2C); **CH₂** : 22,6 (2C); 25,3; 25,9; 29,1 (2C); 29,2 (2C); 29,3 (2C); 29,9; 31,7 (2C); 32,7; 34,0; 34,9; 57,5; 59,7; **CH** : 44,1; 44,6; 45,4; 49,3; 80,1; 81,2; 127,0; 127,2; 129,2; 129,5; 130,1 (2C); **C** : 133,5; 134,3; 175,5; 175,7

4-hydroxyméthyl-5-phényl-3-phénylsulfanylméthyl-dihydrofuran-2-one (8)**Rapport des diastéréoisomères : 68/32**Diastéréoisomère **8a****Rendement :** 43%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 2,80-2,88 (m, 1H); 3,04-3,11 (m, 1H); 3,20 (d, 1H, J=12,7); 3,37 (d, 1H, J=12,7); 3,69 (dd, 2H, J=12,7, J=2,7); 5,53 (d, 1H, J=5,6); 7,20-7,40 (m, 10H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₂ : 29,7; 57,7; CH : 43,0; 44,6; 81,7; 125,1; 126,7; 128,2; 128,8; 129,3; 129,7; C : 134,8; 135,8; 176,6

Analyse	calculée pour C ₁₈ H ₁₈ O ₃ S	C : 68,76	H : 5,77
	trouvée	C : 68,47	H : 5,94

Diastéréoisomère **8b****Rendement :** 20%

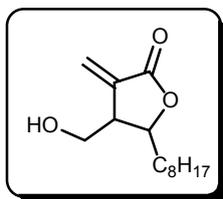
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 2,49-2,58 (m, 1H); 3,06-3,19 (m, 2H); 3,57-3,64 (m, 1H); 3,69 (dd, 1H, J=11,4, J=3,9); 3,84 (dd, 1H, J=11,4, J=3,9); 5,21 (d, 1H, J=9,0); 7,19-7,40 (m, 10H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₂ : 33,9; 59,6; CH : 42,4; 51,9; 80,9; 126,3; 126,9; 128,8; 128,9; 129,3; 129,8; C : 134,8; 138,0; 176,5

Analyse	calculée pour C ₁₈ H ₁₈ O ₃ S	C : 68,76	H : 5,77
	trouvée	C : 68,72	H : 5,48

V- Oxydation en sulfoxyde et régénération de la double liaison⁽³⁾**V-1- Mode opératoire pour la synthèse des produits 9 et 10**

Une solution de 1 mmole d'alcool **7**, **8a** ou **8b** dans 14 ml de méthanol en présence de 1 ml de benzène est refroidie à 0°C. A cette solution est ajoutée une solution contenant 1,3 équivalent de NaIO₄ (métapériodate de sodium) dissous dans 6 ml d'eau. Le milieu réactionnel est réchauffé à température ambiante et l'agitation est maintenue pendant 50 heures. Le milieu réactionnel est ensuite extrait au dichlorométhane (3 x 10 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau et à la saumure puis séchées sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant sous pression réduite, le brut obtenu est dilué dans 20 ml de toluène et placé à reflux pendant 3-4 heures. Le solvant est ensuite éliminé sous pression réduite et le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 40/60) pour conduire aux produits **9**, **10a** ou **10b**.

V-2- Caractérisation des produits 9 et 10**☞ 4-hydroxyméthyl-3-méthylène-5-*n*-octyl-dihydrofuran-2-one (9)**

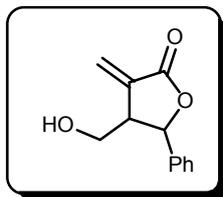
Mélange de diastéréoisomères

Rendement : 63%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,84 (t, 3H, *J*=6,8); 1,20-1,80 (m, 14H); 2,78-2,95 (m, 2/5H); 3,15-3,25 (m, 3/5H); 3,65-3,85 (m, 2H); 4,34-4,40 (m, 2/5H); 4,51-4,58 (m, 3/5H); 5,65 (d, 3/5H, *J*=2,2); 5,67 (d, 2/5, *J*=2,2); 6,22 (d, 3/5H, *J*=2,5); 6,26 (d, 3/5H, *J*=2,5)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; 14,2; **CH₂** : 22,6 (2C); 25,0; 26,0; 29,2 (2C); 29,3; 29,35; 29,4 (2C); 30,3; 31,8 (2C); 36,1; 60,8; 63,8; 122,8; 123,4; **CH** : 44,6; 46,9; 80,4; 80,9; **C** : 136,3; 137,2; 174 (2C)

☞ **4-hydroxyméthyl-3-méthylène-5-phényl-dihydrofuran-2-one (10)**



Diastéréoisomère **10a**

Rendement : 72%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3,23-3,35 (m, 2H); 3,40-3,54 (m, 1H); 5,64 (d, 1H, *J*=7,8); 5,76 (d, 1H, *J*=2,1); 6,34 (d, 1H, *J*=2,1); 7,21-7,34 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₂** : 61,7; 124,1; **CH** : 45,9; 80,4; 125,8; 128,65; 128,7; **C** : 135,5; 136,3; 170,3

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₂ H ₁₂ O ₃	C : 70,57	H : 5,92
	trouvée	C : 70,49	H : 6,18

Diastéréoisomère **10b**

Rendement : 69%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 3,07-3,12 (m, 1H); 3,74-3,85 (m, 2H); 5,40 (d, 1H, *J*=4,6); 5,71 (d, 1H, *J*=2,6); 6,33 (d, 1H, *J*=2,6); 7,25-7,36 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₂** : 63,4; 123,9; **CH** : 50,1; 80,9; 125,5; 129,1 (2C); **C** : 135,6; 139,6; 170,1

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₂ H ₁₂ O ₃	C : 70,57	H : 5,92
	trouvée	C : 70,56	H : 5,67

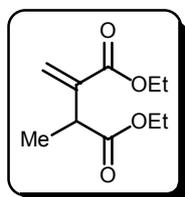
VI- Synthèse des diesters

VI-1- Mode opératoire pour la synthèse des composés 19 et 20⁽⁴⁾

A 6,90 g de phosphonoacétate d'éthyle dilués dans 100 ml de THF sont ajoutés à température ambiante et au goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome 50 ml de KHMDS (0,66 M dans le toluène; 1,1 équivalent). L'agitation est maintenue pendant 90 minutes avant l'ajout d'un équivalent d'ester bromé. Après une nuit de réaction à température ambiante, 50 ml de KHMDS sont additionnés au milieu réactionnel. Après 90 minutes d'agitation, un excès de paraformaldéhyde est ajouté. Au bout de 3 heures, les solvants sont éliminés sous pression réduite. Le résidu est repris dans 75 ml de dichlorométhane, lavé à l'eau (2 x 50 ml) et à la saumure (50 ml) puis séché sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant, l'huile obtenue est distillée sous pression réduite.

VI-2- Caractérisation des produits 19 et 20

∞ 2-méthyl-3-méthylène-succinate de diéthyle (19)

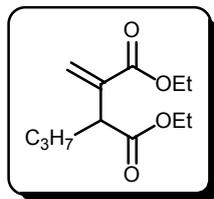


Rendement : 48%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1,21 (t, 3H, J=7,1); 1,27 (t, 3H, J=7,1); 1,34 (d, 3H, J=7,3); 3,56 (q, 1H, J=7,3); 4,11 (q, 2H, J=7,1); 4,19 (q, 2H, J=7,1); 5,66 (s, 1H); 6,30 (s, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1 (2C); 16,1; **CH₂** : 60,8; 60,9; 125,4; **CH** : 41,3; **C** : 140,1; 166,2; 173,8

Point d'ébullition : 60-62°C/0,05 mmHg

3-méthylène-2-propyl-succinate de diéthyle (20)**Rendement :** 63%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,90 (t, 3H, *J*=7,3); 1,19-1,35 (m, 8H); 1,54-1,68 (m, 1H); 1,77-1,92 (m, 1H); 3,47 (t, 1H, *J*=7,4); 4,12 (q, 2H, *J*=7,1); 4,19 (q, 2H, *J*=7,1); 5,70 (s, 1H); 6,33 (s, 1H)

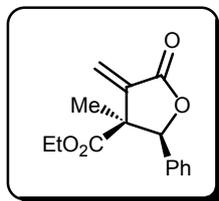
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,8; 13,9; 14,1; **CH₂** : 20,6; 33,3; 60,7; 60,9; 128,2; **CH** : 46,5; **C** : 138,8; 166,3; 173,4

Point d'ébullition : 86-87°C/0,05 mmHg

Analyse	calculée pour C ₁₂ H ₂₀ O ₄	C : 63,14	H : 8,83
	trouvée	C : 63,21	H : 8,71

VII- Formation des lactones 23 et 24 à partir des diesters 19 et 20**VII-1- Mode opératoire pour la synthèse des lactones 23 et 24⁽²⁾**

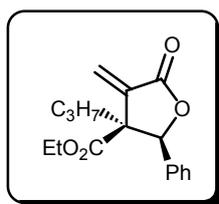
Une solution de 2,5 mmoles de diester **19-20** diluées dans 50 ml de THF est placée sous azote et refroidie à -78°C. A cette solution est ajoutée au goutte à goutte une solution de LHMDS (1,1 équivalent; 1 M dans le THF). Le mélange réactionnel est maintenu à -78°C pendant une heure avant l'ajout de l'aldéhyde (1 équivalent). Après 4 heures d'agitation à -78°C, le milieu est acidifié par ajout de 6 ml d'acide sulfurique 6N. La solution est diluée dans 20 ml d'eau et la phase aqueuse est extraite à l'éther éthylique (3 x 20 ml). Les phases organiques sont regroupées, lavées à la saumure et séchées sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 20/80).

VII-2- Caractérisation des produits 23 et 24**3-méthyl-4-méthylène-5-oxo-2-phényl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (23)****Rendement :** 49%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 0,88 (t, 3H, J=7,1); 1,64 (s, 3H); 3,56-3,74 (m, 2H); 5,20 (s, 1H); 5,66 (s, 1H); 6,35 (s, 1H); 7,29 (s, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,4; 20,9; **CH₂** : 61,3; 122,4; **CH** : 85,9; 125,6; 128,2; 128,8; **C** : 54,7; 134,8; 140,2; 168,9; 170,1

Analyse	calculée pour C ₁₅ H ₁₆ O ₄	C : 69,22	H : 6,20
	trouvée	C : 69,05	H : 6,51

4-méthylène-3-propyl-5-oxo-2-phényl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (24)**Rendement :** 52%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 0,85 (t, 3H, J=7,1); 0,96 (t, 3H, J=7,1); 1,13-1,49 (m, 4H); 3,65 (q, 2H, J=7,1); 5,31 (s, 1H); 5,91 (s, 1H); 6,60 (s, 1H); 7,14-7,25 (m, 2H); 7,28-7,43 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,4; 14,1; **CH₂** : 17,0; 39,4; 61,1; 125,2; **CH** : 85,3; 126,3; 128,3; 128,9; **C** : 58,8; 135,9; 136,1; 169,5; 169,8

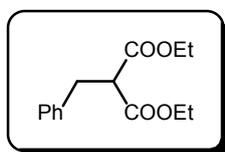
Analyse	calculée pour C ₁₇ H ₂₀ O ₄	C : 70,81	H : 6,94
	trouvée	C : 71,08	H : 6,98

VIII- Synthèse du 2-bromo-3-phénylpropionate d'éthyle (16)

VIII-1- Synthèse et caractérisation du benzylmalonate d'éthyle (13)⁽⁵⁾

Une solution d'éthylate de sodium est préparée en plaçant 1,00 g de sodium (44 mmoles; 1,1 équivalent) dans 250 ml d'éthanol absolu. Après réaction complète, 6,4 g de malonate d'éthyle (40 mmoles) sont ajoutés à la solution. Le milieu réactionnel est placé sous agitation pendant une heure à température ambiante puis 4,7 ml de bromure de benzyle (40 mmoles; 1 équivalent) sont additionnés. Le milieu réactionnel est placé à reflux pendant 30 minutes. Après refroidissement à température ambiante, le solvant est éliminé sous pression réduite. Le résidu est dilué dans 100 ml d'acide chlorhydrique 0,5 M avant d'être extrait à l'éther éthylique (3 x 100 ml). Les phases organiques sont regroupées et séchées sur sulfate de magnésium. Après élimination des solvants sous pression réduite, le résidu est distillé pour fournir 5,3 g de benzylmalonate d'éthyle **13**.

☞ Benzylmalonate d'éthyle (13)



Rendement : 53%

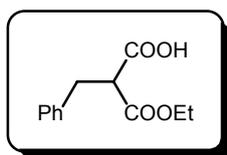
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1,19 (t, 6H, J=7,1); 3,20 (d, 2H, J=7,8); 3,64 (t, 1H, J=7,8); 4,14 (q, 4H, J=7,1); 7,16-7,30 (m, 5H)

Point d'ébullition : 170°C/15mmHg (Lit.⁽⁶⁾) : 161-163/10 mmHg)

VIII-2- Synthèse et caractérisation de l'ester monoéthylique de l'acide 2-benzylmalonique (14)⁽⁷⁾

A une solution de 1 g de benzylmalonate d'éthyle **13** (4 mmoles) dans 5 ml d'éthanol absolu sont ajoutés 224 mg de KOH (4 mmoles; 1 équivalent) dissous dans 10 ml d'éthanol. Le milieu réactionnel est agité pendant une heure à température ambiante. Après évaporation du solvant, le résidu est dilué dans 20 ml d'acétate d'éthyle puis extrait au NaHCO₃ (3 x 10 ml). Les phases aqueuses sont regroupées, acidifiées à l'aide d'acide chlorhydrique concentré puis extraites à l'acétate d'éthyle (3 x 20 ml). Après séchage des phases organiques sur sulfate de magnésium, le solvant est éliminé sous pression réduite pour fournir 755 mg d'acide **14**.

☞ **ester monoéthylique de l'acide 2-benzylmalonique (14)**



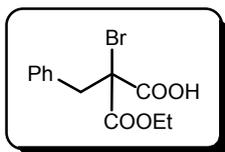
Rendement : 85%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1,20 (t, 3H, J=7,1); 3,23 (d, 2H, J=7,8); 3,70 (t, 1H, J=7,8); 4,16 (q, 2H, J=7,1); 7,19-7,31 (m, 5H); 9,75 (bs, 1H)

VIII-3- Synthèse et caractérisation de l'ester monoéthylique de l'acide 2-benzyl-2-bromomalonique (15)⁽⁷⁾

A une solution contenant 3 g de **14** (13,7 mmoles) dans 25 ml d'acide acétique est ajoutée au goutte à goutte une solution de 2,18 g de brome dans 10 ml d'acide acétique (13,7 mmoles; 1 équivalent). Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant une nuit. L'acide acétique est ensuite éliminé sous pression réduite et le résidu est dilué dans l'éther éthylique (30 ml) et lavé à l'eau avant d'être séché sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, le résidu cristallise dans l'hexane pour fournir 3,30 g d'ester bromé **15**.

☞ ester monoéthylrique de l'acide 2-benzyl-2-bromomalonique (15)



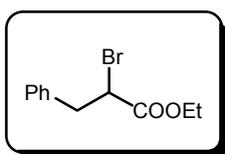
Rendement : 80%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,29 (t, 3H, *J*=7,1); 3,62 (d, 1H, *J*=14,4); 3,73 (d, 1H, *J*=14,4); 4,30 (q, 2H, *J*=7,1), 7,23-7,32 (m, 5H), 9,71 (bs, 1H)

VIII-4- Synthèse et caractérisation du 2-bromo-3-phényl-propionate d'éthyle (16)⁽⁷⁾

A une solution contenant 1 g de **15** (3,3 mmoles) dans 25 ml de THF sont ajoutés 24 mg de Li₂CO₃ (0,1 équivalent). Le mélange réactionnel est placé à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement à température ambiante, le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu est dilué dans 20 ml d'hexane. La phase organique est ensuite lavée à l'eau (10 ml), à l'acide chlorhydrique 0,1 M (10 ml) et à la saumure (10 ml) avant d'être séchée sur sulfate de magnésium. L'élimination du solvant sous pression réduite fournit 710 mg d'ester **16**.

☞ 2-bromo-3-phényl-propionate d'éthyle (16)



Rendement : 84%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,22 (t, 3H, *J*=7,1); 3,24 (dd, 1H, *J*=14,2, *J*=7,1); 3,46 (dd, 1H, *J*=14,4, *J*=8,5); 4,13-4,22 (m, 2H); 4,38 (dd, 1H, *J*=8,5, *J*=7,1); 7,20-7,31 (m, 5H)

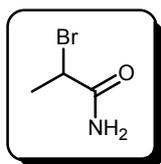
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 13,9; CH₂ : 41,1; 62,0; CH : 45,5; 127,3; 128,6; 129,2; C : 136,8; 169,2

IX- Synthèse du 3-cyano-3-méthyl-2-méthylène-propionate d'éthyle (21)

IX-1- Synthèse et caractérisation du 2-bromo-propionamide (17)⁽⁸⁾

Une solution de 10 g d'acide 2-bromopropionique dans 70-80 ml de chlorure de thionyle est portée à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement à température ambiante, le chlorure de thionyle est éliminé sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans 100 ml de dichlorométhane. Pendant 2 heures, la solution est agitée à température ambiante en présence d'ammoniac gazeux. Après évaporation du solvant, le résidu est repris dans 150 ml d'éther éthylique et placé à reflux pendant 15 minutes. Le solide non dissous est filtré et le filtrat est concentré sous vide pour fournir 5 g de l'amide bromé 17.

☞ 2-bromo-propionamide (17)



Rendement : 50%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1,86 (d, 3H, J=7,1); 4,38 (q, 1H, J=7,1); 6,33 (bs, 2H)

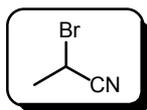
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 23,0; CH : 43,9; C : 172,1

Point de fusion : 121-122°C (Lit⁽⁸⁾) : 123-125°C

IX-2- Synthèse et caractérisation du 2-bromopropionitrile (18)⁽⁸⁾

Un mélange de 4 g de 2-bromo-propionamide **17**, 5,1 g de P₂O₅ et de 5,5 g de sable est distillé sous pression réduite pour fournir 2,7 g de 2-bromopropionitrile **18**.

☞ 2-bromopropionitrile (18)



Rendement : 76%

MN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1,99 (d, 3H, J=7,1); 4,37 (q, 1H, J=7,1)

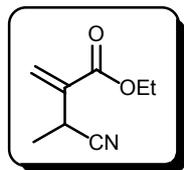
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 21,1; CH : 23,9; C : 118,2

Point d'ébullition : 60°C/20 mmHg (Lit⁽⁸⁾) : 46°C/15 mmHg)

IX-3- Synthèse et caractérisation du 3-cyano-3-méthyl-2-méthylène-propionate d'éthyle (21)

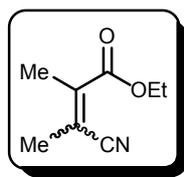
A 2,3 g de phosphonoacétate dilués dans 50 ml de THF sont ajoutés à température ambiante et au goutte à goutte 22 ml de KHMDS (0,66 M dans le toluène; 1,1 équivalent). L'agitation est maintenue pendant 90 minutes avant l'ajout d'un équivalent de 2-bromopropionitrile (**18**). Après une nuit de réaction à température ambiante, 22 ml de KHMDS sont additionnés au milieu réactionnel. Après 90 minutes d'agitation, un excès de paraformaldéhyde est ajouté. Au bout de 3 heures, les solvants sont éliminés sous pression réduite. Le résidu est repris dans 50 ml de dichlorométhane, lavé à l'eau (2 x 30 ml) et à la saumure (1 x 30 ml) puis séché sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant sous vide, l'huile obtenue est distillée sous pression réduite (65-70°C/0,5 mmHg). Le produit résultant est un mélange comportant le produit attendu **21** (2/3) et l'isomère possédant la double liaison endocyclique **22** (1/3) avec un rendement de 25%.

☞ **3-cyano-3-méthyl-2-méthylène-propionate d'éthyle (21)**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1,32 (t, 3H, J=7,1); 1,48 (d, 3H, J=7,1); 3,83 (q, 1H, J=7,1); 4,25 (q, 2H, J=7,1); 6,04 (s, 1H); 6,42 (s, 1H)

☞ **3-cyano-2,3-diméthylacrylate d'éthyle (22)**



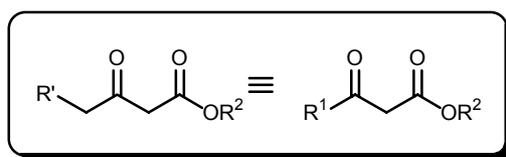
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1,33 (t, 3H, J=7,1); 2,01 (d, 3H, J=1,2); 2,07 (d, 3H, J=1,2); 4,30 (q, 2H, J=7,1)

Références bibliographiques

- 1- R. M. Carlson, A. R. Oyler, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 4065
- 2- F. P. Kuhajda, E. S. Pizer, J. N. Li, N. S. Mani, G. L. Frehywot, C. A. Townsend, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2000**, *97*, 3450
- 3- P. A. Grieco, M. Miyashita, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 1181
- 4- W. Leitner, J. M. Brown, H. Brunner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 152
- 5- F. Björkling, J. Boutelje, S. Gatenbeck, K. Hult, T. Nurin, P. Smulik, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1347
- 6- A. Citterio, R. Sebastiano, A. Marion, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5328
- 7- O. P. Goel, U. Krolls, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 163
- 8- F. T. Oakes, N. J. Leonard, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4986

I- Formation des cycles lactoniques**I-1- Allongement de la chaîne alkyle des β -cétoesters****I-1-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 25 à 30⁽¹⁾**

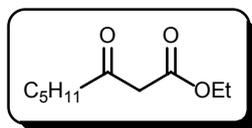
Une suspension de NaH (1,1 équivalent), préalablement lavé à l'hexane, dans 100 ml de THF est refroidie à 0°C. Une solution de 40 mmoles d'acétoacétate d'éthyle ou de benzyle diluées dans 10 ml de THF est alors ajoutée au goutte à goutte. Après 30 minutes d'agitation à 0°C, le bisanion est formé par ajout de 1,1 équivalent de butyllithium (1,6 N dans l'hexane). Le mélange réactionnel est maintenu à 0°C et sous agitation pendant 30 minutes avant l'ajout de l'halogénure d'alkyle (1 équivalent). L'agitation est maintenue pendant 90 minutes après retour à température ambiante. Après ajout de 30 ml de NH₄Cl, le THF est éliminé sous pression réduite et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 75 ml). Les phases organiques sont regroupées, lavées à la saumure puis séchées sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 20/80). Les produits sont obtenus sous forme d'huile.

I-1-b- Tableau des rendements

n°	R ¹	R ²	R ¹ X	Rendements
25	-C ₅ H ₁₁	-C ₂ H ₅	C ₄ H ₉ I	52%
26	-C ₈ H ₁₇	-C ₂ H ₅	C ₇ H ₁₅ I	49%
27	-C ₃ H ₇	-CH ₂ Ph	C ₂ H ₅ Br	33%
29	-C ₄ H ₇	-CH ₂ Ph	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	35%
29	-C ₅ H ₁₁	-CH ₂ Ph	C ₄ H ₉ I	41%
30	-C ₈ H ₁₇	-CH ₂ Ph	C ₇ H ₁₅ I	33%

I-1-c- Caractérisation des produits 25 à 30

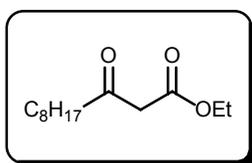
☞ **3-oxooctanoate d'éthyle (25)**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,85 (t, 3H, *J*=6,7); 1,21-1,26 (m, 7H); 1,53-1,58 (m, 2H); 2,49 (t, 2H, *J*=7,3); 3,39 (s, 2H); 4,15 (q, 2H, *J*=7,1)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,8; 14,0; **CH₂** : 22,3; 23,1; 31,1; 42,9; 49,3; 61,3; **C** : 167,2; 203,0

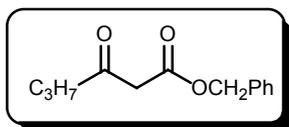
☞ **3-oxoundécanoate d'éthyle (26)**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,88 (t, 3H, *J*=7,1); 1,19-1,31 (m, 13H); 1,57-1,65 (m, 2H); 2,53 (t, 2H, *J*=7,3); 3,43 (s, 2H); 4,16-4,23 (m, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; 14,3; **CH₂** : 22,6; 23,4; 29,0; 29,1; 29,3; 31,8; 43,0; 49,3; 61,3; **C** : 167,3; 203,0

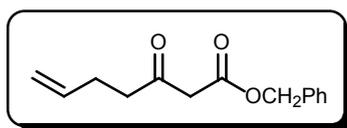
☞ **3-oxohexanoate de benzyle (27)**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,88 (t, 3H, *J*=7,3); 1,59 (sextuplet, 2H, *J*=7,3); 2,47 (t, 2H, *J*=7,3); 3,46 (s, 2H); 5,16 (s, 2H); 7,27-7,38 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,5; **CH₂** : 16,9; 44,9; 49,2; 67,1; **CH** : 128,4; 128,5; 128,6; **C** : 135,3; 167,1; 202,5

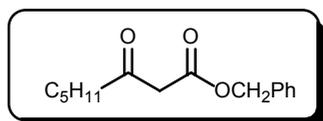
☞ **3-oxohept-6-énoate de benzyle (28)**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2,28-2,35 (m, 2H); 2,60 (t, 2H, *J*=7,3); 3,47 (s, 2H); 4,96-5,09 (m, 2H); 5,16 (s, 2H); 5,70-5,83 (m, 1H); 7,14-7,38 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₂** : 27,4; 42,0; 49,2; 67,1; 115,6; **CH** : 128,4; 128,5; 128,6; 136,5; **C** : 135,4; 167,0; 201,7

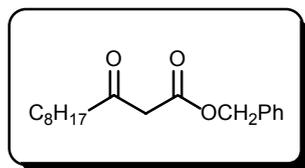
☞ **3-oxooctanoate de benzyle (29)**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,87 (t, 3H, *J*=6,5); 1,14-1,35 (m, 5H); 1,45-1,63 (m, 2H); 2,48 (t, 2H, *J*=7,3); 3,46 (s, 2H); 5,16 (s, 2H); 7,24-7,38 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; **CH₂** : 22,4; 23,1; 31,1; 43,0; 49,2; 67,0; **CH** : 128,4; 128,5; 128,6; **C** : 135,4; 167,1; 202,7

☞ **3-oxoundécanoate de benzyle (30)**

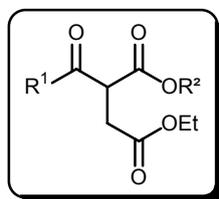


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,87 (t, 3H, *J*=6,7); 1,18-1,37 (m, 10H); 1,49-1,62 (m, 2H); 2,49 (t, 2H, *J*=7,3); 3,48 (s, 2H); 5,17 (s, 2H); 7,32-7,39 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; **CH₂** : 22,6; 23,4; 29,0; 29,1; 29,3; 31,8; 43,1; 49,2; 67,1; **CH** : 128,4; 128,5; 128,6; **C** : 135,3; 167,1; 202,8

I-2- Addition du premier groupement (-CH₂COOEt)**I-2-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 31 à 40⁽²⁾**

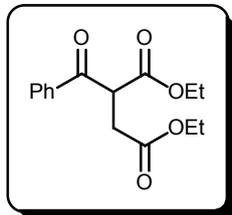
Une suspension de NaH (1,2 équivalents), préalablement lavé à l'hexane, dans 70-80 ml de THF est refroidie à 0°C. Une solution de 30 mmoles de cétoester diluées dans 10 ml de THF est ajoutée au goutte à goutte. L'agitation est maintenue pendant 1 heure, à température ambiante. Le dérivé halogéné (1,1 équivalent) est ensuite ajouté au goutte à goutte, le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant une heure avant l'ajout de 30 ml d'une solution saturée en NH₄Cl. Le THF est ensuite éliminé sous pression réduite et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 50 ml). Après lavage à la saumure, les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié selon le produit soit par distillation sous pression réduite, soit par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole).

I-2-b- Tableau des rendements

n°	R ¹	R ²	Purification	Eluant	Rendements
31	-Ph	-C ₂ H ₅	Distillation	-	71%
32	-CH ₃	-C ₂ H ₅	chromatographie	20/80	75%
33	-C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	chromatographie	20/80	80%
34	-C ₅ H ₁₁	-C ₂ H ₅	chromatographie	20/80	75%
35	-C ₈ H ₁₇	-C ₂ H ₅	chromatographie	10/90	85%
36	-CH ₃	-CH ₂ Ph	chromatographie	20/80	85%
37	-C ₃ H ₇	-CH ₂ Ph	chromatographie	20/80	84%
38	-C ₄ H ₇	-CH ₂ Ph	chromatographie	10/90	73%
39	-C ₅ H ₁₁	-CH ₂ Ph	chromatographie	20/80	75%
40	-C ₈ H ₁₇	-CH ₂ Ph	chromatographie	10/90	53%

I-2-c- Caractérisation des produits 31 à 40

☞ **2-benzoylbutandioate d'éthyle (31)**

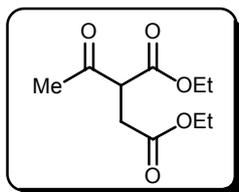


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,14 (t, 3H, *J*=7,1); 1,20 (t, 3H, *J*=7,1); 2,96-3,13 (m, 2H); 4,11 (q, 2H, *J*=7,1); 4,12 (q, 2H, *J*=7,1); 4,85 (t, 1H, *J*=7,3); 7,44-7,50 (m, 2H); 7,55-7,61 (m, 1H); 7,97-8,02 (m, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 14,0; **CH₂** : 33,3; 61,0; 61,8; **CH** : 49,6; 128,7; 128,9; 133,6; **C** : 135,6; 168,7; 171,2; 194,2

Point d'ébullition : 120°C/0,01 mmHg

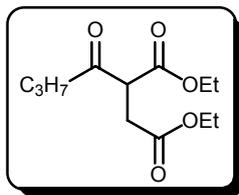
☞ **2-acétylbutandioate d'éthyle (32)**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,12 (t, 3H, *J*=7,1); 1,16 (t, 3H, *J*=7,1); 2,29 (s, 3H); 2,69 (dd, 1H, *J*=17,6; *J*=6,6); 2,83 (dd, 1H, *J*=17,6; *J*=8,1); 3,86 (dd, 1H, *J*=8,1; *J*=6,6); 4,00 (q, 2H, *J*=7,1); 4,08 (q, 2H, *J*=7,1)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 14,0; 32,2; **CH₂** : 29,7; 60,8; 61,6; **CH** : 54,5; **C** : 168,2; 171,1; 201,5

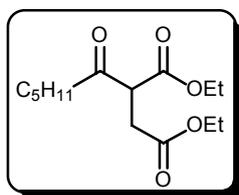
☞ **2-propanoylbutandioate d'éthyle (33)**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,81 (t, 3H, *J*=7,3); 1,14 (t, 3H, *J*=7,4); 1,16 (t, 3H, *J*=7,4); 1,52 (sextuplet, 2H, *J*=7,3); 2,44-2,66 (m, 2H); 2,71 (dd, 2H, *J*=17,6; *J*=6,4); 2,86 (dd, 2H, *J*=17,6; *J*=8,3); 3,86 (dd, 1H, *J*=8,3; *J*=6,4); 4,01 (q, 2H, *J*=7,4); 4,09 (q, 2H, *J*=7,4)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,4; 13,9; 14,0; **CH₂** : 16,7; 32,3; 44,5; 60,8; 61,5; **CH** : 53,9; **C** : 168,4; 171,2; 203,8

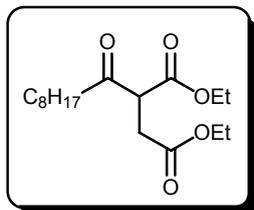
☞ **2-pentanoylbutandioate d'éthyle (34)**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,89 (t, 3H, *J*=7,1); 1,20-1,34 (m, 10H); 1,60 (sextuplet, 2H, *J*=7,3); 2,51-3,21 (m, 4H); 3,97 (dd, 1H, *J*=8,1; *J*=6,4); 4,12 (qd, 2H, *J*=7,1; *J*=2,4); 4,20 (q, 2H, *J*=7,1)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 14,0; 14,1; **CH₂** : 22,4; 23,0; 31,1; 32,4; 42,7; 60,9; 61,7; **CH** : 54,0; **C** : 168,5; 171,4; 204,1

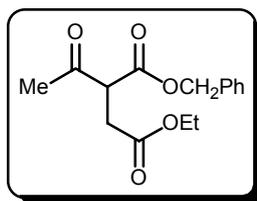
☞ **2-nonanoylbutanedioate d'éthyle (35)**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,88 (t, 3H, *J*=6,3); 1,22-1,29 (m, 16H); 1,58-1,67 (m, 2H); 2,56-3,21 (m, 4H); 3,97 (t, 1H, *J*=7,3); 4,12 (q, 2H, *J*=7,1); 4,16-4,23 (m, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; 14,1; **CH₂** : 22,6; 23,4; 29,0; 29,1; 29,3; 31,8; 32,4; 42,7; 60,9; 61,8; **CH** : 54,0; **C** : 168,5; 171,4; 204,1

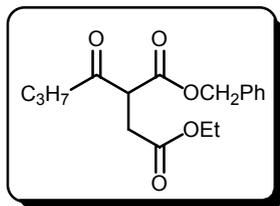
☞ **2-acétylbutandioate de 1-benzyle et de 4-éthyle (36)**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,21 (t, 3H, *J*=7,1); 2,29 (s, 3H); 2,87 (dd, 1H, *J*=17,3; *J*=6,5); 2,97 (dd, 1H, *J*=17,3; *J*=8,2); 3,99-4,13 (m, 3H); 5,16 (s, 2H); 7,25-7,40 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; 29,9; **CH₂** : 32,4; 61,0; 67,5; **CH** : 54,6; 128,3; 128,6; 128,7; **C** : 135,0; 168,2; 171,2; 201,5

☞ **2-propanoylbutandioate de 1-benzyle et de 4-éthyle (37)**

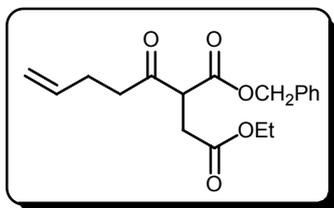


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,83 (t, 3H, *J*=7,3); 1,21 (t, 3H, *J*=7,1); 1,56 (sextuplet, 2H, *J*=7,3); 2,46-2,64 (m, 2H); 2,82 (dd, 1H, *J*=17,6; *J*=6,3); 2,97 (dd, 1H, *J*=17,6; *J*=8,1); 3,99 (dd, 1H, *J*=8,1; *J*=6,3); 4,08 (q, 2H, *J*=7,1); 5,10-5,20 (m, 2H); 7,27-7,38 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,4; 14,1; **CH₂** : 16,8; 32,4; 44,6; 60,9; 67,4; **CH** : 54,0; 128,3; 128,5; 128,6; **C** : 135,1; 168,3; 171,2; 203,6

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₇ H ₂₂ O ₅	C : 66,65	H : 7,24
	trouvée	C : 66,44	H : 7,53

☞ **2-(1-oxopent-3-ènyl)-butandioate de 1-benzyle et de 4-éthyle (38)**

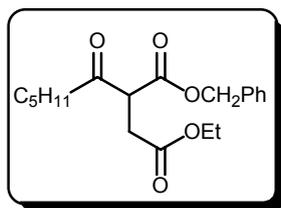


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,22 (t, 3H, *J*=7,1); 2,26-2,34 (m, 2H); 2,56-3,05 (m, 4H); 4,02 (dd, 1H, *J*=8,3; *J*=6,4); 4,10 (q, 2H, *J*=7,1); 4,92-5,02 (m, 2H); 5,12-5,21 (m, 2H); 5,66-5,79 (m, 1H); 7,26-7,34 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; **CH₂** : 27,3; 32,4; 41,9; 61,0; 67,5; 115,4; **CH** : 54,0; 128,3; 128,6; 128,7; 136,6; **C** : 135,0; 168,2; 171,2; 202,9

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₈ H ₂₂ O ₅	C : 67,91	H : 6,97
	trouvée	C : 68,22	H : 7,24

☞ **2-pentanoylbutandioate de 1-benzyle et de 4-éthyle (39)**

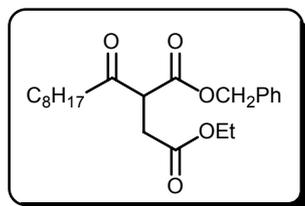


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,85 (t, 3H, *J*=7,0); 1,09-1,32 (m, 7H); 1,45-1,59 (m, 2H); 1,60-2,70 (m, 2H); 2,88 (dd, 1H, *J*=17,6; *J*=6,6); 2,99 (dd, 1H, *J*=17,6; *J*=8,1); 3,99-4,15 (m, 3H); 5,11-5,21 (m, 2H); 7,27-7,38 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,8; 14,0; **CH₂** : 22,3; 22,9; 31,0; 32,4; 42,7; 60,9; 67,3; **CH** : 54,0; 128,3; 128,5; 128,6; **C** : 135,1; 168,3; 171,2; 203,7

Analyse	calculée pour C ₁₉ H ₂₆ O ₅	C : 68,24	H : 7,84
	trouvée	C : 68,31	H : 7,56

☞ **2-nonanoylbutandioate de 1-benzyle et de 4-éthyle (40)**



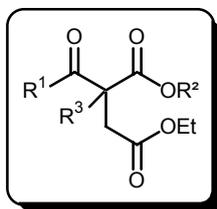
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,88 (t, 3H, *J*=7,3); 1,16-1,29 (m, 13H); 1,50-1,58 (m, 2H); 2,46-2,70 (m, 2H); 2,83 (dd, 1H, *J*=17,6; *J*=6,4); 2,98 (dd, 1H, *J*=17,6; *J*=8,1); 4,01 (dd, 1H, *J*=8,1; *J*=6,4); 4,10 (q, 2H, *J*=7,2); 5,12-5,21 (m, 2H); 7,26-7,40 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1 (2 CH₃); **CH₂** : 22,6; 23,3; 28,9; 29,1; 29,3; 31,8; 32,4; 42,8; 61,0; 67,4; **CH** : 54,0; 128,3; 128,5; 128,6; **C** : 135,1; 168,4; 171,3; 203,8

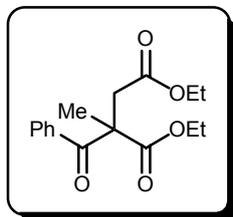
Analyse	calculée pour C ₂₂ H ₃₂ O ₅	C : 70,18	H : 8,57
	trouvée	C : 70,35	H : 8,49

I-3- Addition du second groupement (R³)**I-3-a- Mode opératoire pour la synthèse des produits 41 à 52⁽²⁾**

Une suspension de NaH (1,2 équivalent), préalablement lavé à l'hexane, dans 70-80 ml de THF est refroidie à 0°C. Une solution de 20 mmoles de cétoester **31-40** diluées dans 10 ml de THF est ajoutée au goutte à goutte. L'agitation est maintenue pendant 1 heure, à température ambiante. Le dérivé halogéné (1,1 équivalent) est ensuite ajouté au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est placé à reflux pendant 3-4 heures. Après refroidissement à température ambiante, 30 ml de solution saturée en NH₄Cl sont ajoutés. Le THF est éliminé sous pression réduite et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 50 ml) et lavée à la saumure. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole)

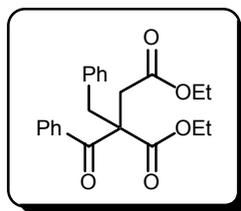
I-3-b- Tableau des rendements

n°	R ¹	R ²	R ³	Eluant	Rendements
41	-Ph	-C ₂ H ₅	-CH ₃	10/90	71%
42	-Ph	-C ₂ H ₅	-CH ₂ Ph	10/90	54%
43	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	20/80	65%
44	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₂ Ph	20/80	60%
45	-C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	-CH ₂ Ph	10/90	70%
46	-C ₅ H ₁₁	-C ₂ H ₅	-CH ₃	20/80	42%
47	-C ₈ H ₁₇	-C ₂ H ₅	-CH ₃	10/90	51%
48	-CH ₃	-CH ₂ Ph	-CH ₃	20/80	47%
49	-C ₃ H ₇	-CH ₂ Ph	-CH ₃	20/80	57%
50	-C ₄ H ₇	-CH ₂ Ph	-CH ₃	20/80	60%
51	-C ₅ H ₁₁	-CH ₂ Ph	-CH ₃	10/90	55%
52	-C ₈ H ₁₇	-CH ₂ Ph	-CH ₃	20/80	52%

I-3-c- Caractérisation des produits 41 à 52**☞ 2-benzoyl-2-méthylbutandioate d'éthyle (41)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,12 (t, 3H, *J*=7,1); 1,22 (t, 3H, *J*=7,1); 1,67 (s, 3H); 3,06 (s, 2H); 4,10 (q, 2H, *J*=7,1); 4,17 (q, 2H, *J*=7,1); 7,39-7,44 (m, 2H); 7,50-7,55 (m, 1H); 7,81-7,84 (m, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,7; 14,0; 21,2; **CH₂** : 41,6; 60,7; 61,8; **CH** : 128,4; 128,5; 132,5; **C** : 55,8; 135,7; 170,5; 196,6

☞ 2-benzoyl-2-benzylbutandioate d'éthyle (42)

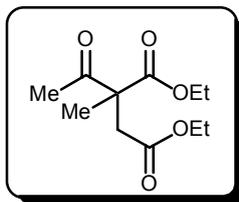
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,12 (t, 3H, *J*=7,1); 1,20 (t, 3H, *J*=7,1); 3,01 (s, 2H); 3,49 (d, 1H, *J*=14,2); 3,60 (d, 1H, *J*=14,2); 4,09 (q, 2H, *J*=7,1); 4,16 (q, 2H, *J*=7,1); 6,99-7,02 (m, 2H); 7,20-7,28 (m, 3H); 7,40-7,45 (m, 2H); 7,52 (t, 1H, *J*=7,3); 7,84 (d, 2H, *J*=7,3)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,7; 14,1; **CH₂** : 37,9; 39,2; 60,6; 60,8; **CH** : 127,1; 128,3; 128,4; 128,5; 130,3; 132,5; **C** : 61,9; 135,6; 136,6; 170,6; 171,5; 195,9

Point de fusion : 74-75°C

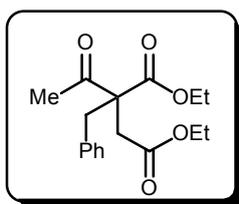
<u>Analyse</u>	calculée pour C ₂₂ H ₂₄ O ₅	C : 71,72	H : 6,57
	trouvée	C : 71,99	H : 6,48

☞ **2-méthanyl-2-méthylbutandioate d'éthyle (43)**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,07 (t, 3H, *J*=7,1); 1,10 (t, 3H, *J*=7,1); 1,32 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,67 (d, 1H, *J*=16,6); 2,76 (d, 1H, *J*=16,6); 3,94 (q, 2H, *J*=7,1); 4,04 (q, 2H, *J*=7,1)

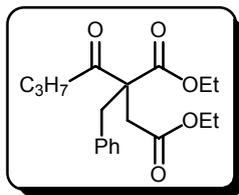
☞ **2-méthanyl-2-phénylbutandioate d'éthyle (44)**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,22 (t, 2 x 3H, *J*=7,1); 2,30 (s, 3H); 2,81 (s, 2H); 3,19 (d, 1H, *J*=13,9); 3,41 (d, 1H, *J*=13,9); 4,10 (q, 2H, *J*=7,1); 4,17 (q, 2H, *J*=7,1); 6,98-7,08 (m, 2H); 7,19-7,30 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 14,1; 27,5; **CH₂** : 37,1; 39,2; 60,7; 61,7; **CH** : 127,2; 128,4; 129,9; **C** : 62,4; 135,6; 170,8; 171,0; 204,3

☞ **2-phényl-2-propanoylbutandioate d'éthyle (45)**

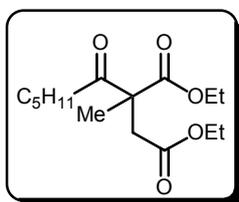


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,90 (t, 3H, *J*=7,3); 1,21 (t, 2 x 3H, *J*=7,1); 1,61 (sextuplet, 2H, *J*=7,3); 2,58-2,65 (m, 2H); 2,82 (s, 2H); 3,18 (d, 1H, *J*=13,8); 3,42 (d, 1H, *J*=13,8); 4,09 (q, 2H, *J*=7,1); 4,16 (qd, 2H, *J*=7,1, *J*=1,5); 6,90-7,05 (m, 2H); 7,20-7,29 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,6; 13,9; 14,1; **CH₂** : 17,0; 37,0; 39,1; 41,3; 61,6; 62,3; **CH** : 127,0; 128,4; 130,0; **C** : 60,7; 135,8; 170,9; 171,1; 206,0

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₉ H ₂₆ O ₅	C : 68,24	H : 7,84
	trouvée	C : 67,99	H : 7,66

☞ **2-méthyl-2-pentanoylbutandioate d'éthyle (46)**

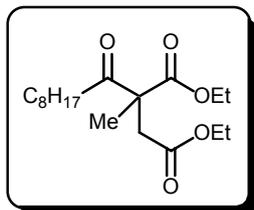


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,84 (t, 3H, *J*=7,0); 1,13-1,31 (m, 10H); 1,44 (s, 3H); 1,49-1,59 (m, 2H); 2,46-2,53 (m, 2H); 2,80 (d, 1H, *J*=16,6); 2,90 (d, 1H, *J*=16,6); 4,07 (q, 2H, *J*=7,1); 4,16 (q, 2H, *J*=7,1)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,8; 13,9; 14,1; 20,0; **CH₂** : 22,4; 23,3; 31,2; 38,1; 39,9; 60,6; 61,6; **C** : 57,3; 170,8; 171,9; 206,6

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₅ H ₂₆ O ₅	C : 62,91	H : 9,15
	trouvée	C : 62,75	H : 9,32

☞ **2-méthyl-2-nonanoylbutandioate d'éthyle (47)**

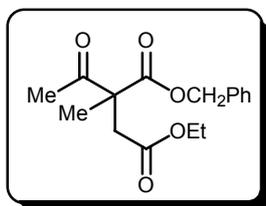


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,87 (t, 3H, *J*=7,1); 1,22-1,29 (m, 16H); 1,48 (s, 3H); 1,55-1,59 (m, 2H); 2,51-2,57 (m, 2H); 2,84 (d, 1H, *J*=16,6); 2,94 (d, 1H, *J*=16,6); 4,11 (q, 2H, *J*=7,1); 4,20 (q, 2H, *J*=7,1)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 14,0; 14,1; 20,0; **CH₂** : 22,6; 23,6; 29,0; 29,1; 29,4; 31,8; 38,2; 39,9; 60,6; 61,6; **C** : 57,3; 170,8; 171,9; 206,6

Analyse	calculée pour C ₁₈ H ₃₂ O ₅	C : 65,82	H : 9,82
	trouvée	C : 65,59	H : 10,00

☞ **2-méthanoyl-2-méthylbutandioate de 1-benzyle et de 4-éthyle (48)**

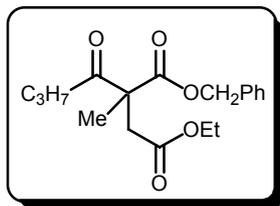


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,16 (t, 3H, *J*=7,1); 1,47 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 2,82 (d, 1H, *J*=16,6); 2,93 (d, 1H, *J*=16,6); 4,03 (q, 2H, *J*=7,1); 5,09-5,18 (m, 2H); 7,24-7,35 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; 20,2; 26,2; **CH₂** : 39,9; 60,7; 67,4; **CH** : 128,3; 128,4; 128,6; **C** : 57,5; 135,2; 170,7; 171,6; 204,2

Analyse	calculée pour C ₁₆ H ₂₀ O ₅	C : 65,74	H : 6,90
	trouvée	C : 65,48	H : 7,02

☞ **2-méthyl-2-propanoylbutandioate de 1-benzyle et de 4-éthyle (49)**

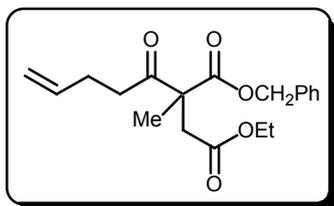


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,76 (t, 3H, *J*=7,3) ; 1,17 (t, 3H, *J*=7,1); 1,47 (s, 3H); 1,40-1,56 (m, 2H); 2,30-2,48 (m, 2H); 2,82 (d, 1H, *J*=16,6); 2,94 (d, 1H, *J*=16,6); 4,04 (q, 2H, *J*=7,1); 5,14 (s, 2H); 7,26-7,39 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,4; 14,0; 20,1; **CH₂** : 16,9; 39,9; 40,1; 60,7; 67,3; **CH** : 128,4; 128,5; 128,6; **C** : 57,4; 135,2; 170,8; 171,7; 206,2

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₈ H ₂₄ O ₅	C : 67,48	H : 7,55
	trouvée	C : 67,29	H : 7,68

☞ **2-(1-oxopent-3-ènyl)-2-méthylbutandioate de 1-benzyle et de 4-éthyle (50)**

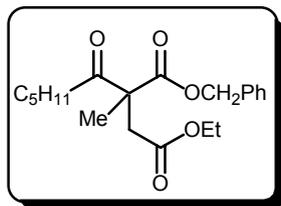


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,17 (t, 2H, *J*=7,1); 1,55 (s, 3H); 2,20-2,27 (m, 2H); 2,48-2,60 (m, 2H); 2,85 (d, 1H, *J*=16,9); 2,94 (d, 1H, *J*=16,9); 4,05 (q, 2H, *J*=7,1); 4,88-4,97 (m, 2H); 5,15 (s, 2H); 5,61-5,74 (m, 1H); 7,24-7,38 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; 20,2; **CH₂** : 27,6; 37,6; 40,0; 60,7; 67,4; 115,3; **CH** : 128,4; 128,5; 128,6; 136,8 **C** : 57,3; 136,8; 170,7; 171,6; 205,5

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₉ H ₂₄ O ₅	C : 68,66	H : 7,28
	trouvée	C : 68,86	H : 7,19

☞ **2-méthyl-2-pentanoylbutandioate de 1-benzyle et de 4-éthyle (51)**

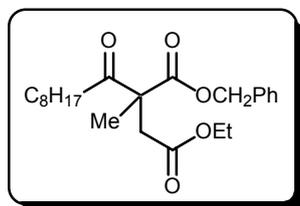


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,82 (t, 3H, *J*=7,1); 1,09-1,24 (m, 7H); 1,41-1,50 (m, 2H); 1,47 (s, 3H); 2,37-2,49 (m, 2H); 2,82 (d, 1H, *J*=16,6); 2,92 (d, 1H *J*=16,6); 4,04 (q, 2H, *J*=7,1); 5,14 (s, 2H); 7,25-7,36 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 14,0; 20,1; **CH₂** : 22,4; 23,2; 31,1; 38,2; 40,0; 60,7; 67,3; **CH** : 128,4; 128,5; 128,6; **C** : 57,4; 135,2; 170,7; 171,7; 206,3

Analyse	calculée pour C ₁₈ H ₂₂ O ₅	C : 68,94	H : 8,10
	trouvée	C : 69,18	H : 8,14

☞ **2-méthyl-2-nonanoylbutandioate de 1-benzyle et de 4-éthyle (52)**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,88 (t, 3H, *J*=6,9); 1,10-1,32 (m, 13H); 1,45-1,54 (m, 2H); 1,50 (s, 3H); 2,33-2,54 (m, 2H); 2,85 (d, 1H, *J*=16,7); 2,97 (d, 1H, *J*=16,7); 4,07 (q, 2H, *J*=7,1); 5,17 (s, 2H); 7,28-7,37 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1 (2CH₃); 20,1; **CH₂** : 22,6; 23,6; 29,0; 29,1; 29,3; 31,8; 38,3; 39,9; 60,7; 67,3; **CH** : 128,4; 128,5; 128,6; **C** : 57,4; 135,2; 170,8; 171,7; 206,4

Analyse	calculée pour C ₂₃ H ₃₄ O ₅	C : 70,74	H : 8,78
	trouvée	C : 70,68	H : 8,49

I-4- Cyclisation des produits 41 à 52

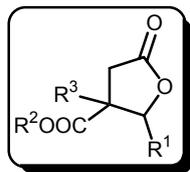
I-4-a- Mode opératoire pour la synthèse des produits 53 à 64⁽²⁾

Protocole A utilisé pour l'obtention des produits 53-64

A 7 mmoles de cétdiester **41-52** diluées dans 200 ml d'éthanol, est ajouté un équivalent de borohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant un temps *t*. L'excès de borohydrure de sodium est ensuite neutralisé par ajout d'une solution saturée en NH₄Cl puis l'éthanol est éliminé sous pression réduite. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 70 ml). Les phases organiques sont regroupées, lavées à la saumure et séchées sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant sous pression réduite, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole).

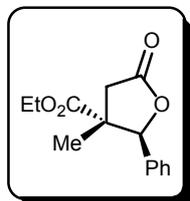
Protocole B utilisé pour l'obtention des produits 60 et 64

Les cétdiesters **48** et **52** sont cyclisés sous forme de lactone en utilisant le mode opératoire décrit ci-dessus (protocole A) mais en remplaçant l'éthanol par du THF et en ajoutant un seul équivalent d'éthanol (7 mmoles).

I-4-b- Tableau des rendements

n°	protocole	Stéréochimie	R ¹	R ²	R ³	t (h)	Eluant	Rdt	Rapport diastéréoisomérique
53a	A	<i>trans</i>	-Ph	-C ₂ H ₅	-CH ₃	1	20/80	69%	<i>trans/cis</i> : 29/71
53b	A	<i>cis</i>	-Ph	-C ₂ H ₅	-CH ₃				
54a	A	<i>trans</i>	-Ph	-C ₂ H ₅	-CH ₂ Ph	72	10/90	61%	<i>trans/cis</i> : 41/59
54b	A	<i>cis</i>	-Ph	-C ₂ H ₅	-CH ₂ Ph				
55a	A	<i>cis</i>	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	4	20/80	67%	<i>cis/trans</i> : 35/65*
55b	A	<i>trans</i>	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃				
56a	A	<i>cis</i>	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₂ Ph	6	20/80	63%	<i>cis/trans</i> : 40/60*
56b	A	<i>trans</i>	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₂ Ph				
57a	A	<i>trans</i>	-C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	-CH ₂ Ph	5	20/80	65%	<i>trans/cis</i> : 40/60
57b	A	<i>cis</i>	-C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	-CH ₂ Ph				
58a	A	<i>cis</i>	-C ₅ H ₁₁	-C ₂ H ₅	-CH ₃	2	10/90	63%	<i>cis/trans</i> : 43/57
58b	A	<i>trans</i>	-C ₅ H ₁₁	-C ₂ H ₅	-CH ₃				
59a	A	<i>cis</i>	-C ₈ H ₁₇	-C ₂ H ₅	-CH ₃	2-3	10/90	61%	<i>cis/trans</i> : 26/74
59b	A	<i>trans</i>	-C ₈ H ₁₇	-C ₂ H ₅	-CH ₃				
60a	A	<i>cis</i>	-CH ₃	-CH ₂ Ph	-CH ₃	3-4	20/80	55%	100
60a	B	<i>cis</i>	-CH ₃	-CH ₂ Ph	-CH ₃	2	20/80	70%	<i>cis/trans</i> : 90/10
60b	B	<i>trans</i>	-CH ₃	-CH ₂ Ph	-CH ₃				
61a	A	<i>cis</i>	-C ₃ H ₇	-CH ₂ Ph	-CH ₃	5-6	20/80	44%	100
62a	A	<i>cis</i>	-C ₄ H ₇	-CH ₂ Ph	-CH ₃	2-3	20/80	40%	100
63a	A	<i>cis</i>	-C ₅ H ₁₁	-CH ₂ Ph	-CH ₃	2-3	20/80	60%	100
64a	A	<i>cis</i>	-C ₈ H ₁₇	-CH ₂ Ph	-CH ₃	2-3	20/80	50%	100
64a	B	<i>cis</i>	-C ₈ H ₁₇	-CH ₂ Ph	-CH ₃	5-6	20/80	57%	<i>trans/cis</i> : 20/80
64b	B	<i>trans</i>	-C ₈ H ₁₇	-CH ₂ Ph	-CH ₃				

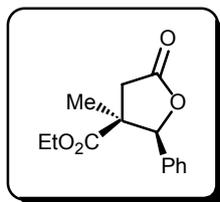
*diastéréoisomères *cis* et *trans* non séparés par chromatographie

I-4-c- Caractérisation des produits 53 à 64**∞ (2S*,3R*)-3-méthyl-5-oxo-2-phényl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (53a)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,97 (s, 3H); 1,32 (t, 3H, *J*=7,1); 2,58 (d, 1H, *J*=17,1); 3,25 (d, 1H, *J*=17,1); 4,27 (q, 2H, *J*=7,1); 5,88 (s, 1H); 7,26-7,29 (m, 2H); 7,34-7,40 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; 18,8; **CH₂** : 41,2; 62,0; **CH** : 84,8; 125,8; 128,4; 128,6; **C** : 50,6; 134,7; 173,2; 174,1

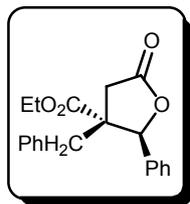
<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₄ H ₁₆ O ₄	C : 67,73	H : 6,50
	trouvée	C : 67,59	H : 6,79

∞ (2S*,3S*)-3-méthyl-5-oxo-2-phényl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (53b)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,92 (t, 3H, *J*=7,1); 1,58 (s, 3H); 2,55 (d, 1H, *J*=17,3); 3,21 (d, 1H, *J*=17,3) ; 3,65-3,82 (m, 2H); 5,27 (s, 1H); 7,25-7,28 (m, 2H); 7,33-7,38 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,5; 21,8; **CH₂** : 39,9; 61,4; **CH** : 87,9; 125,6; 128,3; 128,9; **C** : 52,3; 134,8; 171,6; 174,7

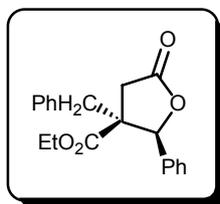
<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₄ H ₁₆ O ₄	C : 67,73	H : 6,50
	trouvée	C : 67,76	H : 6,61

(2S*,3R*)-3-benzyl-5-oxo-2-phényl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (54a)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,26 (t, 3H, *J*=7,1); 2,18 (d, 1H, *J*=13,7); 2,71 (d, 1H, *J*=17,7); 2,86 (d, 1H, *J*=13,7); 3,13 (d, 1H, *J*=17,7); 4,22 (q, 2H, *J*=7,1); 5,74 (s, 1H); 6,96 (d, 2H, *J*=4,9); 7,16-7,29 (m, 3H); 7,34-7,44 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; **CH₂** : 35,6; 38,9; 62,2; **CH** : 85,8; 126,5; 127,2; 128,5; 128,6; 128,8; 129,6; **C** : 56,1; 134,4; 137,7; 172,5; 174,6

Analyse	calculée pour C ₂₀ H ₂₀ O ₄	C : 74,06	H : 6,21
	trouvée	C : 73,84	H : 6,48

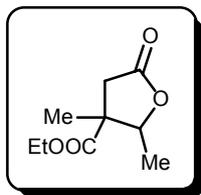
(2S*,3S*)-3-benzyl-5-oxo-2-phényl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (54b)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,92 (t, 3H, *J*=7,1); 2,70 (d, 1H, *J*=17,5); 2,96 (d, 1H, *J*=13,7); 3,07 (d, 1H, *J*=17,5); 3,61-3,71 (m, 2H); 3,75-3,86 (m, 1H); 5,43 (s, 1H); 7,11-7,17 (m, 2H); 7,27-7,38 (m, 8H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,6; **CH₂** : 35,9; 40,9; 61,5; **CH** : 87,2; 126,1; 127,4; 128,5; 128,7; 129,1; 129,9; **C** : 57,9; 135,0; 135,7; 170,5; 174,6

Analyse	calculée pour C ₂₀ H ₂₀ O ₄	C : 74,06	H : 6,21
	trouvée	C : 73,99	H : 6,40

☞ **2,3-diméthyl-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (55)**

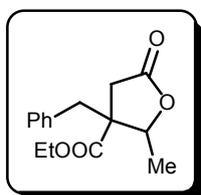


Mélange de deux diastéréoisomères *cis* et *trans*

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,11-1,37 (m, 9H); 2,28 (d, 13/20H, *J*=17,3); 2,31 (d, 7/20H, *J*=17,3); 2,92 (d, 13/20H, *J*=17,3 Hz); 3,00 (d, 7/20H, *J*=17,3); 4,04-4,13 (m, 2H); 4,28 (q, 13/20H, *J*=6,6); 4,64 (q, 7/20H, *J*=6,6)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,2; 13,5; 14,4; 14,8; 16,9; 20,1; **CH₂** : 38,8; 39,9; 60,5; 61,0; **CH** : 79,5; 82,0; **C** : 48,4; 49,2; 171,7; 172,5; 173,6; 173,8

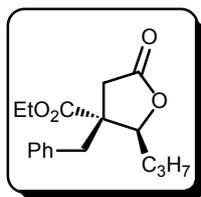
☞ **3-benzyl-2-méthyl-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (56)**



Mélange de deux diastéréoisomères *cis* et *trans*

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,21 (t, 9/5H, *J*=7,1); 1,26 (t, 6/5H, *J*=7,1); 1,33 (d, 2/5H, *J*=6,6); 1,53 (d, 3/5H, *J*=6,6); 2,52 (d, 2/5H, *J*=17,3); 2,57 (d, 3/5H ; *J*=17,8); 2,63 (d, 3/5H, *J*=13,7); 2,78 (d, 2/5H, *J*=13,7); 2,87 (d, 2/5H, *J*=17,3); 2,97 (d, 3/5H, *J*=17,8); 3,31 (d, 3/5H, *J*=13,6); 3,38 (d, 2/5H, *J*=13,7); 4,15-4,20 (m, 2H); 4,51(q, 2/5H, *J*=6,6); 4,69 (q, 3/5H, *J*=6,6); 7,01-7,12 (m, 2H); 7,21-7,30 (m, 3H)

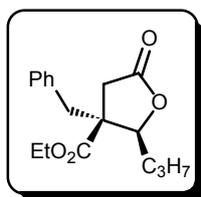
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; 14,1; 15,0; 16,3; **CH₂** : 35,5; 35,8; 36,4; 40,5; 61,7; 61,8; **CH** : 80,8; 81,8; 127,3; 127,4; 128,6; 128,7; 129,7; 129,8; **C** : 54,8; 55,6; 135,5; 135,6; 171,3; 172,0; 174,3; 174,4

☞ (2S*,3R*)-3-benzyl-5-oxo-2-propyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (57a)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,99 (t, 3H, *J*=7,2); 1,21 (t, 3H, *J*=7,2); 1,40-1,52 (m, 1H); 1,59-1,93 (m, 3H); 2,55 (d, 1H, *J*=17,6); 2,63 (d, 1H, *J*=13,6); 2,97 (d, 1H, *J*=17,6); 3,33 (d, 1H, *J*=13,6); 4,15 (q, 2H, *J*=7,2); 4,50 (dd, 1H, *J*=10,5, *J*=2,5); 7,02-7,07 (m, 2H); 7,20-7,29 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,8; 14,0; **CH₂** : 19,8; 31,6; 36,1; 36,4; 61,8; **CH** : 84,8; 127,2; 128,6; 129,7; **C** : 54,8; 135,7; 172,1; 174,5

Analyse	calculée pour C ₁₇ H ₂₂ O ₄	C : 70,32	H : 7,64
	trouvée	C : 70,59	H : 7,39

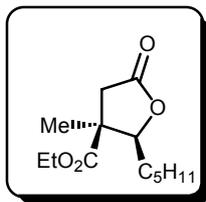
☞ (2S*,3S*)-3-benzyl-5-oxo-2-propyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (57b)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,94 (t, 3H, *J*=6,7); 1,25 (t, 3H, *J*=7,1); 1,40-1,47 (m, 2H); 1,59-1,64 (m, 2H); 2,53 (d, 1H, *J*=17,5); 2,79 (d, 1H, *J*=13,8); 2,82 (d, 1H, *J*=17,5); 3,39 (d, 1H, *J*=13,8); 4,19 (q, 2H, *J*=7,1); 4,33 (dd, 1H, *J*=10,0; *J*=2,0); 7,06-7,13 (m, 2H); 7,24-7,29 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,8; 14,0; **CH₂** : 19,6; 32,8; 36,0; 40,4; 61,7; **CH** : 85,5; 127,3; 128,7; 129,9; **C** : 55,3; 125,7; 171,4; 174,6

Analyse	calculée pour C ₁₇ H ₂₂ O ₄	C : 70,32	H : 7,64
	trouvée	C : 70,47	H : 7,38

☞ **(2*S**,3*S**)-3-méthyl-5-oxo-2-pentyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (58a)**

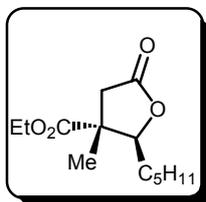


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,90 (t, 3H, *J*=6,4); 1,24-1,72 (m, 8H); 1,29 (s, 3H); 2,42 (d, 1H, *J*=17,1); 3,12 (d, 1H, *J*=17,1); 4,21 (q, 2H, *J*=7,1); 4,59 (t, 1H; *J*=6,4)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 14,0; 17,3; **CH₂** : 22,4; 25,9; 29,7; 31,4; 41,4; 61,7; **CH** : 84,3; **C** : 49,0; 173,1; 174,3

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₃ H ₂₂ O ₄	C : 64,44	H : 9,15
	trouvée	C : 64,21	H : 9,02

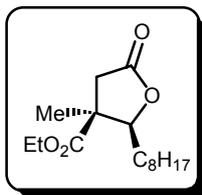
☞ **(2*S**,3*R**)-3-méthyl-5-oxo-2-pentyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (58b)**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,89 (t, 3H, *J*=6,4); 1,23-1,64 (m, 11H); 1,42 (s, 3H); 2,40 (d, 1H, *J*=17,3); 3,03 (d, 1H, *J*=17,3); 4,17-4,24 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 14,1; 21,7; **CH₂** : 22,4; 26,0; 30,6; 31,4; 39,9; 61,5; **CH** : 87,1; **C** : 49,6; 172,4; 174,8

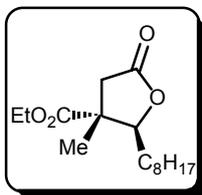
<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₃ H ₂₂ O ₄	C : 64,44	H : 9,15
	trouvée	C : 64,25	H : 9,20

(2S*,3S*)-3-méthyl-5-oxo-2-octyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (59a)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,88 (t, 3H, *J*=6,6); 1,18-1,65 (m, 17H); 1,31 (s, 3H); 2,42 (d, 1H, *J*=17,3); 3,12 (d, 1H, *J*=17,3); 4,18 (q, 2H, *J*=7,1); 4,59 (t, 1H, *J*=6,6)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0 (2 CH₃); 17,3; **CH₂** : 22,6; 26,2; 29,1; 29,3; 29,4; 29,8; 31,8; 41,4; 61,7; **CH** : 84,4; **C** : 49,0; 173,1; 174,3

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₆ H ₂₈ O ₄	C : 67,57	H : 9,92
	trouvée	C : 67,78	H : 10,10

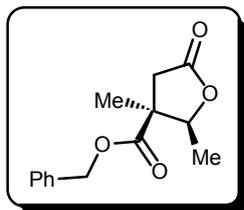
(2S*,3R*)-3-méthyl-5-oxo-2-octyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (59b)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,88 (t, 3H, *J*=6,6); 1,19-1,60 (m, 17H); 1,42 (s, 3H); 2,40 (d, 1H, *J*=17,2); 3,03 (d, 1H, *J*=17,2); 4,14-4,18 (m, 1H); 4,21 (q, 2H, *J*=7,2)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0 (2 CH₃); 17,3; **CH₂** : 22,5; 26,3; 29,0; 29,1; 29,2; 30,5; 31,7; 39,9; 61,4; **CH** : 87,0; **C** : 49,6; 172,4; 174,8

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₆ H ₂₈ O ₄	C : 67,57	H : 9,92
	trouvée	C : 67,49	H : 9,81

☞ **(2*S**,3*S**)-2,3-diméthyl-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylate de benzyle (60a)**

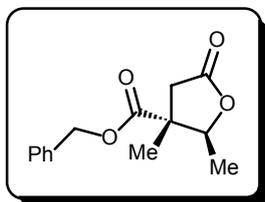


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,12 (d, 3H, *J*=6,6); 1,33 (s, 3H); 2,33 (d, 1H, *J*=17,3); 2,95 (d, 1H, *J*=17,3); 4,28 (q, 1H, *J*=6,6); 5,10 (s, 2H); 7,20-7,44 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 15,7; 21,2; **CH₂** : 39,5; 67,1; **CH** : 82,9; 128,3; 128,5; 128,6; **C** : 50,1; 135,2; 172,2; 174,7

Analyse	calculée pour C ₁₄ H ₁₆ O ₄	C : 67,73	H : 6,50
	trouvée	C : 67,56	H : 6,79

☞ **(2*S**,3*R**)-2,3-diméthyl-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylate de benzyle (60b)**

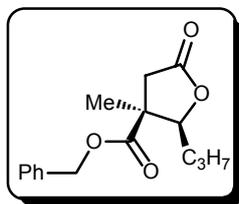


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,27 (s, 3H); 1,32 (d, 3H, *J*=6,5); 2,41 (d, 1H, *J*=17,3); 3,09 (d, 1H, *J*=17,3); 4,72 (q, 1H, *J*=6,5); 5,13 (s, 2H); 7,28-7,34 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 15,0; 17,5; **CH₂** : 40,6; 67,3; **CH** : 80,1; 128,1; 128,6; 128,7; **C** : 49,1; 135,2; 172,9; 174,1

Analyse	calculée pour C ₁₄ H ₁₆ O ₄	C : 67,73	H : 6,50
	trouvée	C : 67,79	H : 6,34

☞ **(2S*,3S*)-3-méthyl-5-oxo-2-propyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate de benzyle**
(61a)

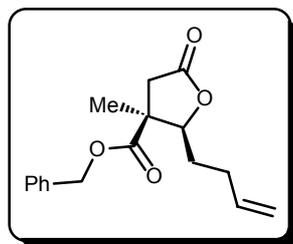


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,81 (t, 3H, *J*=6,8); 0,88-1,60 (m, 7H); 2,38 (d, 1H, *J*=17,3); 3,01 (d, 1H, *J*=17,3); 4,15 (dd, 1H, *J*=10,0, *J*=2,6); 5,16 (s, 2H); 7,26-7,38 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,7; 19,6; **CH₂** : 21,6; 32,5; 39,9; 67,2; **CH** : 87,0; 128,5; 128,55; 128,6; **C** : 52,4; 135,1; 172,2; 174,7

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₆ H ₂₀ O ₄	C : 69,54	H : 7,30
	trouvée	C : 69,23	H : 7,08

☞ **(2S*,3S*)-2-(but-3-ènyle)-3-méthyl-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylate de benzyle (62a)**

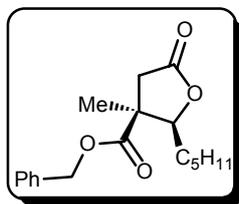


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1-10-1,60 (m, 2H); 1,40 (s, 3H); 2,00-2,30 (m, 2H); 2,39 (d, 1H, *J*=17,3); 3,02 (d, 1H, *J*=17,3); 4,17 (dd, 1H, *J*=10,8, *J*=2,7); 4,93-4,95 (m, 1H); 4,99-5,01 (m, 1H); 5,16 (s, 2H); 5,59-5,74 (m, 1H); 7,30-7,38 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 21,6; **CH₂** : 29,7; 30,2; 39,9; 67,3; 116,0; **CH** : 86,2; 128,4; 128,6; 128,7; 136,6; **C** : 49,7; 135,0; 172,2; 174,7

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₇ H ₂₀ O ₄	C : 70,81	H : 6,99
	trouvée	C : 70,55	H : 7,08

☞ **(2*S**,3*S**)-3-méthyl-5-oxo-2-pentyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate de benzyle**
(63a)

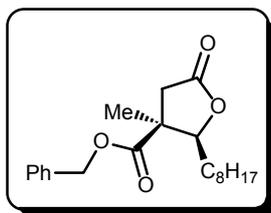


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,82 (t, 3H, *J*=6,6); 1,13-1,68 (m, 8H); 1,41 (s, 3H); 2,39 (d, 1H, *J*=17,3); 3,02 (d, 1H, *J*=17,3); 4,14 (dd, 1H, *J*=10,0, *J*=2,4); 5,16 (s, 2H); 7,26-7,38 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; 21,5; **CH₂** : 22,3; 26,0; 30,4; 31,3; 40,0; 67,2; **CH** : 87,4; 128,5; 128,6; 128,7; **C** : 49,8; 135,1; 172,4; 175,2

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₈ H ₂₄ O ₄	C : 71,03	H : 7,95
	trouvée	C : 71,19	H : 7,77

☞ **(2*S**,3*S**)-3-méthyl-2-octyl-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylate de benzyle (64a)**

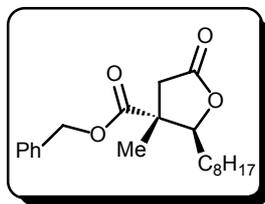


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,88 (t, 3H, *J*=6,8); 1,12-1,32 (m, 12H); 1,38-1,54 (m, 2H); 1,43 (s, 3H); 2,40 (d, 1H, *J*=17,1); 3,05 (d, 1H, *J*=17,1); 4,16 (dd, 1H, *J*=10,0, *J*=2,4); 5,18 (s, 2H); 7,31-7,39 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; 21,7; **CH₂** : 22,6; 26,3; 29,1 (2 CH₂); 29,2; 30,6; 31,8; 39,9; 67,2; **CH** : 87,2; 128,5; 128,6; 128,7; **C** : 49,7; 135,1; 172,2; 174,7

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₂₁ H ₃₀ O ₄	C : 72,80	H : 8,73
	trouvée	C : 72,59	H : 8,90

∞ (2S*,3R*)-3-méthyl-2-octyl-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylate de benzyle
(64b)

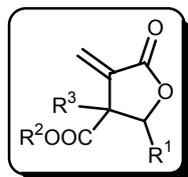


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,80-0,90 (m, 3H); 1,10-1,60 (m, 14H); 1,28 (s, 3H); 2,42 (d, 1H, *J*=17,2); 3,11 (d, 1H, *J*=17,2); 4,53-4,58 (m, 1H); 5,16 (s, 2H); 7,28-7,40 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; 17,3; **CH₂** :22,6; 26,2; 29,2; 29,3; 29,4; 29,8; 31,8; 41,4; 67,4; **CH** : 84,3; 128,2; 128,6; 128,7; **C** : 49,1; 135,2; 172,9; 174,2

Analyse	calculée pour C ₂₁ H ₃₀ O ₄	C : 72,80	H : 8,73
	trouvée	C : 72,72	H : 8,54

II- Formation de la double liaison exocyclique : accès aux α -méthylène- γ -butyrolactones comportant une fonction ester

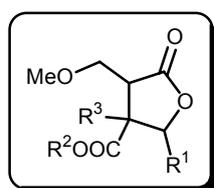


II-1- Ajout du groupement méthoxyméthyle

II-1-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 65 à 82

A une solution de 1 mmole de lactone **53** à **64** dans 30 ml de THF, placée sous azote et à -78°C, est ajoutée au goutte à goutte une solution de LHMDS (1,1 équivalent; 1M dans le THF). Après agitation pendant une heure à -78°C, 2 équivalents d'iodométhylméthyléther sont ajoutés. La solution est maintenue à -78 °C pendant une heure avant l'ajout de 10 ml d'une solution saturée en NH₄Cl. Après retour à température ambiante, la solution est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 20 ml). Les phases organiques sont regroupées, lavées à la saumure et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole).

II-1-b- Tableau des rendements

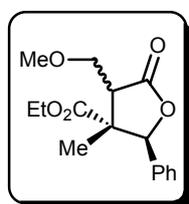


n°	Stéréochimie	R ¹	R ²	R ³	éluant	rendement
65	<i>trans</i>	-Ph	-C ₂ H ₅	-CH ₃	20/80	70%
66	<i>cis</i>	-Ph	-C ₂ H ₅	-CH ₃	20/80	77%
67	<i>trans</i>	-Ph	-C ₂ H ₅	-CH ₂ Ph	20/80	96%
68	<i>cis</i>	-Ph	-C ₂ H ₅	-CH ₂ Ph	20/80	92%
69	<i>cis/trans</i>	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₂ Ph	30/70	84%

n°	Stéréochimie	R ¹	R ²	R ³	éluant	rendement
70	<i>trans</i>	-C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	-CH ₂ Ph	20/80	73%
71	<i>cis</i>	-C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	-CH ₂ Ph	20/80	87%
72	<i>cis</i>	-C ₅ H ₁₁	-C ₂ H ₅	-CH ₃	20/80	65%
73	<i>trans</i>	-C ₅ H ₁₁	-C ₂ H ₅	-CH ₃	20/80	90%
74	<i>cis</i>	-C ₈ H ₁₇	-C ₂ H ₅	-CH ₃	20/80	82%
75	<i>trans</i>	-C ₈ H ₁₇	-C ₂ H ₅	-CH ₃	20/80	77%
76	<i>cis</i>	-CH ₃	-CH ₂ Ph	-CH ₃	20/80	75%
77	<i>trans</i>	-CH ₃	-CH ₂ Ph	-CH ₃	20/80	84%
78	<i>cis</i>	-C ₃ H ₇	-CH ₂ Ph	-CH ₃	20/80	68%
79	<i>cis</i>	-C ₄ H ₇	-CH ₂ Ph	-CH ₃	20/80	50%
80	<i>cis</i>	-C ₅ H ₁₁	-CH ₂ Ph	-CH ₃	30/70	80%
81	<i>cis</i>	-C ₈ H ₁₇	-CH ₂ Ph	-CH ₃	20/80	90%
82	<i>trans</i>	-C ₈ H ₁₇	-CH ₂ Ph	-CH ₃	20/80	55%

II-1-c- Caractérisation des produits 65 à 82

∞ (2*S**,3*R**)-4-méthoxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-phényl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (65)

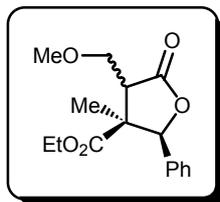


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 0,99 (s, 3H); 1,31 (t, 3H, J=7,1); 2,74-2,77 (m, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,72-3,82 (m, 2H); 4,24 (q, 2H, J=7,1); 6,07 (s, 1H); 7,31-7,36 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 14,2; 21,1; 59,1; CH₂ : 61,5; 70,1; CH : 53,0; 83,6; 126,4; 128,2; 128,3; C : 52,2; 135,3; 172,2; 175,3

Analyse calculée pour C₁₆H₂₀O₅ C : 65,74 H : 6,90
trouvée C : 65,89 H : 7,17

∞ **(2S*,3S*)-4-méthoxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-phényl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (66)**

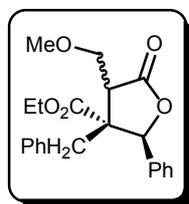


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,90 (t, 3H, *J*=7,1); 1,53 (s, 3H); 3,25-3,27 (m, 1H); 3,35 (s, 3H); 3,67-3,71 (m, 3H); 3,78-3,83 (m, 1H); 5,34 (s, 1H); 7,22-7,25 (m, 2H); 7,30-7,31 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,5; 16,0; 59,1; **CH₂** : 61,3; 69,4; **CH** : 48,3; 87,5; 125,6; 128,2; 128,7; **C** : 54,2; 135,1; 172,0; 176,4

Analyse	calculée pour C ₁₆ H ₂₀ O ₅	C : 65,74	H : 6,90
	trouvée	C : 65,55	H : 7,03

∞ **(2S*,3R*)-3-benzyl-4-méthoxyméthyl-5-oxo-2-phényl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (67)**



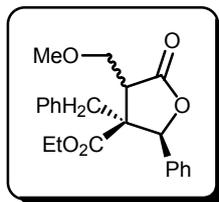
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,25 (t, 3H, *J*=7,3); 2,52 (d, 1H, *J*=14,1); 2,65 (d, 1H, *J*=14,1); 2,97-3,02 (m, 1H); 3,20 (s, 3H); 3,48 (dd, 1H, *J*=9,3; *J*=2,4); 3,74 (dd, 1H, *J*=9,3; *J*=4,2); 4,12-4,30 (m, 2H); 6,06 (s, 1H); 6,90-6,99 (m, 2H); 7,18-7,21 (m, 3H); 7,25-7,43 (m, 3H); 7,48-7,55 (m, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; 58,9; **CH₂** : 40,2; 61,4; 70,8; **CH** : 48,6; 84,7; 127,0; 127,4; 128,1; 128,2; 128,6; 130,4; **C** : 56,5; 134,9; 135,4; 171,5; 176,2

Point de fusion : 117-118°C

Analyse	calculée pour C ₂₂ H ₂₄ O ₅	C : 71,72	H : 6,57
	trouvée	C : 71,93	H : 6,39

☞ **(2S*,3S*)-3-benzyl-4-méthoxyméthyl-5-oxo-2-phényl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (68)**

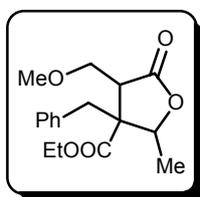


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1,02 (t, 3H, J=7,1); 3,16-3,97 (m, 7H); 3,33 (s, 3H); 5,35 (s, 1H); 7,19-7,56 (m, 10H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,7; 59,3; **CH₂** : 36,0; 61,3; 69,7; **CH** : 46,0; 80,9; 126,0; 127,4; 128,4; 128,6; 128,8; 131,8; **C** : 60,1; 134,5; 135,5; 170,0; 174,6

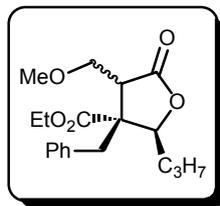
Analyse	calculée pour C ₂₂ H ₂₄ O ₅	C : 71,72	H : 6,57
	trouvée	C : 71,84	H : 6,29

☞ **3-benzyl-4-méthoxyméthyl-2-méthyl-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (69)**



Le composé **69** est obtenu sous la forme d'un mélange de trois diastéréoisomères difficilement interprétable en RMN.

∞ (2S*,3R*)-3-benzyl-4-méthoxyméthyl-5-oxo-2-propyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (70)

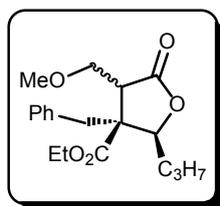


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,91 (t, 3H, *J*=7,1); 1,13 (t, 3H, *J*=7,1); 1,35-1,45 (m, 1H); 1,54-1,68 (m, 2H); 1,79-1,87 (m, 1H); 2,70-2,74 (m, 1H); 2,79 (d, 1H, *J*=14,3); 3,05 (d, 1H, *J*=14,3); 3,09 (s, 3H); 3,48 (dd, 1H, *J*=9,3; *J*=2,4); 3,64 (dd, 1H, *J*=9,3; *J*=3,8); 3,99-4,15 (m, 2H); 4,74-4,82 (m, 1H); 6,92-7,20 (m, 2H); 7,11-7,24 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,8; 13,9; 58,7; **CH₂** : 20,1; 32,1; 38,2; 60,9; 70,6; **CH** : 45,6; 84,2; 127,1; 128,2; 130,2; **C** : 54,8; 135,5; 171,2; 176,1

Analyse	calculée pour C ₁₉ H ₂₆ O ₅	C : 68,24	H : 7,84
	trouvée	C : 68,08	H : 7,73

∞ (2S*,3S*)-3-benzyl-4-méthoxyméthyl-5-oxo-2-propyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (71)

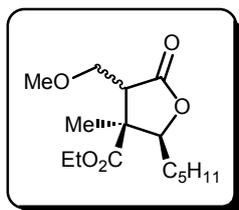


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,91 (t, 3H, *J*=7,1); 1,10-1,70 (m, 4H); 1,26 (t, 3H, *J*=6,7); 2,96 (dd, 1H, *J*=7,8, *J*=5,1); 3,05 (d, 1H, *J*=14,2); 3,25 (d, 1H, *J*=14,2); 3,31 (s, 3H); 3,44 (dd, 1H, *J*=9,9, *J*=7,8); 3,85 (dd, 1H, *J*=9,9, *J*=5,1); 4,07-4,24 (m, 3H), 7,16-7,31 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,7; 14,1; 59,2; **CH₂** : 20,0; 31,2; 35,9; 61,4; 69,6; **CH** : 45,9; 80,5; 127,1; 128,5; 131,5; **C** : 57,3; 135,6; 171,1; 174,7

Analyse	calculée pour C ₁₉ H ₂₆ O ₅	C : 68,24	H : 7,84
	trouvée	C : 68,35	H : 8,02

☞ (2*S**,3*S**)-4-méthoxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-pentyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (72)

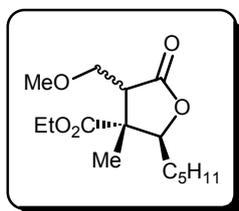


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,90 (t, 3H, *J*=6,6); 1,20-1,70 (m, 11H); 1,33 (s, 3H); 2,60 (t, 1H, *J*=4,1); 3,26 (s, 3H); 3,65-3,75 (m, 2H); 4,21 (q, 2H, *J*=6,8); 4,60-4,80 (m, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 14,0; 19,6; 58,8; **CH₂** : 22,3; 26,2; 29,8; 31,4; 61,0; 70,0; **CH** : 52,9; 83,4; **C** : 50,3; 172,3; 175,5

Analyse	calculée pour C ₁₅ H ₂₆ O ₅	C : 62,91	H : 9,15
	trouvée	C : 62,64	H : 9,27

☞ (2*S**,3*R**)-4-méthoxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-pentyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (73)

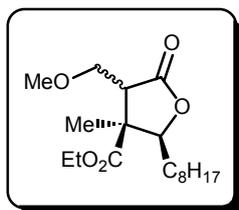


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,88 (t, 3H, *J*=6,6); 1,18-1,64 (m, 11H); 1,38 (s, 3H); 3,18 (dd, 1H; *J*=5,4; *J*=3,2); 3,32 (s, 3H); 3,64 (dd, 1H, *J*=10,0; *J*=3,2); 3,73 (dd, 1H, *J*=10,0; *J*=5,4); 4,16-4,33 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 14,0; 16,1; 59,0; **CH₂** : 22,4; 26,2; 30,7; 31,5; 61,4; 69,1; **CH** : 48,1; 86,8; **C** : 51,7; 172,7; 176,1

Analyse	calculée pour C ₁₅ H ₂₆ O ₅	C : 62,91	H : 9,15
	trouvée	C : 63,00	H : 9,22

☞ (2S*,3S*)-4-méthoxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-octyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (74)

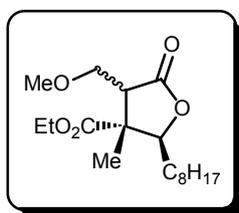


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,82 (t, 3H, *J*=6,4); 1,19-1,47 (m, 14H); 1,32 (s, 3H); 1,53-1,68 (m, 3H); 2,60 (t, 1H, *J*=4,2); 3,26 (s, 3H); 3,69-3,76 (m, 2H); 4,21 (q, 2H, *J*=7,1); 4,79-4,83 (m, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; 14,1; 19,7; 59,0; **CH₂** : 22,6; 26,6; 29,2; 29,4 (2C); 30,0; 31,8; 61,2; 70,0; **CH** : 53,1; 83,6; **C** : 50,4; 172,4; 175,7

Analyse	calculée pour C ₁₈ H ₃₂ O ₅	C : 65,82	H : 9,82
	trouvée	C : 65,90	H : 9,71

☞ (2S*,3R*)-4-méthoxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-octyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (75)

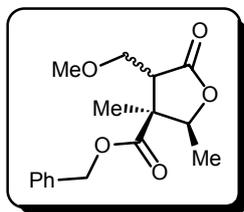


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,85 (t, 3H, *J*=6,4); 1,28-1,58 (m, 17H); 1,36 (s, 3H); 3,16 (dd, 1H, *J*=5,4; *J*=3,2); 3,30 (s, 3H); 3,62 (dd, 1H, *J*=10,0; *J*=3,2); 3,70 (dd, 1H, *J*=10,0; *J*=5,4); 4,13-4,21 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1 (2C); 16,1; 59,0 **CH₂** : 22,6; 26,5; 29,1; 29,3 (2C); 30,7; 31,8; 61,5; 69,1; **CH** : 48,1; 86,8; **C** : 51,7; 172,7; 176,2

Analyse	calculée pour C ₁₈ H ₃₂ O ₅	C : 65,82	H : 9,82
	trouvée	C : 65,70	H : 9,55

☞ (2*S**,3*S**)-4-méthoxyméthyl-2,3-diméthyl-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylate de benzyle (76)



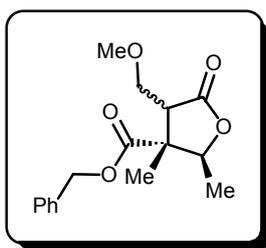
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,17 (d, 3H, *J*=6,6); 1,40 (s, 3H); 3,25 (dd, 1H, *J*=5,6; *J*=3,4); 3,31 (s, 3H); 3,64 (dd, 1H, *J*=10,0; *J*=3,4); 3,71 (dd, 1H, *J*=10,0; *J*=5,6); 4,42 (q, 1H, *J*=6,6); 5,18 (s, 1H); 7,19-7,37 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 15,9; 16,1; 59,0; CH₂ : 67,2; 68,9; CH : 47,5; 82,6; 128,3; 128,4; 128,6; C : 52,1; 135,1; 172,4; 175,8

Point de fusion : 62-63°C

Analyse	calculée pour C ₁₆ H ₂₀ O ₅	C : 65,74	H : 6,90
	trouvée	C : 66,10	H : 6,69

☞ (2*S**,3*R**)-4-méthoxyméthyl-2,3-diméthyl-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylate de benzyle (77)

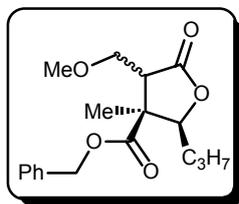


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,25-1,35 (m, 6H); 2,52-2,60 (m, 1H); 3,64 (s, 3H); 3,58-3,67 (m, 2H); 4,99 (q, 1H, *J*=6,5); 5,15 (s, 2H); 7,24-7,40 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 15,0; 19,7; 58,9; CH₂ : 66,9; 69,9; CH : 52,7; 79,3; 128,5; 128,6; 128,7; C : 50,5; 135,3; 172,3; 175,6

Analyse	calculée pour C ₁₆ H ₂₀ O ₅	C : 65,74	H : 6,90
	trouvée	C : 65,89	H : 6,98

☞ **(2S*,3S*)-4-méthoxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-propyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate de benzyle (78)**

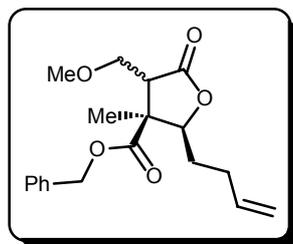


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,82 (t, 3H, *J*=6,8); 1,20-1,60 (m, 4H); 1,40 (s, 3H); 3,21 (dd, 1H, *J*=5,6; *J*=3,4); 3,30 (s, 3H); 3,64 (dd, 1H, *J*=10,0; *J*=3,4); 3,71 (dd, 1H, *J*=10,0; *J*=5,6); 4,19-4,23 (m, 1H); 5,18 (s, 2H); 7,30-7,40 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,7; 16,2; 59,0; **CH₂** : 19,7; 32,7; 67,1; 69,0; **CH** : 47,9; 86,6; 128,4; 128,5; 128,6; **C** : 51,8; 135,2; 172,5; 176,0

Analyse	calculée pour C ₁₈ H ₂₄ O ₅	C : 67,48	H : 7,55
	trouvée	C : 67,22	H : 7,39

☞ **(2S*,3S*)-2-(but-3-ènyl)-4-méthoxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylate de benzyle (79)**

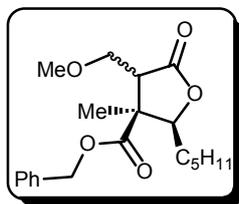


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,10-1,60 (m, 2H); 1,37 (s, 3H); 1,99-2,16 (m, 1H); 2,18-2,55 (m, 1H); 3,18 (dd, 1H, *J*=5,2; *J*=3,3); 3,27 (s, 3H); 3,60 (dd, 1H, *J*=10,0; *J*=3,3); 3,68 (dd, 1H, *J*=10,0; *J*=5,2); 4,20 (dd, 1H, *J*=10,3; *J*=3,5); 4,91-4,96 (m, 2H); 5,15 (s, 2H); 5,57-5,73 (m, 1H); 7,20-7,40 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; 59,0; **CH₂** : 29,9; 30,5; 67,2; 69,0; 115,7; **CH** : 48,0; 85,9; 128,4; 128,5; 128,6; 136,8; **C** : 51,7; 135,1; 172,4; 175,9

Analyse	calculée pour C ₁₉ H ₂₄ O ₅	C : 68,66	H : 7,28
	trouvée	C : 68,39	H : 7,54

☞ **(2*S**,3*S**)-4-méthoxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-pentyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate de benzyle (80)**

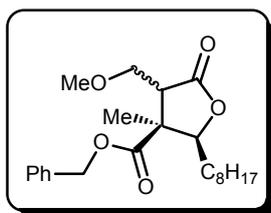


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,79 (t, 3H, *J*=6,8); 1,02-1,56 (m, 8H); 1,34 (s, 3H); 3,13 (dd, 1H, *J*=5,4; *J*=3,2); 3,24 (s, 3H); 3,55-3,65 (m, 2H); 4,12-4,16 (m, 1H); 5,11 (s, 2H); 7,22-7,34 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 16,1; 58,9; **CH₂** : 22,3; 26,1; 30,5; 31,3; 67,0; 69,0; **CH** : 48,0; 86,8; 128,4; 128,5; 128,6; **C** : 51,7; 135,2; 172,5; 175,9

Analyse	calculée pour C ₂₀ H ₂₈ O ₅	C : 68,94	H : 8,10
	trouvée	C : 69,20	H : 8,21

☞ **(2*S**,3*S**)-4-méthoxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-octyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate de benzyle (81)**

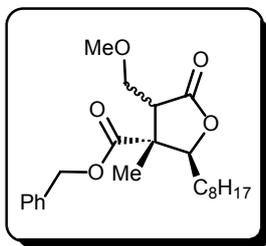


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,88 (t, 3H, *J*=6,8); 1,12-1,54 (m, 14H); 1,40 (s, 3H); 3,20 (dd, 1H, *J*=5,6; *J*=3,3); 3,31 (s, 3H); 3,64 (dd, 1H, *J*=10,0; *J*=3,3); 3,71 (dd, 1H, *J*=10,0; *J*=5,6); 4,20 (dd, 1H, *J*=9,3; *J*=3,2); 5,17 (s, 2H); 7,30-7,40 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; 16,2; 59,0; **CH₂** : 22,6; 26,4; 29,1; 29,2; 29,3; 30,7; 31,8; 67,1; 69,0; **CH** : 48,0; 86,9; 128,4; 128,5; 128,6; **C** : 51,8; 135,2; 172,5; 176,0

Analyse	calculée pour C ₁₆ H ₂₀ O ₅	C : 70,74	H : 8,78
	trouvée	C : 70,46	H : 8,97

∞ **(2*S**,3*R**)-4-méthoxyméthyl-3-méthyl-2-octyl-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylate de benzyle (82)**



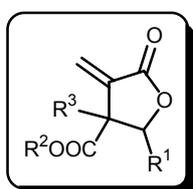
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,86 (t, 3H, *J*=6,7); 1,10-1,45 (m, 14H); 1,32 (s, 3H); 2,58 (t, 1H, *J*=4,2); 3,07 (s, 3H); 3,62 (d, 2H, *J*=4,2); 4,79-4,84 (m, 1H); 5,15 (s, 2H); 7,28-7,40 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; 19,8; 58,9; **CH₂** : 22,6; 26,6; 29,2; 29,4 (2C); 30,0; 31,8; 66,9; 69,9; **CH** : 53,1; 83,5; 128,4; 128,5; 128,7; **C** : 50,4; 135,3; 172,3; 175,6

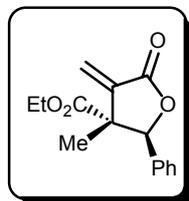
<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₆ H ₂₀ O ₅	C : 70,74	H : 8,78
	trouvée	C : 70,83	H : 8,80

II-2- Génération de la double liaison**II-2-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 83 à 99⁽³⁾**

Un mélange de 2 mmoles de lactone **65-82** et de 1 équivalent de DBU dans 30 ml de toluène est porté à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement à température ambiante, le solvant est éliminé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole).

II-2-b- Tableau des rendements

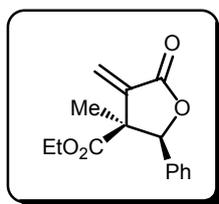
n°	Stéréochimie	R ¹	R ²	R ³	éluant	rendement
83	<i>trans</i>	-Ph	-C ₂ H ₅	-CH ₃	20/80	69%
23	<i>cis</i>	-Ph	-C ₂ H ₅	-CH ₃	20/80	73%
84	<i>trans</i>	-Ph	-C ₂ H ₅	-CH ₂ Ph	20/80	76%
85	<i>cis</i>	-Ph	-C ₂ H ₅	-CH ₂ Ph	20/80	81%
86	<i>cis/trans</i>	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₂ Ph	30/70	76%
87	<i>trans</i>	-C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	-CH ₂ Ph	20/80	65%
88	<i>cis</i>	-C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	-CH ₂ Ph	20/80	78%
89	<i>cis</i>	-C ₅ H ₁₁	-C ₂ H ₅	-CH ₃	20/80	63%
90	<i>trans</i>	-C ₅ H ₁₁	-C ₂ H ₅	-CH ₃	20/80	56%
91	<i>cis</i>	-C ₈ H ₁₇	-C ₂ H ₅	-CH ₃	20/80	78%
92	<i>trans</i>	-C ₈ H ₁₇	-C ₂ H ₅	-CH ₃	20/80	64%
93	<i>cis</i>	-CH ₃	-CH ₂ Ph	-CH ₃	20/80	60%
94	<i>trans</i>	-CH ₃	-CH ₂ Ph	-CH ₃	20/80	78%
95	<i>cis</i>	-C ₃ H ₇	-CH ₂ Ph	-CH ₃	20/80	75%
96	<i>cis</i>	-C ₄ H ₇	-CH ₂ Ph	-CH ₃	20/80	44%
97	<i>cis</i>	-C ₅ H ₁₁	-CH ₂ Ph	-CH ₃	30/70	70%
98	<i>cis</i>	-C ₈ H ₁₇	-CH ₂ Ph	-CH ₃	20/80	66%
99	<i>trans</i>	-C ₈ H ₁₇	-CH ₂ Ph	-CH ₃	20/80	64%

II-2-c- Caractérisation des produits 83 à 99**∞ (2S*,3R*)-3-méthyl-4-méthylène-5-oxo-2-phényl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (83)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,95 (s, 3H); 1,27 (t, 3H, *J*=7,1); 4,18-4,29 (m, 2H); 5,79 (s, 1H); 6,02 (s, 1H); 6,36 (s, 1H); 7,18-7,22 (m, 2H); 7,27-7,31 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; 21,4; **CH₂** : 62,2; 124,1; **CH** : 82,9; 126,0; 128,5; 128,6; **C** : 53,3; 135,4; 139,6; 168,5; 171,8

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₅ H ₁₆ O ₄	C : 69,22	H : 6,20
	trouvée	C : 69,09	H : 6,40

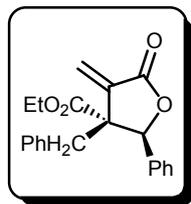
∞ (2S*,3S*)-3-méthyl-4-méthylène-5-oxo-2-phényl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (23)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,88 (t, 3H, *J*=7,1); 1,64 (s, 3H); 3,56-3,74 (m, 2H); 5,20 (s, 1H); 5,66 (s, 1H); 6,35 (s, 1H); 7,15-7,25 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,4; 20,9; **CH₂** : 61,3; 122,4; **CH** : 85,9; 125,6; 128,2; 128,8; **C** : 54,7; 134,8; 140,2; 168,9; 170,1

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₅ H ₁₆ O ₄	C : 69,22	H : 6,20
	trouvée	C : 69,05	H : 6,51

☞ **(2*S**,3*R**)-3-benzyl-4-méthylène-5-oxo-2-phényl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (84)**



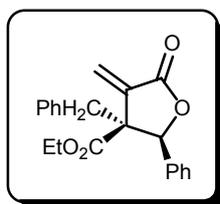
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,28 (t, 3H, *J*=7,1); 2,44 (d, 1H, *J*=13,9); 2,75 (d, 1H, *J*=13,9); 4,27 (q, 2H, *J*=7,1); 5,17 (s, 1H); 5,84 (s, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,80-6,84 (m, 2H); 7,14-7,17 (m, 3H); 7,36-7,44 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; **CH₂** : 39,8; 62,1; 128,5; **CH** : 83,4; 127,1; 127,2; 127,8; 128,3; 128,9; 130,5; **C** : 57,9; 134,4; 134,7; 135,2; 168,9; 171,0

Point de fusion : 93-94°C

Analyse	calculée pour C ₂₁ H ₂₀ O ₄	C : 74,98	H : 5,99
	trouvée	C : 75,25	H : 5,84

☞ **(2*S**,3*S**)-3-benzyl-4-méthylène-5-oxo-2-phényl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (85)**



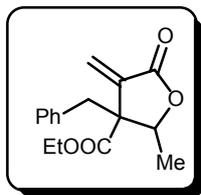
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,86 (t, 3H, *J*=7,1); 3,01 (d, 1H, *J*=13,4); 3,63-3,70 (m, 2H); 3,77 (d, 1H, *J*=13,4); 5,30 (s, 1H); 5,45 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 7,04-7,08 (m, 2H); 7,18-7,42 (m, 8H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,5; **CH₂** : 43,8; 61,4; 128,6; **CH** : 85,5; 126,8; 127,6; 128,3; 128,4; 129,1; 130,6; **C** : 60,3; 134,1; 134,4; 136,2; 169,2; 169,5

Point de fusion : 119-120°C

Analyse	calculée pour C ₂₁ H ₂₀ O ₄	C : 74,98	H : 5,99
	trouvée	C : 75,21	H : 5,71

☞ **3-benzyl-2-méthyl-4-méthylène-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (86)**

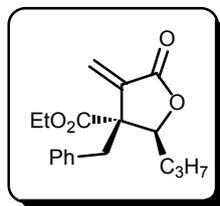


Mélange de deux diastéréoisomères

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,17-1,30 (m, 3H + 21/20H); 1,56 (d, 39/20H, *J*=6,6); 2,69 (d, 13/20H, *J*=13,6); 2,93 (d, 7/20H, *J*=13,6); 3,34 (d, 13/20H, *J*=13,6); 3,44 (d, 7/20H, *J*=13,6); 4,12-4,26 (m, 2H); 4,59 (q, 7/20H ; *J*=6,6); 4,74 (q, 13/20H ; *J*=6,6Hz); 5,14 (s, 13/20H); 5,34 (s, 7/20H); 6,34 (s, 13/20H); 6,41 (s, 7/20H); 6,91-7,06 (m, 2H); 7,18-7,24 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; 14,1; 15,1; 17,8; **CH₂** : 37,5; 42,4, 61,6; 61,8; 127,7; 128,1; **CH** : 78,7; 80,0; 127,2; 127,4; 128,1; 128,2; 130,3; 130,4; **C** : 56,7; 58,6; 134,6; 135,0; 168,9; 169,0; 170,0; 170,5

☞ **(2S*,3R*)-3-benzyl-4-méthylène-5-oxo-2-propyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (87)**



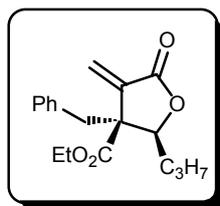
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,99 (t, 3H, *J*=7,3); 1,22 (t, 3H, *J*=7,1); 1,42-1,56 (m, 1H); 1,64-1,97 (m, 3H); 2,65 (d, 1H, *J*=13,4); 3,40 (d, 1H, *J*=13,4); 4,13-4,24 (m, 2H); 4,54 (dd, 1H, *J*=10,5; *J*=2,3); 5,06 (s, 1H); 6,33 (s, 1H); 6,95-6,98 (m, 2H); 7,21-7,23 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,8; 14,0; **CH₂** : 19,9; 31,7; 37,4; 61,8; 127,9; **CH** : 82,7; 127,2; 128,0; 130,5; **C** : 56,9; 134,7; 135,2; 169,1; 170,6

Point de fusion : 53-54°C

Analyse	calculée pour C ₁₈ H ₂₂ O ₄	C : 71,50	H : 7,33
	trouvée	C : 71,66	H : 7,09

☞ **(2S*,3S*)-3-benzyl-4-méthylène-5-oxo-2-propyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (88)**

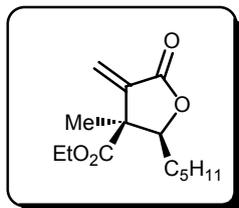


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,88 (t, 3H, *J*=7,1); 1,23-1,33 (m, 2H); 1,36-1,48 (m, 2H); 2,98 (d, 1H, *J*=13,6); 3,45 (d, 1H, *J*=13,6); 4,22 (q, 2H, *J*=7,1); 4,42 (t, 1H, *J*=6,2); 5,33 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 7,02-7,07 (m, 2H); 7,21-7,27 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,6; 14,0; **CH₂** : 18,9; 33,9; 42,2; 61,6; 126,9; **CH** : 83,5; 127,4; 128,2; 130,5; **C** : 58,1; 134,7; 170,2

Analyse	calculée pour C ₁₈ H ₂₂ O ₄	C : 71,50	H : 7,33
	trouvée	C : 71,41	H : 7,14

☞ (2S*,3S*)-3-méthyl-4-méthylène-5-oxo-2-pentyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (89)

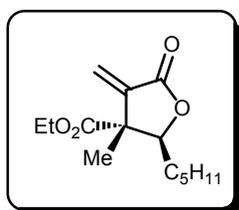


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,87 (t, 3H, *J*=6,8); 1,22-1,39 (m, 8H); 1,36 (s, 3H); 1,50-1,58 (m, 3H); 4,21 (q, 2H, *J*=7,1); 4,76-4,81 (m, 1H); 5,76 (s, 1H); 6,28 (s, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 14,0; 19,4; **CH₂** : 22,4; 25,5; 30,4; 31,4; 61,9; 122,9; **CH** : 82,3; **C** : 51,9; 140,4; 168,5; 171,9

Analyse	calculée pour C ₁₄ H ₂₂ O ₄	C : 66,12	H : 8,72
	trouvée	C : 66,19	H : 8,88

☞ (2S*,3R*)-3-méthyl-4-méthylène-5-oxo-2-pentyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (90)

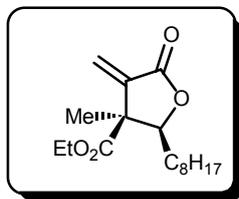


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,82-0,92 (m, 3H); 1,20-1,39 (m, 8H); 1,48 (s, 3H); 1,33-1,66 (m, 3H); 4,07-4,19 (m, 3H); 5,61 (s, 1H); 6,28 (s, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 14,0; 20,2; **CH₂** : 22,4; 26,0; 30,3; 31,4; 61,6; 121,4; **CH** : 85,7; **C** : 52,4; 140,9; 169,2; 171,1

Analyse	calculée pour C ₁₄ H ₂₂ O ₄	C : 66,12	H : 8,72
	trouvée	C : 65,99	H : 8,94

∞ (2S*,3S*)-3-méthyl-4-méthylène-5-oxo-2-octyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (91)

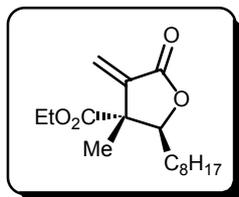


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,82 (t, 3H, *J*=6,4); 1,21-1,64 (m, 17H); 1,39 (s, 3H); 4,22 (q, 2H, *J*=7,1); 4,79-4,83 (m, 1H); 5,79 (s, 1H); 6,29 (s, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 14,0; 19,3; **CH₂** : 22,5; 25,7; 29,1; 29,2; 29,3; 30,4; 31,7; 61,8; 122,7; **CH** : 82,2; **C** : 51,8; 140,4; 168,3; 171,8

Analyse	calculée pour C ₁₇ H ₂₈ O ₄	C : 68,89	H : 9,52
	trouvée	C : 68,64	H : 9,83

∞ (2S*,3R*)-3-méthyl-4-méthylène-5-oxo-2-octyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (92)

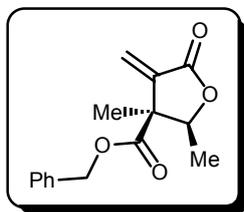


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,88 (t, 3H, *J*=6,6); 1,20-1,66 (m, 17H); 1,48 (s, 3H); 4,07-4,22 (m, 3H); 5,61 (s, 1H); 6,28 (s, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; 14,1; 20,2; **CH₂** : 22,6; 26,3; 29,1; 29,3 (2C); 30,3; 31,8; 61,6; 121,4; **CH** : 85,8; **C** : 52,5; 140,9; 169,2; 171,2

Analyse	calculée pour C ₁₇ H ₂₈ O ₄	C : 68,89	H : 9,52
	trouvée	C : 68,97	H : 9,73

☞ (2S*,3S*)-2,3-diméthyl-4-méthylène-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylate de benzyle (93)

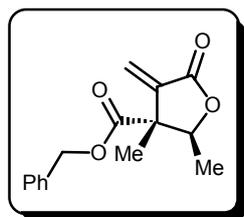


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1,24 (d, 3H, J=6,6); 1,45 (s, 3H); 4,24 (q, 1H, J=6,6); 5,08-5,18 (m, 2H); 5,61 (s, 1H); 6,28 (s, 1H); 7,22-7,37 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 15,4; 20,0; CH₂ : 67,1; 122,1; CH : 81,6; 128,1; 128,4; 128,6; C : 53,0; 135,0; 140,4; 169,0; 170,8

Analyse	calculée pour C ₁₅ H ₁₆ O ₄	C : 69,22	H : 6,20
	trouvée	C : 69,07	H : 6,49

☞ (2S*,3R*)-2,3-diméthyl-4-méthylène-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylate de benzyle (94)

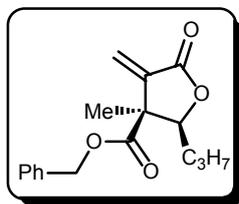


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1,31 (d, 3H, J=6,5); 1,38 (s, 3H); 4,98 (q, 1H, J=6,5); 5,15 (s, 2H); 5,76 (s, 1H); 6,29 (s, 1H); 7,20-7,35 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 16,0; 19,4; CH₂ : 67,6; 123,8; CH : 78,5; 128,1; 128,6; 128,7; C : 51,9; 135,1; 139,6; 168,4; 171,7

Analyse	calculée pour C ₁₅ H ₁₆ O ₄	C : 69,22	H : 6,20
	trouvée	C : 69,13	H : 5,97

☞ **(2S*,3S*)-3-méthyl-4-méthylène-5-oxo-2-propyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate de benzyle (95)**

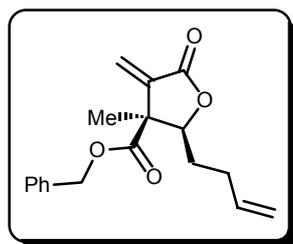


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,82 (t, 3H, *J*=7,0); 1,30-1,70 (m, 4H); 1,47 (s, 3H); 4,07 (dd, 1H, *J*=9,0; *J*=3,4); 5,10 (d, 1H, *J*=12,2); 5,18 (d, 1H, *J*=12,2); 5,59 (s, 1H); 6,28 (s, 1H); 7,25-7,40 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,7; 20,1; **CH₂** : 19,6; 32,2; 67,1; 121,6; **CH** : 85,6; 128,2; 128,4; 128,5; **C** : 52,5; 135,0; 140,7; 169,1; 170,9

Analyse	calculée pour C ₁₇ H ₂₀ O ₄	C : 70,81	H : 6,99
	trouvée	C : 70,76	H : 6,80

☞ **(2S*,3S*)-2-(but-3-ènyl)-3-méthyl-4-méthylène-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylate de benzyle (96)**

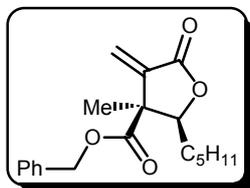


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,15-1,60 (m, 2H); 1,45 (s, 3H); 2,03-2,15 (m, 1H); 2,20-2,31 (m, 1H); 4,08 (dd, 1H, *J*=9,8; *J*=3,4); 4,93-4,98 (m, 2H); 5,07-5,18 (m, 2H); 5,55-5,70 (m, 1H); 5,59 (s, 1H); 6,27 (s, 1H); 7,20-7,35 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 20,1; **CH₂** : 29,4; 30,1; 67,1; 116,0; 121,9; **CH** : 84,5; 128,2; 128,5; 128,6; 136,5; **C** : 52,5; 135,0; 140,5; 169,0; 170,9

Analyse	calculée pour C ₁₈ H ₂₀ O ₄	C : 71,98	H : 6,71
	trouvée	C : 72,22	H : 6,67

☞ (2S*,3S*)-3-méthyl-4-méthylène-5-oxo-2-pentyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate de benzyle (97)

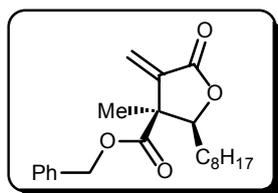


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,81 (t, 3H, *J*=6,8); 1,08-1,60 (m, 8H); 1,44 (s, 3H); 4,03 (dd, 1H, *J*=9,3, *J*=2,9); 5,06 (d, 1H, *J*=12,3); 5,14 (d, 1H, *J*=12,3); 5,57 (s, 1H); 6,24 (s, 1H); 7,22-7,36 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 20,2; **CH₂** : 22,3; 25,9; 30,1; 31,3; 67,1; 121,6; **CH** : 85,8; 128,3; 128,4; 128,6; **C** : 52,5; 135,0; 140,7; 169,1; 170,9

Analyse	calculée pour C ₁₉ H ₂₄ O ₄	C : 72,13	H : 7,65
	trouvée	C : 71,85	H : 7,38

☞ (2S*,3S*)-3-méthyl-4-méthylène-5-oxo-2-octyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate de benzyle (98)

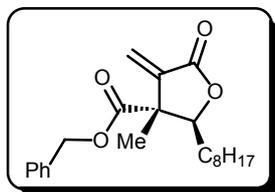


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,88 (t, 3H, *J*=6,7); 1,10-1,64 (m, 14H); 1,47 (s, 3H); 4,06 (dd, 1H, *J*=9,2, *J*=2,8); 5,09 (d, 1H, *J*=12,2); 5,18 (d, 1H, *J*=12,2); 5,60 (s, 1H); 6,27 (s, 1H); 7,22-7,38 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; 20,1; **CH₂** : 22,6; 26,2; 29,1 (2C); 29,2; 30,2; 31,8; 67,1; 121,6; **CH** : 85,8; 128,2; 128,4; 128,5; **C** : 52,5; 135,0; 140,7; 169,0; 170,9

Analyse	calculée pour C ₂₂ H ₃₀ O ₄	C : 73,71	H : 8,44
	trouvée	C : 73,33	H : 8,39

∞ **(2*S**,3*R**)-3-méthyl-4-méthylène-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylate de benzyle**
(99)



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,86 (t, 3H, *J*=6,6); 1,20-1,60 (m, 14H); 1,37(s, 3H); 4,76-4,81 (m, 1H); 5,16 (s, 2H); 5,70 (s, 1H); 6,25 (s, 1H); 7,26-7,40 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; 19,4; **CH₂** :22,6; 25,9; 29,2; 29,3; 29,4; 30,5; 31,8; 67,9; 123,1; **CH** : 82,3; 128,1; 128,6; 128,7; **C** : 52,0; 125,1; 140,3; 168,4; 171,7

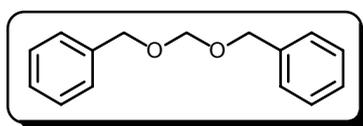
<u>Analyse</u>	calculée pour C ₂₂ H ₃₀ O ₄	C : 73,71	H : 8,44
	trouvée	C : 73,68	H : 8,69

II-3- Formation du composé 23 via l'utilisation du dérivé di(benzyloxy)méthane

II-3-a- Synthèse et caractérisation du di(benzyloxy)méthane⁽⁴⁾

Un mélange de paraformaldéhyde (10 g; 0,33 mole), d'alcool benzylique (10 ml) et de montmorillonite (2g) est porté à 140°C pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à température ambiante et le catalyseur est éliminé par filtration. L'excès d'alcool est éliminé par distillation et le résidu est distillé sous vide pour donner le di(benzyloxy)méthane. (Rendement : 70%)

☞ di(benzyloxy)méthane



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 4,67 (s, 4H); 4,86 (s, 2H); 7,30-7,40 (m, 10H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₂ : 69,6; 94,0; CH : 127,8; 128,0; 128,5; C : 137,8

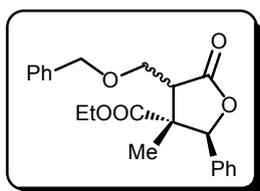
Temperature d'ébullition : 105°C/0,01 mmHg

II-3-b- Addition du dérivé halogéné sur les lactones 53a et 53 b : accès aux composés 147 et 150⁽⁵⁾

A 0,55 g (2,43 mmoles; 3 équivalents) de di(benzyloxy)méthane sont additionnés à 0°C et sous agitation 0,48 g (2,43 mmoles; 3 équivalents) de iodotriméthylsilane. Après agitation pendant 30 minutes à 0°C, le produit est dilué dans 1 ml de THF. Séparément, à une solution de 200 mg de lactone (0,81 mmole) dans 5 ml de THF à -78 °C, est ajoutée une solution de 0,90 ml de LHMDS (0,90 mmole; 1,1 équivalent; 1M dans le THF). Après une heure d'agitation à -78 °C, le dérivé iodé précédemment formé est ajouté au goutte à goutte sur l'anion. Après agitation pendant 30 minutes supplémentaires à -78°C, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et neutralisé à l'aide d'une solution saturée en NH₄Cl. La phase aqueuse est ensuite extraite à l'éther éthylique (3 x 10 ml), les phases organiques sont regroupées, lavées à l'eau et la saumure et séchées sur sulfate de sodium. Après élimination

du solvant sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 20/80).

☞ **(2*S**,3*R**)-4-benzyloxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-phényl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (147)**



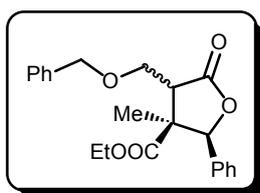
Rendement : 80%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,02 (s, 3H); 1,18 (t, 3H, *J*=7,2); 2,81 (t, 1H, *J*=3,9); 3,89 (d, 2H, *J*=3,9); 4,07-4,14 (m, 2H); 4,42-4,52 (m, 2H); 6,14 (s, 1H); 7,26-7,43 (m, 10H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; 21,3; **CH₂** : 61,4; 67,9; 73,6; **CH** : 52,8; 83,6; 126,5; 127,7; 127,8; 128,2; 128,3; 128,4; **C** : 52,2; 135,4; 137,3; 172,2; 175,4

Analyse	calculée pour C ₂₂ H ₂₄ O ₅	C : 71,72	H : 6,57
	trouvée	C : 71,98	H : 6,38

☞ **(2*S**,3*S**)-4-benzyloxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-phényl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (150)**



Rendement : 85%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,88 (t, 3H, *J*=7,1); 1,54 (s, 3H); 3,32-3,37 (m, 1H); 3,62-3,75 (m, 2H); 3,81 (dd, 1H, *J*=9,9; *J*=2,5); 3,91 (dd, 1H, *J*=9,9; *J*=4,9); 4,54 (s, 2H); 5,38 (s, 1H); 7,20-7,40 (m, 10H)

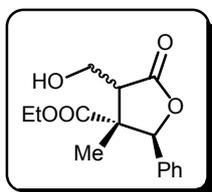
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,5; 16,1; **CH₂** : 61,3; 67,0; 73,5; **CH** : 48,3; 87,5; 125,6; 127,5; 127,8; 128,3; 128,5; 128,7; **C** : 54,3; 135,2; 137,5; 172,0; 176,3

Analyse	calculée pour C ₂₂ H ₂₄ O ₅	C : 71,72	H : 6,57
	trouvée	C : 71,70	H : 6,66

II-3-c- Accès aux produits 148 et 151 par hydrogénation catalytique des composés 147 et 150

Une solution de 0,5 mmole de lactone **147** ou **150** dans 20 ml d'éthanol contenant une quantité catalytique de palladium sur charbon (10%) est placée sous courant d'hydrogène pendant une nuit. Après filtration du catalyseur, le solvant est éliminé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 40/60).

∞ **(2S*,3R*)-4-hydroxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-phényl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (148)**



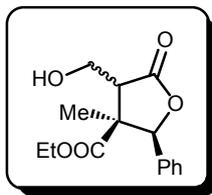
Rendement : 90%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,96 (s, 3H); 1,26 (t, 3H, *J*=7,1); 2,72 (t, 1H, *J*=4,6); 3,12-3,18 (m, 1H); 3,97 (t, 2H, *J*=4,6); 4,22 (q, 2H, *J*=7,1); 6,03 (s, 1H); 7,22-7,36 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; 20,5; **CH₂** : 60,2; 61,9; **CH** : 53,8; 84,0; 126,1; 128,4; 128,5; **C** : 52,3; 135,1; 172,6; 176,3

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₅ H ₁₈ O ₅	C : 64,74	H : 6,52
	trouvée	C : 64,49	H : 6,22

☞ **(2S*,3S*)-4-hydroxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-phényl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (151)**



Rendement : 83%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 0,91 (t, 3H, J=7,1); 1,58 (s, 3H); 2,76-2,82 (m, 1H); 3,40 (t, 1H, J=4,9); 3,65-3,78 (m, 2H); 3,92-4,04 (m, 2H); 5,34 (s, 1H); 7,20-7,36 (m, 5H)

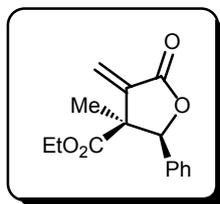
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,5; 17,4; **CH₂** : 59,3; 61,5; **CH** : 48,4; 87,6; 125,8; 128,3; 128,9; **C** : 54,3; 135,0; 171,8; 177,1

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₅ H ₁₈ O ₅	C : 64,74	H : 6,52
	trouvée	C : 64,67	H : 6,78

II-3-d- Formation du composé 23 à partir du dérivé 151 stéréochimie cis

A une solution de 150 mg (0,53 mmole) du composé **151** dilués dans 20 ml de toluène est ajoutée une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le solvant est éliminé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 20/80).

∞ (2S*,3S*)-3-méthyl-4-méthylène-5-oxo-2-phényl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (23)



Rendement : 70%

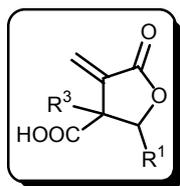
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 0,88 (t, 3H, J=7,1); 1,64 (s, 3H); 3,56-3,74 (m, 2H); 5,20 (s, 1H); 5,66 (s, 1H); 6,35 (s, 1H); 7,29 (s, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,4; 20,9; **CH₂** : 61,3; 122,4; **CH** : 85,9; 125,6; 128,2; 128,8; **C** : 54,7; 134,8; 140,2; 168,9; 170,1

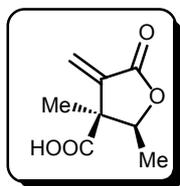
Analyse	calculée pour C ₁₅ H ₁₆ O ₄	C : 69,22	H : 6,20
	trouvée	C : 69,05	H : 6,51

III- Synthèse d' α -méthylène- γ -butyrolactones intégrant une fonction acide carboxylique**III-1- Mode opératoire pour la synthèse des composés 100 à 106⁽⁶⁾**

A 0,56 mmole d'ester **93-99** diluée dans 10 ml de dichlorométhane préalablement distillé sur dihydruure de calcium sont ajoutés, à -30 °C, 1,84 ml de trichlorure de bore (3,3 équivalents; 1,84 mmole; 1M dans CH₂Cl₂). Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et l'agitation est maintenue pendant une nuit. Après ajout d'eau glacée (5 ml), la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (2 x 10 ml). Les phases organiques sont regroupées et extraites au NaHCO₃ (3 x 20 ml). Après acidification à l'acide chlorhydrique, les phases aqueuses sont extraites à l'acétate d'éthyle. Après séchage sur sulfate de sodium et élimination du solvant sous pression réduite, les acides sont recristallisés dans un mélange hexane/toluène.

III-2- Tableau des rendements

n°	Stéréochimie	-R ¹	-R ³	Rendement (%)
100	<i>cis</i>	-CH ₃	-CH ₃	78%
101	<i>trans</i>	-CH ₃	-CH ₃	70%
102	<i>cis</i>	-C ₃ H ₇	-CH ₃	80%
103	<i>cis</i>	-C ₄ H ₇	-CH ₃	66%
104	<i>cis</i>	-C ₅ H ₁₁	-CH ₃	79%
105	<i>cis</i>	-C ₈ H ₁₇	-CH ₃	73%
106	<i>trans</i>	-C ₈ H ₁₇	-CH ₃	57%

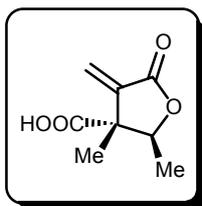
III-3- Caractérisation des produits 100 à 106**∞ acide (2*S**,3*S**)-2,3-diméthyl-4-méthylène-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylique (100)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,44 (d, 3H, *J*=6,4); 1,48 (s, 3H); 4,31 (q, 1H, *J*=6,4); 5,72 (s, 1H); 6,34 (s, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 15,6; 20,0; CH₂ : 123,0; CH : 81,4; C : 52,9; 139,9; 168,9; 176,0

Point de fusion : 98°C

Analyse	calculée pour C ₈ H ₁₀ O ₄	C : 56,47	H : 5,92
	trouvée	C : 56,39	H : 5,78

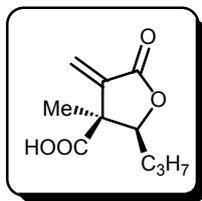
∞ acide (2*S,3*R**)-2,3-diméthyl-4-méthylène-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylique (101)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,34 (d, 3H, *J*=6,5); 1,39 (s, 3H); 4,97 (q, 1H, *J*=6,5); 5,88 (s, 1H); 6,35 (s, 1H); 9,48 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 15,9; 19,4; CH₂ : 124,0; CH : 79,8; C : 52,1; 139,6; 168,6; 173,0

Analyse	calculée pour C ₈ H ₁₀ O ₄	C : 56,47	H : 5,92
	trouvée	C : 56,73	H : 6,06

∞ acide (2*S**,3*S**)-3-méthyl-4-méthylène-5-oxo-2-propyl-tétrahydrofuran-3-carboxylique (102)



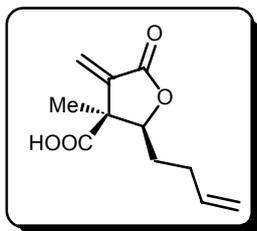
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,93 (t, 3H, *J*=6,6); 1,30-1,90 (m, 7H); 4,09-4,13 (m, 1H); 5,67 (s, 1H); 6,31 (s, 1H); 10,83 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 13,7; 19,8; CH₂ : 19,6; 32,2; 122,6; CH : 85,4; C : 52,5; 140,3; 169,4; 176,5

Point de fusion : 126°C

Analyse	calculée pour C ₁₀ H ₁₄ O ₄	C : 60,59	H : 7,12
	trouvée	C : 60,38	H : 7,01

∞ acide (2*S**,3*S**)-2-but-3-ènyl-3-méthyl-4-méthylène-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylique (103)



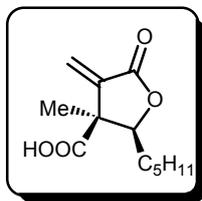
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,47 (s, 3H); 1,70-1,85 (m, 2H); 2,14-2,26 (m, 1H); 2,32-2,44 (m, 1H); 4,14 (dd, 1H, *J*=9,5, *J*=3,7); 5,01-5,10 (m, 2H); 5,70(s, 1H); 5,72-5,84 (m, 1H); 6,35 (s, 1H); 8,21 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 19,9; CH₂ : 29,5; 30,2; 116,3; 122,8; CH : 84,5; 136,5; C : 52,4; 140,1; 169,2; 176,1

Point de fusion : 92-93°C

Analyse	calculée pour C ₁₁ H ₁₄ O ₄	C : 62,85	H : 6,71
	trouvée	C : 63,14	H : 6,57

∞ acide (2*S**,3*R**)-3-méthyl-4-méthylène-5-oxo-2-pentyl-tétrahydrofuran-3-carboxylique (104)

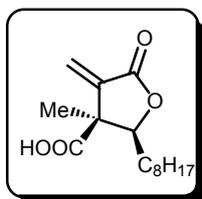


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,86 (t, 3H, *J*=7,1); 1,22-1,72 (m, 8H); 1,46 (s, 3H); 4,09-4,13 (m, 1H); 5,67 (s, 1H); 6,31 (s, 1H); 10,79 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 13,9; 19,9; CH₂ : 22,4; 26,0; 30,2; 31,4; 122,7; CH : 85,6; C : 52,5; 140,2; 169,2; 176,5

Analyse	calculée pour C ₁₂ H ₁₈ O ₄	C : 63,70	H : 8,02
	trouvée	C : 63,51	H : 7,84

∞ acide (2*S**,3*S**)-3-méthyl-4-méthylène-2-octyl-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylique (105)



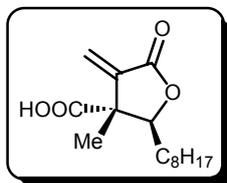
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,88 (t, 3H, *J*=6,6); 1,20-1,74 (m, 14H); 1,49 (s, 3H); 4,12-4,16 (m, 1H); 5,71 (s, 1H); 6,35 (s, 1H); 10,72 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 14,1; 19,9; CH₂ : 22,6; 26,3; 29,1; 29,2; 29,3; 30,3; 31,8; 122,6; CH : 85,6; C : 52,5; 140,2; 169,2; 176,5

Point de fusion : 94-95°C

Analyse	calculée pour C ₁₅ H ₂₄ O ₄	C : 67,14	H : 9,01
	trouvée	C : 67,25	H : 8,74

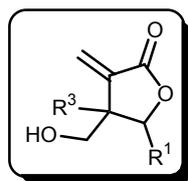
☞ acide (2*S**,3*R**)-3-diméthyl-4-méthylène-2-octyl-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylique (106)



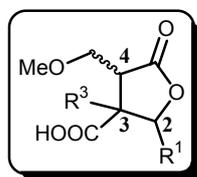
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,80-0,90 (m, 3H); 1,20-1,60 (m, 14H); 1,42 (s, 3H); 4,78-4,90 (m, 1H); 5,88 (s, 1H); 6,36 (s, 1H); 8,70 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; 19,5; **CH₂** : 22,6; 25,9; 29,2; 29,3; 29,4; 30,5; 31,8; 123,9; **CH** : 82,2; **C** : 51,8; 139,6; 168,4; 172,7

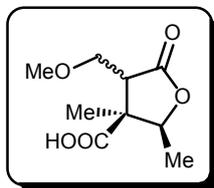
Analyse	calculée pour C ₁₅ H ₂₄ O ₄	C : 67,14	H : 9,01
	trouvée	C : 67,01	H : 8,81

IV- Synthèse des analogues hydroxyméthylés 115 à 118**IV-1- Obtention de la fonction acide carboxylique par hydrogénation des composés 76,78, 80-81****IV-1-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 107 à 110**

Une solution de 2 mmoles des composés **76,78**, **80-81** dans 50 ml d'éthanol contenant une quantité catalytique de palladium sur charbon (10%) est placée sous courant d'hydrogène pendant une nuit. Le mélange réactionnel est ensuite dilué dans 100 ml d'éther éthylique et filtré sur Celite®. Les solvants sont ensuite éliminés sous pression réduite et le résidu est dilué dans 30 ml d'une solution saturée en NaHCO₃. La phase aqueuse est lavée à l'éther éthylique (2 x 10 ml) puis acidifiée à l'aide d'acide chlorhydrique concentré jusque pH 1. La phase aqueuse est ensuite extraite au dichlorométhane (3 x 20 ml). Les phases organiques sont regroupées puis lavées à la saumure avant d'être séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration, les solvants sont éliminés sous pression réduite pour fournir les acides **107** à **110**.

IV-1-b- Tableau des rendements

n°	Stéréochimie (C2-C3)	R ¹	R ³	Rendements (%)
107	<i>cis</i>	CH ₃	CH ₃	90%
108	<i>cis</i>	C ₃ H ₇	CH ₃	85%
109	<i>cis</i>	C ₅ H ₁₁	CH ₃	87%
110	<i>cis</i>	C ₈ H ₁₇	CH ₃	82%

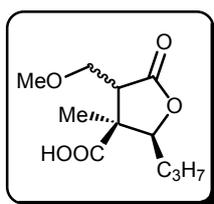
IV-1-c- Caractérisation des produits 107 à 110**☞ acide (2*S**,3*R**)-4-méthoxyméthyl-2,3-diméthyl-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylique (107)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,34 (m, 6H); 3,10-3,40 (m, 1H); 3,30 (s, 3H); 3,60-3,80 (m, 2H); 4,35-3,50 (m, 1H); 10,68 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 15,9 (2C); 59,1; CH₂ : 68,9; CH : 47,4; 82,5; C : 52,1; 175,9; 177,9

Point de fusion : 76-77°C

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₉ H ₁₄ O ₅	C : 53,46	H : 6,98
	trouvée	C : 53,28	H : 7,05

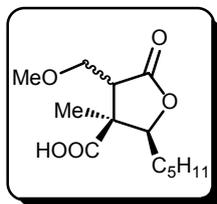
☞ acide (2*S,3*S**)-4-méthoxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-propyl-tétrahydrofuran-3-carboxylique (108)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,93-0,96 (m, 3H); 1,40-1,70 (m, 4H); 1,41 (s, 3H); 3,22-3,24 (m, 1H); 3,34 (s, 3H); 3,68 (dd, 1H, *J*=10,0; *J*=3,2); 3,75 (dd, 1H, *J*=10,0; *J*=5,4); 4,27-4,32 (m, 1H); 10,99 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 13,7; 15,7; 58,9; CH₂ : 19,7; 32,5; 68,9; CH : 47,9; 86,5; C : 51,6; 176,5; 177,8

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₁ H ₁₈ O ₅	C : 57,38	H : 7,88
	trouvée	C : 57,43	H : 7,59

☞ **acide (2*S**,3*S**)-4-méthoxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-pentyl-tétrahydrofuran-3-carboxylique (109)**

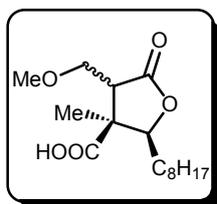


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,80-0,90 (m, 3H); 1,10-1,60 (m, 8H); 1,37 (s, 3H); 3,17-3,20 (m, 1H); 3,30 (s, 3H); 3,63-3,71 (m, 2H); 4,19-4,26 (m, 1H); 10,38 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 16,0; 59,1; **CH₂** : 22,4; 26,2; 30,6; 31,4; 68,9; **CH** : 47,9; 86,6; **C** : 51,8; 176,0; 178,2

Analyse	calculée pour C ₁₃ H ₂₂ O ₅	C : 60,45	H : 8,58
	trouvée	C : 60,17	H : 8,42

☞ **acide (2*S**,3*S**)-4-méthoxyméthyl-3-méthyl-2-octyl-5-oxo-tétrahydrofuran-3-carboxylique (110)**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,75-0,90 (m, 3H); 1,10-1,60 (m, 14H); 1,36 (s, 3H); 3,10-3,20 (m, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,61-3,68 (m, 2H); 4,12-4,24 (m, 1H); 10,31 (brs, 1H)

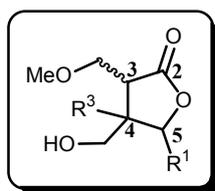
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; 15,9; 59,0; **CH₂** : 22,6; 26,5; 29,1; 29,3; 29,4; 30,6; 31,8; 68,9; **CH** : 47,9; 86,7; **C** : 51,8; 176,2; 178,2

Point de fusion : 57°C

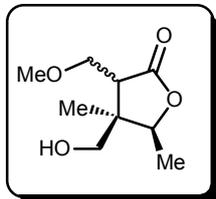
Analyse	calculée pour C ₁₆ H ₂₈ O ₅	C : 63,97	H : 9,40
	trouvée	C : 64,23	H : 9,17

IV-2- Réduction de la fonction acide carboxylique en alcool**IV-2-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 111 à 114**

A une solution de 0,8 mmole de lactone **107** à **110** dans 30 ml de THF placée sous azote est ajoutée au goutte à goutte et à température ambiante une solution de 1,6 mmoles de BH_3 : THF (2 équivalents; 1M dans le THF; 1,6 ml). L'agitation est maintenue durant une nuit puis le borane est neutralisé par ajout de 5 ml de méthanol. Les solvants sont éliminés sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 50/50)

IV-2-b- Tableau des rendements

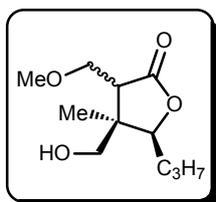
n°	Stéréochimie (C4-C5)	R ¹	R ³	Rendements (%)
111	<i>cis</i>	CH ₃	CH ₃	75%
112	<i>cis</i>	C ₃ H ₇	CH ₃	61%
113	<i>cis</i>	C ₅ H ₁₁	CH ₃	54%
114	<i>cis</i>	C ₈ H ₁₇	CH ₃	43%

IV-2-c- Caractérisation des produits 111 à 114**☞ (4S*,5S*)-4-hydroxyméthyl-3-méthoxyméthyl-4,5-diméthyl-dihydrofuran-2-one (111)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,31 (m, 6H); 2,75 (dd, 1H, *J*=8,1; *J*=3,3); 3,20-3,73 (m, 4H); 3,32 (s, 3H); 4,10 (q, 1H, *J*=6,6)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 15,9; 17,0; 59,0; **CH₂** : 66,2; 68,8; **CH** : 48,0; 87,6; **C** : 45,9; 176,4

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₉ H ₁₆ O ₄	C : 57,43	H : 8,57
	trouvée	C : 57,64	H : 8,71

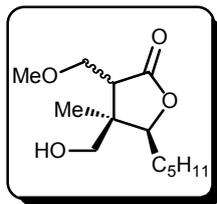
☞ (4R*,5S*)-4-hydroxyméthyl-3-méthoxyméthyl-4-méthyl-5-propyl-dihydrofuran-2-one (112)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,86 (t, 3H, *J*=6,7); 1,04 (s, 3H); 1,20-1,60 (m, 4H); 2,72 (dd, 1H, *J*=7,6; *J*=3,4); 3,17-3,65 (m, 4H); 3,28 (s, 3H); 4,09 (dd, 1H, *J*=9,3; *J*=3,9)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,8; 16,8; 59,0; **CH₂** : 19,7; 31,1; 66,1; 68,8; **CH** : 48,0; 87,5; **C** : 45,8; 176,5

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₁ H ₂₀ O ₄	C : 61,09	H : 9,32
	trouvée	C : 61,28	H : 9,07

∞ **(4R*,5S*)-4-hydroxyméthyl-3-méthoxyméthyl-4-méthyl-5-pentyl-dihydrofuran-2-one (113)**

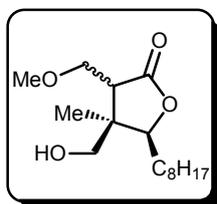


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,82-0,92 (m, 3H); 1,13 (s, 3H); 1,10-1,60 (m, 8H); 2,84 (dd, 1H, *J*=8,8; *J*=3,4); 3,31-3,77 (m, 4H); 3,38 (s, 3H); 4,08-4,14 (m, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 16,8; 59,0; **CH₂** : 22,4; 26,2; 29,0; 31,5; 66,1; 68,8; **CH** : 48,0; 87,9; **C** : 45,8; 176,6

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₃ H ₂₄ O ₄	C : 63,91	H : 9,90
	trouvée	C : 64,03	H : 9,81

∞ **(4R*,5S*)-4-hydroxyméthyl-3-méthoxyméthyl-4-méthyl-5-octyl-dihydrofuran-2-one (114)**



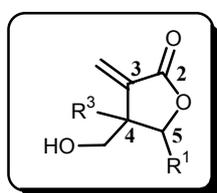
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,80-0,90 (m, 3H); 1,10 (s, 3H); 1,18-1,58 (m, 14H); 2,81 (dd, 1H, *J*=8,3; *J*=3,2); 3,30-3,74 (m, 4H); 3,35 (s, 3H); 4,05-4,13 (m, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; 17,3; 59,1; **CH₂** : 22,6; 26,4; 29,2; 29,3; 29,4 (2C); 31,8; 66,4; 68,5; **CH** : 48,1; 87,7; **C** : 46,1; 176,0

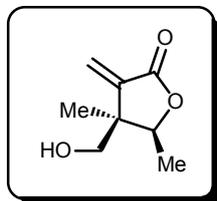
<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₆ H ₃₀ O ₄	C : 67,10	H : 10,56
	trouvée	C : 66,89	H : 10,32

IV-3- Génération de la double liaison**IV-3-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 115 à 118**

Un mélange de 1 mmole de lactone **111** à **114** et de 1 équivalent de DBU dans 30 ml de toluène est porté à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement à température ambiante, le solvant est éliminé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 50/50).

IV-3-b- Tableau des rendements

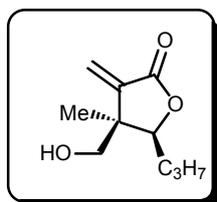
n°	Stéréochimie (C4-C5)	R ¹	R ³	Rendements (%)
115	<i>cis</i>	CH ₃	CH ₃	55%
116	<i>cis</i>	C ₃ H ₇	CH ₃	53%
117	<i>cis</i>	C ₅ H ₁₁	CH ₃	40%
118	<i>cis</i>	C ₈ H ₁₇	CH ₃	52%

IV-3-c- Caractérisation des produits 115 à 118**☞ (4S*,5S*)-4-hydroxyméthyl-4,5-diméthyl-3-méthylène-dihydrofuran-2-one (115)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,33 (m, 6H); 2,53 (brs, 1H); 3,47-3,56 (m, 2H); 4,04 (q, 1H, *J*=6,5); 5,52 (s, 1H); 6,19 (s, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 15,7; 17,3; CH₂ : 65,3; 121,7; CH : 86,7; C : 46,7; 142,7; 170,6

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₈ H ₁₂ O ₃	C : 61,52	H : 7,74
	trouvée	C : 61,19	H : 7,89

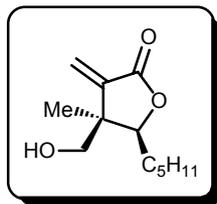
☞ (4R*,5S*)-4-hydroxyméthyl-4-méthyl-3-méthylène-5-propyl-dihydrofuran-2-one (116)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,95 (t, 3H, *J*=6,8); 1,20 (s, 3H); 1,30-1,70 (m, 4H); 2,17 (brs, 1H); 3,49-3,58 (m, 2H); 4,07-4,12 (m, 1H); 5,54 (s, 1H); 6,24 (s, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 13,9; 19,8; CH₂ : 20,0; 30,8; 65,5; 121,7; CH : 86,7; C : 46,6; 142,7; 170,4

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₀ H ₁₆ O ₃	C : 65,19	H : 8,75
	trouvée	C : 65,48	H : 8,54

∞ **(4R*,5S*)-4-hydroxyméthyl-4-méthyl-3-méthylène-5-pentyl-dihydrofuran-2-one**
(117)

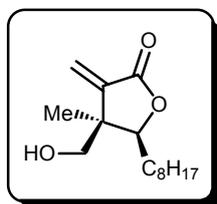


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,75-0,90 (m, 3H); 1,15 (s, 3H); 1,10-1,70 (m, 8H); 2,82 (brs, 1H); 3,43-3,52 (m, 2H); 4,01-4,06 (m, 1H); 5,49 (s, 1H); 6,16 (s, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 19,8; **CH₂** : 22,4; 26,4; 28,7; 31,5; 65,4; 121,8; **CH** : 87,2; **C** : 46,6; 142,7; 170,7

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₂ H ₂₀ O ₃	C : 67,89	H : 9,50
	trouvée	C : 68,02	H : 9,28

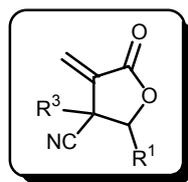
∞ **(4R*,5S*)-4-hydroxyméthyl-4-méthyl-3-méthylène-5-octyl-dihydrofuran-2-one**
(118)



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,82-0,90 (m, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,20-1,80 (m, 14H); 3,51-3,59 (m, 2H); 4,07-4,11 (m, 1H); 5,55 (s, 1H); 6,27 (s, 1H)

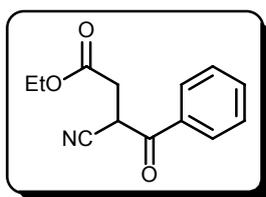
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; 19,7; **CH₂** : 22,6; 26,8; 28,8; 29,2; 29,4 (2C); 31,8; 65,5; 121,7; **CH** : 86,9; **C** : 46,7; 142,7; 170,2

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₅ H ₂₆ O ₃	C : 70,83	H : 10,30
	trouvée	C : 70,59	H : 10,26

V- Synthèse d' α -méthylène- γ -butyrolactones comportant une fonction nitrile**V-1- Ajout du premier groupement, synthèse et caractérisation du composé 119**

Une solution de 794 mg de NaH préalablement lavé à l'hexane (0,033 mole) dans 150 ml de THF est placée sous azote et refroidie à 0°C. A cette solution sont ajoutés, au goutte à goutte, 4 g de benzoilacétonitrile (0,028 mole) dissous dans 10 ml de THF. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure. Le dérivé halogéné (0,028 mole; 1 équivalent) est alors additionné et le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit.

Après addition d'une solution saturée de NH_4Cl (50 ml), le THF est éliminé sous pression réduite et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 50 ml). Les phases organiques sont regroupées, lavées à la saumure et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 20/80).

3-cyano-4-oxo-4-phénylbutanoate d'éthyle (119)

Rendement : 75%

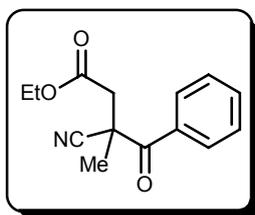
RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm, J Hz) : 1,24 (t, 3H, $J=7,1$); 2,93 (dd, 1H, $J=17,3$, $J=5,6$); 3,23 (dd, 1H, $J=17,3$, $J=8,3$); 4,15 (q, 2H, $J=7,1$); 4,80 (dd, 1H, $J=8,3$, $J=5,6$); 7,48-7,53 (m, 2H); 7,62-7,66 (m, 1H); 8,03 (d, 2H, $J=7,6$)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, δ ppm) : CH_3 : 14,0; CH_2 : 32,9; 61,6; CH : 34,3; 128,9; 129,1; 134,7; C : 116,5; 133,8; 169,5; 188,8

V-2- Ajout du second groupement, synthèse et caractérisation du composé 120

Une solution de 125 mg de NaH préalablement lavé à l'hexane (5,2 mmoles) dans 50 ml de THF est placée sous azote et refroidie à 0°C. A cette solution est ajouté, au goutte à goutte, 1 g de 3-cyano-4-oxo-4-phénylbutanoate d'éthyle (**119**) (4,3 mmoles) dissous dans 10 ml de THF. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure. L'iodométhane (4,8 mmoles; 1,90 ml) est alors additionné et le mélange porté à reflux pendant 4 heures.

Après refroidissement et addition d'une solution saturée de NH₄Cl (30 ml), le THF est éliminé sous pression réduite et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 30 ml). Les phases organiques sont regroupées, lavées à la saumure et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 20/80).

3-cyano-3-méthyl-4-oxo-4-phénylbutanoate d'éthyle (120)

Rendement : 46%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,24 (td, 3H, *J*=7,1, *J*=2,2); 1,78 (s, 3H); 2,89 (d, 1H, *J*=17,0); 3,35 (d, 1H, *J*=17,0); 4,17 (dd, 2H, *J*=7,1, *J*=2,2); 7,43-7,53 (m, 2H); 7,59-7,64 (m, 1H); 8,08-8,16 (m, 2H)

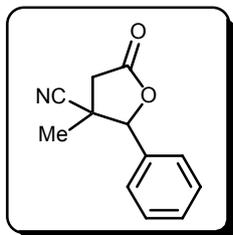
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; 24,8; **CH₂** : 42,8; 61,5; **CH** : 128,6; 129,1; 133,6; **C** : 43,1; 121,5; 134,4; 169,0; 194,4

Analyse	calculée pour C ₁₄ H ₁₅ NO ₃	C : 68,56	H : 6,16	N : 5,71
	trouvée	C : 68,48	H : 6,42	N : 5,60

V-3- Cyclisation, synthèse et caractérisation du composé 121

Une solution de 3-cyano-3-méthyl-4-oxo-4-phénylbutanoate d'éthyle **120** (1,39 g; 5,67 mmoles) dans 140 ml d'éthanol est refroidie à 0°C. A cette solution sont ajoutés 54 mg de NaBH₄ (1,42 mmole). Le milieu réactionnel est maintenu à 0°C sous agitation pendant 30 minutes puis une solution de NH₄Cl est ajoutée. L'éthanol est ensuite éliminé sous pression réduite et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 50 ml). Les phases organiques sont regroupées, lavées à la saumure et séchées sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant, le résidu est dilué dans 100 ml de toluène et est porté à reflux pendant 4 heures en présence d'une quantité catalytique d'acide *paratoluène* sulfonique. Après refroidissement, le toluène est éliminé sous pression réduite. Le brut est dissous dans 50 ml d'acétate d'éthyle puis lavé successivement par une solution saturée de NaHCO₃ (50ml) et à la saumure (50 ml). La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 20/80) puis recristallisé dans un mélange hexane/toluène.

☞ **3-méthyl-5-oxo-2-phényl-tétrahydrofuran-3-carbonitrile (121)**



Rendement : 59%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,03 (s, 3H); 2,78 (d, 1H, *J*=17,1); 3,27 (d, 1H, *J*=17,1); 5,72 (s, 1H); 7,35-7,43 (m, 5H)

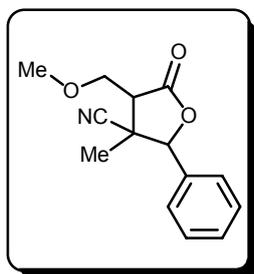
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 19,5; CH₂ : 41,7; CH : 83,8; 125,4; 129,0; 129,5; C : 38,7; 120,5; 132,4; 171,6

Point de fusion : 84 °C

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₂ H ₁₁ NO ₂	C : 71,63	H : 5,51	N : 6,96
	trouvée	C : 71,47	H : 5,86	N : 7,12

V-4- Formation de la double liaison**V-4-a- Introduction du groupement méthoxyméthyle**

Une solution de 200 mg de lactone **121** (1 mmole) dissous dans 30 ml de THF est placée sous azote et refroidie à -78°C . A cette solution est ajouté au goutte à goutte 1,1 ml de LHMDs (1 équivalent; 1M dans le THF). L'agitation à -78°C est maintenue pendant une heure avant l'ajout de 2 équivalents d'iodométhylméthyléther (2 mmoles, 344 mg). Le mélange réactionnel est agité pendant une heure à -78°C . Après l'ajout de 20 ml de solution saturée en NH_4Cl , la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 20 ml). Les phases organiques sont regroupées, lavées à la saumure et séchées sur sulfate de magnésium. Après élimination des solvants sous pression réduite, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 20/80).

4-méthoxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-phényl-tétrahydrofuran-3-carbonitrile (122)

Rendement : 93%

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : 1,06 (s, 3H); 2,78 (t, 1H, $J=2,7$); 3,45 (s, 3H); 3,90-4,00 (m, 2H); 5,90 (s, 1H); 7,32-7,47 (m, 5H)

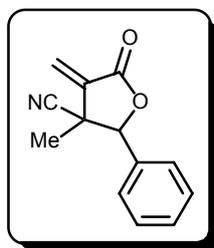
RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) : **CH₃** : 21,3; 59,4; **CH₂** : 71,0; **CH** : 52,4; 83,8; 125,4; 128,8; 129,2; **C** : 42,6; 119,5; 133,1; 173,6

Analyse	calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	C : 68,56	H : 6,16	N : 5,71
	trouvée	C : 68,66	H : 6,04	N : 5,42

V-4-b- Génération de la double liaison

330 mg de 4-méthoxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-phényltétrahydrofuran-3-carbonitrile **122** (1,3 mmole) sont placés dans 30 ml de toluène en présence d'une quantité catalytique d'APTS. Le mélange est porté à reflux pendant 15 jours. Après élimination du solvant sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 20/80)

☞ **3-méthyl-4-méthylène-5-oxo-2-phényl-tétrahydrofuran-3-carbonitrile (123)**



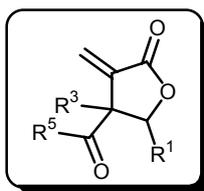
Rendement : 27%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1,11 (s, 3H); 5,72 (s, 1H); 6,10 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 7,39-7,47 (m, 5H)

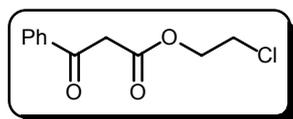
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 22,1; CH₂ : 125,4; CH : 82,3; 125,5; 129,0; 129,5; C : 42,7; 119,6; 132,4; 138,1; 166,3

Point de fusion : 153-154°C

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₃ H ₁₁ NO ₂	C : 73,22	H : 5,20	N : 6,57
	trouvée	C : 73,39	H : 5,12	N : 6,84

VI- Synthèse d' α -méthylène- γ -butyrolactones comportant une fonction cétone**VI-1- Synthèse et caractérisation du 3-oxo-3-phénylpropionate de 2-chloroéthyle (124)**

A une solution de 10 g de 3-oxo-3-phényl-propanoate d'éthyle (52 mmoles) dans 50 ml de 2-chloroéthanol sont ajoutées 5 gouttes de BF₃:Et₂O. Le mélange réactionnel est porté une nuit à reflux. Après refroidissement, la solution est diluée avec 300 ml d'acétate d'éthyle puis lavée à l'eau (3 x 100 ml). La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium. Après élimination des solvants, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 20/80) pour fournir 6,6 g d'ester **124** sous forme d'huile.

☞ 3-oxo-3-phénylpropionate de 2-chloroéthyle (124)

Rendement : 56%

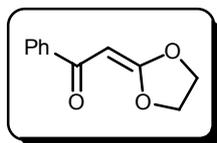
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 3,66 (t, 2H, $J=5,8$); 3,73 (t, 2H forme énol, $J=5,8$); 4,04 (s, 2H) ; 4,39 (t, 2H, $J=5,7$); 4,44 (t, 2H forme énol, $J=5,7$); 5,71 (s, 1H forme énol); 7,40-7,93 (m, 5H); 12,36 (s, 1H, forme énol)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) (forme cétonique) : CH₂ : 41,3; 45,6; 64,8; CH : 128,5; 128,8; 133,9; C : 135,8; 167,2; 192,1

VI-2- Synthèse et caractérisation du 2-(3-oxo-3-phénylpropylidène)-1,3-dioxolane (125)⁽⁷⁾

A une solution de 1,78 g de 3-oxo-3-phénylpropionate de 2-chloroéthyle **124** (7,88 mmoles) dans 20 ml de DMF sont ajoutés, en une portion, 4,35 g de carbonate de potassium (4 équivalents; 31,5 mmoles) préalablement séchés à l'étuve. Le milieu réactionnel est maintenu à température ambiante et sous agitation pendant une nuit. La solution est ensuite diluée dans le THF puis filtrée sur Celite[®]. Les solvants sont éliminés sous pression réduite et le résidu obtenu précipite dans l'hexane aux ultrasons.

∞ **2-(3-oxo-3-phénylpropylidène)-1,3-dioxolane (125)⁽⁷⁾**



Rendement : 82%

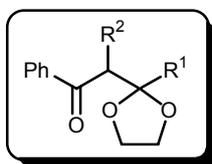
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 4,43 (t, 2H, *J*=7,7); 4,68 (t, 2H, *J*=7,7); 5,73 (s, 1H); 7,38-7,49 (m, 3H); 7,86-7,90 (m, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₂** : 65,6; 68,5; **CH** : 127,5; 128,3; 131,5; **C** : 140,0; 170,0; 188,1

Point de fusion : 111-112°C (cristaux de couleur orange) (Lit.^(x) : 98-99°C)

VI-3- Addition de Michael sur le composé 125, obtention des produits 126, 129-131**VI-3-a- Mode opératoire pour la synthèse des produits 126, 129-131⁽⁷⁾**

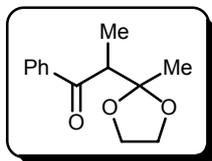
A une solution de 1 g de 2-(3-oxo-3-phénylpropylidène)-1,3-dioxolane **125** (5,3 mmoles) dans 50 ml de THF, placée à -78°C , est ajoutée une solution de lithien R^1Li (1,2 équivalent; 6,4 mmoles). Le milieu réactionnel est maintenu à -78°C pendant une heure puis 1,1 équivalent d'halogénure d'alkyle est ajouté (5,8 mmoles). Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et l'agitation est maintenue pendant une nuit. Après addition d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium (10 ml), la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 20 ml). Les phases organiques sont regroupées puis lavées à la saumure avant d'être séchées sur sulfate de magnésium. Après élimination des solvants sous pression réduite, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole : 20/80).

VI-3-b- Tableau des rendements

n°	R ¹	R ²	R ² X	rendement
126	-Me	-Me	MeI	70%
129	-Bu	-H	-	72%
130	-Bu	-Me	MeI	78%
131	-Me	-CH ₂ CO ₂ Et	ICH ₂ CO ₂ Et	75%

VI-3-c- Caractérisation des composés 126, 129-131

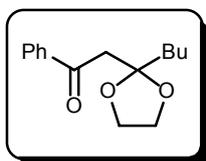
☞ **2-(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-1-phényl-propan-1-one (126)⁽⁷⁾**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,29 (d, 3H, *J*=7,1); 1,41 (s, 3H); 3,83-3,98 (m, 5H); 7,42-7,56 (m, 3H); 7,94-7,97 (m, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,7; 21,7; **CH₂** : 64,8; 64,9; **CH** : 48,1; 128,5; 132,9; **C** : 110,9; 138,1; 201,8

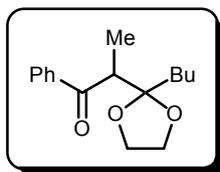
☞ **2-(2-butyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-1-phényl-éthanone (129)⁽⁷⁾**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,82 (t, 3H, *J*=7,1); 1,14-1,37 (m, 4H); 1,72-1,78 (m, 2H); 3,22 (s, 2H); 3,76-3,84 (m, 4H); 7,34-7,48 (m, 3H); 7,88-7,91 (m, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,2; **CH₂** : 22,9; 25,9; 38,3; 45,8; 65,2 (2C); **CH** : 128,7; 133,0; **C** : 110,5; 137,9; 197,5

☞ **2-(2-butyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-1-phényl-propanone (130)**

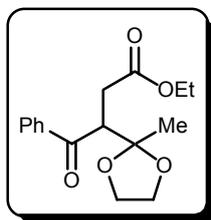


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,84 (t, 3H, *J*=7,1); 1,22 (d, 3H, *J*=7,1); 1,20-1,40 (m, 4H); 1,72-1,77 (m, 2H); 3,76-3,93 (m, 5H); 7,37-7,51 (m, 3H); 7,90-7,93 (m, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,2; 14,1; **CH₂** : 22,8; 25,1; 35,3; 65,4 (2C); **CH** : 46,8; 128,4; 128,5; 132,7; **C** : 112,5; 138,3; 202,0

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₆ H ₂₂ O ₃	C : 73,25	H : 8,45
	trouvée	C : 73,47	H : 8,14

☞ **3-(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-4-oxo-4-phényl-butanoate d'éthyle (131)**



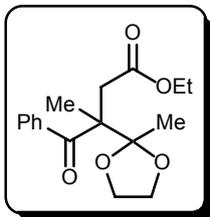
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,13 (t, 3H, *J*=7,1); 1,30 (s, 3H); 2,72 (dd, 1H, *J*=17,2; *J*=3,6); 3,16 (dd, 1H, *J*=17,2; *J*=10,8); 3,85-3,96 (m, 4H); 4,02 (dq, 2H, *J*=7,1; *J*=1,2); 4,27 (dd, 1H, *J*=10,8, *J*=3,6); 7,42-7,56 (m, 3H); 7,99-8,20 (m, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; 22,1; **CH₂** : 33,6; 60,7; 64,7; 64,8; **CH** : 49,6; 128,3; 128,4; 132,7; **C** : 109,6; 138,6; 172,3; 200,5

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₆ H ₂₀ O ₅	C : 65,74	H : 6,90
	trouvée	C : 65,56	H : 7,05

VI-4- Synthèse du composé 127

☞ **3-méthyl-3-(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-4-oxo-4-phényl-butanoate d'éthyle (127)**

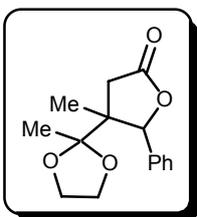


A une solution de 154 mg du composé **126** dilués dans 20 ml de THF, placée sous azote à -78°C est ajouté au goutte à goutte 0,42 ml de LDA (1,2 équivalent; 0,84 mmoles; 2M dans heptane/THF/éthylbenzène). L'agitation est maintenue pendant une heure à -78°C puis l'iodoacétate d'éthyle est ajouté (1,1 équivalent; 0,09 ml). Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et l'agitation est poursuivie pendant une nuit avant l'ajout de 10 ml d'une solution saturée en NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 20 ml). Les phases organiques sont rassemblées et lavées à la saumure avant d'être séchées sur sulfate de magnésium. Après élimination des solvants sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 20/80) pour donner un mélange comportant les deux composés **126** et **127**.

VI-5- Etape de cyclisation, synthèse des composés 128, 132a et 132b**VI-5-a- Mode opératoire pour la synthèse des produits 128, 132a et 132b**

A 2 mmoles de composés **127** ou **131** diluées dans 200 ml d'éthanol, sont ajoutés 4 mmoles de borohydrure de sodium (2 équivalents). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant quatre jours. L'excès de borohydrure de sodium est ensuite neutralisé par ajout d'une solution saturée en NH_4Cl puis l'éthanol est éliminé sous pression réduite. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 70 ml). Les phases organiques sont regroupées, lavées à la saumure et séchées sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant sous pression réduite, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 20/80).

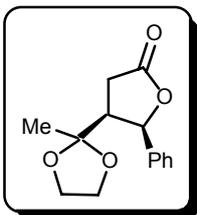
Le composé **132b** est obtenu après un second traitement au NaBH_4 pendant 8 jours supplémentaires.

VI-5-b- Caractérisation des produits 128, 132a et 132b**☞ 4-méthyl-4-(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-5-phényl-dihydrofuran-2-one (128)**

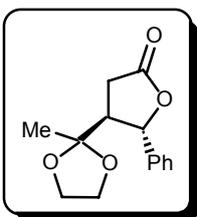
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : 0,82 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 2,36 (d, 1H, $J=17,7$); 2,88 (d, 1H, $J=17,7$); 4,02-4,17 (m, 4H); 5,66 (s, 1H); 7,20-7,40 (m, 5H)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) : CH_3 : 19,0; 19,4; CH_2 : 37,9; 64,4; 64,7; CH : 84,2; 126,1; 127,7; C : 50,4; 111,6; 136,7; 175,7

Analyse	calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$	C : 68,68	H : 6,92
	trouvée	C : 68,54	H : 7,17

☞ (4*S,5*R**)-4-(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-5-phényl-dihydrofuran-2-one (132a)****Rendement :** 20%**RMN ¹H** (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,83 (s, 3H); 2,63 (dd, 1H, *J*=17,3; *J*=8,6); 2,80 (dd, 1H, *J*=17,3; *J*=8,3); 3,09-3,21 (m, 1H); 3,55-3,74 (m, 3H); 5,60 (d, 1H, *J*=7,3); 7,20-7,32 (m, 5H)**RMN ¹³C** (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 22,8; **CH₂** : 31,9; 63,8; 64,6; **CH** : 48,7; 82,6; 127,4; 127,9; 128,1; **C** : 108,7; 136,6; 176,5**Point de fusion :** 109-110°C

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₄ H ₁₆ O ₄	C : 67,73	H : 6,50
	trouvée	C : 67,90	H : 6,54

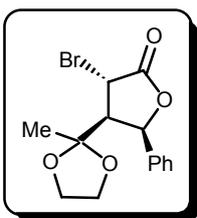
☞ (4*S,5*S**)-4-(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-5-phényl-dihydrofuran-2-one (132b)****Rendement :** 6%**RMN ¹H** (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,25 (s, 3H); 2,62-2,78 (m, 4H); 3,96-4,10 (m, 3H); 5,48 (d, 1H, *J*=3,91); 7,25-7,38 (m, 5H)**RMN ¹³C** (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 22,0; **CH₂** : 30,1; 64,8; 65,2; **CH** : 51,0; 81,6; 125,5; 128,3; 128,7; **C** : 109,3; 140,1; 176,3

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₄ H ₁₆ O ₄	C : 67,73	H : 6,50
	trouvée	C : 67,60	H : 6,57

VI-6- Synthèse et caractérisation du composé 133

A 200 mg de composé **132** dans 20 ml de THF, placés sous azote à -78°C sont ajoutés au goutte à goutte 0,90 ml de LHMDS (1,1 équivalent; 1M dans le THF). L'agitation est maintenue pendant une heure avant l'addition de 289 mg de dibromotetrachloroéthane (1,1 équivalent; 0,90 mmoles) dissous dans 5 ml de THF. L'agitation est maintenue une heure supplémentaire avant l'ajout de 10 ml d'une solution saturée en NH_4Cl . La phase aqueuse est ensuite extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 20 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure puis séchées sur sulfate de magnésium. Après élimination des solvants sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 20/80).

☞ **(3*S**,4*S**,5*R**)-3-bromo-4-(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-5-phényl-dihydrofuran-2-one (133)**



Rendement : 93%

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : 0,72 (s, 3H); 3,14 (dd, 1H, $J=6,2$; $J=2,8$); 3,54-3,80 (m, 4H); 4,70 (d, 1H, $J=2,8$); 5,95 (d, 1H, $J=6,2$); 7,25-7,34 (m, 5H)

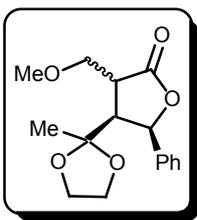
RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) : **CH_3** : 22,8; **CH_2** : 63,9; 64,8; **CH** : 40,9; 58,4; 81,0; 127,0; 128,2; 128,5; **C** : 108,7; 135,0; 172,3

<u>Analyse</u>	calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$	C : 51,40	H : 4,62
	trouvée	C : 51,18	H : 4,53

VI-7- Synthèse et caractérisation du composé 134

A une solution de 380 mg de **132** (1,53 mmoles) dans 30 ml de THF, placée sous azote et à -78°C, est ajoutée au goutte à goutte une solution de 1,69 ml de LHMDs (1,69 mmoles; 1,1 équivalent; 1M dans le THF). Après agitation pendant une heure à -78°C, 1,5 équivalent d'iodométhylméthyléther sont ajoutés (2,30 mmoles; 0,19 ml). La solution est maintenue à -78 °C pendant une heure avant l'ajout de 10 ml d'une solution saturée en NH₄Cl. Après retour à température ambiante, la solution est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 20 ml). Les phases organiques sont regroupées, lavées à la saumure et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 30/70).

☞ **(3R*,4S*,5R*)-3-méthoxyméthyl-4-(2-méthyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-5-phényl-dihydrofuran-2-one (134)**



Rendement : 84%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,77 (s, 3H); 2,96 (dt, 1H, *J*=8,6, *J*=3,2); 3,26 (t, 1H, *J*=8,3); 3,35 (s, 3H); 3,48-3,52 (m, 1H); 3,58-3,78 (m, 4H); 3,88 (dd, 1H, *J*=9,2; *J*=3,1); 5,63 (d, 1H, *J*=8,1); 7,20-7,30 (m, 5H)

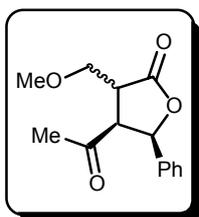
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 22,0; 59,2; **CH₂** : 63,9; 64,3; 70,1; **CH** : 43,3; 49,4; 81,1; 127,6; 127,8; 128,1; **C** : 109,1; 130,9; 177,3

Point de fusion : 78-79°C

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₆ H ₂₀ O ₅	C : 65,74	H : 6,90
	trouvée	C : 65,55	H : 7,01

VI-8- Synthèse et caractérisation du composé 135

A une solution de 150 mg de **134** (0,51 mmole) dans 10 ml de toluène est ajoutée une quantité catalytique d'APTS. Le milieu réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 20/80).

☞ 4-acétyl-3-méthoxyméthyl-5-phényl-dihydrofuran-2-one (135)

Rendement : 71%

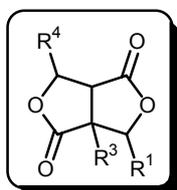
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,68 (s, 3H); 3,31 (s, 3H); 3,38-3,42 (m, 1H); 3,53 (dd, 1H, *J*=9,5; *J*=3,4); 3,79 (dd, 1H, *J*=9,5; *J*=3,9); 3,93-3,98 (m, 1H); 5,78 (d, 1H, *J*=8,8); 7,15-7,30 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 30,6; 59,2; **CH₂** : 70,1; **CH** : 42,7; 55,6; 79,9; 126,4; 128,8; 129,2; **C** : 135,5; 176,2; 204,3

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₄ H ₁₆ O ₄	C : 67,73	H : 6,50
	trouvée	C : 68,04	H : 6,34

VII- Synthèse des bislactones**VII-1- Synthèse des produits 137 à 146****VII-1-a- Mode opératoire pour la synthèse des produits 137 à 146**

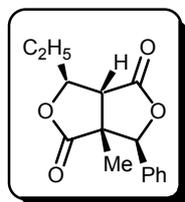
A une solution de 1 mmole de lactone **53-55** (diastéréoisomère *trans*) diluée dans 30 ml de THF et placée à -78°C sous argon, est ajouté 1,1 équivalent de base. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant une heure avant l'ajout de l'aldéhyde (1 équivalent). Après agitation pendant une heure à -78°C , le milieu réactionnel est acidifié par ajout d'un mélange d'acide chlorhydrique dans le méthanol. Après retour à température ambiante, 20 ml d'eau sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 30 ml). Les phases organiques sont regroupées, lavées à la saumure et séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 20/80). Les produits **137-146** sont ensuite recristallisés dans un mélange hexane/toluène.

VII-1-b- Tableau des rendements

n°	Aldéhyde	R ¹	R ³	R ⁴	base	Rdt%	Rapport a/b
137	Propanal	-Ph	-Me	-C ₂ H ₅	LHMDS*	80%	83/17
138	Heptanal	-Ph	-Me	-C ₆ H ₁₃	LHMDS*	78%	85/15
139	Nonanal	-Ph	-Me	-C ₈ H ₁₇	LHMDS*	70%	73/27
140	<i>p</i> -anisaldéhyde	-Ph	-Me	<i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄ -	KHMDS*	83%	1dia
141	Propanal	-Ph	-CH ₂ Ph	-C ₂ H ₅	LHMDS*	73%	1dia
142	Heptanal	-Ph	-CH ₂ Ph	-C ₆ H ₁₃	LHMDS*	78%	1dia
143	Nonanal	-Ph	-CH ₂ Ph	-C ₈ H ₁₇	LHMDS*	65%	1dia
144	<i>p</i> -anisaldéhyde	-Ph	-CH ₂ Ph	<i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄ -	LHMDS*	42%	1dia
145	3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde	-Me	-CH ₂ Ph	3,4,5-triméthoxyphényle	LHMDS**	75%	1dia
146	Nonanal	-Me	-CH ₂ Ph	-C ₈ H ₁₇	LHMDS**	80%	1dia

*Métallation réalisée sur le diastéréoisomère *trans*

**Métallation réalisée sur le mélange de diastéréoisomères

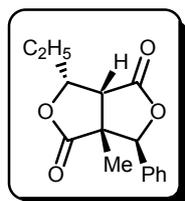
VII-1-c- caractérisation des produits 137 à 146**♥ (3*S*^{*},3*aR*^{*},6*aR*^{*},6*S*^{*})-6-éthyl-3*a*-méthyl-3-phényl-tetrahydrofuro[3,4-*c*]furan-1,4-dione (137a)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,01 (s, 3H); 1,10 (t, 3H *J*=7,3); 1,71-1,92 (m, 2H); 2,99 (d, 1H, *J*=2,4); 4,69-4,75 (m, 1H); 5,71 (s, 1H); 7,20-7,23 (m, 2H); 7,38-7,42 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 9,7; 19,6; **CH₂** : 29,4; **CH** : 51,5; 82,3; 85,2; 126,0; 128,9; 129,3; **C** : 51,7; 134,8; 175,3; 178,2

Point de fusion : 98-99°C

Analyse	calculée pour C ₁₅ H ₁₆ O ₄	C : 69,22	H : 6,20
	trouvée	C : 69,46	H : 6,08

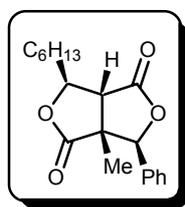
♥ (3*S*^{*},3*aR*^{*},6*aR*^{*},6*R*^{*})-6-éthyl-3*a*-méthyl-3-phényl-tetrahydrofuro[3,4-*c*]furan-1,4-dione (137b)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,99 (s, 3H); 1,15 (t, 3H, *J*=7,3); 1,76-2,15 (m, 2H); 3,14 (d, 1H, *J*=6,6); 4,55-4,62 (m, 1H); 5,70 (s, 1H); 7,18-7,22 (m, 2H); 7,38-7,41 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 10,6; 17,3; **CH₂** : 24,1; **CH** : 48,6; 80,6; 84,3; 126,0; 129,0; 129,3; **C** : 53,7; 135,1; 172,5; 178,2

Analyse	calculée pour C ₁₅ H ₁₆ O ₄	C : 69,22	H : 6,20
	trouvée	C : 69,16	H : 6,13

♥ **(3*S*^{*},3*aR*^{*},6*aR*^{*},6*S*^{*})-6-hexyl-3*a*-méthyl-3-phényl-tetrahydrofuro[3,4-*c*]furan-1,4-dione (138a)**



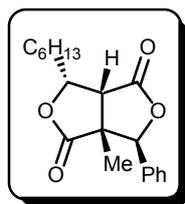
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,88 (t, 3H, *J*=6,6); 1,01 (s, 3H); 1,24-1,90 (m, 10H); 2,98 (d, 1H, *J*=2,4); 4,76-4,82 (m, 1H); 5,71 (s, 1H); 7,20-7,24 (m, 2H); 7,39-7,43 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; 19,7; **CH₂** : 22,5; 25,3; 28,7; 31,5; 36,3; **CH** : 51,7; 81,1; 85,2; 126,0; 128,9; 129,3; **C** : 51,7; 134,8; 175,3; 178,2

Point de fusion : 78-79°C

Analyse	calculée pour C ₁₉ H ₂₄ O ₄	C : 72,13	H : 7,65
	trouvée	C : 72,15	H : 7,86

♥ **(3*S*^{*},3*aR*^{*},6*aR*^{*},6*R*^{*})-6-hexyl-3*a*-méthyl-3-phényl-tetrahydrofuro[3,4-*c*]furan-1,4-dione (138b)**

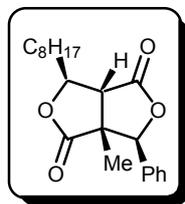


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,90 (t, 3H, *J*=6,5); 1,00 (s, 3H); 1,22-2,12 (m, 10H); 3,15 (d, 1H, *J*=6,6); 4,64-4,70 (m, 1H); 5,71 (s, 1H); 7,20-7,23 (m, 2H); 7,34-7,44 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; 17,3; **CH₂** : 22,5; 26,1; 28,9; 30,7; 31,6; **CH** : 48,8; 79,3; 84,3; 126,0; 129,0; 129,3; **C** : 53,5; 135,2; 172,5; 178,2

Analyse	calculée pour C ₁₉ H ₂₄ O ₄	C : 72,13	H : 7,65
	trouvée	C : 72,27	H : 7,59

♥ **(3*S*^{*},3*aR*^{*},6*aR*^{*},6*S*^{*})-3a-méthyl-6-octyl-3-phényl-tetrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-dione (139a)**



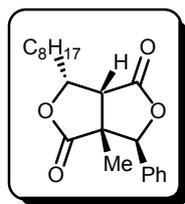
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,89 (t, 3H, *J*=6,6); 1,03 (s, 3H); 1,16-1,92 (m, 14H); 2,99 (d, 1H, *J*=2,4); 4,78-4,83 (m, 1H); 5,73 (s, 1H); 7,22-7,27 (m, 2H); 7,41-7,46 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; 19,7; **CH₂** : 22,6; 25,3; 29,0; 29,1; 29,3; 31,8; 36,3; **CH** : 51,7; 81,2; 85,2; 126,0; 128,9; 129,3; **C** : 51,7; 134,8; 175,3; 178,2

Point de fusion : 80-81°C

Analyse	calculée pour C ₂₁ H ₂₈ O ₄	C : 72,23	H : 8,19
	trouvée	C : 71,97	H : 8,33

♥ **(3*S*^{*},3*aR*^{*},6*aR*^{*},6*R*^{*})-3a-méthyl-6-octyl-3-phényl-tetrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-dione (139b)**



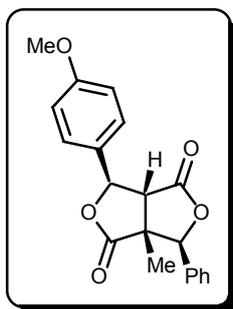
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,86 (t, 3H, *J*=6,6); 0,97 (s, 3H); 1,20-1,60 (m, 12H); 1,84-1,93 (m, 1H); 1,98-2,08 (m, 1H); 3,13 (d, 1H, *J*=6,6); 4,61-4,68 (m, 1H); 5,69 (s, 1H); 7,17-7,20 (m, 2H); 7,38-7,41 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; 17,3; **CH₂** : 22,6; 26,2; 29,2; 29,3; 29,4; 30,7; 31,8; **CH** : 48,8; 79,3; 84,3; 126,0; 129,0; 129,3; **C** : 53,5; 135,1; 172,5; 178,2

Point de fusion : 98-99°C

Analyse	calculée pour C ₂₁ H ₂₈ O ₄	C : 72,23	H : 8,19
	trouvée	C : 72,16	H : 7,89

♥ **(3S*,3aR*,6aR*,6R*)-6-(4-méthoxyphényl)-3a-méthyl-3-phényl-tetrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-dione (140)**



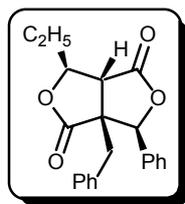
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,84 (s, 3H); 3,33 (d, 1H, *J*=2,0); 3,80 (s, 3H); 5,78 (s, 1H); 5,94 (s, 1H); 6,93 (d, 2H, *J*=8,8); 7,21-7,24 (m, 2H); 7,31 (d, 2H, *J*=8,8); 7,39-7,45 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 18,8; 55,3; **CH** : 53,8; 80,3; 85,4; 114,4; 125,7; 126,0; 128,9; 129,3; **C** : 121,4; 129,7; 134,7; 159,8; 175,0; 178,4

Point de fusion : 142-143°C

Analyse	calculée pour C ₂₀ H ₁₈ O ₅	C : 70,99	H : 5,36
	trouvée	C : 70,91	H : 5,57

♥ **(3S*,3aR*,6aR*,6S*)-3a-benzyl-6-éthyl-3-phényl-tetrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-dione (141)**



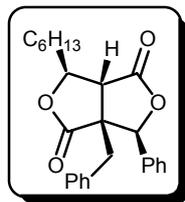
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,69 (t, 3H, *J*=7,1); 0,76-0,92 (m, 2H); 2,08 (d, 1H, *J*=13,8); 2,83 (d, 1H, *J*=13,8); 3,09 (d, 1H, *J*=4,9); 4,48 (q, 1H, *J*=6,0); 5,81 (s, 1H); 7,01-7,07 (m, 2H); 7,24-7,27 (m, 3H), 7,40-7,47 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 8,6; **CH₂** : 27,8; 37,7; **CH** : 49,5; 81,4; 85,1; 126,0; 127,8; 128,9; 129,0; 129,2; 129,9; **C** : 58,5; 134,1; 135,2; 174,7; 177,3

Point de fusion : 160-162°C

Analyse	calculée pour C ₂₁ H ₂₀ O ₄	C : 74,98	H : 5,99
	trouvée	C : 75,19	H : 5,90

♥ **(3S*,3aR*,6aR*,6S*)-3a-benzyl-6-hexyl-3-phényl-tetrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-dione (142)**



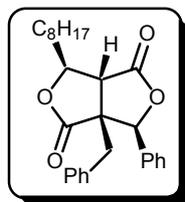
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,66-0,77 (m, 2H); 0,85 (t, 3H, *J*=7,1); 1,10-1,34 (m, 8H); 2,06 (d, 1H, *J*=13,7); 2,80 (d, 1H, *J*=13,7); 3,08 (d, 1H, *J*=4,6); 4,54 (q, 1H, *J*=6,6); 5,80 (s, 1H); 7,01-7,06 (m, 3H); 7,23-7,33 (m, 3H); 7,38-7,45 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; **CH₂** : 22,4; 24,2; 28,5; 31,3; 34,8; 37,9; **CH** : 49,7; 80,6; 85,2; 126,0; 127,8; 128,9; 129,0; 129,2; 129,9; **C** : 58,4; 134,3; 135,3; 174,9; 177,6

Point de fusion : 119-121°C

Analyse	calculée pour C ₂₅ H ₂₈ O ₄	C : 76,50	H : 7,19
	trouvée	C : 76,26	H : 7,43

♥ **(3S*,3aR*,6aR*,6S*)-3a-benzyl-6-octyl-3-phényl-tetrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-dione (143)**



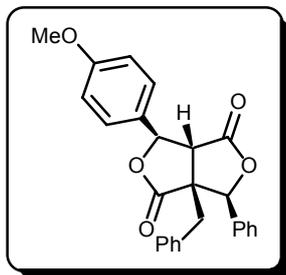
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,66-0,79 (m, 2H); 0,88 (t, 3H, *J*=13,7); 1,20-1,36 (m, 12H); 2,08 (d, 1H, *J*=13,7); 2,82 (d, 1H, *J*=13,7); 3,11 (d, 1H, *J*=4,6); 4,55 (q, 1H, *J*=6,6); 5,81 (s, 1H); 7,01-7,06 (m, 2H); 7,22-7,26 (m, 3H); 7,39-7,45 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; **CH₂** : 22,6; 24,2; 28,9; 29,1; 29,2; 31,8; 34,8; 37,9; **CH** : 49,7; 80,5; 85,2; 126,1; 127,8; 128,8; 129,0; 129,2; 129,9; **C** : 58,4; 134,3; 135,3; 174,9; 177,5

Point de fusion : 85-87°C

Analyse	calculée pour C ₂₇ H ₃₂ O ₄	C : 77,11	H : 7,67
	trouvée	C : 77,36	H : 7,79

♥ **(3*S*^{*},3*aR*^{*},6*aR*^{*},6*R*^{*})-3*a*-benzyl-6-(4-méthoxyphényl)-3-phényl-tetrahydrofuro[3,4-*c*]furan-1,4-dione (144)**



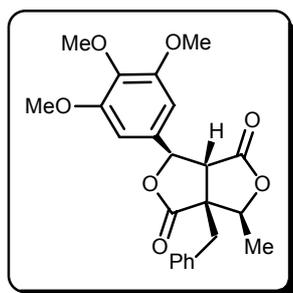
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 2,18 (d, 1H, *J*=13,8); 2,82 (d, 1H, *J*=13,8); 3,45 (d, 1H, *J*=6,3); 3,75 (s, 3H); 5,53 (d, 1H, *J*=6,3); 5,91 (s, 1H); 6,48 (d, 2H, *J*=8,8); 6,64 (d, 2H, *J*=8,8); 6,99-7,01 (m, 2H); 7,17-7,26 (m, 3H); 7,42-7,49 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 55,3; **CH₂** : 36,9; **CH** : 53,8; 79,7; 84,2; 114,2; 126,0; 126,6; 127,6; 128,8; 129,1; 129,2; 130,1; **C** : 59,0; 129,5; 133,6; 134,8; 159,9; 173,7; 176,3

Point de fusion : 200-202°C

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₂₆ H ₂₂ O ₅	C : 75,35	H : 5,35
	trouvée	C : 75,09	H : 5,33

♥ **(3*S*^{*},3*aR*^{*},6*aR*^{*},6*R*^{*})-3*a*-benzyl-6-(3,4,5-triméthoxyphényl)-3-méthyl-tetrahydrofuro[3,4-*c*]furan-1,4-dione (145)**



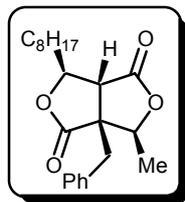
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,60 (d, 3H, *J*=6,6); 2,74 (d, 1H, *J*=13,3); 3,37 (d, 1H, *J*=13,3); 3,37 (d, 1H, *J*=6,2); 3,66 (s, 2 x 3H); 3,77 (s, 3H); 4,95 (q, 1H, *J*=6,6); 5,42 (d, 1H, *J*=6,2); 5,98 (s, 2H); 7,05-7,08 (m, 2H); 7,16-7,18 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 15,7; 54,1; 56,1 (2 CH₃); **CH₂** : 60,7; **CH** : 34,3; 79,3; 80,2; 101,4; 127,8; 128,9; 130,2; **C** : 57,9; 130,2; 132,9; 134,3; 153,4; 173,5; 175,8

Point de fusion : 208-209°C

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₂₃ H ₂₄ O ₇	C : 66,98	H : 5,87
	trouvée	C : 67,15	H : 5,72

♥ **(3S*,3aR*,6aR*,6S*)-3a-benzyl-6-octyl-3-méthyl-tetrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-dione (146)**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,68-0,79 (m, 2H); 0,86 (t, 3H, *J*=7,1); 0,96-1,37 (m, 12H); 1,56 (d, 3H, *J*=6,6); 2,75 (d, 1H, *J*=13,3); 2,96 (d, 1H, *J*=4,6); 3,35 (d, 1H, *J*=13,3); 4,42 (q, 1H, *J*=6,6); 4,85 (q, 1H, *J*=6,6); 7,11-7,19 (m, 2H); 7,23-7,38 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; 16,4; **CH₂** : 22,6; 24,1; 28,8; 29,0; 29,1; 31,8; 34,7; 34,9; **CH** : 50,0; 80,3; 80,9; 128,0; 129,2; 130,1; **C** : 57,5; 135,0; 174,6; 177,2

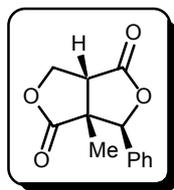
Point de fusion : 85-86°C

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₂₂ H ₃₀ O ₄	C : 73,71	H : 8,44
	trouvée	C : 73,58	H : 8,59

VII-2- Cas particulier de la bislactone comportant un groupement R⁴=H

A une solution de 0,5 mmole de 4-hydroxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-phényl-tetrahydrofuran-3-oate d'éthyle (**148**) de stéréochimie *trans* diluée dans 20 ml de toluène est ajoutée une quantité catalytique d'acide *paratoluène* sulfonique. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le solvant est éliminé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole: 20/80).

↻ **(3S*,3aR*,6aR*)-3a-méthyl-3-phényltetrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-dione (149)**



Rendement : 88%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,00 (s, 3H); 3,20 (d, 1H, *J*=6,7); 4,51 (dd, 1H, *J*=6,7, *J*=9,5); 4,77 (d, 1H, *J*=9,5); 5,75 (s, 1H); 7,19-7,22 (m, 2H); 7,41-7,43 (m, 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 17,4; CH₂ : 67,7; CH : 46,3; 85,3; 126,0; 129,1; 129,5; C : 51,3; 134,9; 175,1; 178,9

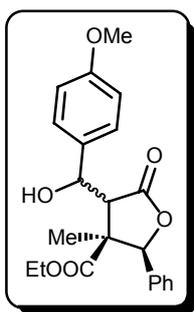
Point de fusion : 137-138°C

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₃ H ₁₂ O ₄	C : 67,23	H : 5,21
	trouvée	C : 66,98	H : 5,38

VII-3- Addition de l'aldéhyde sur la lactone 53b de stéréochimie cis

A une solution de 0,7 mmole de lactone **53b** (diastéréoisomère *cis*) diluée dans 30 ml de THF et placée à -78°C sous argon, est ajouté 1,1 équivalent de LHMDs. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant une heure avant l'ajout de l'aldéhyde (1 équivalent). Après agitation pendant une heure à -78°C, le milieu réactionnel est acidifié par ajout d'un mélange d'acide chlorhydrique dans le méthanol. Après retour à température ambiante, 20 ml d'eau sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 30 ml). Les phases organiques sont regroupées, lavées à la saumure et séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 20/80). L'alcool obtenu **136** est ensuite recristallisé dans un mélange hexane/toluène.

☞ **4-[hydroxyl-(4-méthoxyphényl)-méthyl]3-méthyl-5-oxo-2-phényltetrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (136)**



Rendement : 68%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,71 (t, 3H, *J*=7,1); 1,64 (s, 3H); 3,37 (q, 2H, *J*=7,1); 3,68 (d, 1H, *J*=6,6); 3,75 (s, 3H); 3,97 (d, 1H, *J*=2,0); 4,93-4,98 (m, 1H); 5,30 (s, 1H); 6,81 (d, 2H, *J*=8,6); 7,12-7,17 (m, 2H); 7,23-7,39 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,2; 19,0; 55,3; **CH₂** : 61,3; **CH** : 51,3; 71,3; 87,6; 113,6; 125,5; 128,4; 128,5; 128,9; **C** : 54,6; 131,7; 135,2; 159,6; 170,2; 177,1

Point de fusion : 175-176°C

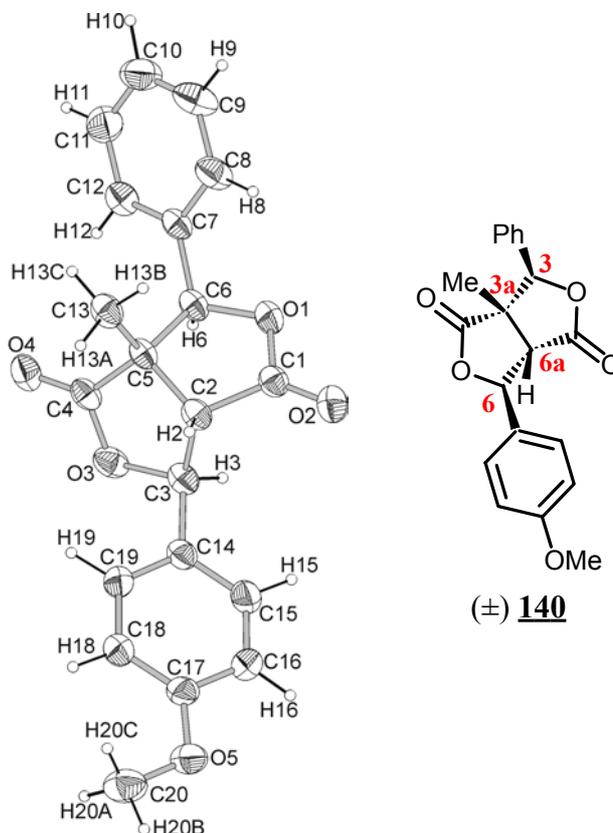
<u>Analyse</u>	calculée pour C ₂₂ H ₂₄ O ₆	C : 68,74	H : 6,29
	trouvée	C : 68,71	H : 6,18

Références bibliographiques

- 1- S. N. Huckin, L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 1082
- 2- D. W. Bjorkquist, R. D. Bush, F. S. Ezra, T. Keough, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3192
- 3- L. A. Paquette, C. F. Sturino, X. Wang, J. C. Prodger, D. Koh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 5620
- 4- A. R. A. S. Desmukh, V. K. Gumaste, B. M. Bhawal, *Synth. Commun.*, **1995**, *25*, 3939
- 5- K. Ditrich, R. W. Hoffmann, *Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, 15
- 6- L. Gottlieb, D. Kellner, H. J. E. Loewenthal, *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 29
- 7- C. N. Eid, J. P. Konopelski, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 975

Données cristallographiques du composé **140**

_audit_creation_method SHELXL-97



_chemical_melting_point : 142-143°C

_chemical_name_systematic : 6-(4-méthoxyphényl)-3a-méthyl-3-phényl-tetrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-dione (140)

_chemical_formula_sum : 'C₂₀ H₁₈ O₅'

_chemical_formula_weight 338.34

loop_

_atom_type_symbol

_atom_type_description

_atom_type_scatter_dispersion_real

_atom_type_scatter_dispersion_imag

_atom_type_scatter_source

'C' 'C' 0.0033 0.0016

'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

'H' 'H' 0.0000 0.0000

'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

'O' 'O' 0.0106 0.0060

'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

_symmetry_cell_setting monoclinic

_symmetry_space_group_name_H-M P 2(1)/c

```

loop_
_symmetry_equiv_pos_as_xyz
'x, y, z'
'-x, y+1/2, -z+1/2'
'-x, -y, -z'
'x, -y-1/2, z-1/2'

_cell_length_a          10.225(2)
_cell_length_b          6.3779(13)
_cell_length_c          26.233(5)
_cell_angle_alpha       90.00
_cell_angle_beta        90.948(4)
_cell_angle_gamma       90.00
_cell_volume            1710.5(6)
_cell_formula_units_Z   4
_cell_measurement_temperature 293(2)
_cell_measurement_reflns_used ?
_cell_measurement_theta_min ?
_cell_measurement_theta_max ?

_exptl_crystal_description ?
_exptl_crystal_colour ?
_exptl_crystal_size_max ?
_exptl_crystal_size_mid ?
_exptl_crystal_size_min ?
_exptl_crystal_density_meas ?
_exptl_crystal_density_diffn 1.314
_exptl_crystal_density_method 'not measured'
_exptl_crystal_F_000 712
_exptl_absorpt_coefficient_mu 0.094
_exptl_absorpt_correction_type ?
_exptl_absorpt_correction_T_min ?
_exptl_absorpt_correction_T_max ?
_exptl_absorpt_process_details ?

_exptl_special_details
;
?
;

_diffn_ambient_temperature 293(2)
_diffn_radiation_wavelength 0.71073
_diffn_radiation_type MoK\alpha
_diffn_radiation_source 'fine-focus sealed tube'
_diffn_radiation_monochromator graphite
_diffn_measurement_device_type ?
_diffn_measurement_method ?
_diffn_detector_area_resol_mean ?
_diffn_standards_number ?
_diffn_standards_interval_count ?

```

```

_diffn_standards_interval_time ?
_diffn_standards_decay_% ?
_diffn_reflns_number 11729
_diffn_reflns_av_R_equivalents 0.0272
_diffn_reflns_av_sigma/netI 0.0330
_diffn_reflns_limit_h_min -13
_diffn_reflns_limit_h_max 13
_diffn_reflns_limit_k_min -8
_diffn_reflns_limit_k_max 8
_diffn_reflns_limit_l_min -35
_diffn_reflns_limit_l_max 34
_diffn_reflns_theta_min 2.51
_diffn_reflns_theta_max 28.83
_reflns_number_total 3843
_reflns_number_gt 2457
_reflns_threshold_expression >2sigma(I)

_computing_data_collection ?
_computing_cell_refinement ?
_computing_data_reduction ?
_computing_structure_solution 'SHELXS-97 (Sheldrick, 1990)'
_computing_structure_refinement 'SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)'
_computing_molecular_graphics ?
_computing_publication_material ?

```

```
_refine_special_details
```

```
;
```

Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F, with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F, and R-factors based on ALL data will be even larger.

```

_refine_ls_structure_factor_coef Fsqd
_refine_ls_matrix_type full
_refine_ls_weighting_scheme calc
_refine_ls_weighting_details
'calc w=1/[s^2*(Fo^2)+(0.0624P)^2+0.0581P] where P=(Fo^2+2Fc^2)/3'
_atom_sites_solution_primary direct
_atom_sites_solution_secondary difmap
_atom_sites_solution_hydrogens difmap
_refine_ls_hydrogen_treatment mixed
_refine_ls_extinction_method none
_refine_ls_extinction_coef ?
_refine_ls_number_reflns 3843
_refine_ls_number_parameters 298
_refine_ls_number_restraints 0
_refine_ls_R_factor_all 0.0756

```


C14 C 0.30816(15) 0.6301(2) -0.08592(6) 0.0520(4) Uani 1 1 d . . .
C15 C 0.42247(17) 0.6655(3) -0.11143(6) 0.0649(5) Uani 1 1 d . . .
H15 H 0.4776(17) 0.782(3) -0.1020(6) 0.065(5) Uiso 1 1 d . . .
C16 C 0.46073(19) 0.5362(3) -0.15041(7) 0.0700(5) Uani 1 1 d . . .
H16 H 0.5377(19) 0.561(3) -0.1692(7) 0.086(6) Uiso 1 1 d . . .
C17 C 0.38389(16) 0.3681(3) -0.16471(6) 0.0573(4) Uani 1 1 d . . .
C18 C 0.26913(17) 0.3317(3) -0.14016(7) 0.0649(5) Uani 1 1 d . . .
H18 H 0.2128(18) 0.217(3) -0.1492(7) 0.074(5) Uiso 1 1 d . . .
C19 C 0.23218(17) 0.4605(3) -0.10069(7) 0.0644(5) Uani 1 1 d . . .
H19 H 0.1487(18) 0.431(3) -0.0830(7) 0.081(6) Uiso 1 1 d . . .
O5 O 0.43015(12) 0.2477(2) -0.20388(4) 0.0731(4) Uani 1 1 d . . .
C20 C 0.3571(3) 0.0644(4) -0.21763(10) 0.0866(7) Uani 1 1 d . . .
H20A H 0.270(2) 0.109(4) -0.2321(8) 0.101(8) Uiso 1 1 d . . .
H20B H 0.413(2) -0.007(4) -0.2413(9) 0.104(7) Uiso 1 1 d . . .
H20C H 0.342(2) -0.024(4) -0.1873(10) 0.109(8) Uiso 1 1 d . . .

loop_

_atom_site_aniso_label
_atom_site_aniso_U_11
_atom_site_aniso_U_22
_atom_site_aniso_U_33
_atom_site_aniso_U_23
_atom_site_aniso_U_13
_atom_site_aniso_U_12
O1 0.0558(7) 0.0591(7) 0.0658(7) -0.0121(5) -0.0039(5) -0.0152(5)
C1 0.0530(10) 0.0488(8) 0.0523(9) 0.0035(7) -0.0074(7) -0.0020(7)
O2 0.0523(7) 0.0685(8) 0.0753(8) 0.0046(6) -0.0064(6) -0.0033(5)
C2 0.0529(9) 0.0400(8) 0.0530(9) -0.0016(7) -0.0089(7) 0.0006(7)
C3 0.0579(10) 0.0494(9) 0.0526(9) 0.0013(7) -0.0106(7) -0.0023(7)
O3 0.0621(7) 0.0673(7) 0.0527(7) -0.0054(5) -0.0148(5) 0.0147(5)
C4 0.0562(10) 0.0394(8) 0.0580(10) -0.0087(6) -0.0124(7) 0.0002(6)
O4 0.0510(7) 0.0663(8) 0.0790(8) -0.0112(6) -0.0131(6) -0.0005(5)
C5 0.0492(8) 0.0379(7) 0.0516(8) -0.0028(6) -0.0109(6) -0.0035(6)
C6 0.0552(9) 0.0397(8) 0.0534(9) -0.0014(7) -0.0119(7) -0.0053(6)
C7 0.0588(9) 0.0413(8) 0.0525(9) -0.0051(6) -0.0112(7) -0.0056(7)
C8 0.0719(12) 0.0786(13) 0.0593(11) -0.0105(9) -0.0173(9) 0.0100(10)
C9 0.1124(18) 0.0966(16) 0.0570(12) -0.0096(11) -0.0222(12) 0.0087(13)
C10 0.1091(18) 0.0923(16) 0.0609(13) -0.0154(11) 0.0092(13) -0.0102(13)
C11 0.0721(13) 0.0827(14) 0.0848(15) -0.0158(11) 0.0081(11) 0.0000(10)
C12 0.0619(11) 0.0631(10) 0.0633(11) -0.0026(8) -0.0092(9) 0.0003(8)
C13 0.0691(12) 0.0437(9) 0.0633(11) 0.0013(8) -0.0089(10) -0.0093(8)
C14 0.0545(9) 0.0544(9) 0.0467(8) 0.0013(7) -0.0080(7) -0.0031(7)
C15 0.0649(11) 0.0715(11) 0.0581(10) 0.0010(9) -0.0038(8) -0.0204(9)
C16 0.0611(11) 0.0929(14) 0.0562(10) 0.0007(10) 0.0079(9) -0.0161(10)
C17 0.0550(9) 0.0731(11) 0.0436(8) 0.0007(8) -0.0040(7) 0.0039(8)
C18 0.0600(11) 0.0699(11) 0.0649(11) -0.0155(9) 0.0026(8) -0.0123(9)
C19 0.0552(10) 0.0743(12) 0.0640(10) -0.0163(9) 0.0081(8) -0.0127(8)
O5 0.0726(8) 0.0919(10) 0.0551(7) -0.0112(6) 0.0056(6) 0.0039(6)
C20 0.108(2) 0.0789(15) 0.0731(15) -0.0170(12) 0.0146(14) 0.0053(13)
_geom_special_details

;

All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

loop_

```
_geom_bond_atom_site_label_1
_geom_bond_atom_site_label_2
_geom_bond_distance
_geom_bond_site_symmetry_2
_geom_bond_publ_flag
O1 C1 1.3534(18) . ?
O1 C6 1.4480(18) . ?
C1 O2 1.1962(18) . ?
C1 C2 1.503(2) . ?
C2 C5 1.513(2) . ?
C2 C3 1.558(2) . ?
C3 O3 1.4538(19) . ?
C3 C14 1.498(2) . ?
O3 C4 1.3409(19) . ?
C4 O4 1.1978(19) . ?
C4 C5 1.516(2) . ?
C5 C13 1.521(2) . ?
C5 C6 1.5695(19) . ?
C6 C7 1.495(2) . ?
C7 C12 1.382(2) . ?
C7 C8 1.386(2) . ?
C8 C9 1.378(3) . ?
C9 C10 1.369(3) . ?
C10 C11 1.374(3) . ?
C11 C12 1.380(3) . ?
C14 C15 1.375(2) . ?
C14 C19 1.384(2) . ?
C15 C16 1.375(3) . ?
C16 C17 1.378(2) . ?
C17 C18 1.368(2) . ?
C17 O5 1.3731(19) . ?
C18 C19 1.379(2) . ?
O5 C20 1.431(3) . ?
```

loop_

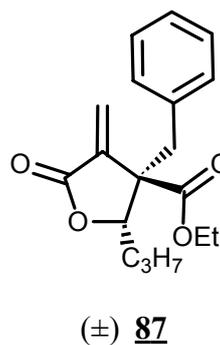
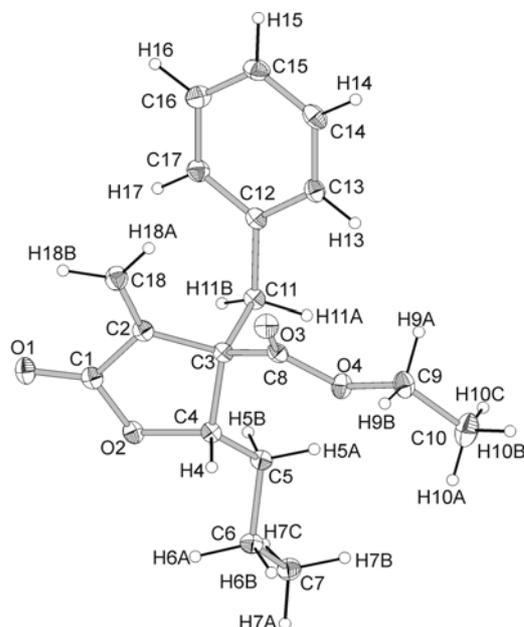
```
_geom_angle_atom_site_label_1
_geom_angle_atom_site_label_2
_geom_angle_atom_site_label_3
_geom_angle
_geom_angle_site_symmetry_1
_geom_angle_site_symmetry_3
```

_geom_angle_publ_flag
C1 O1 C6 111.62(11) .. ?
O2 C1 O1 121.33(14) .. ?
O2 C1 C2 129.32(15) .. ?
O1 C1 C2 109.35(13) .. ?
C1 C2 C5 105.49(12) .. ?
C1 C2 C3 111.75(13) .. ?
C5 C2 C3 104.89(12) .. ?
O3 C3 C14 109.73(12) .. ?
O3 C3 C2 104.16(12) .. ?
C14 C3 C2 114.52(13) .. ?
C4 O3 C3 112.79(12) .. ?
O4 C4 O3 121.21(14) .. ?
O4 C4 C5 128.37(15) .. ?
O3 C4 C5 110.42(14) .. ?
C2 C5 C4 103.80(12) .. ?
C2 C5 C13 115.25(14) .. ?
C4 C5 C13 112.10(13) .. ?
C2 C5 C6 101.65(11) .. ?
C4 C5 C6 109.12(11) .. ?
C13 C5 C6 113.96(13) .. ?
O1 C6 C7 110.49(12) .. ?
O1 C6 C5 104.18(11) .. ?
C7 C6 C5 116.65(12) .. ?
C12 C7 C8 118.39(16) .. ?
C12 C7 C6 119.32(14) .. ?
C8 C7 C6 122.29(15) .. ?
C9 C8 C7 120.5(2) .. ?
C10 C9 C8 120.7(2) .. ?
C9 C10 C11 119.3(2) .. ?
C10 C11 C12 120.4(2) .. ?
C11 C12 C7 120.67(18) .. ?
C15 C14 C19 118.01(15) .. ?
C15 C14 C3 120.55(14) .. ?
C19 C14 C3 121.30(14) .. ?
C14 C15 C16 121.21(17) .. ?
C15 C16 C17 120.07(17) .. ?
C18 C17 O5 124.47(16) .. ?
C18 C17 C16 119.60(16) .. ?
O5 C17 C16 115.93(15) .. ?
C17 C18 C19 119.99(17) .. ?
C18 C19 C14 121.10(17) .. ?
C17 O5 C20 117.44(15) .. ?

_diffn_measured_fraction_theta_max 0.858
_diffn_reflns_theta_full 28.83
_diffn_measured_fraction_theta_full 0.858
_refine_diff_density_max 0.197
_refine_diff_density_min -0.126
_refine_diff_density_rms 0.030

Données cristallographiques du composé 87

_audit_creation_method SHELXL-97



_chemical_melting_point : 53-54°C

_chemical_name_systematic : 3-benzyl-4-méthylèn-5-oxo-2-propyl-tétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle

_chemical_formula_sum : 'C18 H22 O4'

_chemical_formula_weight 302.36

loop_

_atom_type_symbol

_atom_type_description

_atom_type_scatter_dispersion_real

_atom_type_scatter_dispersion_imag

_atom_type_scatter_source

'C' 'C' 0.0033 0.0016

'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

'H' 'H' 0.0000 0.0000

'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

'O' 'O' 0.0106 0.0060

'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

_symmetry_cell_setting triclinic

_symmetry_space_group_name_H-M P -1

loop_

_symmetry_equiv_pos_as_xyz

'x, y, z'

'-x, -y, -z'

```

_cell_length_a      8.9251(19)
_cell_length_b      9.848(2)
_cell_length_c      10.997(2)
_cell_angle_alpha   65.421(3)
_cell_angle_beta    74.954(3)
_cell_angle_gamma   73.497(3)
_cell_volume        831.6(3)
_cell_formula_units_Z  2
_cell_measurement_temperature 100(1)
_cell_measurement_reflns_used  ?
_cell_measurement_theta_min  ?
_cell_measurement_theta_max  ?

_exptl_crystal_description  ?
_exptl_crystal_colour      ?
_exptl_crystal_size_max    ?
_exptl_crystal_size_mid    ?
_exptl_crystal_size_min    ?
_exptl_crystal_density_meas  ?
_exptl_crystal_density_diffn  1.208
_exptl_crystal_density_method 'not measured'
_exptl_crystal_F_000      324
_exptl_absorpt_coefficient_mu  0.084
_exptl_absorpt_correction_type  ?
_exptl_absorpt_correction_T_min  ?
_exptl_absorpt_correction_T_max  ?
_exptl_absorpt_process_details  ?

_exptl_special_details
;
?
;

_diffn_ambient_temperature  100(1)
_diffn_radiation_wavelength  0.71073
_diffn_radiation_type      MoK\alpha
_diffn_radiation_source     'fine-focus sealed tube'
_diffn_radiation_monochromator  graphite
_diffn_measurement_device_type  ?
_diffn_measurement_method    ?
_diffn_detector_area_resol_mean  ?
_diffn_standards_number      ?
_diffn_standards_interval_count  ?
_diffn_standards_interval_time  ?
_diffn_standards_decay_%     ?
_diffn_reflns_number         6215
_diffn_reflns_av_R_equivalents  0.0225
_diffn_reflns_av_sigmaI/netI  0.0346

```

```

_diffn_reflms_limit_h_min    -11
_diffn_reflms_limit_h_max    11
_diffn_reflms_limit_k_min    -12
_diffn_reflms_limit_k_max    12
_diffn_reflms_limit_l_min    -14
_diffn_reflms_limit_l_max    14
_diffn_reflms_theta_min      2.32
_diffn_reflms_theta_max      28.07
_reflms_number_total         3415
_reflms_number_gt            2854
_reflms_threshold_expression  >2sigma(I)

```

```

_computing_data_collection    ?
_computing_cell_refinement    ?
_computing_data_reduction     ?
_computing_structure_solution 'SHELXS-97 (Sheldrick, 1990)'
_computing_structure_refinement 'SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)'
_computing_molecular_graphics ?
_computing_publication_material ?

```

```
_refine_special_details
```

```
;
```

Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F, with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F, and R-factors based on ALL data will be even larger.

```
;
```

```

_refine_ls_structure_factor_coef Fsqd
_refine_ls_matrix_type          full
_refine_ls_weighting_scheme     calc
_refine_ls_weighting_details
'calc w=1/[s^2*(Fo^2)+(0.0764P)^2+0.0709P] where P=(Fo^2+2Fc^2)/3'
_atom_sites_solution_primary    direct
_atom_sites_solution_secondary  difmap
_atom_sites_solution_hydrogens  difmap
_refine_ls_hydrogen_treatment   mixed
_refine_ls_extinction_method     none
_refine_ls_extinction_coef      ?
_refine_ls_number_reflms        3415
_refine_ls_number_parameters     287
_refine_ls_number_restraints     0
_refine_ls_R_factor_all          0.0525
_refine_ls_R_factor_gt          0.0441
_refine_ls_wR_factor_ref         0.1236
_refine_ls_wR_factor_gt         0.1171
_refine_ls_goodness_of_fit_ref  1.091

```

_refine_ls_restrained_S_all 1.091
_refine_ls_shift/su_max 0.000
_refine_ls_shift/su_mean 0.000

loop_

_atom_site_label
_atom_site_type_symbol
_atom_site_fract_x
_atom_site_fract_y
_atom_site_fract_z
_atom_site_U_iso_or_equiv
_atom_site_adp_type
_atom_site_occupancy
_atom_site_symmetry_multiplicity
_atom_site_calc_flag
_atom_site_refinement_flags
_atom_site_disorder_assembly
_atom_site_disorder_group
O1 O 0.26628(11) 0.79836(11) 0.40796(10) 0.0291(3) Uani 1 1 d . . .
C1 C 0.13847(16) 0.76672(15) 0.46219(14) 0.0234(3) Uani 1 1 d . . .
C2 C 0.01590(15) 0.75139(14) 0.40117(13) 0.0226(3) Uani 1 1 d . . .
C3 C -0.13495(15) 0.74945(14) 0.50272(13) 0.0204(3) Uani 1 1 d . . .
C4 C -0.06933(15) 0.69577(15) 0.63706(13) 0.0211(3) Uani 1 1 d . . .
H4 H -0.0436(16) 0.5829(17) 0.6735(14) 0.016(3) Uiso 1 1 d . . .
O2 O 0.08249(11) 0.74562(11) 0.59418(9) 0.0242(2) Uani 1 1 d . . .
C5 C -0.16434(16) 0.75575(15) 0.74640(13) 0.0225(3) Uani 1 1 d . . .
H5A H -0.2752(19) 0.7465(17) 0.7611(15) 0.021(4) Uiso 1 1 d . . .
H5B H -0.1607(18) 0.8690(18) 0.7138(15) 0.025(4) Uiso 1 1 d . . .
C6 C -0.09771(17) 0.67035(16) 0.87966(14) 0.0247(3) Uani 1 1 d . . .
H6A H 0.022(2) 0.6580(19) 0.8607(16) 0.031(4) Uiso 1 1 d . . .
H6B H -0.114(2) 0.562(2) 0.9207(16) 0.034(4) Uiso 1 1 d . . .
C7 C -0.17007(18) 0.74870(18) 0.98127(15) 0.0291(3) Uani 1 1 d . . .
H7A H -0.131(2) 0.688(2) 1.0685(17) 0.032(4) Uiso 1 1 d . . .
H7B H -0.288(2) 0.7614(19) 1.0033(16) 0.032(4) Uiso 1 1 d . . .
H7C H -0.141(2) 0.854(2) 0.9432(18) 0.044(5) Uiso 1 1 d . . .
C8 C -0.23447(15) 0.64103(14) 0.51263(13) 0.0211(3) Uani 1 1 d . . .
O3 O -0.21756(12) 0.58005(11) 0.43327(10) 0.0275(2) Uani 1 1 d . . .
O4 O -0.34688(11) 0.62594(11) 0.62155(10) 0.0263(2) Uani 1 1 d . . .
C9 C -0.46456(17) 0.53864(17) 0.63942(17) 0.0294(3) Uani 1 1 d . . .
H9A H -0.524(2) 0.596(2) 0.5614(17) 0.034(4) Uiso 1 1 d . . .
H9B H -0.407(2) 0.442(2) 0.6346(17) 0.037(5) Uiso 1 1 d . . .
C10 C -0.5692(2) 0.5279(2) 0.7720(2) 0.0457(5) Uani 1 1 d . . .
H10A H -0.513(3) 0.473(2) 0.845(2) 0.053(6) Uiso 1 1 d . . .
H10B H -0.650(3) 0.469(3) 0.790(2) 0.063(6) Uiso 1 1 d . . .
H10C H -0.623(3) 0.633(3) 0.770(2) 0.077(7) Uiso 1 1 d . . .
C11 C -0.23915(16) 0.91431(15) 0.46809(13) 0.0216(3) Uani 1 1 d . . .
H11A H -0.3371(18) 0.9080(16) 0.5366(14) 0.018(3) Uiso 1 1 d . . .
H11B H -0.178(2) 0.980(2) 0.4719(16) 0.034(4) Uiso 1 1 d . . .
C12 C -0.28592(15) 0.98062(14) 0.32928(13) 0.0216(3) Uani 1 1 d . . .
C13 C -0.41322(16) 0.94339(15) 0.30651(15) 0.0245(3) Uani 1 1 d . . .

H13 H -0.4725(19) 0.8739(19) 0.3798(16) 0.027(4) Uiso 1 1 d . . .
 C14 C -0.45276(18) 1.00307(17) 0.17745(16) 0.0299(3) Uani 1 1 d . . .
 H14 H -0.540(2) 0.9761(19) 0.1652(17) 0.032(4) Uiso 1 1 d . . .
 C15 C -0.36652(18) 1.10095(18) 0.06969(15) 0.0316(3) Uani 1 1 d . . .
 H15 H -0.397(2) 1.140(2) -0.0207(18) 0.038(5) Uiso 1 1 d . . .
 C16 C -0.24026(19) 1.13889(18) 0.09128(16) 0.0331(4) Uani 1 1 d . . .
 H16 H -0.176(2) 1.209(2) 0.0139(19) 0.048(5) Uiso 1 1 d . . .
 C17 C -0.20034(17) 1.07858(16) 0.22004(15) 0.0274(3) Uani 1 1 d . . .
 H17 H -0.113(2) 1.1041(19) 0.2327(16) 0.031(4) Uiso 1 1 d . . .
 C18 C 0.04637(19) 0.74903(17) 0.27801(15) 0.0297(3) Uani 1 1 d . . .
 H18A H -0.032(2) 0.738(2) 0.2387(17) 0.036(5) Uiso 1 1 d . . .
 H18B H 0.150(2) 0.7567(19) 0.2253(16) 0.030(4) Uiso 1 1 d . . .

loop_

_atom_site_aniso_label
 _atom_site_aniso_U_11
 _atom_site_aniso_U_22
 _atom_site_aniso_U_33
 _atom_site_aniso_U_23
 _atom_site_aniso_U_13
 _atom_site_aniso_U_12
 O1 0.0225(5) 0.0281(5) 0.0394(6) -0.0164(5) -0.0010(4) -0.0068(4)
 C1 0.0241(7) 0.0174(6) 0.0294(7) -0.0114(5) -0.0043(5) -0.0011(5)
 C2 0.0233(7) 0.0182(6) 0.0265(7) -0.0095(5) -0.0047(5) -0.0023(5)
 C3 0.0215(6) 0.0180(6) 0.0235(7) -0.0101(5) -0.0045(5) -0.0021(5)
 C4 0.0219(6) 0.0190(6) 0.0248(7) -0.0101(5) -0.0049(5) -0.0037(5)
 O2 0.0228(5) 0.0259(5) 0.0293(5) -0.0147(4) -0.0052(4) -0.0049(4)
 C5 0.0255(7) 0.0211(7) 0.0227(7) -0.0098(5) -0.0060(5) -0.0026(5)
 C6 0.0286(7) 0.0226(7) 0.0244(7) -0.0086(5) -0.0070(5) -0.0049(6)
 C7 0.0316(8) 0.0344(8) 0.0238(7) -0.0132(6) -0.0042(6) -0.0070(6)
 C8 0.0207(6) 0.0163(6) 0.0263(7) -0.0086(5) -0.0068(5) 0.0003(5)
 O3 0.0326(5) 0.0248(5) 0.0315(5) -0.0169(4) -0.0046(4) -0.0059(4)
 O4 0.0249(5) 0.0275(5) 0.0320(6) -0.0159(4) 0.0002(4) -0.0101(4)
 C9 0.0244(7) 0.0254(7) 0.0421(9) -0.0148(7) -0.0038(6) -0.0084(6)
 C10 0.0383(10) 0.0432(10) 0.0549(12) -0.0205(9) 0.0092(8) -0.0187(8)
 C11 0.0238(7) 0.0181(6) 0.0255(7) -0.0115(5) -0.0049(5) -0.0020(5)
 C12 0.0218(6) 0.0178(6) 0.0271(7) -0.0123(5) -0.0052(5) 0.0003(5)
 C13 0.0210(7) 0.0212(6) 0.0323(8) -0.0128(6) -0.0046(6) -0.0010(5)
 C14 0.0266(7) 0.0307(8) 0.0398(9) -0.0197(7) -0.0126(6) 0.0001(6)
 C15 0.0352(8) 0.0339(8) 0.0275(8) -0.0147(6) -0.0117(6) 0.0017(6)
 C16 0.0372(8) 0.0325(8) 0.0279(8) -0.0083(6) -0.0064(6) -0.0080(7)
 C17 0.0277(7) 0.0282(7) 0.0293(8) -0.0102(6) -0.0074(6) -0.0085(6)
 C18 0.0278(7) 0.0341(8) 0.0293(8) -0.0158(6) -0.0022(6) -0.0053(6)

_geom_special_details

;

All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only

used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

;

```
loop_
  _geom_bond_atom_site_label_1
  _geom_bond_atom_site_label_2
  _geom_bond_distance
  _geom_bond_site_symmetry_2
  _geom_bond_publ_flag
O1 C1 1.2033(17) . ?
C1 O2 1.3532(17) . ?
C1 C2 1.4930(19) . ?
C2 C18 1.319(2) . ?
C2 C3 1.5087(18) . ?
C3 C8 1.5273(18) . ?
C3 C4 1.5584(18) . ?
C3 C11 1.5677(17) . ?
C4 O2 1.4674(16) . ?
C4 C5 1.5135(18) . ?
C5 C6 1.5335(19) . ?
C6 C7 1.523(2) . ?
C8 O3 1.2087(17) . ?
C8 O4 1.3326(16) . ?
O4 C9 1.4650(16) . ?
C9 C10 1.494(2) . ?
C11 C12 1.5092(18) . ?
C12 C17 1.391(2) . ?
C12 C13 1.3959(19) . ?
C13 C14 1.390(2) . ?
C14 C15 1.387(2) . ?
C15 C16 1.385(2) . ?
C16 C17 1.388(2) . ?
```

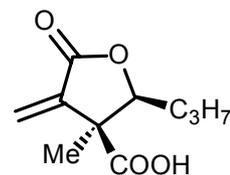
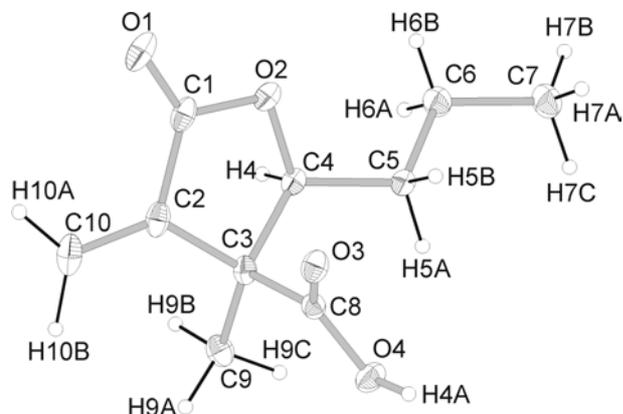
```
loop_
  _geom_angle_atom_site_label_1
  _geom_angle_atom_site_label_2
  _geom_angle_atom_site_label_3
  _geom_angle
  _geom_angle_site_symmetry_1
  _geom_angle_site_symmetry_3
  _geom_angle_publ_flag
O1 C1 O2 122.09(13) . . ?
O1 C1 C2 128.54(13) . . ?
O2 C1 C2 109.32(11) . . ?
C18 C2 C1 121.84(13) . . ?
C18 C2 C3 131.49(13) . . ?
C1 C2 C3 106.58(11) . . ?
C2 C3 C8 114.59(11) . . ?
C2 C3 C4 101.44(10) . . ?
```

C8 C3 C4 110.75(10) .. ?
C2 C3 C11 109.79(11) .. ?
C8 C3 C11 108.82(11) .. ?
C4 C3 C11 111.33(10) .. ?
O2 C4 C5 107.30(10) .. ?
O2 C4 C3 104.41(10) .. ?
C5 C4 C3 119.16(11) .. ?
C1 O2 C4 110.77(10) .. ?
C4 C5 C6 111.91(11) .. ?
C7 C6 C5 112.54(12) .. ?
O3 C8 O4 124.56(12) .. ?
O3 C8 C3 125.94(12) .. ?
O4 C8 C3 109.48(11) .. ?
C8 O4 C9 117.05(11) .. ?
O4 C9 C10 107.08(13) .. ?
C12 C11 C3 113.41(10) .. ?
C17 C12 C13 118.42(13) .. ?
C17 C12 C11 120.35(12) .. ?
C13 C12 C11 121.22(12) .. ?
C14 C13 C12 120.49(13) .. ?
C15 C14 C13 120.37(14) .. ?
C16 C15 C14 119.58(14) .. ?
C15 C16 C17 120.00(15) .. ?
C16 C17 C12 121.13(14) .. ?

_diffn_measured_fraction_theta_max 0.848
_diffn_reflns_theta_full 28.07
_diffn_measured_fraction_theta_full 0.848
_refine_diff_density_max 0.424
_refine_diff_density_min -0.204
_refine_diff_density_rms 0.052

Données cristallographiques du composé 102

_audit_creation_method SHELXL-97

**102**

_chemical_melting_point : 126°C

_chemical_name_systematic : acide 3-méthyl-4-méthylène-5-oxo-2-propyl-tétrahydrofuran-3-carboxylique

_chemical_formula_sum : 'C₁₀ H₁₄ O₄'

_chemical_formula_weight 198.21

loop_

_atom_type_symbol

_atom_type_description

_atom_type_scatter_dispersion_real

_atom_type_scatter_dispersion_imag

_atom_type_scatter_source

'C' 'C' 0.0033 0.0016

'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

'H' 'H' 0.0000 0.0000

'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

'O' 'O' 0.0106 0.0060

'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

_symmetry_cell_setting monoclinic

_symmetry_space_group_name_H-M C2/c

loop_

_symmetry_equiv_pos_as_xyz

'x, y, z'

'-x, y, -z+1/2'

'x+1/2, y+1/2, z'

'-x+1/2, y+1/2, -z+1/2'

'-x, -y, -z'

'x, -y, z-1/2'

'-x+1/2, -y+1/2, -z'

'x+1/2, -y+1/2, z-1/2'

```

_cell_length_a      23.324(4)
_cell_length_b      7.4179(13)
_cell_length_c      11.782(2)
_cell_angle_alpha   90.00
_cell_angle_beta    99.999(3)
_cell_angle_gamma   90.00
_cell_volume        2007.6(6)
_cell_formula_units_Z      8
_cell_measurement_temperature 100(1)
_cell_measurement_reflns_used  ?
_cell_measurement_theta_min  ?
_cell_measurement_theta_max  ?

_exptl_crystal_description  irregular platelet
_exptl_crystal_colour       0.3
_exptl_crystal_size_max     0.2
_exptl_crystal_size_mid     0.08
_exptl_crystal_size_min     ?
_exptl_crystal_density_meas  ?
_exptl_crystal_density_diffn 1.312
_exptl_crystal_density_method 'not measured'
_exptl_crystal_F_000        848
_exptl_absorpt_coefficient_mu 0.101
_exptl_absorpt_correction_type  ?
_exptl_absorpt_correction_T_min ?
_exptl_absorpt_correction_T_max ?
_exptl_absorpt_process_details ?

_exptl_special_details
;
?
;

_diffn_ambient_temperature 100(2)
_diffn_radiation_wavelength 0.71073
_diffn_radiation_type       MoK\alpha
_diffn_radiation_source     'fine-focus sealed tube'
_diffn_radiation_monochromator graphite
_diffn_measurement_device_type ?
_diffn_measurement_method  ?
_diffn_detector_area_resol_mean ?
_diffn_standards_number     ?
_diffn_standards_interval_count ?
_diffn_standards_interval_time ?
_diffn_standards_decay_%    ?
_diffn_reflns_number        7422

```

```

_diffrn_reflns_av_R_equivalents 0.0224
_diffrn_reflns_av_sigmaI/netI 0.0250
_diffrn_reflns_limit_h_min -30
_diffrn_reflns_limit_h_max 30
_diffrn_reflns_limit_k_min -9
_diffrn_reflns_limit_k_max 9
_diffrn_reflns_limit_l_min -15
_diffrn_reflns_limit_l_max 15
_diffrn_reflns_theta_min 2.89
_diffrn_reflns_theta_max 28.32
_reflns_number_total 2257
_reflns_number_gt 1919
_reflns_threshold_expression >2sigma(I)

```

```

_computing_data_collection ?
_computing_cell_refinement ?
_computing_data_reduction ?
_computing_structure_solution 'SHELXS-97 (Sheldrick, 1990)'
_computing_structure_refinement 'SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)'
_computing_molecular_graphics ?
_computing_publication_material ?

```

```
_refine_special_details
```

```
;
```

Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R-factors based on ALL data will be even larger.

```
;
```

```

_refine_ls_structure_factor_coef Fsqd
_refine_ls_matrix_type full
_refine_ls_weighting_scheme calc
_refine_ls_weighting_details
'calc w=1/[s^2(Fo^2)+(0.0636P)^2+0.8203P] where P=(Fo^2+2Fc^2)/3'
_atom_sites_solution_primary direct
_atom_sites_solution_secondary difmap
_atom_sites_solution_hydrogens geom
_refine_ls_hydrogen_treatment mixed
_refine_ls_extinction_method none
_refine_ls_extinction_coef ?
_refine_ls_number_reflns 2257
_refine_ls_number_parameters 183
_refine_ls_number_restraints 0
_refine_ls_R_factor_all 0.0462
_refine_ls_R_factor_gt 0.0386
_refine_ls_wR_factor_ref 0.1093

```

_refine_ls_wR_factor_gt 0.1031
_refine_ls_goodness_of_fit_ref 1.050
_refine_ls_restrained_S_all 1.050
_refine_ls_shift/su_max 0.000
_refine_ls_shift/su_mean 0.000

loop_

_atom_site_label
_atom_site_type_symbol
_atom_site_fract_x
_atom_site_fract_y
_atom_site_fract_z
_atom_site_U_iso_or_equiv
_atom_site_adp_type
_atom_site_occupancy
_atom_site_symmetry_multiplicity
_atom_site_calc_flag
_atom_site_refinement_flags
_atom_site_disorder_assembly
_atom_site_disorder_group
O1 O 0.21332(4) 0.16602(14) 0.62838(8) 0.0363(3) Uani 1 1 d . . .
C1 C 0.18854(5) 0.25454(19) 0.54903(10) 0.0273(3) Uani 1 1 d . . .
C2 C 0.18271(5) 0.45364(19) 0.53891(10) 0.0270(3) Uani 1 1 d . . .
C3 C 0.13804(5) 0.49344(16) 0.43204(10) 0.0225(3) Uani 1 1 d . . .
C4 C 0.14328(5) 0.31700(15) 0.36310(9) 0.0215(3) Uani 1 1 d . . .
H4 H 0.1751(6) 0.3324(17) 0.3217(11) 0.018(3) Uiso 1 1 d . . .
O2 O 0.16095(4) 0.17754(11) 0.45020(7) 0.0257(2) Uani 1 1 d . . .
C5 C 0.09027(5) 0.25174(16) 0.28067(10) 0.0231(3) Uani 1 1 d . . .
H5A H 0.0737(7) 0.353(2) 0.2321(13) 0.032(4) Uiso 1 1 d . . .
H5B H 0.0605(6) 0.2107(19) 0.3255(11) 0.025(3) Uiso 1 1 d . . .
C6 C 0.10515(6) 0.09920(18) 0.20373(12) 0.0312(3) Uani 1 1 d . . .
H6A H 0.1351(9) 0.143(3) 0.1577(17) 0.061(6) Uiso 1 1 d . . .
H6B H 0.1219(8) 0.003(2) 0.2537(15) 0.048(5) Uiso 1 1 d . . .
C7 C 0.05306(7) 0.0314(2) 0.11959(13) 0.0365(3) Uani 1 1 d . . .
H7A H 0.0239(9) -0.020(2) 0.1608(15) 0.050(5) Uiso 1 1 d . . .
H7B H 0.0660(8) -0.059(2) 0.0648(15) 0.046(5) Uiso 1 1 d . . .
H7C H 0.0329(9) 0.135(3) 0.0742(17) 0.060(5) Uiso 1 1 d . . .
C8 C 0.07726(5) 0.50108(15) 0.46417(10) 0.0215(2) Uani 1 1 d . . .
O3 O 0.06634(4) 0.42024(12) 0.54943(7) 0.0281(2) Uani 1 1 d . . .
O4 O 0.03906(4) 0.59238(12) 0.39362(8) 0.0303(2) Uani 1 1 d . . .
H4A H 0.0053(12) 0.590(3) 0.415(2) 0.080(7) Uiso 1 1 d . . .
C9 C 0.15058(6) 0.65908(17) 0.36385(11) 0.0286(3) Uani 1 1 d . . .
H9A H 0.1489(7) 0.774(2) 0.4114(13) 0.038(4) Uiso 1 1 d . . .
H9B H 0.1900(8) 0.648(2) 0.3469(14) 0.041(4) Uiso 1 1 d . . .
H9C H 0.1237(8) 0.664(2) 0.2899(15) 0.040(4) Uiso 1 1 d . . .
C10 C 0.21602(6) 0.5679(2) 0.60783(11) 0.0352(3) Uani 1 1 d . . .
H10A H 0.2445(7) 0.522(2) 0.6712(14) 0.033(4) Uiso 1 1 d . . .
H10B H 0.2100(8) 0.707(2) 0.5961(14) 0.044(4) Uiso 1 1 d . . .

loop_

```

_atom_site_aniso_label
_atom_site_aniso_U_11
_atom_site_aniso_U_22
_atom_site_aniso_U_33
_atom_site_aniso_U_23
_atom_site_aniso_U_13
_atom_site_aniso_U_12
O1 0.0214(5) 0.0592(7) 0.0271(5) 0.0125(4) 0.0011(4) 0.0041(4)
C1 0.0155(5) 0.0438(7) 0.0230(6) 0.0031(5) 0.0042(4) 0.0000(5)
C2 0.0173(5) 0.0425(7) 0.0217(6) -0.0018(5) 0.0046(4) -0.0031(5)
C3 0.0180(5) 0.0269(6) 0.0224(5) -0.0021(4) 0.0034(4) -0.0032(4)
C4 0.0183(5) 0.0256(6) 0.0206(5) 0.0022(4) 0.0029(4) 0.0009(4)
O2 0.0218(4) 0.0305(5) 0.0236(4) 0.0037(3) 0.0005(3) 0.0036(3)
C5 0.0206(5) 0.0237(6) 0.0236(6) -0.0006(4) 0.0003(4) 0.0010(4)
C6 0.0289(7) 0.0300(7) 0.0335(7) -0.0075(5) 0.0026(5) 0.0013(5)
C7 0.0371(7) 0.0358(7) 0.0348(7) -0.0119(6) 0.0009(6) -0.0025(6)
C8 0.0198(5) 0.0214(5) 0.0233(5) -0.0040(4) 0.0038(4) -0.0007(4)
O3 0.0206(4) 0.0373(5) 0.0270(4) 0.0022(4) 0.0059(3) -0.0014(3)
O4 0.0210(4) 0.0337(5) 0.0363(5) 0.0052(4) 0.0052(4) 0.0041(3)
C9 0.0276(6) 0.0289(6) 0.0303(7) -0.0008(5) 0.0079(5) -0.0075(5)
C10 0.0220(6) 0.0568(9) 0.0267(6) -0.0105(6) 0.0041(5) -0.0064(6)

```

```
_geom_special_details
```

```
;
```

All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

```
;
```

```
loop_
```

```
_geom_bond_atom_site_label_1
```

```
_geom_bond_atom_site_label_2
```

```
_geom_bond_distance
```

```
_geom_bond_site_symmetry_2
```

```
_geom_bond_publ_flag
```

```
O1 C1 1.2048(15) . ?
```

```
C1 O2 1.3551(15) . ?
```

```
C1 C2 1.486(2) . ?
```

```
C2 C10 1.3276(18) . ?
```

```
C2 C3 1.5174(16) . ?
```

```
C3 C9 1.5240(17) . ?
```

```
C3 C8 1.5306(15) . ?
```

```
C3 C4 1.5563(16) . ?
```

```
C4 O2 1.4650(14) . ?
```

```
C4 C5 1.5130(15) . ?
```

```
C5 C6 1.5270(17) . ?
```

```
C6 C7 1.5145(19) . ?
```

C8 O3 1.2339(14) . ?
C8 O4 1.2986(14) . ?

loop_

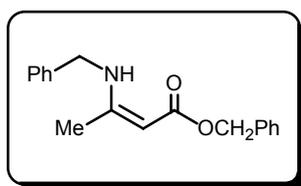
_geom_angle_atom_site_label_1
_geom_angle_atom_site_label_2
_geom_angle_atom_site_label_3
_geom_angle
_geom_angle_site_symmetry_1
_geom_angle_site_symmetry_3
_geom_angle_publ_flag

O1 C1 O2 121.96(13) . . ?
O1 C1 C2 128.96(12) . . ?
O2 C1 C2 109.07(10) . . ?
C10 C2 C1 123.35(12) . . ?
C10 C2 C3 128.90(13) . . ?
C1 C2 C3 107.46(10) . . ?
C2 C3 C9 115.30(10) . . ?
C2 C3 C8 109.51(9) . . ?
C9 C3 C8 111.80(10) . . ?
C2 C3 C4 99.48(9) . . ?
C9 C3 C4 111.29(9) . . ?
C8 C3 C4 108.68(9) . . ?
O2 C4 C5 108.83(9) . . ?
O2 C4 C3 105.44(9) . . ?
C5 C4 C3 118.34(10) . . ?
C1 O2 C4 109.76(9) . . ?
C4 C5 C6 111.94(10) . . ?
C7 C6 C5 113.29(11) . . ?
O3 C8 O4 123.98(11) . . ?
O3 C8 C3 120.95(10) . . ?
O4 C8 C3 115.03(10) . . ?

_diffn_measured_fraction_theta_max 0.904
_diffn_reflns_theta_full 28.32
_diffn_measured_fraction_theta_full 0.904
_refine_diff_density_max 0.311
_refine_diff_density_min -0.188
_refine_diff_density_rms 0.043

I- Synthèse des γ -butyrolactames**I-1- Utilisation de la benzylamine****I-1-a- Synthèse et caractérisation du composé 152**

L'énaminoester **152** est préparé par distillation azéotropique de l'eau à partir d'une solution contenant 2 g (0,010 mole) d'acétoacétate de benzyle et 1,18 g (0,011 mole) de benzylamine dans 50 ml de toluène. Après évaporation du toluène, le produit obtenu est directement utilisé sans purification ultérieure.

☞ 3-benzylamino-but-2-énoate de benzyle (152)

Rendement : 83%

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : 1,94 (s, 3H); 4,44 (d, 2H, $J=6,4$); 4,66 (s, 1H); 5,15 (s, 2H); 7,28-7,40 (m, 10H); 9,01 (brs, 1H)

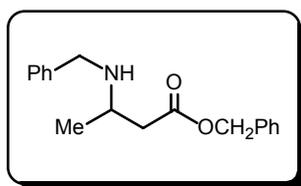
RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) : CH_3 : 19,5; CH_2 : 46,8; 64,4; CH : 82,9; 126,8; 127,4; 127,7; 127,9; 128,5; 128,9; C : 137,5; 128,7; 162,3; 170,3

<u>Analyse</u>	calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$	C : 76,84	H : 6,81	N : 4,98
	trouvée	C : 76,59	H : 7,04	N : 5,26

I-1-b- Synthèse et caractérisation du composé 153

A une solution de 1 g (3,56 mmoles) d'énaminoester **152** dans 30 ml de méthanol est ajouté 161 mg (4,27 mmoles) de triacétoxyborohydrure de sodium. La solution est agitée à température ambiante pendant 5 heures. On ajoute alors 10 ml d'eau. Après évaporation du méthanol, le résidu obtenu est dissous dans 30 ml de chloroforme et la phase organique est lavée à l'eau (2 x 10 ml) avant d'être séchée sur sulfate de sodium. Après avoir éliminé le solvant sous pression réduite, on obtient le produit désiré sous la forme d'une huile jaunâtre qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 90/10).

☞ **3-benzylamino-butanoate de benzyle (153)**



Rendement : 75%

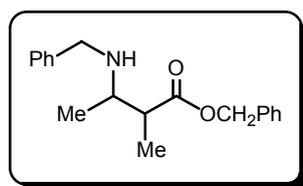
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,21 (d, 3H, *J*=6,4); 2,49 (dd, 1H, *J*=15,9; *J*=5,7); 2,67 (dd, 1H, *J*=15,9; *J*=6,8); 3,21-3,28 (m, 1H); 3,79 (d, 1H, *J*=12,9); 3,92 (d, 1H, *J*=12,9); 5,11 (s, 2H); 6,96 (bs, 1H); 7,20-7,40 (m, 10H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 19,3; **CH₂** : 40,5; 50,2; 66,4; **CH** : 49,4; 127,5; 128,3; 128,5; 128,6; **C** : 135,7; 138,0; 171,8

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₈ H ₂₁ NO ₂	C : 76,29	H : 7,47	N : 4,94
	trouvée	C : 76,45	H : 7,21	N : 4,65

I-1-c- Synthèse et caractérisation du composé 154

A une solution d'amine **153** (3 mmoles) dans 30 ml de THF fraîchement distillé et refroidi à -78°C sont ajoutés au goutte à goutte 6 ml d'une solution de LHMDS (1M dans le THF; 2 équivalents). Le mélange réactionnel est maintenu 30 minutes à -78°C puis l'iodométhane est ajouté (3,3 mmoles; 1,1 équivalent). La solution est progressivement ramenée à température ambiante et maintenue à cette température pendant 2 heures. Le brut est ensuite hydrolysé à l'aide d'une solution saturée en chlorure d'ammonium puis extrait à l'acétate d'éthyle (2 x 30 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. L'amine **154** est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 90/10).

3-benzylamino-2-méthyl-butanoate de benzyle (154)

Rendement : 73%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,10 (d, 1H, *J*=6,6); 1,20 (d, 1H, *J*=7,1) ; 2,62-2,71 (m, 1H); 3,02-3,08 (m, 1H); 3,73 (d, 1H, *J*=12,9); 3,88 (d, 1H, *J*=12,9); 5,11-5,22 (m, 2H); 7,31-7,36 (m, 10H)

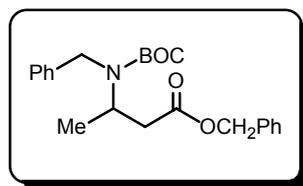
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 12,5; 17,1; **CH₂** : 54,6; 66,1; **CH** : 45,2; 54,6; 126,9; 128,1; 128,2; 128,4; 128,6; **C** : 136,2; 140,6; 175,5

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₉ H ₂₃ NO ₂	C : 76,73	H : 7,80	N : 4,71
	trouvée	C : 76,51	H : 8,02	N : 4,89

I-1-d- Synthèse et caractérisation du composé 155

Une solution contenant 0,04 mole d'amine **153** et 0,044 mole de dicarbonate de di-*tert*-butyle dans 50 ml de toluène est portée à reflux pendant 3 heures. Après évaporation du toluène sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 50/50).

☞ **4-(benzyl-*tert*-butoxycarbonyl-amino)-2,3-diméthyl-butanoate de benzyle (155)**



Rendement : 86%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,35-1,45 (m, 3H); 1,51 (s, 9H); 2,38-2,50 (m, 1H); 2,70-2,77 (m, 1H); 4,05-4,65 (m, 3H); 5,05 (s, 2H); 7,20-7,40 (m, 10H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 18,8; 28,4; **CH₂** : 39,7; 58,8; 65,8; **CH** : 50,3; 126,9; 128,2; 128,3; 128,5; **C** : 85,1; 135,8; 139,3; 146,7; 171,3

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₂₃ H ₂₉ NO ₄	C : 72,04	H : 7,62	N : 3,65
	trouvée	C : 71,87	H : 7,84	N : 3,67

I-2- Utilisation de l'acétate d'ammonium

I-2-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 156a,b à 161a,b

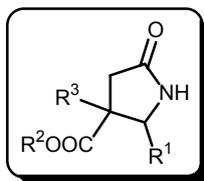
Protocole A utilisé pour l'obtention des produits 156a,b-159a,b⁽¹⁾

A 20 mmoles de cétdiesters **33**, **36**, **39**, **40** diluées dans 70 ml de méthanol sont ajoutés 200 mmoles d'acétate d'ammonium (10 équivalents; 15,4 g) et 12,6 mmoles de cyanoborohydrure de sodium (0,63 équivalent; 0,80 g). Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante. Le solvant est ensuite éliminé sous pression réduite et le résidu est dilué dans 60 ml de toluène. Le mélange réactionnel est alors porté à reflux pendant 2 heures. Le toluène est éliminé sous pression réduite. Le résidu est dilué dans 50 ml d'éther éthylique, lavé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (2 x 30 ml) et à la saumure (20 ml) avant d'être séché sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant acétate d'éthyle/éther de pétrole : 80/20 à 100/0).

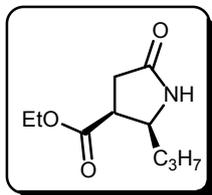
Protocole B utilisé pour la synthèse des produits 160a,b-161a,b

Pour les cétdiesters **48** et **51**, le protocole A est appliqué mais le mélange réactionnel dans le méthanol est porté à reflux pendant 24 heures et la durée de réaction dans le toluène à reflux est portée à 12 heures.

¹ F. Felluga, M. Fermeglia, M. Ferrone, G. Pitacco, S. Priel, E. Valentin, *Helv. Chim. Acta*, **2002**, 85, 4046

I-2-b- Tableau des rendements

n°	protocole	Stéréochimie	R ¹	R ²	R ³	Rdt	Rapport diastéréoisomérique
156a	A	<i>cis</i>	-C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	-H	49%	<i>cis/trans</i> : 40/60
156b	A	<i>trans</i>	-C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	-H		
157a	A	<i>cis</i>	-CH ₃	-CH ₂ Ph	-H	45%	<i>cis/trans</i> : 48/52
157b	A	<i>trans</i>	-CH ₃	-CH ₂ Ph	-H		
158a	A	<i>cis</i>	-C ₅ H ₁₁	-CH ₂ Ph	-H	50%	<i>cis/trans</i> : 45/55
158b	A	<i>trans</i>	-C ₅ H ₁₁	-CH ₂ Ph	-H		
159a	A	<i>cis</i>	-C ₈ H ₁₇	-CH ₂ Ph	-H	37%	<i>cis/trans</i> : 47/53
159b	A	<i>trans</i>	-C ₈ H ₁₇	-CH ₂ Ph	-H		
160a	B	<i>cis</i>	-CH ₃	-CH ₂ Ph	-CH ₃	43%	<i>cis/trans</i> : 56/44
160b	B	<i>trans</i>	-CH ₃	-CH ₂ Ph	-CH ₃		
161a	B	<i>cis</i>	-C ₅ H ₁₁	-CH ₂ Ph	-CH ₃	40%	<i>cis/trans</i> : 40/60
161b	B	<i>trans</i>	-C ₅ H ₁₁	-CH ₂ Ph	-CH ₃		

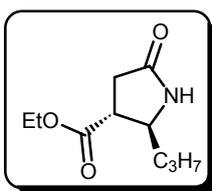
I-2-c- Caractérisation des produits 156a,b à 161a,b**☞ (2*S**,3*S**)-5-oxo-2-propyl-pyrrolidine-3-carboxylate d'éthyle (156a)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,90 (t, 3H, *J*=6,7); 1,26 (t, 3H, *J*=7,1); 1,32-1,44 (m, 4H); 2,38 (dd, 1H, *J*=17,0; *J*=8,9); 2,75 (dd, 1H, *J*=17,0; *J*=8,3); 3,38 (q, 1H, *J*=8,5); 3,80-3,85 (m, 1H); 4,17 (q, 2H, *J*=7,1); 7,42 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 14,2; **CH₂** : 19,4; 32,4; 34,0; 61,0; **CH** : 55,3; 43,5; **C** : 171,2; 176,7

Point de fusion : 83-84°C

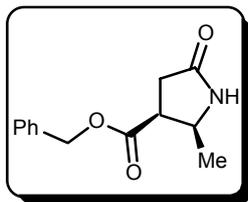
<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₀ H ₁₇ NO ₃	C : 60,28	H : 8,60	N : 7,03
	trouvée	C : 60,19	H : 8,31	N : 7,25

☞ (2*S,3*R**)-5-oxo-2-propyl-pyrrolidine-3-carboxylate d'éthyle (156b)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,92 (t, 3H, *J*=7,1); 1,25 (t, 3H, *J*=7,0); 1,32-1,66 (m, 4H); 2,56 (dd, 1H, *J*=17,1; *J*=10,1); 2,66 (dd, 1H, *J*=17,1; *J*=7,7); 2,80-2,88 (m, 1H); 3,80 (q, 1H, *J*=6,1); 4,16 (q, 2H, *J*=7,1); 7,31 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 14,1; **CH₂** : 19,1; 33,8; 38,7; 61,3; **CH** : 45,3; 57,1; **C** : 172,8; 175,9

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₀ H ₁₇ NO ₃	C : 60,28	H : 8,60	N : 7,03
	trouvée	C : 60,17	H : 8,74	N : 7,10

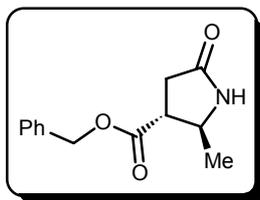
☞ (2*S,3*S**)-2-méthyl-5-oxo-pyrrolidine-3-carboxylate de benzyle (157a)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,07 (d, 3H, *J*=6,6); 2,41 (dd, 1H, *J*=17,1; *J*=8,9); 2,83 (dd, 1H, *J*=17,1; *J*=8,7); 3,42-3,50 (m, 1H); 3,98-4,07 (m, 1H); 5,16 (s, 1H); 7,30-7,40 (m, 5H); (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 17,7; **CH₂** : 32,1; 66,9; **CH** : 43,5; 50,9; 128,5; 128,6; 128,7; **C** : 135,3; 171,1; 176,4

Point de fusion : 99°C

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₃ H ₁₅ NO ₃	C : 66,94	H : 6,48	N : 6,00
	trouvée	C : 66,80	H : 6,28	N : 6,07

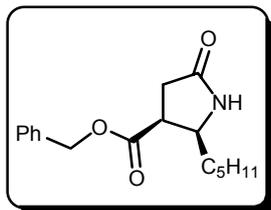
☞ (2*S,3*R**)-2-méthyl-5-oxo-pyrrolidine-3-carboxylate de benzyle (157b)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,25 (d, 3H, *J*=6,1); 2,52 (dd, 1H, *J*=16,9; *J*=9,6); 2,67 (dd, 1H, *J*=16,9; *J*=8,6); 2,75-2,84 (m, 1H); 3,81-3,89 (m, 1H); 5,09 (s, 2H); 7,20-7,32 (m, 5H); 7,75 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 21,7; **CH₂** : 34,1; 66,9; **CH** : 47,0; 53,0; 128,1; 128,4; 128,6; **C** : 135,5; 172,1; 176,0

Point de fusion : 73°C

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₃ H ₁₅ NO ₃	C : 66,94	H : 6,48	N : 6,00
	trouvée	C : 67,15	H : 6,56	N : 6,29

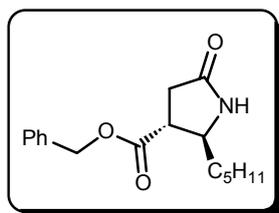
☞ (2*S,3*S**)-5-oxo-2-pentyl-pyrrolidine-3-carboxylate de benzyle (158a)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,82 (t, 3H, *J*=6,6); 1,10-1,40 (m, 8H); 2,36 (dd, 1H, *J*=17,1; *J*=9,0); 2,76 (dd, 1H, *J*=17,1; *J*=8,2); 3,38-3,45 (m, 1H); 3,75-3,90 (m, 1H); 5,09-5,19 (m, 2H); 7,14 (brs, 1H); 7,25-7,40 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; **CH₂** : 22,3; 25,7; 31,4; 31,7; 52,5; 66,9; **CH** : 43,5; 55,7; 128,6; 128,7; 128,8; **C** : 135,3; 171,1; 176,6

Point de fusion : 75-76°C

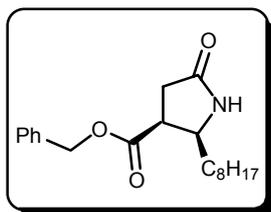
<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₇ H ₂₃ NO ₃	C : 70,56	H : 8,01	N : 4,84
	trouvée	C : 70,26	H : 7,87	N : 4,99

☞ (2*S,3*R**)-5-oxo-2-pentyl-pyrrolidine-3-carboxylate de benzyle (158b)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,83 (t, 3H, *J*=6,4); 1,10-1,60 (m, 8H); 2,56 (dd, 1H, *J*=17,1; *J*=9,9); 2,68 (dd, 1H, *J*=17,1; *J*=7,8); 2,84-2,92 (m, 1H); 3,76-3,82 (m, 1H); 5,08-5,18 (m, 2H); 7,20-7,40 (m, 5H); 7,79 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; **CH₂** : 22,3; 25,2; 31,4; 33,8; 36,4; 67,0; **CH** : 45,1; 57,5; 128,2; 128,5; 128,6; **C** : 135,4; 172,6; 176,2

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₇ H ₂₃ NO ₃	C : 70,56	H : 8,01	N : 4,84
	trouvée	C : 70,68	H : 7,95	N : 4,67

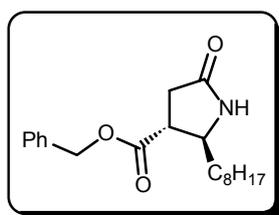
☞ (2*S,3*S**)-2-octyl-5-oxo-pyrrolidine-3-carboxylate de benzyle (159a)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,86 (t, 3H, *J*=6,4); 1,10-1,40 (m, 14H); 2,39 (dd, 1H, *J*=17,1; *J*=8,8); 2,77 (dd, 1H, *J*=17,1; *J*=8,3); 3,38-3,47 (m, 1H); 3,74-3,86 (m, 1H); 5,09-5,19 (m, 2H); 7,24-7,38 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 14,1; CH₂ : 22,6; 26,0; 29,2; 29,25; 29,3; 31,8 (2C); 32,4; 66,9; CH : 43,5; 55,6; 128,5; 128,6; 128,7; C : 135,3; 171,1; 176,4

Point de fusion : 106-107°C

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₂₀ H ₂₉ NO ₃	C : 72,47	H : 8,82	N : 4,23
	trouvée	C : 72,33	H : 8,59	N : 3,94

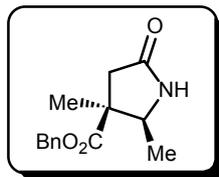
☞ (2*S,3*R**)-2-octyl-5-oxo-pyrrolidine-3-carboxylate de benzyle (159b)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,86 (t, 3H, *J*=6,4); 1,10-1,65 (m, 14H); 2,57 (dd, 1H, *J*=17,1; *J*=10,0); 2,69 (dd, 1H, *J*=17,1; *J*=7,7); 2,86-2,94 (m, 1H); 3,77-3,83 (m, 1H); 5,10-5,19 (m, 2H); 7,25-7,40 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 14,1; CH₂ : 22,6; 25,6; 29,2; 29,3 (2C); 31,8; 33,8; 36,5; 67,0; CH : 45,2; 57,3; 128,2; 128,5; 128,6; C : 135,4; 172,6; 175,7

Point de fusion : 55-56°C

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₂₀ H ₂₉ NO ₃	C : 72,47	H : 8,82	N : 4,23
	trouvée	C : 72,59	H : 9,14	N : 4,56

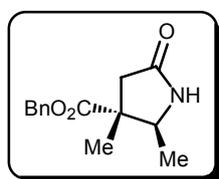
(2S*,3S*)-2,3-diméthyl-5-oxo-pyrrolidine-3-carboxylate de benzyle (160a)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1,19 (d, 3H, J=6,6); 1,27 (s, 3H); 2,20 (d, 1H, J=16,8); 2,95 (d, 1H, J=16,8); 4,00-4,11 (m, 1H); 5,14 (s, 2H); 7,20-7,40 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 15,7; 18,6; CH₂ : 42,3; 67,0; CH : 54,9; 128,0; 128,4; 128,7; C : 48,6; 135,5; 174,6; 175,8

Point de fusion : 92-93°C

Analyse	calculée pour C ₁₄ H ₁₇ NO ₃	C : 68,00	H : 6,93	N : 5,66
	trouvée	C : 67,85	H : 7,04	N : 5,37

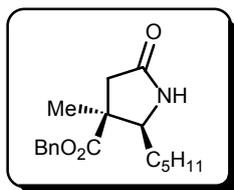
(2S*,3R*)-2,3-diméthyl-5-oxo-pyrrolidine-3-carboxylate de benzyle (160b)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, J Hz) : 1,02 (d, 3H, J=6,4); 1,40 (s, 3H); 2,10 (d, 1H, J=17,0); 3,01 (d, 1H, J=17,0); 3,50-3,56 (m, 1H); 5,07-5,17 (m, 2H); 7,20-7,40 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 17,7; 23,9; CH₂ : 40,3; 66,8; CH : 58,7; 128,2; 128,4; 128,6; C : 49,3; 135,4; 173,3; 176,3

Point de fusion : 84-85°C

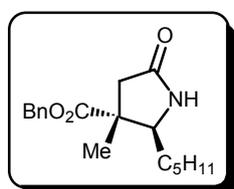
Analyse	calculée pour C ₁₄ H ₁₇ NO ₃	C : 68,00	H : 6,93	N : 5,66
	trouvée	C : 67,96	H : 6,69	N : 5,71

(2S*,3S*)-3-méthyl-5-oxo-2-pentyl-pyrrolidine-3-carboxylate de benzyle (161a)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,83 (t, 3H, *J*=6,3); 1,10-1,60 (m, 11H); 2,16 (d, 1H, *J*=16,6); 2,92 (d, 1H, *J*=16,6); 3,86 (dd, 1H, *J*=9,0; *J*=4,4); 5,13 (s, 2H); 7,20-7,34 (m, 5H); 7,52 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; 18,3; **CH₂** : 22,3; 26,2; 30,3; 31,6; 43,1; 67,0; **CH** : 59,9; 128,0; 128,4; 128,6; **C** : 48,4; 135,6; 174,7; 175,7

Analyse	calculée pour C ₁₈ H ₂₅ NO ₃	C : 71,26	H : 8,31	N : 4,62
	trouvée	C : 71,39	H : 8,09	N : 4,98

(2S*,3R*)-3-méthyl-5-oxo-2-pentyl-pyrrolidine-3-carboxylate de benzyle (161b)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,80 (t, 3H, *J*=6,8); 1,10-1,30 (m, 8H); 1,40 (s, 3H); 2,09 (d, 1H, *J*=17,0); 2,99 (d, 1H, *J*=17,0); 3,30-3,34 (m, 1H); 5,12 (s, 2H); 7,20-7,35 (m, 5H); 7,66 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; 24,3; **CH₂** : 22,3; 25,9; 31,4; 31,8; 40,6; 66,8; **CH** : 63,5; 128,4; 128,5; 128,6; **C** : 49,2; 135,4; 173,3; 176,5

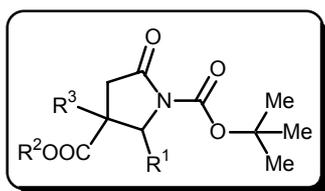
Analyse	calculée pour C ₁₈ H ₂₅ NO ₃	C : 71,26	H : 8,31	N : 4,62
	trouvée	C : 71,14	H : 8,58	N : 4,87

II- Protection de l'azote lactamique des composés 156a,b-161a,b par un groupement *tert*-butyloxycarbonyle

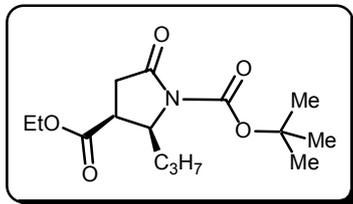
II-1- Mode opératoire pour la synthèse des composés 162-173⁽¹⁾

A une solution de lactame **156a,b** à **161a,b** (4 mmoles) dans 30 ml de dichlorométhane sont ajoutées 4,4 mmoles de dicarbonate de di-*tert*-butyle (1,1 équivalent; 0,95 g), 4 mmoles de diméthylaminopyridine (1 équivalent; 0,49 g) et 4 mmoles de triéthylamine (1 équivalent; 0,56 ml). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 heures. Le solvant est ensuite éliminé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 40/60).

II-2- Tableau des rendements



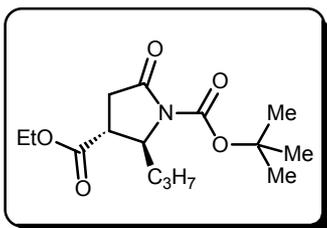
n°	Stereochimie	R ¹	R ²	R ³	Rendement
162	<i>cis</i>	-C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	-H	63%
163	<i>trans</i>	-C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	-H	68%
164	<i>cis</i>	-CH ₃	-CH ₂ Ph	-H	86%
165	<i>trans</i>	-CH ₃	-CH ₂ Ph	-H	84%
166	<i>cis</i>	-C ₅ H ₁₁	-CH ₂ Ph	-H	76%
167	<i>trans</i>	-C ₅ H ₁₁	-CH ₂ Ph	-H	78%
168	<i>cis</i>	-C ₈ H ₁₇	-CH ₂ Ph	-H	68%
169	<i>trans</i>	-C ₈ H ₁₇	-CH ₂ Ph	-H	69%
170	<i>cis</i>	-CH ₃	-CH ₂ Ph	-CH ₃	71%
171	<i>trans</i>	-CH ₃	-CH ₂ Ph	-CH ₃	75%
172	<i>cis</i>	-C ₅ H ₁₁	-CH ₂ Ph	-CH ₃	79%
173	<i>trans</i>	-C ₅ H ₁₁	-CH ₂ Ph	-CH ₃	75%

II-3- Caractérisation des produits 162-173**☞ (2*S**,3*S**)-5-oxo-2-propyl-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-*tert*-butyle (162)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,87 (t, 3H, *J*=7,2); ,94 (t, 3H, *J*=7,1); 1,20-1,35 (m, 2H); 1,50 (s, 9H); 1,44-1,70 (m, 2H); 2,50 (dd, 1H, *J*=17,6; *J*=8,3); 3,00 (dd, 1H, *J*=17,6; *J*=12,5); 3,27-3,37 (m, 1H); 4,10-4,22 (m, 2H); 4,40-4,46 (m, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; 14,2; 28,0 (3C); **CH₂** : 19,1; 33,2; 34,0; 61,3; **CH** : 41,3; 58,2; **C** : 83,2; 149,5; 170,1; 172,0

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₅ H ₂₅ NO ₅	C : 60,18	H : 8,42	N : 4,68
	trouvée	C : 60,26	H : 8,16	N : 4,43

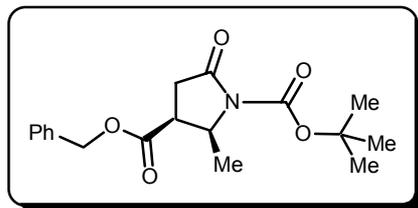
☞ (2*S,3*R**)-5-oxo-2-propyl-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-éthyle et de 1-*tert*-butyle (163)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,95 (t, 3H, *J*=7,1); 1,24 (t, 3H, *J*=7,1); 1,31-1,57 (m, 3H); 1,50 (s, 9H); 1,71-1,78 (m, 1H); 2,68-2,83 (m, 3H); 4,16 (q, 2H, *J*=7,1); 4,25-4,35 (m, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,7; 14,1; 28,0 (3C); **CH₂** : 18,4; 34,1; 36,1; 61,6; **CH** : 40,0; 60,3; **C** : 83,1; 149,5; 71,9; 172,6

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₅ H ₂₅ NO ₅	C : 60,18	H : 8,42	N : 4,68
	trouvée	C : 60,24	H : 8,59	N : 4,43

☞ **(2*S**,3*S**)-2-méthyl-5-oxo-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-tert-butyle (164)**

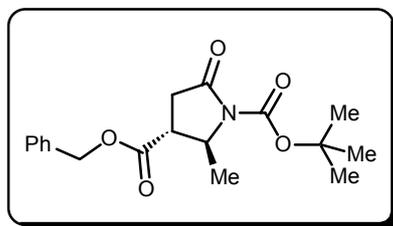


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,08 (d, 3H, *J*=6,3); 1,46 (s, 9H); 2,48 (dd, 1H, *J*=17,6; *J*=8,3); 2,97 (dd, 1H, *J*=17,6; *J*=12,2); 3,31 (dt, 1H, *J*=12,2; *J*=8,3); 4,38-4,48 (m, 1H); 5,12 (s, 2H); 7,25-7,35 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 15,3; 28,0 (3C); **CH₂** : 33,1; 67,1; **CH** : 41,0; 54,3; 128,6; 128,7 **C** : 83,2; 135,1; 149,2; 169,8; 171,4

Analyse	calculée pour C ₁₈ H ₂₃ NO ₅	C : 64,85	H : 6,95	N : 4,20
	trouvée	C : 64,64	H : 6,68	N : 4,03

☞ **(2*S**,3*R**)-2-méthyl-5-oxo-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-tert-butyle (165)**

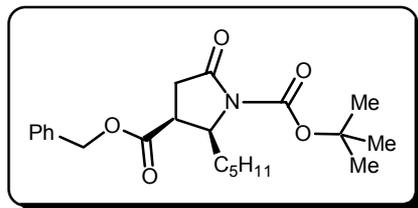


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,37 (d, 3H, *J*=6,3); 1,47 (s, 9H); 2,73-2,78 (m, 3H); 4,39 (dq, 1H, *J*=6,3; *J*=2,0); 5,11 (s, 2H); 7,25-7,31 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 20,8; 28,0 (3C); **CH₂** : 34,0; 67,2; **CH** : 42,6; 56,4; 128,2; 128,5; 128,7; **C** : 83,1; 135,2; 149,4; 171,5; 172,0

Analyse	calculée pour C ₁₈ H ₂₃ NO ₅	C : 64,85	H : 6,95	N : 4,20
	trouvée	C : 65,10	H : 6,76	N : 4,31

☞ **(2*S**,3*S**)-5-oxo-2-pentyl-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-*tert*-butyle (166)**

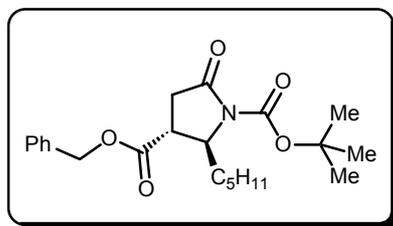


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,78 (t, 3H, *J*=6,7); 1,05-1,30 (m, 8H); 1,47 (s, 9H); 2,49 (dd, 1H, *J*=17,6; *J*=8,3); 3,00 (dd, 1H, *J*=17,6; *J*=12,2); 3,30-3,39 (m, 1H); 4,36-4,43 (m, 1H); 5,12 (s, 2H); 7,20-7,32 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 28,0 (3C); **CH₂** : 22,4; 25,4; 30,9; 31,8; 34,0; 67,2; **CH** : 41,2; 58,3; 128,7; **C** : 83,2; 135,0; 149,4; 170,0; 171,9

Analyse	calculée pour C ₂₂ H ₃₁ NO ₅	C : 67,84	H : 8,02	N : 3,60
	trouvée	C : 67,59	H : 8,28	N : 3,79

☞ **(2*S**,3*R**)-5-oxo-2-pentyl-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-*tert*-butyle (167)**

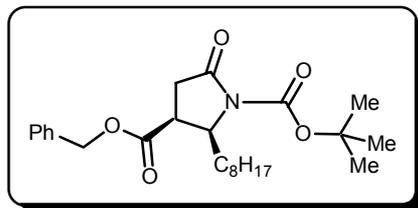


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,82-0,88 (m, 3H); 1,20-1,90 (m, 8H); 1,48 (s, 9H); 2,75-2,87 (m, 3H); 4,28-4,31 (m, 1H); 5,15 (s, 2H); 7,18-7,32 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 28,0 (3C); **CH₂** : 22,5; 24,8; 31,3; 34,0; 34,1; 67,2; **CH** : 40,0; 60,5; 128,1; 128,5; 128,7; **C** : 83,1; 135,2; 149,4; 171,8; 172,4

Analyse	calculée pour C ₂₂ H ₃₁ NO ₅	C : 67,84	H : 8,02	N : 3,60
	trouvée	C : 67,95	H : 7,88	N : 3,45

☞ **(2S*,3S*)-2-octyl-5-oxo-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-tert-butyle (168)**

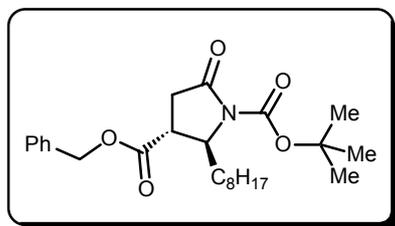


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,86 (t, 3H, *J*=6,7); 1,10-1,60 (m, 14H); 1,50 (s, 9H); 2,52 (dd, 1H, *J*=17,6; *J*=8,1); 3,03 (dd, 1H, *J*=17,6; *J*=12,5); 3,32-3,40 (m, 1H); 4,39-4,45 (m, 1H); 5,11-5,19 (m, 2H); 7,30-7,40 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; 28,0 (3C); **CH₂** : 22,6; 25,8; 29,2; 29,3; 29,7; 31,0; 34,8; 34,0; 67,2; **CH** : 41,3; 59,4; 128,7 (2C); 128,8; **C** : 83,3; 135,0; 149,5; 170,0; 171,9

Analyse	calculée pour C ₂₅ H ₃₇ NO ₅	C : 69,58	H : 8,64	N : 3,25
	trouvée	C : 69,37	H : 8,47	N : 3,53

☞ **(2S*,3R*)-2-octyl-5-oxo-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-tert-butyle (169)**

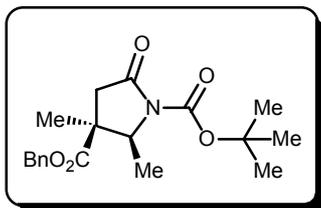


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,86 (t, 3H, *J*=6,5); 1,20-1,90 (m, 14H); 1,24 (s, 9H); 2,77-2,87 (m, 3H); 4,28-4,35 (m, 1H); 5,16 (s, 2H); 7,26-7,40 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; 28,0 (3C); **CH₂** : 22,6; 25,1; 29,1; 29,2; 29,4; 31,8; 34,1; 34,2; 67,3; **CH** : 40,0; 60,5; 128,2; 128,5; 128,7; **C** : 83,2; 135,2; 149,4; 171,8; 172,4

Analyse	calculée pour C ₂₅ H ₃₇ NO ₅	C : 69,58	H : 8,64	N : 3,25
	trouvée	C : 69,72	H : 8,40	N : 3,36

☞ **(2*S**,3*S**)-2,3-diméthyl-5-oxo-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-*tert*-butyle (170)**

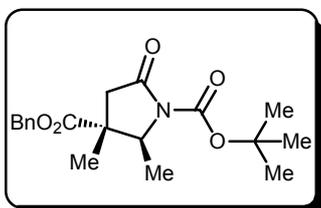


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,25 (d, 3H, *J*=6,6); 1,29 (s, 3H); 1,48 (s, 9H); 2,42 (d, 1H, *J*=17,3); 2,99 (d, 1H, *J*=17,3); 4,51 (q, 1H, *J*=6,6); 5,09-5,20 (m, 2H); 7,29-7,34 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 15,5; 19,0; 28,0 (3C); **CH₂** : 41,4; 67,4; **CH** : 59,2; 128,0; 128,4; 128,7; **C** : 45,8; 83,0; 135,3; x; 171,6; 174,7

Analyse	calculée pour C ₁₉ H ₂₅ NO ₅	C : 65,69	H : 7,25	N : 4,03
	trouvée	C : 65,77	H : 7,45	N : 3,78

☞ **(2*S**,3*R**)-2,3-diméthyl-5-oxo-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-*tert*-butyle (171)**



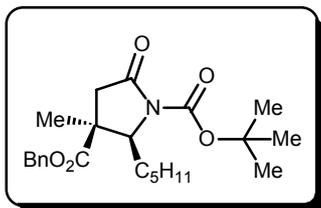
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,11 (d, 3H, *J*=6,4); 1,42 (s, 3H); 1,49 (s, 9H); 2,23 (d, 1H, *J*=17,6); 3,23 (d, 1H, *J*=17,6); 3,99 (q, 1H, *J*=6,4); 5,09-5,19 (m, 2H); 7,25-7,40 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 16,2; 24,3; 28,0 (3C); **CH₂** : 40,8; 67,2; **CH** : 61,5; 128,4; 128,6; 128,7; **C** : 46,2; 83,2; 135,1; 146,6; 171,4; 172,5

Point de fusion : 67-68°C

Analyse	calculée pour C ₁₉ H ₂₅ NO ₅	C : 65,69	H : 7,25	N : 4,03
	trouvée	C : 65,94	H : 7,37	N : 4,24

☞ **(2S*,3S*)-3-méthyl-5-oxo-2-pentyl-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-tert-butyle (172)**

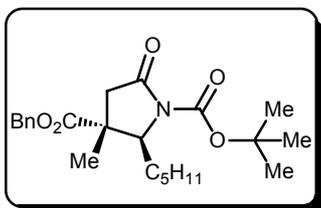


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,83 (t, 3H, *J*=6,5); 1,20-1,70 (m, 11H); 1,42 (s, 9H); 2,40 (d, 1H, *J*=17,3); 2,92 (d, 1H, *J*=17,3); 4,43 (t, 1H, *J*=6,2); 5,03-5,15 (m, 2H); 7,23-7,31 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 18,8; 27,9 (3C); **CH₂** : 22,5; 26,0; 31,0; 32,0; 41,8; 67,4; **CH** : 62,8; 128,0; 128,4; 128,6; **C** : 46,7; 82,8; 135,3; 149,6; 171,9; 174,8

Analyse	calculée pour C ₂₃ H ₃₃ NO ₅	C : 68,46	H : 8,24	N : 3,47
	trouvée	C : 68,54	H : 7,94	N : 3,32

☞ **(2S*,3R*)-3-méthyl-5-oxo-2-pentyl-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-tert-butyle (173)**



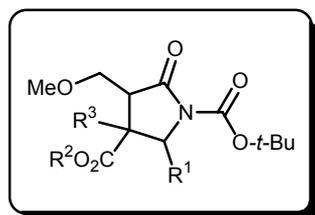
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,79 (t, 3H, *J*=6,9); 1,10-1,55 (m, 8H); 1,41 (s, 3H); 1,48 (s, 9H); 2,21 (d, 1H, *J*=17,6); 3,22 (d, 1H, *J*=17,6); 3,97 (t, 1H, *J*=5,6); 5,09-5,18 (m, 2H); 7,20-7,40 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 22,4; 28,0 (3C); **CH₂** : 24,9; 25,5; 31,8; 31,9; 41,6; 67,2; **CH** : 65,4; 128,5; 128,6; 128,7; **C** : 46,5; 82,8; 135,3; 149,6; 171,9; 174,8

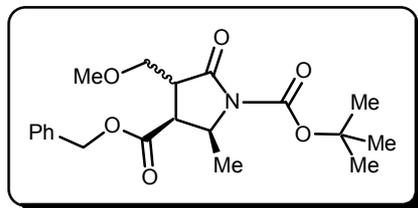
Analyse	calculée pour C ₂₃ H ₃₃ NO ₅	C : 68,46	H : 8,24	N : 3,47
	trouvée	C : 68,68	H : 8,01	N : 3,59

III- Addition du groupement méthoxyméthyle sur les composés 164-173**III-1- Mode opératoire pour la synthèse des composés 174 à 183**

A une solution de 3,5 mmoles de lactame **164** à **173** dans 30 ml de THF, placée sous azote et à -78°C , est ajoutée au goutte à goutte une solution de 3,85 ml de LHMDS (1,1 équivalent; 1M dans le THF). Après agitation pendant une heure à -78°C , 1,5 équivalent d'iodométhylméthyléther (5,25 mmoles; 0,45 ml) sont ajoutés. La solution est maintenue à -78°C pendant une heure avant l'ajout de 10 ml d'une solution saturée en NH_4Cl . Après retour à température ambiante, la solution est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 20 ml). Les phases organiques sont regroupées, lavées à la saumure et séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 30/70).

III-2- Tableau des rendements

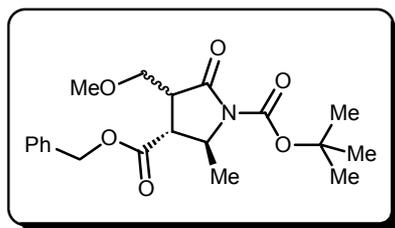
n°	Stéréochimie	R ¹	R ²	R ³	Rendement
174	<i>cis</i>	-CH ₃	-CH ₂ Ph	-H	70%
175	<i>trans</i>	-CH ₃	-CH ₂ Ph	-H	77%
176	<i>cis</i>	-C ₅ H ₁₁	-CH ₂ Ph	-H	68%
177	<i>trans</i>	-C ₅ H ₁₁	-CH ₂ Ph	-H	73%
178	<i>cis</i>	-C ₈ H ₁₇	-CH ₂ Ph	-H	85%
179	<i>trans</i>	-C ₈ H ₁₇	-CH ₂ Ph	-H	87%
180	<i>cis</i>	-CH ₃	-CH ₂ Ph	-CH ₃	52%
181	<i>trans</i>	-CH ₃	-CH ₂ Ph	-CH ₃	64%
182	<i>cis</i>	-C ₅ H ₁₁	-CH ₂ Ph	-CH ₃	65%
183	<i>trans</i>	-C ₅ H ₁₁	-CH ₂ Ph	-CH ₃	75%

III-3- Caractérisation des composés 174 à 183**☞ (2*S**,3*S**)-4-méthoxyméthyl-2-méthyl-5-oxo-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-*tert*-butyle (174)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,08 (d, 3H, *J*=6,3); 1,49 (s, 9H); 3,09-3,16 (m, 1H); 3,27 (s, 3H); 3,41-3,56 (m, 3H); 3,79 (dd, 1H, *J*=9,8; *J*=3,4); 4,37-4,46 (m, 1H); 5,11-5,22 (m, 2H); 7,25-7,38 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 15,7; 28,0 (3C); 59,2; CH₂ : 67,0; 68,4; CH : 42,5; 44,3; 52,3; 128,6; C : 83,2; 135,2; 149,3; 170,1; 171,3

Analyse	calculée pour C ₂₀ H ₂₇ NO ₆	C : 63,64	H : 7,21	N : 3,71
	trouvée	C : 63,59	H : 7,13	N : 3,93

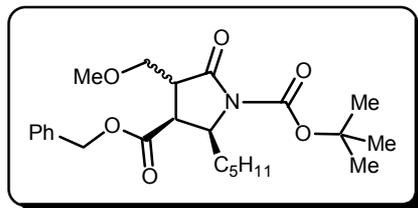
☞ (2*S,3*R**)-4-méthoxyméthyl-2-méthyl-5-oxo-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-*tert*-butyle (175)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,45 (d, 3H, *J*=6,1); 1,49 (s, 9H); 2,86 (dd, 1H, *J*=8,3; *J*=6,4); 2,95-3,03 (m, 1H); 3,27 (s, 3H); 3,52 (dd, 1H, *J*=9,4; *J*=3,4); 3,75 (dd, 1H, *J*=9,4; *J*=4,3); 4,16-4,24 (m, 1H); 5,11-5,21 (m, 2H); 7,20-7,35 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 21,6; 28,0 (3C); 59,0; CH₂ : 67,2; 69,8; CH : 45,6; 47,0; 54,7; 128,1; 128,5; 128,7; C : 83,2; 135,4; 149,5; 172,1; 172,2

Analyse	calculée pour C ₂₀ H ₂₇ NO ₆	C : 63,64	H : 7,21	N : 3,71
	trouvée	C : 63,85	H : 7,16	N : 3,84

☞ (2*S**,3*S**)-4-méthoxyméthyl-5-oxo-2-pentyl-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-*tert*-butyle (176)

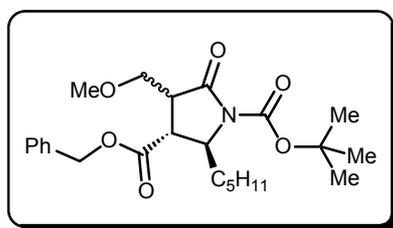


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,82-0,90 (m, 3H); 1,10-1,40 (m, 8H); 1,50 (s, 9H); 3,10-3,18 (m, 1H); 3,27 (s, 3H); 3,52-3,56 (m, 2H); 3,76-3,80 (m, 1H); 4,32-4,40 (m, 1H); 5,12-5,18 (m, 2H); 7,30-7,45 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 28,0 (3C); 59,2; **CH₂** : 22,4; 25,4; 31,3; 31,8; 67,1; 68,6; **CH** : 42,8; 45,1; 56,3; 128,6; **C** : 83,2; 135,1; 149,5; 170,2; 171,8

Analyse	calculée pour C ₂₄ H ₃₅ NO ₆	C : 68,49	H : 8,14	N : 3,23
	trouvée	C : 68,57	H : 7,94	N : 3,42

☞ (2*S**,3*R**)-4-méthoxyméthyl-5-oxo-2-pentyl-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-*tert*-butyle (177)

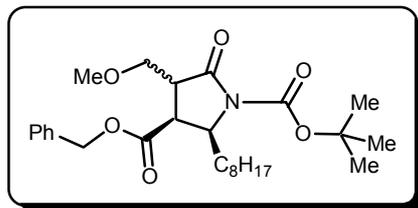


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,74-0,90 (m, 3H); 1,10-1,40 (m, 8H); 1,49 (s, 9H); 2,95-3,03 (m, 2H); 3,28 (s, 3H); 3,50-3,54 (m, 1H); 3,74 (dd, 1H, *J*=9,3; *J*=4,2); 4,12-4,26 (m, 1H); 5,15 (s, 2H); 7,20-7,40 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 28,0 (3C); 59,0; **CH₂** : 22,5; 23,9; 31,5; 34,3; 67,2; 70,2; **CH** : 43,1; 47,4; 58,6; 128,2; 128,5; 128,6; **C** : 83,2; 135,3; 149,5; 172,2; 172,9

Analyse	calculée pour C ₂₄ H ₃₅ NO ₆	C : 68,49	H : 8,14	N : 3,23
	trouvée	C : 68,27	H : 8,12	N : 3,48

☞ (2*S**,3*S**)-4-méthoxyméthyl-2-octyl-5-oxo-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-*tert*-butyle (178)

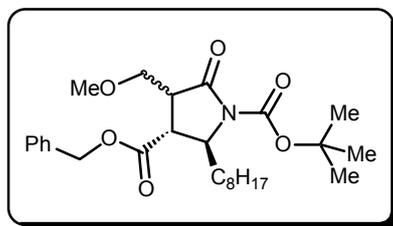


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,84-0,88 (m, 3H); 1,05-1,35 (m, 14H); 1,50 (s, 9H); 3,12-3,18 (m, 1H); 3,28 (s, 3H); 3,50-3,56 (m, 2H); 3,75-3,79 (m, 1H); 4,35-4,44 (m, 1H); 5,10-5,20 (m, 2H); 7,30-7,38 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; 28,0 (3C); 59,2; **CH₂** : 22,6; 25,7; 29,2; 29,3; 29,7; 31,8; 34,0; 67,1; 68,6; **CH** : 42,8; 45,2; 56,3; 128,6; **C** : 83,2; 135,1; 149,5; 170,2; 171,8

Analyse	calculée pour C ₂₇ H ₄₁ NO ₆	C : 68,18	H : 8,69	N : 2,94
	trouvée	C : 68,34	H : 8,40	N : 2,86

☞ (2*S**,3*R**)-4-méthoxyméthyl-2-octyl-5-oxo-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-*tert*-butyle (179)

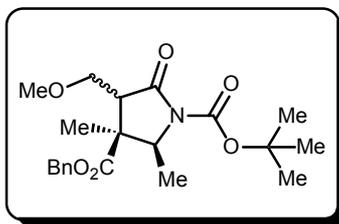


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,80-0,90 (m, 3H); 1,10-1,40 (m, 14H); 1,51 (s, 9H); 2,94-3,07 (m, 2H); 3,30 (s, 3H); 3,52-3,56 (m, 1H); 3,71-3,78 (m, 1H); 4,14-4,26 (m, 1H); 5,13-5,21 (m, 2H); 7,26-7,40 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; 28,0 (3C); 59,0; **CH₂** : 22,6; 24,2; 29,2; 29,3; 29,5; 31,8; 34,4; 67,3; 70,2; **CH** : 43,1; 47,4; 58,7; 128,2; 128,5; 128,6; **C** : 83,2; 135,3; 149,5; 172,2; 173,0

Analyse	calculée pour C ₂₇ H ₄₁ NO ₆	C : 68,18	H : 8,69	N : 2,94
	trouvée	C : 68,00	H : 8,77	N : 3,09

∞ (2*S**,3*S**)-4-méthoxyméthyl-2,3-diméthyl-5-oxo-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-*tert*-butyle (180)

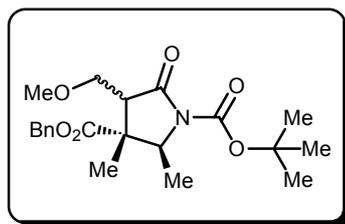


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,11 (d, 3H, *J*=6,6); 1,24 (s, 3H); 1,31 (s, 9H); 2,61 (dd, 1H, *J*=6,5; *J*=3,9); 3,05 (s, 3H); 3,39 (dd, 1H, *J*=10,0; *J*=6,5); 3,60 (dd, 1H, *J*=10,0; *J*=3,9); 4,14 (q, 1H, *J*=6,6); 4,89-5,05 (m, 2H); 7,15-7,20 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 15,4; 18,2; 27,8 (3C); 59,1; CH₂ : 66,8; 68,7; CH : 51,3; 57,8; 127,9; 128,2; 128,5; C : 48,1; 82,6; 135,4; 149,5; 171,0; 173,3

Analyse	calculée pour C ₂₁ H ₂₉ NO ₆	C : 64,43	H : 7,47	N : 3,58
	trouvée	C : 64,25	H : 7,69	N : 3,59

∞ (2*S**,3*R**)-4-méthoxyméthyl-2,3-diméthyl-5-oxo-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-*tert*-butyle (181)

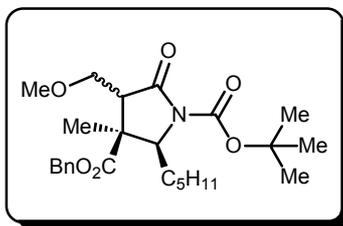


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,19 (d, 3H, *J*=6,4); 1,40 (s, 3H); 1,47 (s, 9H); 2,66 (dd, 1H, *J*=7,8; *J*=5,1); 3,11 (s, 3H); 3,34 (dd, 1H, *J*=10,0; *J*=7,8); 3,70-3,80 (m, 2H); 5,07-5,19 (m, 2H); 7,25-7,30 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 14,4; 21,4; 28,0 (3C); 58,9; CH₂ : 66,5; 69,5; CH : 52,6; 60,5; 128,3; 128,5; C : 49,9; 82,9; 135,2; 150,0; 171,5; 172,2

Analyse	calculée pour C ₂₁ H ₂₉ NO ₆	C : 64,43	H : 7,47	N : 3,58
	trouvée	C : 64,57	H : 7,73	N : 3,59

☞ (2*S**,3*S**)-4-méthoxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-pentyl-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-*tert*-butyle (182)

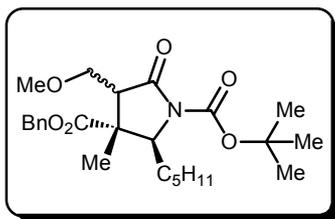


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,70-0,90 (m, 3H); 1,10-1,80 (m, 20H); 2,72-2,76 (m, 1H); 3,16 (s, 3H); 3,44 (dd, 1H, *J*=10,2; *J*=6,7); 3,70 (dd, 1H, *J*=10,2; *J*=4,1); 4,17 (t, 1H, *J*=6,1); 5,05-5,11 (m, 2H); 7,26-7,29 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 18,0; 27,9 (3C); 59,0; **CH₂** : 22,4; 26,1; 31,1; 32,0; 67,0; 68,9; **CH** : 51,7; 61,4; 128,1; 128,3; 128,6; **C** : 49,3; 82,7; 135,3; 149,9; 171,6; 173,6

Analyse	calculée pour C ₂₅ H ₃₇ NO ₆	C : 67,09	H : 8,33	N : 3,13
	trouvée	C : 67,38	H : 8,24	N : 3,02

☞ (2*S**,3*R**)-4-méthoxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-pentyl-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-*tert*-butyle (183)

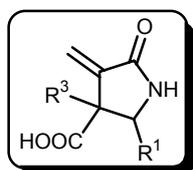


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,79-0,84 (m, 3H); 1,00-1,55 (m, 11H); 1,50 (s, 9H); 2,65 (dd, 1H, *J*=7,6; *J*=5,0); 3,14 (s, 3H); 3,33 (dd, 1H, *J*=10,0; *J*=7,6); 3,67-3,70 (m, 1H); 3,75 (dd, 1H, *J*=10,0; *J*=5,0); 5,10-5,19 (m, 2H); 7,25-7,32 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; 23,1; 28,0 (3C); 58,9; **CH₂** : 22,4; 26,5; 30,6; 32,0; 66,6; 69,5; **CH** : 53,4; 65,0; 128,4; 128,5; 128,6; **C** : 49,9; 83,0; 135,2; 150,3; 171,9; 172,1

Analyse	calculée pour C ₂₅ H ₃₇ NO ₆	C : 67,09	H : 8,33	N : 3,13
	trouvée	C : 67,14	H : 8,50	N : 3,03

IV- Synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactames substituées par une fonction acide carboxylique en position β

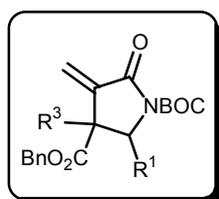


IV-1- Génération de la double liaison sur les composés 180-183

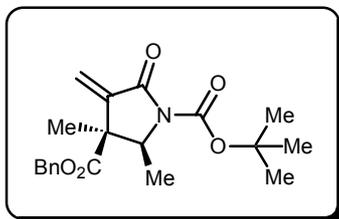
IV-1-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 185 à 188

Un mélange de 5 mmoles de lactone **180-183** et de 1 équivalent de DBU (5 mmoles; 0,75 ml) dans 30 ml de toluène est porté à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement à température ambiante, le solvant est éliminé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 30/70).

IV-1-b- Tableau des rendements



n°	stéréochimie	R ¹	R ³	rendement
185	<i>cis</i>	CH ₃	CH ₃	74%
186	<i>trans</i>	CH ₃	CH ₃	57%
187	<i>cis</i>	C ₅ H ₁₁	CH ₃	70%
188	<i>trans</i>	C ₅ H ₁₁	CH ₃	65%

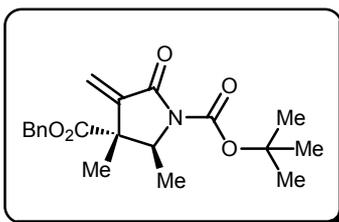
IV-1-c- Caractérisation des composés 185 à 188**☞ (2*S**,3*S**)-2,3-diméthyl-4-méthylène-5-oxo-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-*tert*-butyle (185)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,08 (d, 3H, *J*=6,6); 1,33 (s, 3H); 1,40 (s, 9H); 4,52 (q, 1H, *J*=6,6); 4,93-5,03 (m, 2H); 5,50 (s, 1H); 6,24 (s, 1H); 7,13-7,22 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 16,6; 17,4; 27,9 (3C); **CH₂** : 67,3; 121,9; **CH** : 57,5; 127,6; 128,2; 128,5; **C** : 50,0; 82,9; 135,2; 142,9; 149,8; 164,6; 172,5

Point de fusion :

Analyse	calculée pour C ₂₀ H ₂₅ NO ₅	C : 66,83	H : 7,01	N : 3,90
	trouvée	C : 66,61	H : 6,87	N : 3,64

☞ (2*S,3*R**)-2,3-diméthyl-4-méthylène-5-oxo-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-*tert*-butyle (186)**

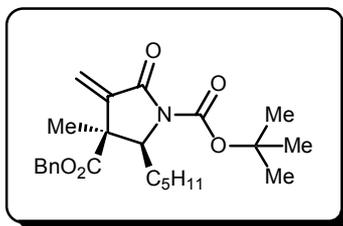
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,06 (d, 3H, *J*=6,4); 1,14 (s, 3H); 1,45 (s, 9H); 3,90 (q, 1H, *J*=6,4); 5,09 (s, 2H); 5,67 (s, 1H); 6,27 (s, 1H); 7,15-7,35 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 17,0; 25,4; 28,0 (3C); **CH₂** : 66,9; 122,6; **CH** : 60,2; 128,3; 128,4; 128,6; **C** : 50,4; 83,2; 135,1; 142,5; 150,1; 164,8; 171,2

Point de fusion :

Analyse	calculée pour C ₂₀ H ₂₅ NO ₅	C : 66,83	H : 7,01	N : 3,90
	trouvée	C : 66,94	H : 7,20	N : 4,06

☞ **(2*S**,3*S**)-3-diméthyl-4-méthylène-5-oxo-2-pentyl-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-*tert*-butyle (187)**

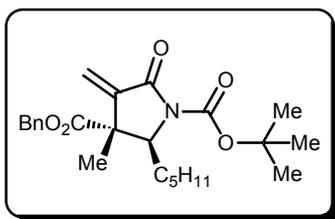


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,83 (t, 3H, *J*=6,5); 1,12-1,76 (m, 11H); 1,46 (s, 9H); 4,55 (t, 1H, *J*=5,7); 5,06 (s, 2H); 5,53 (s, 1H); 6,30 (s, 1H); 7,21-7,31 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 17,4; 27,9 (3C); **CH₂** : 22,4; 25,2; 31,6; 31,9; 67,5; 121,1; **CH** : 61,0; 127,7; 128,3; 128,6; **C** : 50,7; 83,0; 135,2; 143,5; 150,1; 165,1; 172,8

Analyse	calculée pour C ₂₄ H ₃₃ NO ₅	C : 69,37	H : 8,00	N : 3,37
	trouvée	C : 69,26	H : 7,73	N : 3,16

☞ **(2*S**,3*R**)-3-diméthyl-4-méthylène-5-oxo-2-pentyl-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-*tert*-butyle (188)**



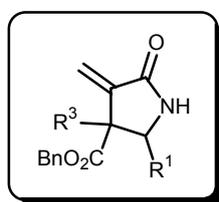
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,79 (t, 3H, *J*=6,7); 0,99-1,54 (m, 8H); 1,49 (s, 3H); 1,51 (s, 9H); 3,99 (t, 1H, *J*=5,5); 5,17 (s, 2H); 5,76 (s, 1H); 6,32 (s, 1H); 7,33 (s, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 27,3; 28,0 (3C); **CH₂** : 22,3; 24,6; 31,7; 32,4; 67,1; 122,5; **CH** : 64,1; 128,5; 128,6; 128,7; **C** : 50,5; 83,3; 135,0; 143,0; 150,4; 165,1; 171,5

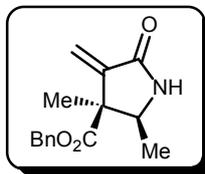
Analyse	calculée pour C ₂₄ H ₃₃ NO ₅	C : 69,37	H : 8,00	N : 3,37
	trouvée	C : 69,51	H : 7,82	N : 3,60

IV-2- Déprotection de l'azote lactamique**IV-2-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 190 à 193**

A une solution de 2,8 mmoles de lactames protégées **185-188** diluées dans 15 ml de dichlorométhane sont ajoutés 2 ml de TFA. Le mélange réactionnel est placé sous agitation pendant 45 minutes à température ambiante. Après élimination du solvant et du TFA sous pression réduite, on obtient les lactames **190-193**.

IV-2-b- Tableau des rendements

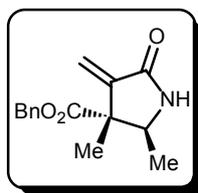
n°	stéréochimie	R ¹	R ³	rendement
190	<i>cis</i>	CH ₃	CH ₃	quantitatif
191	<i>trans</i>	CH ₃	CH ₃	quantitatif
192	<i>cis</i>	C ₅ H ₁₁	CH ₃	quantitatif
193	<i>trans</i>	C ₅ H ₁₁	CH ₃	quantitatif

IV-2-c- Caractérisation des composés 190 à 193**∞ (2S*,3S*)-2,3-diméthyl-4-méthylène-5-oxo-pyrrolidine-3-dicarboxylate de benzyle (190)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,12 (d, 3H, *J*=6,4); 1,33 (s, 3H); 4,25 (q, 1H, *J*=6,4); 5,03 (s, 2H); 5,56 (s, 1H); 6,11 (s, 1H); 7,15-7,35 (m, 5H); 8,38 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 16,5; 19,5; CH₂ : 67,3; 119,6; CH : 54,3; 127,9; 128,3; 128,6; C : 51,4; 135,5; 143,9; 169,8; 172,6

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₅ H ₁₇ NO ₃	C : 69,48	H : 6,61	N : 5,40
	trouvée	C : 69,59	H : 6,57	N : 5,29

∞ (2S*,3R*)-2,3-diméthyl-4-méthylène-5-oxo-pyrrolidine-3-dicarboxylate de benzyle (191)

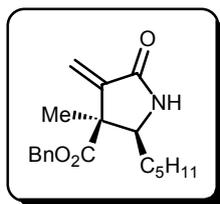
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,10 (d, 3H, *J*=6,4); 1,46 (s, 3H); 3,53 (q, 1H, *J*=6,4); 5,11 (s, 2H); 5,31 (s, 1H); 6,01 (s, 1H); 7,10-7,35 (m, 5H); 7,91 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 16,7; 22,6; CH₂ : 66,7; 116,9; CH : 57,4; 128,0; 128,2; 128,5; C : 52,6; 135,4; 145,1; 169,7; 172,0

Point de fusion : 124-125°C

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₅ H ₁₇ NO ₃	C : 69,48	H : 6,61	N : 5,40
	trouvée	C : 69,48	H : 6,84	N : 5,12

∞ **(2*S**,3*S**)-3-méthyl-4-méthylène-5-oxo-2-pentyl-pyrrolidine-3-dicarboxylate de benzyle (192)**

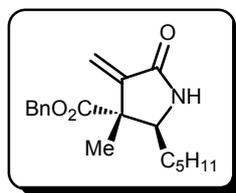


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,80-0,94 (m, 3H); 1,15-1,70 (m, 8H); 1,42 (s, 3H); 4,08-4,19 (m, 1H); 5,18 (s, 2H); 5,64 (s, 1H); 6,17 (s, 1H); 7,20-7,40 (m, 5H); 8,47 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,3; 19,3; **CH₂** : 21,8; 25,4; 30,3; 31,0; 67,2; 119,9; **CH** : 58,9; 127,6; 128,1; 128,2; **C** : 51,0; 134,7; 143,1; 170,1; 172,0

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₉ H ₂₅ NO ₃	C : 72,35	H : 7,99	N : 4,44
	trouvée	C : 72,20	H : 8,15	N : 4,57

∞ **(2*S**,3*R**)-3-méthyl-4-méthylène-5-oxo-2-pentyl-pyrrolidine-3-dicarboxylate de benzyle (193)**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,86 (t, 3H, *J*=6,0); 1,10-1,60 (m, 8H); 1,51 (s, 3H); 3,40-3,54 (m, 1H); 5,16 (s, 2H); 5,52 (s, 1H); 6,16 (s, 1H); 7,25-7,40 (m, 5H); 8,33 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 22,9; **CH₂** : 22,3; 26,3; 31,3; 31,5; 66,8; 116,9; **CH** : 62,4; 128,2; 128,3; 128,5; **C** : 51,7; 134,6; 143,6; 170,9; 171,0

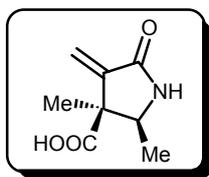
Point de fusion : 65-66°C

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₉ H ₂₅ NO ₃	C : 72,35	H : 7,99	N : 4,44
	trouvée	C : 72,49	H : 8,14	N : 4,67

IV-3- Synthèse et caractérisation de l'acide carboxylique 194

A 2 mmoles d'ester **190** diluées dans 10 ml de dichlorométhane préalablement distillé sur dihydruure de calcium sont ajoutés, à -30 °C, 6,6 ml de trichlorure de bore (3,3 équivalents; 6,6 mmoles; 1M dans CH₂Cl₂). Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et l'agitation est maintenue pendant une nuit. Après ajout d'eau glacée (5 ml), la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (2 x 10 ml). Les phases organiques sont regroupées et extraites au NaHCO₃ (3 x 20 ml). Après acidification à l'acide chlorhydrique, les phases aqueuses sont extraites au dichlorométhane. Le produit ne s'étant pas solubilisé dans le dichlorométhane, la phase aqueuse est évaporée et les sels obtenus sont repris dans un minimum d'acétone. La phase organique est filtrée puis l'acétone est éliminée sous pression réduite. L'analyse RMN est effectuée en utilisant l'acétone deutérée pour solvant.

∞ **acide (2S*,3S*)-2,3-diméthyl-4-méthylène-5-oxo-pyrrolidine-3-carboxylique (194)**

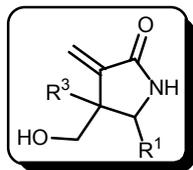


RMN ¹H (CD₃COCD₃, δ ppm, J Hz) : 1,20 (d, 3H, J=6,4); 1,37 (s, 3H); 4,28 (q, 1H, J=6,4); 5,64 (s, 1H); 6,12 (s, 1H); 6,22 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CD₃COCD₃, δ ppm) : CH₃ : 21,5; 24,4; CH₂ : 123,5; CH : 58,9; C : 56,2; 150,4; 173,5; 179,8

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₈ H ₁₁ NO ₃	C : 56,80	H : 6,55	N : 8,28
	trouvée	C : 56,51	H : 6,84	N : 8,42

V- Synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactames substituées par une fonction alcool en position β

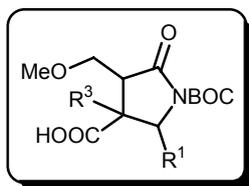


V-1- Hydrogénation de la fonction ester de benzyle

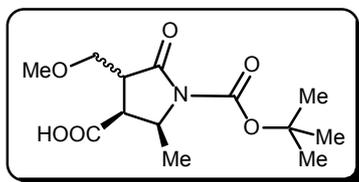
V-1-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 195 à 200

Une solution de 3 mmoles des lactames **174-179** dans 60 ml d'éthanol contenant une quantité catalytique de palladium sur charbon (10%) est placée sous courant d'hydrogène pendant une nuit. Le mélange réactionnel est ensuite dilué dans 100 ml d'éther éthylique et filtré sur celite[®]. Les solvants sont ensuite éliminés sous pression réduite et le résidu est dilué dans 30 ml d'une solution saturée en NaHCO₃. La phase aqueuse est lavée à l'éther éthylique (2 x 10 ml) puis acidifiée à l'aide d'acide chlorhydrique concentré jusque pH 1. La phase aqueuse est ensuite extraite au dichlorométhane (3 x 20 ml). Les phases organiques sont regroupées puis lavées à la saumure avant d'être séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration, les solvants sont éliminés sous pression réduite pour fournir les acides **198** à **203**.

V-1-b- Tableau des rendements



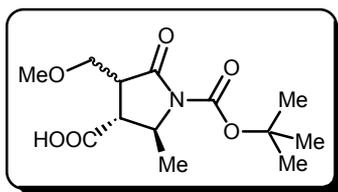
n°	stéréochimie	R ¹	R ³	rendement
195	<i>cis</i>	CH ₃	H	75%
196	<i>trans</i>	CH ₃	H	80%
197	<i>cis</i>	C ₅ H ₁₁	H	83%
198	<i>trans</i>	C ₅ H ₁₁	H	79%
199	<i>cis</i>	C ₈ H ₁₇	H	80%
200	<i>trans</i>	C ₈ H ₁₇	H	86%

V-1-c- Caractérisation des composés 195 à 200**∞ acide (2*S**,3*S**)-1-*tert*-butyloxycarbonyl-4-méthoxyméthyl-2-méthyl-5-oxo-pyrrolidine-3-carboxylique (195)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,12-1,26 (m, 3H); 1,48 (s, 9H); 3,04-3,09 (m, 1H); 3,28 (s, 3H); 3,46-3,55 (m, 2H); 3,72-3,80 (m, 1H); 4,02-4,10 (m, 1H); 9,70 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 15,7; 28,0 (3C); 59,2; **CH₂** : 68,2; **CH** : 42,4; 44,2; 52,3; **C** : 83,5; 149,2; 171,8; 174,1

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₃ H ₂₁ NO ₆	C : 54,35	H : 7,37	N : 4,88
	trouvée	C : 54,12	H : 7,10	N : 4,31

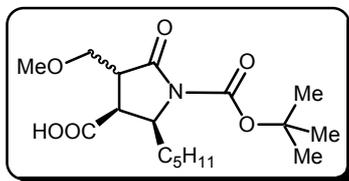
∞ acide (2*S,3*R**)-1-*tert*-butyloxycarbonyl-4-méthoxyméthyl-2-méthyl-5-oxo-pyrrolidine-3-carboxylique (196)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,36-1,48 (m, 12H); 2,70-2,80 (m, 1H); 2,92-3,03 (m, 1H); 3,27 (s, 3H); 3,48-3,78 (m, 2H); 4,12-4,28 (m, 1H); 8,34 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 21,6; 27,9 (3C); 59,0; **CH₂** : 69,8; **CH** : 45,3; 46,9; 54,8; **C** : 83,5; 149,5; 172,9 (2C)

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₃ H ₂₁ NO ₆	C : 54,35	H : 7,37	N : 4,88
	trouvée	C : 54,46	H : 7,13	N : 4,95

☞ acide (2*S**,3*S**)-1-*tert*-butyloxycarbonyle-4-méthoxyméthyl-5-oxo-2-pentyl-pyrrolidine-3-carboxylique (197)

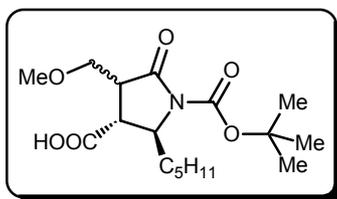


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,70-0,90 (m, 3H); 1,10-1,70 (m, 8H); 1,48 (s, 9H); 3,00-3,16 (m, 1H); 3,27 (s, 3H); 3,40-3,80 (m, 3H); 4,30-4,50 (m, 1H); 7,45 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 13,9; 27,9 (3C); 59,1; CH₂ : 22,4; 25,4; 31,3; 31,9; 68,5; CH : 45,0; 56,2; 42,6; C : 83,4; 149,4; 172,3; 174,0

Analyse	calculée pour C ₁₇ H ₂₉ NO ₆	C : 59,46	H : 8,51	N : 4,08
	trouvée	C : 59,32	H : 8,30	N : 3,81

☞ acide (2*S**,3*R**)-1-*tert*-butyloxycarbonyle-4-méthoxyméthyl-5-oxo-2-pentyl-pyrrolidine-3-carboxylique (198)

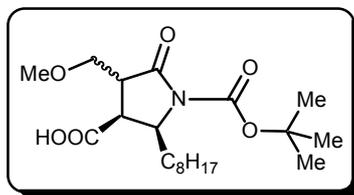


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,80-0,95 (m, 3H); 1,15-1,50 (m, 8H); 1,50 (s, 9H); 2,90-3,10 (m, 1H); 3,32 (s, 3H); 3,50-3,80 (m, 3H); 4,15-4,30 (m, 1H); 7,17 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 13,9; 28,0 (3C); 59,1; CH₂ : 22,5; 23,7; 31,5; 34,2; 70,3; CH : 42,8; 47,2; 58,6; C : 83,4; 149,5; 172,5; 177,0

Analyse	calculée pour C ₁₇ H ₂₉ NO ₆	C : 59,46	H : 8,51	N : 4,08
	trouvée	C : 59,59	H : 8,76	N : 3,98

☞ **acide (2*S**,3*S**)-1-tert-butylloxycarbonyle-4-méthoxyméthyl-2-octyl-5-oxo-pyrrolidine-3-carboxylique (199)**

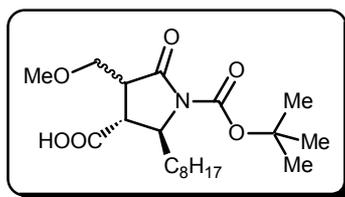


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,83-0,87 (m, 3H); 1,18-1,38 (m, 13H); 1,52 (s, 9H); 1,70-1,80 (m, 1H); 3,13 (dt, 1H, *J*=11,7; *J*=3,7); 3,32 (s, 3H); 3,45-3,53 (m, 1H); 3,59 (dd, 1H, *J*=9,7; *J*=3,4); 3,78 (dd, 1H, *J*=11,7; *J*=3,9); 4,43-4,49 (m, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; 27,9 (3C); 59,0; **CH₂** : 22,5; 22,7; 29,1; 29,3; 29,7; 31,3; 31,7; 68,4; **CH** : 42,7; 45,0; 56,2; **C** : 83,4; 149,4; 172,4; 174,2

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₂₀ H ₃₅ NO ₆	C : 62,31	H : 9,15	N : 3,63
	trouvée	C : 62,55	H : 9,23	N : 3,47

☞ **acide (2*S**,3*R**)-1-tert-butylloxycarbonyle-4-méthoxyméthyl-2-octyl-5-oxo-pyrrolidine-3-carboxylique (200)**



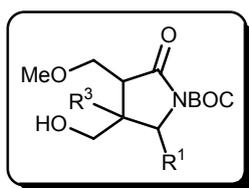
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,80-0,84 (m, 3H); 1,15-1,90 (m, 14H); 1,48 (s, 9H); 2,91-2,95 (m, 1H); 2,99-3,07 (m, 1H); 3,30 (s, 3H); 3,56 (dd, 1H, *J*=9,5; *J*=3,7); 3,75 (dd, 1H, *J*=9,5; *J*=4,4); 4,14-4,26 (m, 1H); 9,86 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; 28,0 (3C); 59,0; **CH₂** : 22,6; 24,0; 29,2 29,3; 29,4; 31,8; 34,2; 70,3; **CH** : 42,9; 47,3; 58,8; **C** : 83,4; 149,5; 172,7; 177,7

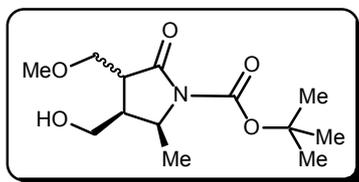
<u>Analyse</u>	calculée pour C ₂₀ H ₃₅ NO ₆	C : 62,31	H : 9,15	N : 3,63
	trouvée	C : 62,44	H : 9,16	N : 3,79

V-2- Réduction de la fonction acide carboxylique**V-2-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 201 à 206**

A une solution de 2 mmoles de lactame **195** à **200** dans 30 ml de THF placée sous azote est ajoutée au goutte à goutte et à température ambiante une solution de 4 mmoles de BH_3 : THF (2 équivalents; 1M dans le THF; 4 ml). L'agitation est maintenue durant une nuit puis le borane est neutralisé par ajout de 5 ml de méthanol. Les solvants sont éliminés sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 80/20)

V-2-b- Tableau des rendements

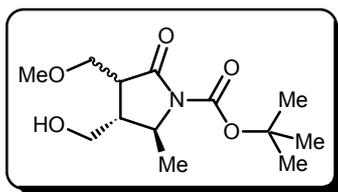
n°	stéréochimie	R ¹	R ³	rendement
201	<i>cis</i>	CH ₃	H	50%
202	<i>trans</i>	CH ₃	H	55%
203	<i>cis</i>	C ₅ H ₁₁	H	57%
204	<i>trans</i>	C ₅ H ₁₁	H	60%
205	<i>cis</i>	C ₈ H ₁₇	H	46%
206	<i>trans</i>	C ₈ H ₁₇	H	62%

V-2-c- Caractérisation des composés 201 à 206∞ (2*S**,3*S**)-3-hydroxyméthyl-4-méthoxyméthyl-2-méthyl-5-oxo-pyrrolidine-1-carboxylate de *tert*-butyle (201)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,10 (d, 3H, *J*=6,6); 1,42 (s, 9H); 2,35-2,41 (m, 1H); 2,50-2,53 (m, 1H); 3,20-3,74 (m, 4H); 3,28 (s, 3H); 4,15-4,21 (m, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 14,3; 27,9 (3C); 59,0; CH₂ : 61,4; 71,3; CH : 43,1; 46,3; 53,7; C : 82,8; 149,4; 172,2

Analyse	calculée pour C ₁₃ H ₂₃ NO ₅	C : 57,13	H : 8,48	N : 5,12
	trouvée	C : 56,97	H : 8,62	N : 5,33

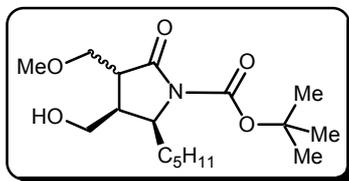
∞ (2*S**,3*R**)-3-hydroxyméthyl-4-méthoxyméthyl-2-méthyl-5-oxo-pyrrolidine-1-carboxylate de *tert*-butyle (202)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,43 (d, 3H, *J*=6,1); 1,66 (s, 9H); 2,57-2,64 (m, 2H); 3,25-3,73 (m, 4H); 3,36 (s, 3H); 3,78 (dd, 1H, *J*=9,3; *J*=3,4)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 21,0; 28,0 (3C); 59,1; CH₂ : 63,8; 72,0; CH : 46,4; 48,2; 54,3; C : 83,1; 149,9; 172,9

Analyse	calculée pour C ₁₃ H ₂₃ NO ₅	C : 57,13	H : 8,48	N : 5,12
	trouvée	C : 57,01	H : 8,56	N : 5,39

☞ **(2*S**,3*S**)-3-hydroxyméthyl-4-méthoxyméthyl-5-oxo-2-pentyl-pyrrolidine-1-carboxylate de *tert*-butyle (203)**

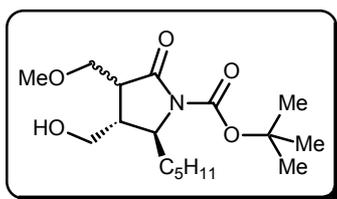


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,68-0,73 (m, 3H); 1,07-1,32 (m, 7H); 1,36 (s, 9H); 1,50-1,62 (m, 1H); 2,34-2,53 (m, 2H); 3,21 (s, 3H); 3,27-3,39 (m, 1H); 3,58-3,68 (m, 3H); 4,08-4,14 (m, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,8; 27,8 (3C); 57,9; **CH₂** : 22,4; 26,0; 30,1; 32,0; 61,0; 71,3; **CH** : 43,9; 46,8; 57,5; **C** : 82,7; 149,7; 172,8

Analyse	calculée pour C ₁₇ H ₃₁ NO ₅	C : 61,98	H : 9,48	N : 4,25
	trouvée	C : 62,25	H : 9,59	N : 4,42

☞ **(2*S**,3*R**)-3-hydroxyméthyl-4-méthoxyméthyl-5-oxo-2-pentyl-pyrrolidine-1-carboxylate de *tert*-butyle (204)**

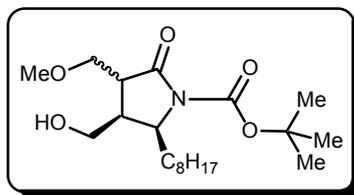


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,77-0,80 (m, 3H); 1,10-1,32 (m, 6H); 1,41 (s, 9H); 1,60-1,68 (m, 2H); 2,00-2,08 (m, 1H); 2,52-2,57 (m, 1H); 3,25 (s, 3H); 3,36-3,55 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 27,9 (3C); 58,9; **CH₂** : 22,5; 23,8; 31,6; 33,8; 64,4; 71,8; **CH** : 41,5; 47,8; 58,5; **C** : 82,8; 149,8; 173,8

Analyse	calculée pour C ₁₇ H ₃₁ NO ₅	C : 61,98	H : 9,48	N : 4,25
	trouvée	C : 61,70	H : 9,37	N : 4,12

☞ (2*S**,3*S**)-3-hydroxyméthyl-4-méthoxyméthyl-2-octyl-5-oxo-pyrrolidine-1-carboxylate de *tert*-butyle (205)

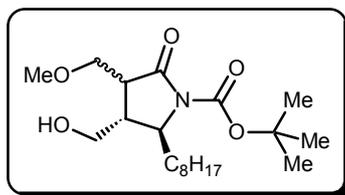


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,69-0,73 (m, 3H); 1,00-1,60 (m, 14H); 1,36 (s, 9H); 2,30-2,56 (m, 2H); 3,22 (s, 3H); 3,33-3,39 (m, 1H); 3,52-3,68 (m, 3H); 4,07-4,16 (m, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,9; 27,8 (3C); 58,9; **CH₂** : 22,5; 26,4; 29,0; 29,3; 29,9; 30,2; 31,7; 61,0; 71,4; **CH** : 44,0; 46,8; 57,5; **C** : 82,7; 149,7; 172,7

Analyse	calculée pour C ₂₀ H ₃₇ NO ₆	C : 64,66	H : 10,04	N : 3,77
	trouvée	C : 64,37	H : 10,33	N : 3,70

☞ (2*S**,3*R**)-3-hydroxyméthyl-4-méthoxyméthyl-2-octyl-5-oxo-pyrrolidine-1-carboxylate de *tert*-butyle (206)



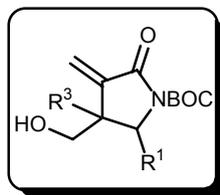
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,84-0,88 (m, 3H); 1,14-1,45 (m, 12H); 1,51 (s, 9H); 1,66-1,76 (m, 2H); 2,03-2,16 (m, 1H); 2,61-2,67 (m, 1H); 3,39 (s, 3H); 3,46-3,55 (m, 2H); 3,65-3,70 (m, 2H); 3,77-3,81 (m, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; 27,9 (3C); 58,9; **CH₂** : 22,5; 24,1; 29,1; 29,4; 29,5; 31,7; 33,8; **CH** : 41,3; 47,7; 58,5; **C** : 82,8; 149,8; 174,0

Analyse	calculée pour C ₂₀ H ₃₇ NO ₆	C : 64,66	H : 10,04	N : 3,77
	trouvée	C : 64,84	H : 10,16	N : 3,54

V-3- Génération de la double liaison**V-3-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 207 à 209**

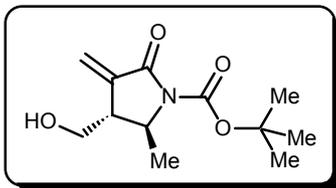
Un mélange de 1 mmole de lactame **201** à **206** et de 1 équivalent de DBU (0,8 mmole; 0,12 ml) dans 30 ml de toluène est porté à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement à température ambiante, le solvant est éliminé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 50/50).

V-3-b- Tableau des rendements

n°	stéréochimie	R ¹	R ³	rendement
207	<i>trans</i>	CH ₃	H	52%
208	<i>trans</i>	C ₅ H ₁₁	H	60%
209	<i>trans</i>	C ₈ H ₁₇	H	53%

V-3-c- Caractérisation des composés 207 à 209

☞ (2*S**,3*R**)-3-hydroxyméthyl-2-méthyl-4-méthylène-5-oxo-pyrrolidine-1-carboxylate de *tert*-butyle (207)

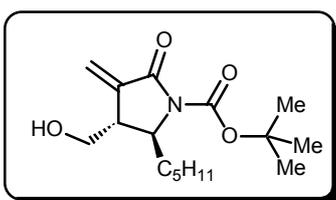


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,25 (d, 3H, *J*=6,4); 1,47 (s, 9H); 2,58 (t, 1H, *J*=6,4); 3,75-3,82 (m, 1H); 3,30-3,60 (m, 2H); 5,51 (s, 1H); 6,19 (s, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 21,5; 28,0 (3C); CH₂ : 64,6; 122,3; CH : 46,4; 54,2; C : 83,0; 140,1; 150,3; 166,1

Analyse	calculée pour C ₁₂ H ₁₉ NO ₄	C : 59,73	H : 7,94	N : 5,81
	trouvée	C : 59,88	H : 7,76	N : 5,69

☞ (2*S**,3*R**)-3-hydroxyméthyl-4-méthylène-5-oxo-2-pentyl-pyrrolidine-1-carboxylate de *tert*-butyle (208)

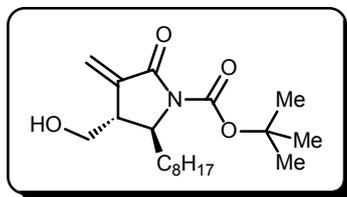


RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,74-0,90 (m, 3H); 1,12-1,40 (m, 7H); 1,49 (s, 9H); 1,62-1,74 (m, 1H); 2,71 (t, 1H, *J*=6,7); 3,47-3,59 (m, 2H); 3,90-3,93 (m, 1H); 5,54 (s, 1H); 6,20 (s, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 13,9; 28,0 (3C); CH₂ : 22,5; 24,4; 31,6; 34,6; 65,1; 122,3; CH : 44,0; 58,0; C : 83,1; 140,4; 150,4; 166,3

Analyse	calculée pour C ₁₆ H ₂₇ NO ₄	C : 64,62	H : 9,15	N : 4,71
	trouvée	C : 64,83	H : 9,42	N : 4,60

☞ **(2*S**,3*R**)-3-hydroxyméthyl-4-méthylène-2-octyl-5-oxo-pyrrolidine-1-carboxylate de tert-butyle (209)**



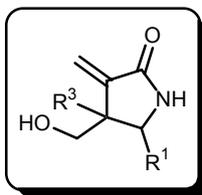
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,73-0,78 (m, 3H); 1,10-1,70 (m, 14H); 1,42 (s, 9H); 2,64-2,68 (m, 1H); 3,24-3,55 (m, 2H); 3,86-3,89 (m, 1H); 5,47 (s, 1H); 6,12 (s, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,0; 27,9 (3C); **CH₂** : 22,5; 24,6; 29,1; 29,4 (2C); 31,7; 34,7; 65,0; 122,2; **CH** : 44,0; 58,0; **C** : 82,9; 140,5; 150,3; 166,5

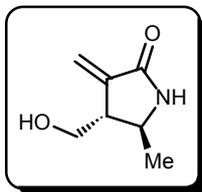
<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₉ H ₃₄ NO ₄	C : 67,22	H : 9,80	N : 4,13
	trouvée	C : 67,09	H : 9,53	N : 4,43

V-4- Déprotection de l'azote lactamique**V-4-a- Mode opératoire pour la synthèse des composés 210 à 212**

A 1,2 mmoles de lactames protégées **207-209** diluées dans 15 ml de dichlorométhane sont ajoutées quelques gouttes de TFA. Le mélange réactionnel est placé sous agitation pendant 45 minutes puis le solvant est éliminé sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 80/20).

V-4-b- Tableau des rendements

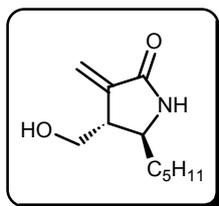
n°	stéréochimie	R ¹	R ³	rendement
210	<i>trans</i>	CH ₃	H	46%
211	<i>trans</i>	C ₅ H ₁₁	H	55%
212	<i>trans</i>	C ₈ H ₁₇	H	50%

V-4-c- Caractérisation des composés 210 à 212**☞ (4R*,5S*)-4-hydroxyméthyl-5-méthyl-3-méthylène-pyrrolidin-2-one (210)**

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,25 (d, 3H, *J*=6,3); 2,62-2,69 (m, 1H); 3,24-3,44 (m, 1H); 3,60-3,78 (m, 2H); 4,40 (q, 1H, *J*=6,3) ; 5,51 (s, 1H); 6,06 (s, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 22,1; CH₂ : 63,7; 119,4; CH : 48,3; 52,0; C : 140,2; 171,2

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₇ H ₁₁ NO ₂	C : 59,56	H : 7,85	N : 9,92
	trouvée	C : 59,36	H : 7,90	N : 10,03

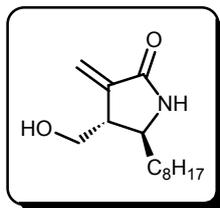
☞ (4R*,5S*)-4-hydroxyméthyl -3-méthylène-5-pentyl-pyrrolidin-2-one (211)

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,84 (t, 3H, *J*=6,3); 1,18-1,52 (m, 8H); 2,60-2,72 (m, 1H); 3,46 (t, 1H, *J*=6,8); 3,58-3,70 (m, 2H); 4,02-4,11 (m, 1H); 5,42 (s, 1H); 6,03 (s, 1H); 7,54 (brs, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : CH₃ : 13,9; CH₂ : 22,4; 25,0; 31,6; 36,7; 64,5; 118,5; CH : 46,7; 55,2; C : 140,7; 170,5

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₁ H ₁₉ NO ₂	C : 66,97	H : 9,71	N : 7,10
	trouvée	C : 67,22	H : 9,86	N : 7,37

∞ **(4R*,5S*)-4-hydroxyméthyl-3-méthylène-5-octyl-pyrrolidin-2-one (212)**



RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,80-0,85 (m, 3H); 1,10-1,55 (m, 14H); 2,62-2,70 (m, 1H); 3,35-3,50 (m, 1H); 3,50-3,68 (m, 2H); 3,92 (brs, 1H); 5,39 (s, 1H); 5,99 (s, 1H); 7,71 (brs, 1H)

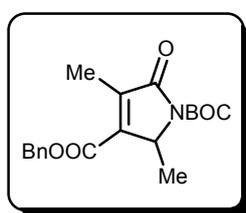
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,1; **CH₂** : 22,6; 25,5; 29,2; 29,4; 29,5; 31,8; 36,9; 64,6; 117,8; **CH** : 46,9; 55,0; **C** : 141,1; 170,5

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₄ H ₂₅ NO ₂	C : 70,25	H : 10,53	N : 5,85
	trouvée	C : 70,39	H : 10,58	N : 5,64

VI- Synthèse et caractérisation du composé 184

A une solution de 1 mmole de **175** dans le toluène (30 ml) est ajoutée une quantité catalytique d'APTS. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 2 heures. Après élimination du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 30/70).

☞ **2,4-diméthyl-5-oxo-2,5-dihydro-pyrrole-1,3-dicarboxylate de 3-benzyle et de 1-tert-butyle (184)**



Rendement : 85%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,44 (d, 3H, *J*=6,4); 1,50 (s, 9H); 2,09 (s, 3H); 4,60-4,70 (m, 1H); 5,18-5,30 (m, 2H); 7,20-7,40 (m, 5H)

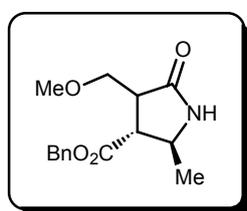
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 10,8; 18,4; 28,0 (3C); **CH₂** : 67,1; **CH** : 56,5; 128,4; 128,6; 128,7; **C** : 83,3; 135,0; 142,0; 145,5; 149,0; 162,7; 168,3

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₉ H ₂₃ NO ₅	C : 66,07	H : 6,71	N : 4,06
	trouvée	C : 66,39	H : 6,54	N : 3,84

VII- Synthèse et caractérisation du composé 189

A une solution de 4,3 mmoles de lactame protégée **175** diluées dans 15 ml de dichlorométhane sont ajoutés 2 ml de TFA. Le mélange réactionnel est placé sous agitation pendant 45 minutes à température ambiante. Après élimination du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 80/20)

☞ **4-méthoxyméthyl-2-méthyl-5-oxo-pyrrolidine-3-carboxylate de benzyle (189)**



Rendement : quantitatif

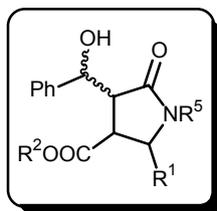
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,33 (d, 3H, *J*=6,1); 2,96-2,98 (m, 2H); 3,31 (s, 3H); 3,52-3,55 (m, 1H); 3,73-3,82 (m, 2H); 5,18 (s, 2H); 6,67 (brs, 1H); 7,30-7,42 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 21,6; 59,1; **CH₂** : 66,9; 69,4; **CH** : 46,5; 49,4; 50,7; 128,1; 128,4; 128,7; **C** : 135,5; 172,2; 174,9

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₅ H ₁₉ NO ₄	C : 64,97	H : 6,91	N : 5,05
	trouvée	C : 65,23	H : 6,68	N : 5,10

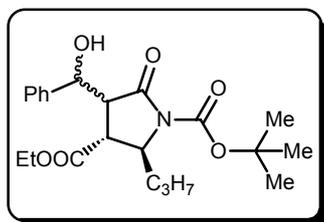
VIII- Réactions en vue de l'obtention des composés bicycliques mixtes**VII-1- Synthèse des alcools 213a,b-214a,b****VIII-1-a- Mode opératoire pour la synthèse des produits 213a,b à 214a,b**

A 0,8 mmole de lactame **163** ou **165** de stéréochimie *trans* diluée dans 30 ml de THF et placée sous azote à -78°C est ajouté 0,88 ml de LHMDS (1,1 équivalent; 1M dans le THF). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à -78°C pendant une heure puis 0,1 ml de benzaldéhyde (0,88 mmole; 1,1 équivalent) est ajouté. L'agitation est prolongée pendant une heure supplémentaire à -78°C puis le milieu est neutralisé par ajout d'un mélange d'acide chlorhydrique dans le méthanol. La phase aqueuse est ensuite extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 20 ml) puis les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure et séchées sur sulfate de magnésium. Après élimination des solvants sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole).

VIII-1-b- Tableau des rendements

n°	R ¹	R ²	R ⁵	Eluant	Rdt	Rapport diastéréoisomérique
213a,b	C ₃ H ₇	CH ₂ CH ₃	COO- <i>t</i> Bu	40/60	83%	α/β=52/48
214a,b	CH ₃	CH ₂ Ph	COO- <i>t</i> Bu	30/70	60%	α/β=65/35*

* produits non séparés lors de la purification par chromatographie

VIII-1-c- Caractérisation des produits 213a,b à 214a,b**α (2*S**,3*R**)-4-hydroxy-phényl-méthyl-5-oxo-2-propyl-pyrrolidine-1,3-dicarboxylate de 1-*tert*-butyle et de 3-éthyle (213a,b)**

Diastéréoisomère α

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,90 (t, 3H, *J*=7,2); 0,98 (t, 3H, *J*=7,1); 1,24-1,35 (m, 2H); 1,51 (s, 9H); 1,66-1,94 (m, 2H); 2,85-2,90 (m, 1H); 3,35 (dd, 1H, *J*=7,6; *J*=2,4); 3,70-3,87 (m, 2H); 4,03-4,07 (m, 1H); 5,46 (s, 1H); 7,22-7,33 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,8 (2C); 28,0 (3C); **CH₂** : 17,2; 36,2; 61,3; **CH** : 40,6; 54,5; 59,0; 70,5; 125,5; 127,5; 128,4; **C** : 83,4; 140,7; 149,4; 173,2 (2C)

Analyse	calculée pour C ₂₂ H ₃₁ NO ₆	C : 65,17	H : 7,71	N : 3,45
	trouvée	C : 65,32	H : 7,51	N : 3,26

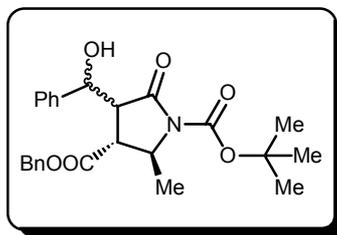
Diastéréoisomère β

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,73 (t, 3H, *J*=6,2); 0,98 (t, 3H, *J*=7,1); 1,09-1,25 (m, 2H); 1,41 (s, 9H); 1,50-1,74 (m, 2H); 2,36-2,41 (m, 1H); 3,28-3,33 (m, 1H); 3,64-3,90 (m, 3H); 4,89 (d, 1H, *J*=7,6); 7,10-7,32 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 13,6; 13,8; 27,8 (3C); **CH₂** : 16,9; 35,9; 61,5; **CH** : 42,9; 52,8; 59,0; 74,1; 127,0; 128,2; 128,4; **C** : 83,7; 139,6; 149,0; 172,6; 173,9

Analyse	calculée pour C ₂₂ H ₃₁ NO ₆	C : 65,17	H : 7,71	N : 3,45
	trouvée	C : 65,01	H : 7,59	N : 3,20

∞ **(2*S**,3*R**)-4-hydroxy-phényl-méthyl-2-méthyl-5-oxo-pyrrolidine-1,3-**
dicarboxylate de 3- benzyle de 1-*tert*-butyle (214a,b)



Diastéréoisomères en mélange 65/35

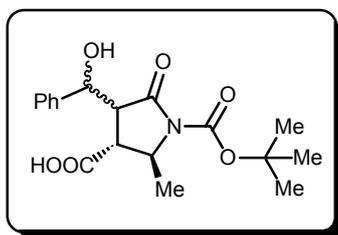
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,26 (d, 195/100H, *J*=6,1); 1,44 (d, 105/100H, *J*=6,1); 1,50 (s, 9H); 2,37-2,43 (m, 65/100H); 2,88-2,93 (m, 35/100H); 3,29-3,37 (m, 1H); 3,97-4,01 (m, 65/100H); 4,04-4,08 (m, 35/100H); 4,62-4,88 (m, 2H + 65/100H); 5,43 (s, 35/100H); 7,06-7,30 (m, 10H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 21,2; 21,4; 28,0 (6C); **CH₂** : 66,9; 67,3; **CH** : 43,1; 46,7; 52,2; 54,2; 55,4; 55,5; 70,0; 74,7; 125,5; 126,9; 127,2; 127,4; 128,0; 128,2; 128,3; 128,5; 128,6; **C** : 83,4; 84,0; 134,9; 135,1; 139,3; 141,0; 149,1; 149,4; 171,3; 172,3; 172,9; 174,2

VIII-2- Synthèse et caractérisation des acides 215a,b

Une solution de 0,4 mmole du mélange d'ester **214a,b** dans 20 ml d'éthanol contenant une quantité catalytique de palladium sur charbon (10%) est placée sous courant d'hydrogène pendant une nuit. Le mélange réactionnel est ensuite dilué dans 60 ml d'éther éthylique et filtré sur celite[®]. Les solvants sont ensuite éliminés sous pression réduite et le résidu est dilué dans 20 ml d'une solution saturée en NaHCO₃. La phase aqueuse est lavée à l'éther éthylique (2 x 10 ml) puis acidifiée à l'aide d'acide chlorhydrique concentré jusque pH 1. La phase aqueuse est ensuite extraite au dichlorométhane (3 x 20 ml). Les phases organiques sont regroupées puis lavées à la saumure avant d'être séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration, les solvants sont éliminés sous pression réduite pour fournir les acides **215a,b**.

☞ **acide (2*S**,3*R**)-1-tert-butyloxycarbonyl-4-hydroxyphénylméthyl-2-méthyl-5-oxo-pyrrolidine-3-carboxylique (215a,b)**



Diastéréoisomères en mélange 62/38

Rendement : 84%

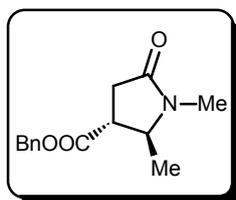
RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,24 (d, 186/100H, *J*=5,9); 1,47 (d, 114/100H, *J*=6,1); 1,52 (s, 9H); 2,38-2,43 (m, 62/100H); 2,78-2,82 (m, 38/100H); 3,33-3,39 (m, 1H); 4,07-4,11 (m, 1H); 5,05 (d, 62/100H, *J*=5,1); 5,43 (d, 38/100H, *J*=2,2); 7,22-7,35 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 21,2; 21,4; 28,0 (6C); **CH₂** : 66,9; 67,3; **CH** : 43,1; 46,7; 52,2; 54,2; 55,4; 55,5; 70,0; 74,7; 125,5; 126,9; 127,2; 127,4; 128,0; 128,2; 128,3; 128,5; 128,6; **C** : 83,4; 84,0; 134,9; 135,1; 139,3; 141,0; 149,1; 149,4; 171,3; 172,3; 172,9; 174,2

VIII-3- Synthèse et caractérisation du produit 216

A une suspension, dans 50 ml de THF, de 144 mg de NaH (1,2 équivalent; 3,6 mmoles) préalablement lavé à l'hexane est ajouté au goutte à goutte une solution de 700 mg de lactame **157b** de stéréochimie *trans* dilués dans 15 ml de THF. Après arrêt du dégagement gazeux, l'iodométhane (1,1 équivalent; 0,21ml) est ajouté. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation et à température ambiante pendant 12 heures. Une solution saturée en chlorure d'ammonium (15 ml) est ensuite ajoutée et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 30 ml). Les phases organiques sont regroupées, lavées à la saumure et séchées sur sulfate de magnésium. Après élimination des solvants sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 75/25) pour donner le produit **216**

∞ **(2*S**,3*R**)-1,2-diméthyl-5-oxo-pyrrolidine-3-carboxylate de benzyle (216)**



Rendement : 48%

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 1,10 (d, 3H, *J*=6,3); 2,43-2,62 (m, 3H); 2,54 (s, 3H); 3,48-3,56 (m, 1H); 4,95 (s, 2H); 7,08-7,20 (m, 5H)

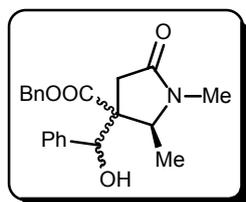
RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 19,4; 27,0; **CH₂** : 33,3; 66,8; **CH** : 44,3; 57,7; 128,0; 128,3; 128,5; **C** : 135,4; 171,9; 172,2

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₁₄ H ₁₇ NO ₃	C : 68,00	H : 6,93	N : 5,66
	trouvée	C : 67,74	H : 7,06	N : 5,52

VIII-4- Synthèse et caractérisation des alcools 217a,b

A 1,45 mmole de lactame **216** de stéréochimie *trans* diluée dans 50 ml de THF et placée sous azote à -78°C est ajouté 1,60 ml de LHMDS (1,1 équivalent ; 1M dans le THF). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à -78°C pendant une heure puis 0,16 ml de benzaldéhyde (1,6 mmole ; 1,1 équivalent) est ajouté. L'agitation est prolongée pendant une heure supplémentaire à -78°C puis le milieu est neutralisé par ajout d'un mélange d'acide chlorhydrique dans le méthanol. La phase aqueuse est ensuite extraite à l'acétate d'éthyle (3 x 20 ml) puis les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure et séchées sur sulfate de magnésium. Après élimination des solvants sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole : 70/30).

☞ **3-(hydroxyphénylméthyl)-1,2-diméthyl-5-oxo-pyrrolidine-3-carboxylate de benzyle (217a,b)**



Rendement : 42%

Rapport diastéréoisomérique : $\alpha/\beta=40/60$

Diastéréoisomère α

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) : 0,99 (d, 3H, *J*=6,1); 2,26 (s, 3H); 2,61 (dd, 1H, *J*=17,7); 2,96 (dd, 1H, *J*=17,7); 3,54-3,68 (m, 1H); 5,00 (s, 1H); 5,13-5,26 (m, 2H); 7,15-7,40 (m, 10H)

RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : **CH₃** : 14,8; 26,9; **CH₂** : 31,2; 67,4; **CH** : 59,4; 76,5; 126,7; 128,3; 128,5; 128,6; 128,7 (2C); **C** : 57,1; 135,1; 139,0; 171,8; 172,3

<u>Analyse</u>	calculée pour C ₂₁ H ₂₃ NO ₄	C : 71,37	H : 6,56	N : 3,96
	trouvée	C : 71,56	H : 6,78	N : 4,12

Diastéréoisomère β

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz) : 1,06 (d, 3H, $J=6,6$); 2,59 (s, 3H); 2,66 (dd, 1H, $J=17,2$); 2,76 (dd, 1H, $J=17,2$); 3,97-4,03 (m, 1H); 5,03 (s, 2H); 5,07 (s, 1H); 7,21-7,33 (m, 10H)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) : **CH₃** : 15,3; 27,2; **CH₂** : 33,9; 67,0; **CH** : 59,3; 74,8; 127,3; 128,1; 128,2; 128,3; 128,5; 128,6; **C** : 57,2; 134,9; 139,7; 171,9; 172,6

Analyse	calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4$	C : 71,37	H : 6,56	N : 3,96
	trouvée	C : 71,21	H : 6,69	N : 4,25