

ORSAY
n° d'ordre :

UNIVERSITE DE PARIS SUD

CENTRE D'ORSAY

THESE

présentée
pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR EN SCIENCES

par

Matar SECK

CONSEIL AFRICAIN ET MALGACHE
POUR L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
C. A. M. E. S. — OUAGADOUGOU
Arrivée .. 29 JAN 1998 ..
Enregistré sous n° # 0 2 2 9 8



SUJET : PREPARATION DE DIHYDROFURANNES ET DE TETRAHYDROFURANNES
CHIRAUX. APPLICATION A LA SYNTHESE DE SUBSTANCES NATURELLES.

soutenue le 3 AVRIL 1991 devant la commission d'examen

MM. A. LUBINEAU Président
 J.-P. VIGNERON
 E. GIRAUDI
Mme. J. SEYDEN-PENNE
 M. R. BLOCH

à ma famille

aux miens

à Françoise

**PREPARATION DE DIHYDROFURANNES ET DE
TETRAHYDROFURANNES CHIRAUX. APPLICATION
A LA SYNTHESE DE SUBSTANCES NATURELLES**

ABSTRACT

In this thesis is reported the development of a new methodology for the synthesis of homochiral 2-substituted-2,5-dihydrofurans and tetrahydrofurans and its application to the synthesis of biologically active natural products.

The steric bulk of the protective group of a γ -lactol double bond induced stereoselective tandem WITTIG-HORNER/intramolecular MICHAEL reactions. A retro Diels-Alder cleavage convert the tricyclic adduct into 2-substituted-2,5-dihydrofurans. This methodology is applied to the synthesis of 5 membered lactones : (R)-4-methoxycarbonylmethyl-2(5H) furanone, antipode of a cytotoxic substance extracted from a marine sponge - Eldanolide the sex pheromon of "Eldana Saccharina".

The study of the regioselective cleavage of 2,5-dihydrofurans and tetrahydrofurans, obtained following the methodology reported in the first part, leads to a new method of preparation of secondary secondary or primary secondary 1,3-diols. The interest of this method is illustrated by the synthesis of two natural products : - A 1,3 diol synthon of lipoic acid ; (-)-(1R,3R,5S)-1,3-dimethyl-2,9-dioxabicyclo [3.3.1] nonane, the pheromon of the ambrosia beetle (Trypodendron Lineatum Oliv).

Ce travail a été effectué au Laboratoire des Carbocycles sous la direction de Monsieur Robert BLOCH, Directeur de recherche au C.N.R.S. Je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance pour m'avoir accueilli dans son équipe et m'avoir permis, par son expérience et sa constante disponibilité, de mener à bien ce travail.

Je remercie Madame Jacqueline SEYDEN-PENNE, Directeur de recherche au C.N.R.S., Directeur du Laboratoire des Carbocycles, pour l'intérêt constant et les précieux conseils qu'elle m'a prodigués tout au long de ce travail.

J'adresse mes remerciements à Monsieur le Professeur André LUBINEAU de l'Université de Paris-Sud qui me fait l'honneur de présider la soutenance de cette thèse.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à Monsieur Jean-Pierre VIGNERON, Directeur de recherche au Collège de France et à Monsieur Edouard GIRAUDI, Directeur de recherche au Centre de Recherche de Roure Bertrand de Grasse qui ont bien voulu témoigner de l'intérêt qu'ils portent à ce travail en acceptant de faire partie du jury de cette thèse.

Je voudrais également remercier Madame Henriette MANDVILLE pour avoir dactylographié avec soin cet ouvrage.

Je tiens à remercier Monsieur Christian GIRARD pour la réalisation des calculs de modélisation moléculaire.

Tous mes remerciements vont également à tous mes collègues de laboratoire pour leur "TERANGA" et plus particulièrement à Mademoiselle Isabelle ROMAIN ainsi qu'à Monsieur Michel BORTOLUSSI.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
1ère PARTIE : REACTION TANDEM WITTIG-HORNER/MICHAEL INTRAMOLECULAIRE.VOIE D'ACCES AUX DIHYDROFURANNES ET AUX TETRAHYDROFURANNES	1
CHAPITRE I : REACTIONS TANDEM WITTIG-HORNER/MICHAEL INTRAMOLECULAIRES EFFECTUEES AVEC L'EXO-4,10-DIOXATRICYCLO [5.2.1.0^{2,6}] DEC-8-ENE-3-OL 18	11
A. Rappel bibliographique sur la synthèse de dihydrofurannes et tétrahydrofurannes	11
1. Synthèse en série racémique	11
1.1. Iodoéthérisation	11
1.2. Epoxydation-cyclisation	11
1.3. Cyclisation oxydante	12
1.4. Cyclisation induite par un métal	14
1.5. Contraction de cycle	16
1.6. Coupure d'oxétanones	16
1.7. Réarrangement de CLAISEN-IRELAND	17
2. Obtention de dihydrofurannes et de tétrahydrofurannes énantiomériquement purs	18
2.1. A partir du pool chiral	18
2.2. Par dédoublement	21
2.3. Par synthèse asymétrique	21
3. Synthèse de composés tétrahydrofuranniques par réaction tandem Wittig-Horner/Michaël intramoléculaire	23
B. Réactions tandem Wittig-Horner/Michaël intramoléculaires effectuées avec l'exo-4,10-dioxatricyclo [5.2.1.0^{2,6}] dec-8-ène-3-ol 18	26
1. Préparation de l'exo-4,10-dioxatricyclo [5.2.1.0 ^{2,6}] dec-8-ène-3-ol 18	26
2. Etude des conditions de réaction	26
3. Etude de la stéréosélectivité de la réaction	28
4. Détermination de la configuration des produits de réaction	29
5. Calculs de modélisation moléculaire	32
6. Conclusion	33



CHAPITRE II : APPLICATION DE LA REACTION TANDEM WITTIG-HORNER/MICHAEL INTRAMOLECULAIRE A LA SYNTHÈSE DE DIHYDROFURANNES ET TETRAHYDROFURANNES CHIRAUX	34
1. Synthèse du lactol 18*	34
2. Synthèse de dihydrofurannes chiraux	36
2.1. Synthèse du (R)-4-méthoxycarbonylméthyl-2-buténolide 36*	36
2.2. Synthèse de l'eldanolide	42
2.2.1. Introduction	42
2.2.2. Synthèse de l'eldanolide	46
3. Conclusion	46
2ème PARTIE : APPLICATION DE LA REACTION TANDEM WITTIG-HORNER/MICHAEL INTRAMOLECULAIRE A LA SYNTHÈSE DE COMPOSES HYDROXYLES	47
CHAPITRE I : ETUDE DES REACTIONS D'OUVERTURE DE DIHYDROFURANNES ET TETRAHYDROFURANNES	47
1. Introduction	47
2. Rappel bibliographique sur la réaction d'ouverture de tétrahydrofurannes	47
2.1. Influence du mécanisme	47
2.2. Facteur stérique	48
2.3. Influence des autres fonctions	50
2.4. Chimiosélectivité	50
3. Résultats obtenus lors de l'ouverture de composés furanniques dissymétriques	51
4. Conclusion	55
CHAPITRE II : SYNTHÈSE STEREOSELECTIVE ET ENANTIOSELECTIVE DE DIOLS-1,3. APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE COMPOSES NATURELS	56
1. Introduction	56
2. Synthèse d'un précurseur de l'acide α -(+)-lipoïque	58
2.1. Synthèses antérieures de l'acide lipoïque	60
2.1.1. A partir de l'acide S-malique	60
2.1.2. A partir du bromohex-1-ène	60
2.2. Synthèse envisagée et résultats	62

3. Synthèse du (-)-(1R,3R,5S)-1,3-diméthyl-2,9-dioxabicyclo [3.3.1] nonane	66
3.1. Introduction	66
3.1.1. Synthèse par ouverture d'un tétrahydrofuranne	67
3.1.2. Synthèse à partir du (R)-3-hydroxybutyrate de méthyle	68
3.1.3. Synthèse par cycloaddition asymétrique	68
3.2. Synthèse stéréo- et énantiosélective du (-)-(1R,3R,5S)-1,3-diméthyl-2,9-dioxabicyclo [3.3.1] nonane	69

CONCLUSION GENERALE	78
----------------------------	----

PARTIE EXPERIMENTALE	82
-----------------------------	----

Généralités	82
--------------------	----

1ère Partie : Chapitre I	84
---------------------------------	----

Chapitre II	89
--------------------	----

2ème Partie : Chapitre I	103
---------------------------------	-----

Chapitre II	108
--------------------	-----

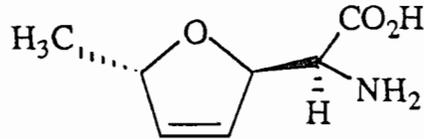
BIBLIOGRAPHIE	120
----------------------	-----

INTRODUCTION GENERALE

Les dihydrofurannes et les tétrahydrofurannes homochiraux jouent un rôle important en synthèse organique pour différentes raisons :

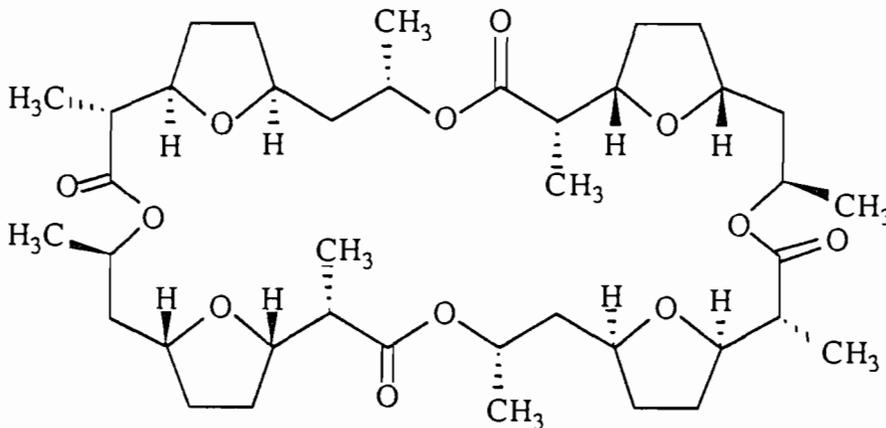
1) - Les squelettes di- et tétrahydrofuranniques sont présents dans de nombreuses substances naturelles (1). Ces substances sont en général énantiomériquement pures et présentent des propriétés biologiques importantes ; parmi elles peuvent être citées :

- La (+)-furanomycine **1**, antibiotique extrait par KATAGIRI (2) du filtrat d'une culture de "Streptomyces Thromoceticus" dont la configuration absolue a été établie par JOULLIE et collaborateurs (3).

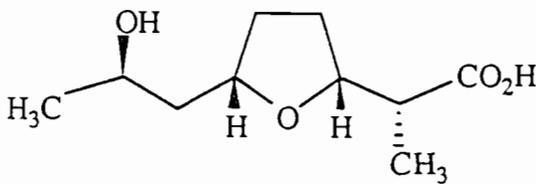
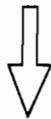


(+) Furanomycine **1**

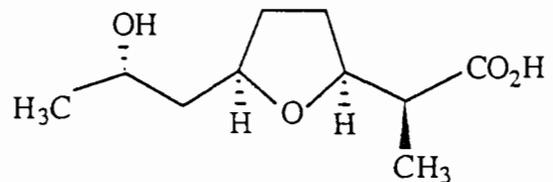
- La nonactine **2**, antibiotique macrotétrolide ionophore, isolée d'une grande variété de cultures de Streptomyces (4) et qui joue un rôle très efficace dans le contrôle du flux mitochondrial d'ions potassium (5).



nonactine **2**



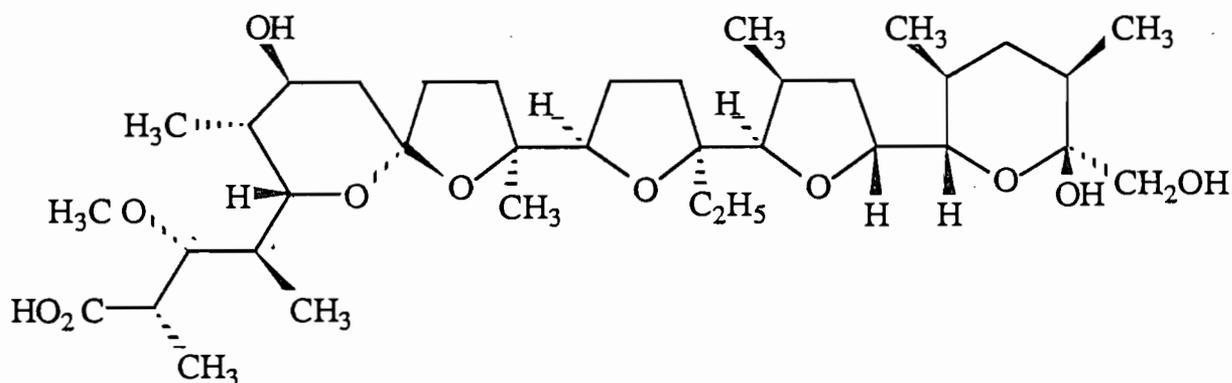
acide (-)-nonactique



acide (+)-nonactique

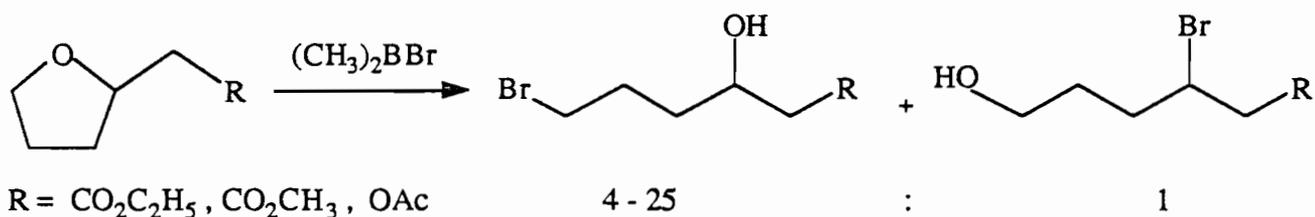
La nonactine est un macrocycle composé de quatre sous-unités d'acide nonactique présentant une alternance d'acide nonactique dextrogyre et d'acide nonactique lévogyre qui sont des tétrahydrofurannes disubstitués en 2,5.

- La monensine 3, l'un des polyéthers antibiotiques les plus complexes, qui a été isolée en 1967 de "Streptomyces Cinnamomensis" (6) ; elle est utilisée pour le contrôle des infections de coccidiés chez les volailles et comme additif dans l'alimentation du bétail. La synthèse de ce composé présente un grand intérêt, puisque la monensine présente 17 centres asymétriques. La première synthèse totale de la monensine a été effectuée par KISHI (7) en 1979.



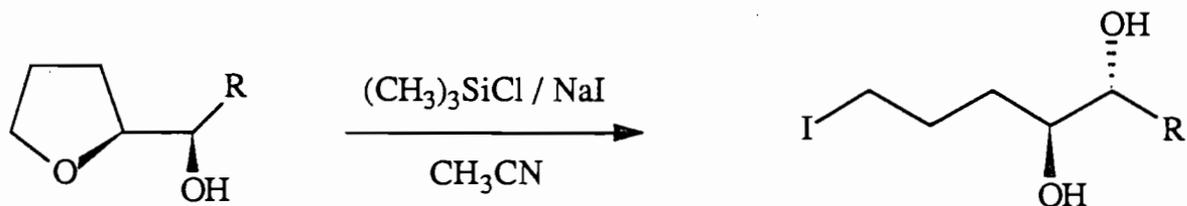
Monensine 3

2) - Les dihydrofurannes et tétrahydrofurannes sont aussi des intermédiaires de synthèse très intéressants. En particulier, il a été montré récemment que différents réactifs permettent une ouverture régiosélective de tétrahydrofurannes monosubstitués en position 2 pour conduire à des composés acycliques fonctionnels. Par exemple l'ouverture par le diméthylbromo borane $(\text{CH}_3)_2\text{BBr}$ (8a,b) permet la synthèse d'hydroxyesters selon le schéma suivant :



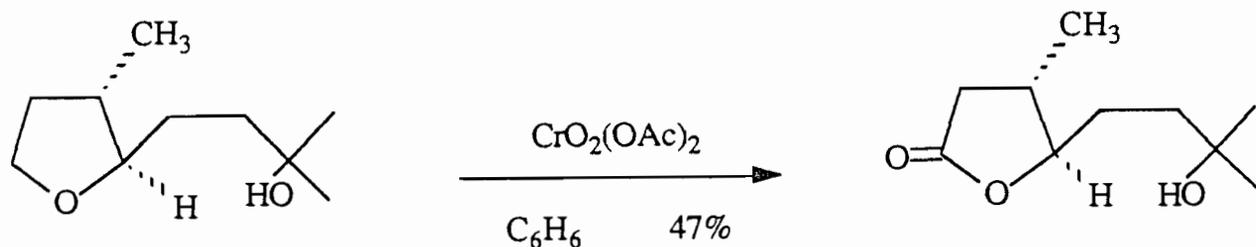
La régiosélectivité de l'ouverture est souvent excellente et n'est jamais inférieure à 4 pour 1.

Une excellente régiosélectivité est aussi rapportée par action de l'iodure de triméthylsilyle préparé in situ (64). Cette réaction permet la préparation de diols-1,2 de stéréochimie bien définie.



$\text{R} = \text{H}, \text{C}_2\text{H}_5, \text{nBu}$ 1 seul régioisomère

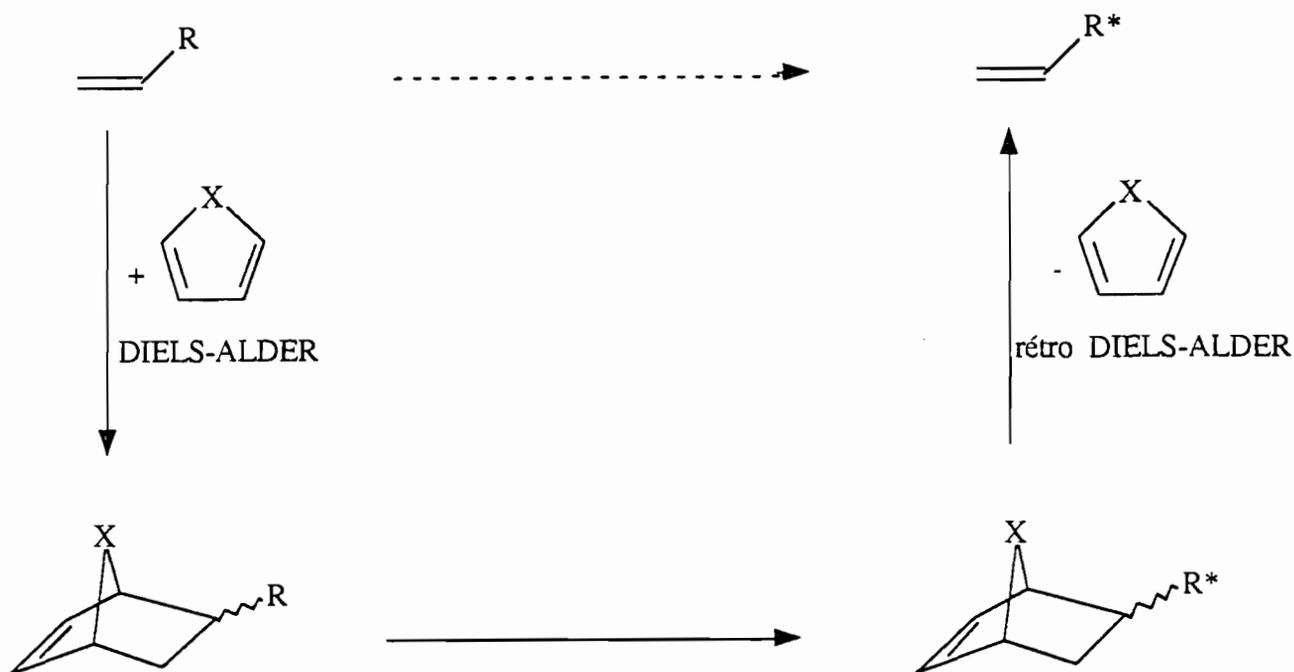
3) - Enfin, il a été décrit récemment que les tétrahydrofurannes pouvaient être oxydés en butanolides (9), qui sont eux-mêmes des composés biologiquement intéressants :



La synthèse de dihydrofurannes et tétrahydrofurannes homochiraux présentant un intérêt certain, nous avons donc mis au point une nouvelle synthèse de dihydrofurannes par transfert de chiralité suivant la méthodologie décrite dans le paragraphe suivant.

OBTENTION D'OLEFINES FONCTIONNELLES OPTIQUEMENT ACTIVES PAR TRANSFERT DE CHIRALITE

Cette méthodologie qui met en jeu une réaction de rétro Diels-Alder a été récemment développée tant au laboratoire qu'au sein d'autres équipes. Elle peut être représentée par le schéma suivant :

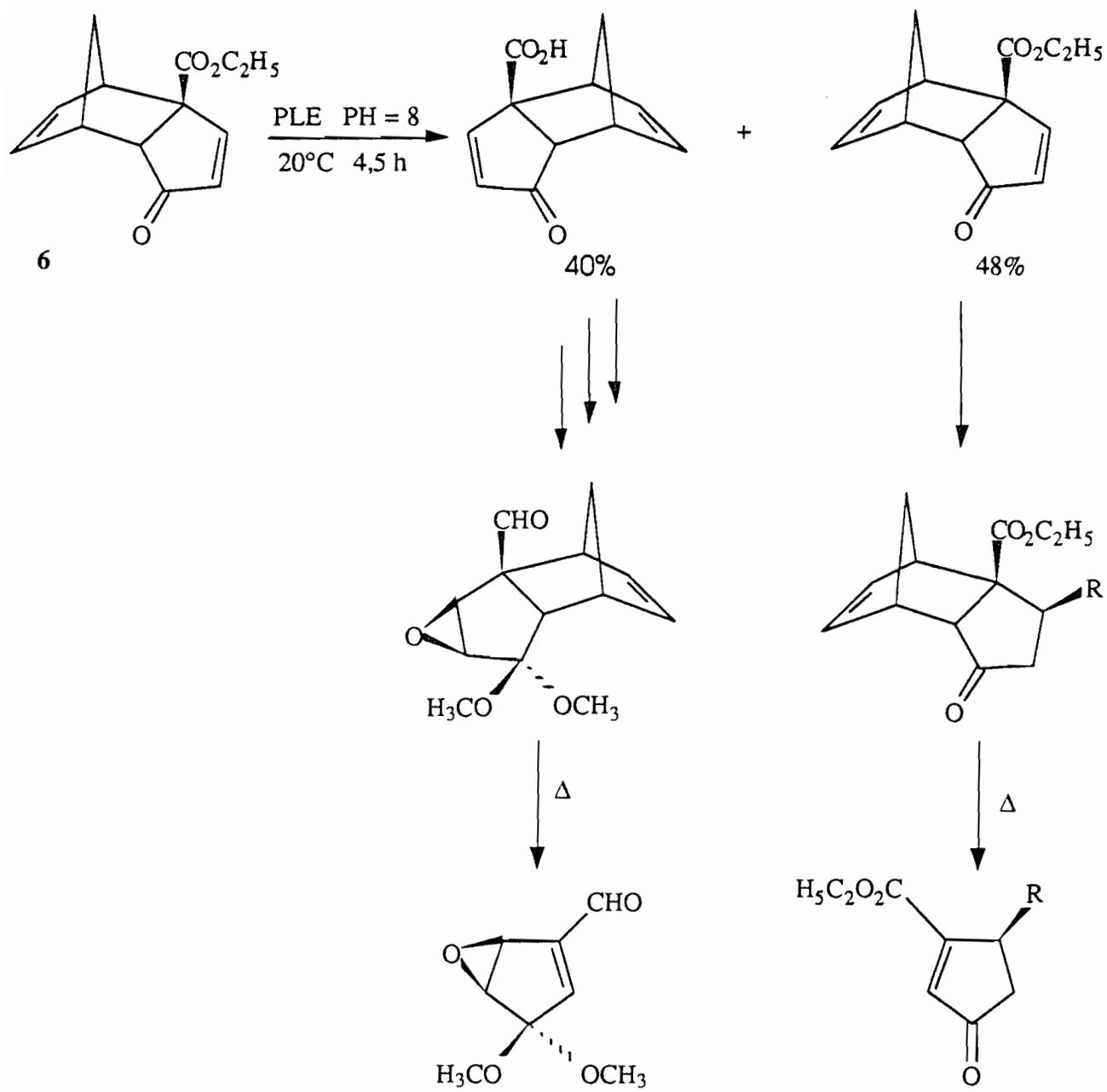


La double liaison d'une oléfine étant protégée sous forme d'un adduit de Diels-Alder par réaction avec un diène cyclique, il est possible d'utiliser la structure rigide de l'adduit bicyclique obtenu pour induire des réactions diastéréosélectives sur un groupement R initialement lié à l'oléfine. La réaction de rétro Diels-Alder ne modifiant pas la stéréochimie, le résultat global sera donc une transformation diastéréosélective. Si de plus, l'adduit de Diels-Alder est optiquement actif, on aura affaire à une transformation énantiosélective. Quelques exemples sont brièvement décrits ci-dessous.

Trois possibilités sont envisageables pour initier la transformation diastéréosélective :

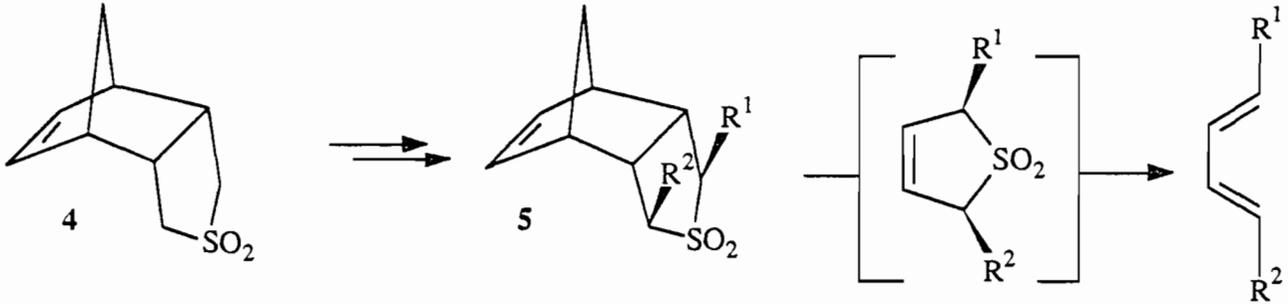
- Les propriétés inhérentes à la structure même de l'adduit, par exemple la concavité d'un système tricyclique ;
- L'utilisation de l'encombrement stérique du groupement protecteur de l'oléfine ;
- L'utilisation des propriétés chélatantes du groupement protecteur dans le cas d'adduits du furanne.

Ces trois possibilités ont été exploitées au laboratoire mais seule la première a été utilisée pour le moment par des équipes étrangères.



1) Propriétés inhérentes à la structure même de l'adduit

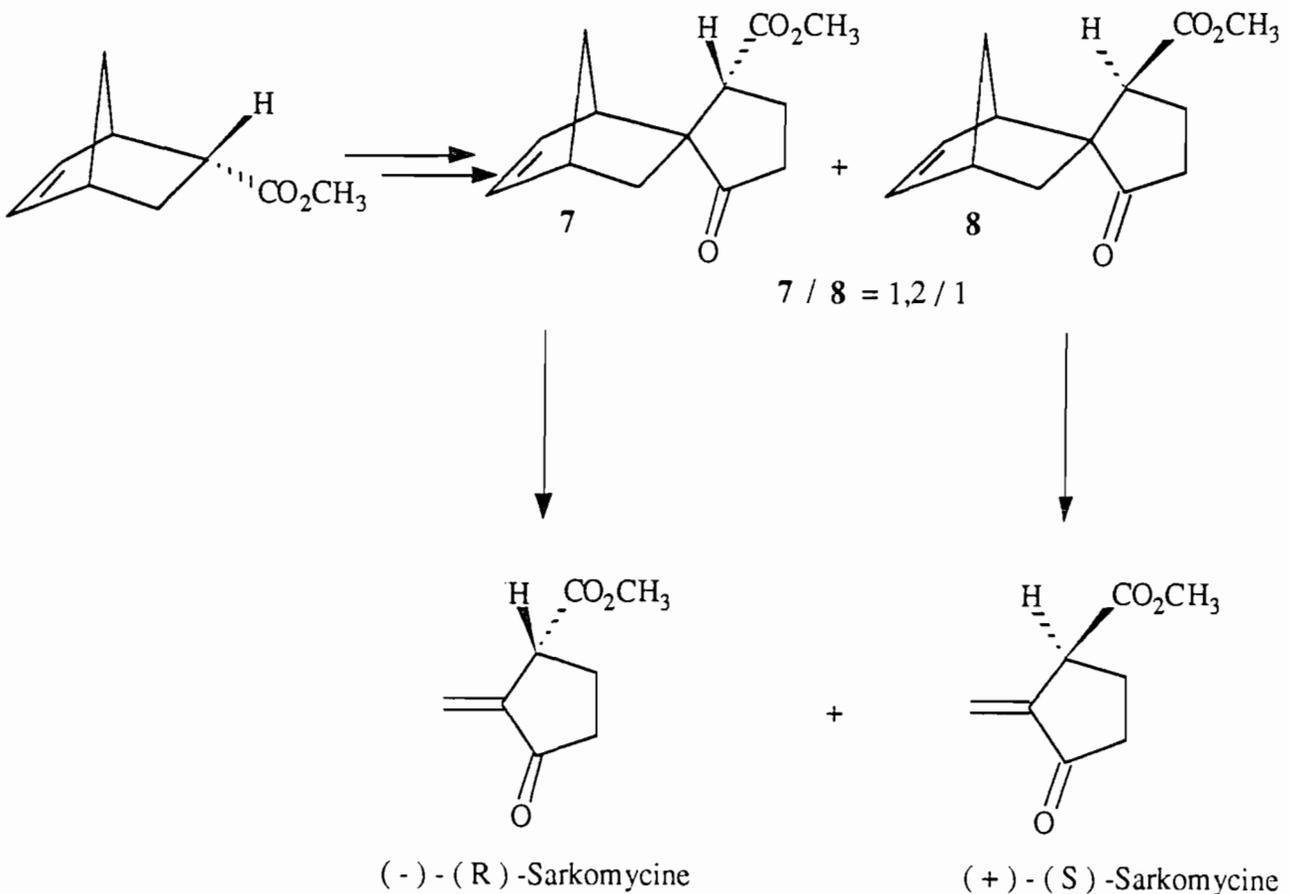
Au laboratoire, il a été montré que les électrophiles réagissent avec l'anion de la sulfone tricyclique **4** uniquement par la face exo, la plus accessible, de l'hétérocycle à cinq chaînons pour fournir les sulfones disubstitués **5**. La thermolyse éclair conduit, par l'intermédiaire de sulfolènes cis-2,5 disubstitués, à des diènes conjugués (E,E) de très grande pureté stéréoisomérique, en général supérieure à 95% :



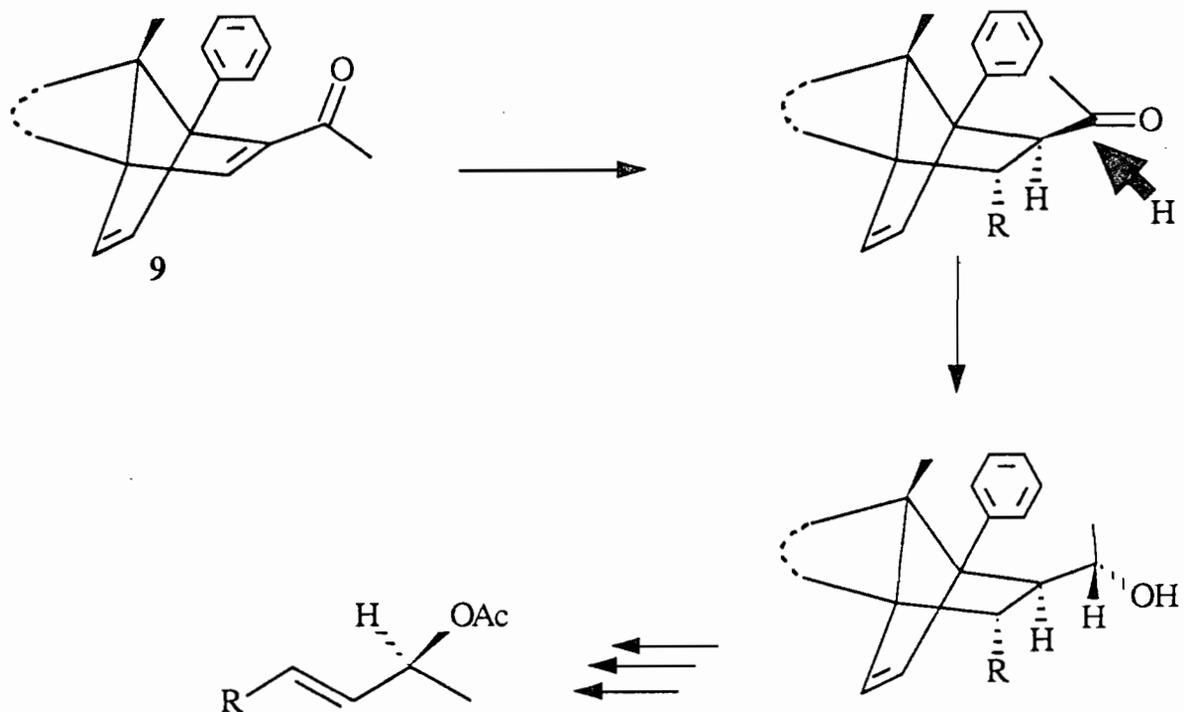
Cette méthode a été appliquée à la synthèse de phéromones sexuelles d'insectes (10), de vinylallènes (11) ainsi que de nombreux diènes fonctionnels (12).

Tout récemment, ZWANENBURG et collaborateurs (13) ont décrit l'obtention d'adduits de Diels-Alder énantiomériquement purs par hydrolyse sélective de l'ester **6** (voir p.4) à l'aide de l'estérase de foie de porc (PLE). La structure rigide concave des adduits est à l'origine de la haute stéréosélectivité observée lors des réactions d'époxydation ou de Michaël effectuées sur ces composés. Une simple réaction de rétro Diels-Alder fournit alors des cyclopenténones optiquement actives par transfert de chiralité.

La synthèse de la sarkomycine (14) est une autre illustration du transfert de chiralité lors de la réaction de rétro Diels-Alder. En effet, l'activité optique introduite lors d'une réaction de Diels-Alder asymétrique est conservée dans les produits finaux. Dans cet exemple cependant, la diastéréosélectivité des réactions utilisées n'est pas excellente puisque les deux adduits **7** et **8** sont obtenus dans des proportions presque équivalentes.



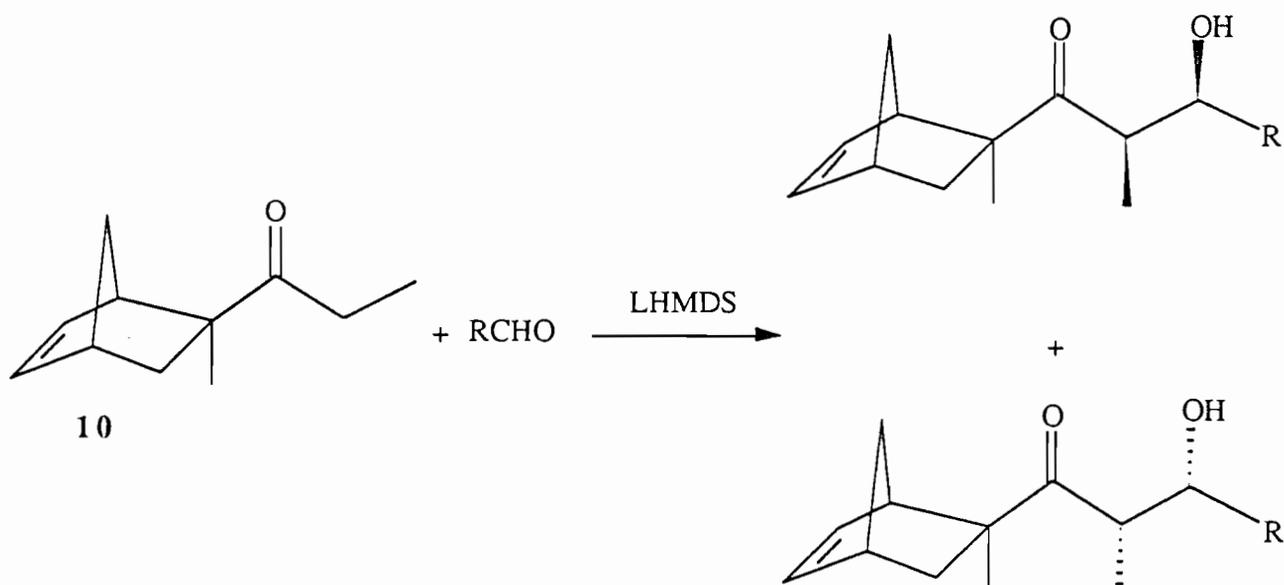
Plus récemment, WINTERFELDT (15) et collaborateurs rapportent l'utilisation de la structure rigide de l'adduit **9** pour induire des réactions de réduction avec une très bonne stéréosélectivité.

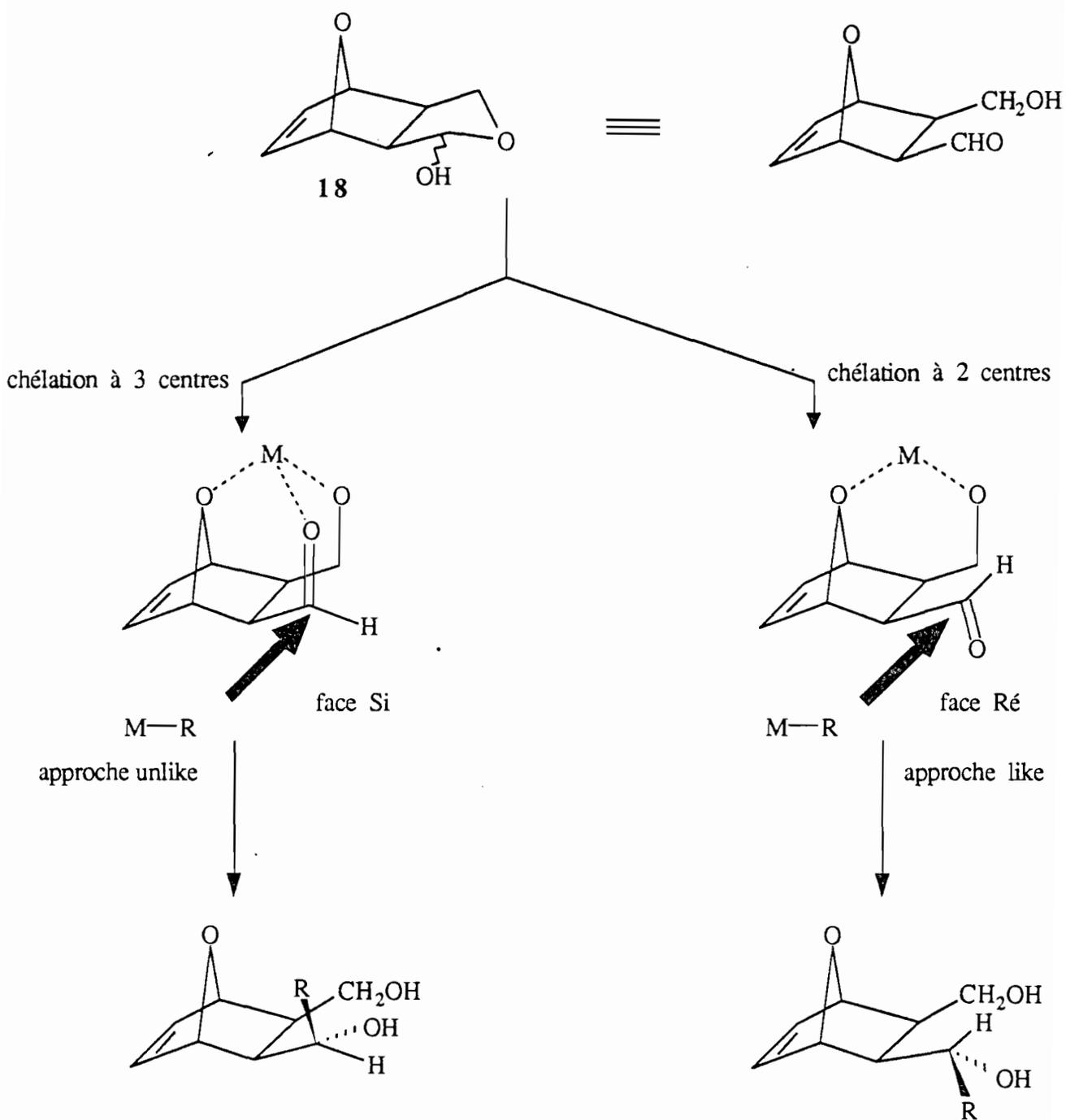


L'attaque de l'hydrure ne s'effectue que sur une des deux faces du carbonyle du fait de l'encombrement stérique du groupement phényle situé à l'arrière du carbonyle. Une réaction de rétro Diels-Alder permet un accès facile à des alcools allyliques énantiomériquement purs.

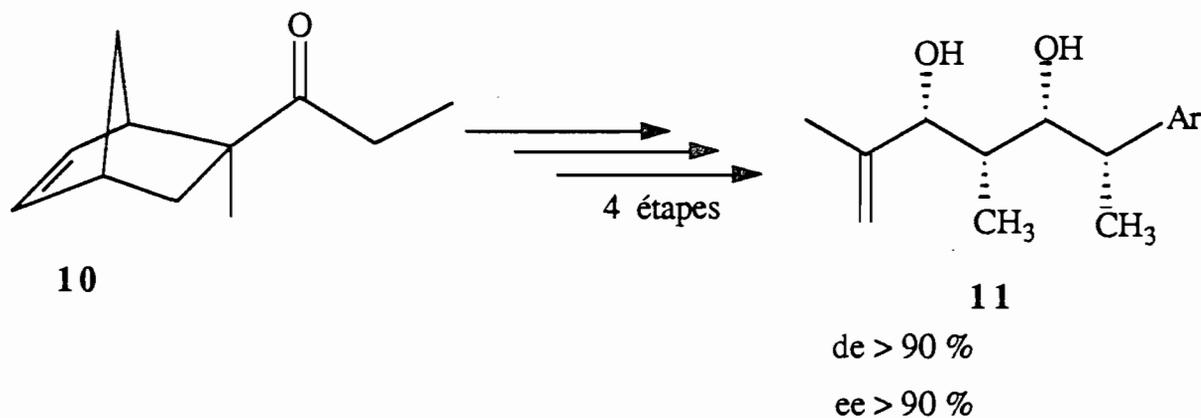
2) Utilisation de l'encombrement stérique du groupement protecteur

La réaction de condensation aldolique d'un aldéhyde achiral sur une cétone α,β -insaturée protégée sous forme d'un adduit de Diels-Alder **10** conduit exclusivement à la formation des aldols de stéréochimie syn (**16**). Cette structure s'explique par l'encombrement stérique du groupe endo-2-méthyl norbornényle qui favorise fortement à la fois la formation de l'énolate Z et la sélectivité syn de la réaction à partir de celui-ci.





L'utilisation d'aldéhydes chiraux permet l'obtention de synthons chiraux possédant plusieurs carbones asymétriques consécutifs tels que **11**.

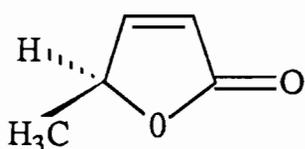


3) Utilisation des propriétés chélatantes du groupement protecteur dans le cas d'adduits du furanne

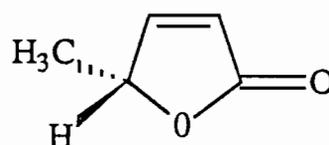
Le contrôle de la sélectivité par exploitation des propriétés chélatantes de l'oxygène du pont du groupement protecteur a permis d'induire des additions sélectives de réactifs organométalliques (**16**) sur le carbonyle du lactol **18**. Suivant que la chélation s'effectue sur deux ou trois centres, l'addition sur la face la moins encombrée du carbonyle conduira à l'un ou l'autre diastéréoisomère (voir page 7).

L'utilisation d'un lactol optiquement actif obtenu par voie enzymatique et la manipulation des composés obtenus suivie d'une réaction de rétro Diels-Alder ont permis la synthèse de nombreux composés, tels que :

- la (+)-S-angelica lactone (**16**) et la (-)-R-angélica lactone

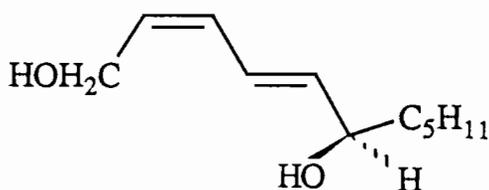


(+) - S- angelica lactone



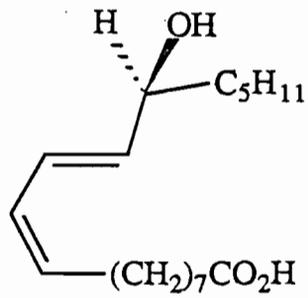
(-) - R- angelica lactone

- l'undéca-2Z,4E-diène-1,6-diol, précurseur de HETES (**17a**)



undéca-2Z,4E-diène-1,6-diol

- l'acide coriolique (17b) qui est une substance de défense de nombreuses plantes, notamment le riz, contre les champignons parasites. Il possède de plus des propriétés biologiques fort intéressantes.



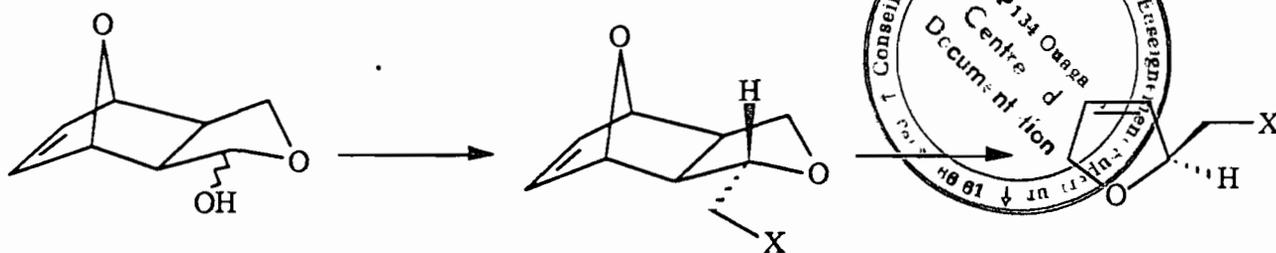
acide coriolique

BUT ET PLAN DES TRAVAUX

L'objet de notre travail a été de mettre à profit la méthodologie décrite ci-dessus pour synthétiser des dihydrofurannes optiquement actifs à partir d'un lactol obtenu via une hydrolyse enzymatique puis d'utiliser ces "chirons" pour la synthèse de composés naturels cycliques ou acycliques.

Dans une première partie sera développée la méthode d'obtention des dihydrofurannes chiraux ainsi que leur utilisation pour la synthèse de buténolides et butanolides.

Dans le premier chapitre, sera montré que les réactions tandem Wittig-Horner/Michaël intramoléculaires, effectuées sur le lactol, conduisent à des éthers tricycliques substitués très sélectivement en position exo. Après réaction de rétro Diels-Alder, seront obtenus des dihydrofurannes monosubstitués en position 2 énantiomériquement purs.



Dans le deuxième chapitre, nous décrirons à partir de ces dihydrofurannes monosubstitués, la synthèse de deux lactones naturelles à cinq chaînons :

- le (R)-4-méthoxycarbonylméthyl-2-buténolide, substance cytotoxique extraite d'une éponge marine ;
- l'eldanolide, phéromone sexuelle de "l'Eldana Sacharrina".

La deuxième partie sera consacrée à la synthèse de composés dihydroxylés acycliques par ouverture des dihydrofurannes ou des tétrahydrofurannes correspondants.

Dans le premier chapitre, nous étudierons différentes méthodes permettant une ouverture régiosélective des dihydrofurannes ou tétrahydrofurannes.

Dans le deuxième chapitre, sera décrite une application à la synthèse d'un précurseur de l'acide lipoïque, coenzyme associée à l' α -cétoacide déshydrogénase, via un diol-1,3 primaire secondaire, ainsi que la synthèse, via un diol-1,3 bisecondaire, du (1R,3R,5S)-diméthyl-1,3-dioxa-2,9-bicyclo [3.3.1] nonane, substance isolée de l'épicea de Norvège infesté par le scarabée "Trypodendron Lineatum" Oliver.

1ère PARTIE

**REACTION TANDEM WITTIG-HORNER/MICHAEL
INTRAMOLECULAIRE. VOIE D'ACCES AUX
DIHYDROFURANNES ET AUX TETRAHYDROFURANNES.**

CHAPITRE I

REACTIONS TANDEM WITTIG-HORNER/MICHAEL
INTRAMOLECULAIRES EFFECTUEES AVEC L'EXO-4,10-
DIOXATRICYCLO [5.2.1.0.^{2,6}]DEC-8-ENE-3-OL 18

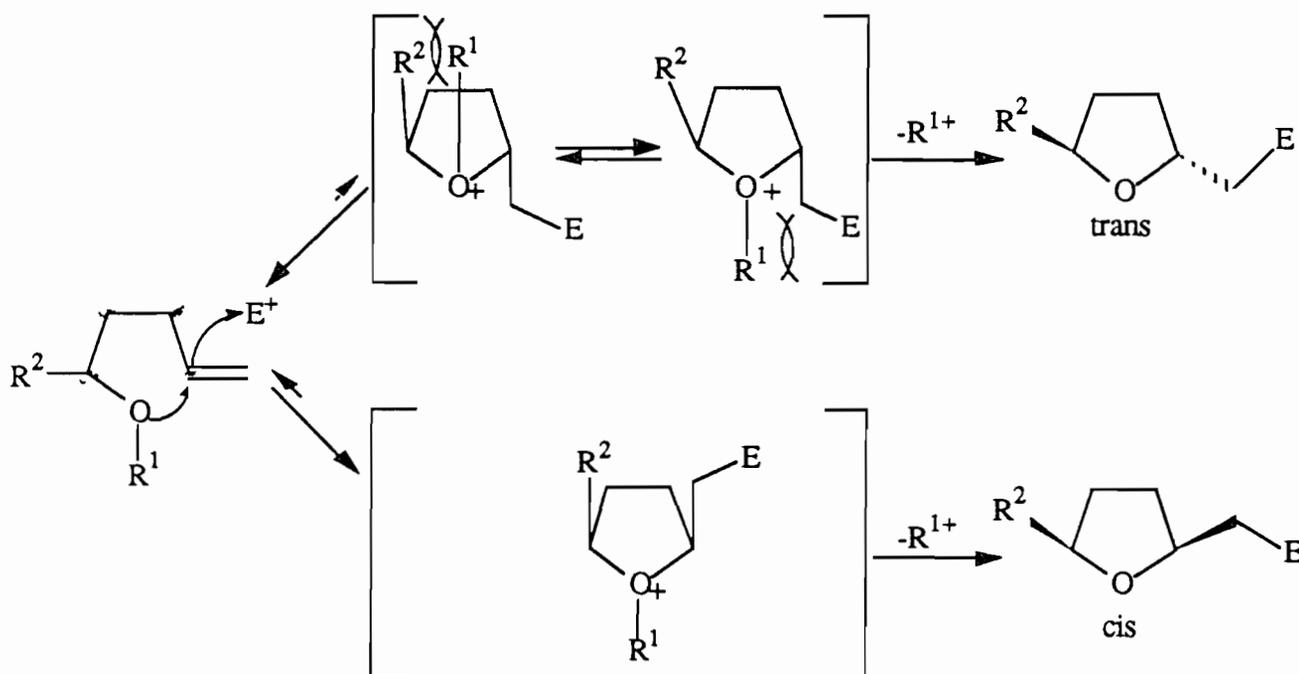
A. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA SYNTHÈSE DE DIHYDROFURANNES ET TETRAHYDROFURANNES

Il existe dans la littérature de nombreuses méthodes permettant d'accéder aux dihydrofurannes et aux tétrahydrofurannes surtout substitués en positions 2 et 5. Nous n'effectuerons pas une bibliographie (18,19) exhaustive mais nous développerons seulement quelques méthodes qui nous ont paru les plus intéressantes.

1. SYNTHÈSE EN SÉRIE RACÉMIQUE

1.1. IODOETHERIFICATION (20)

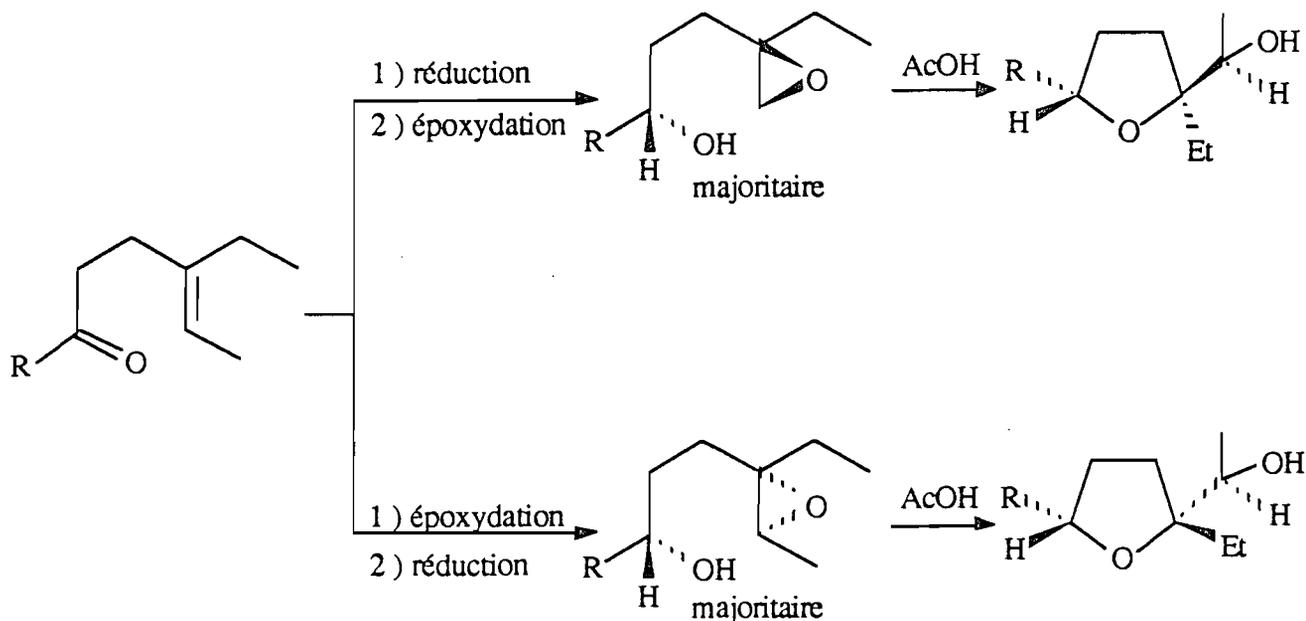
C'est l'une des réactions les plus utilisées pour effectuer la synthèse de tétrahydrofurannes substitués en positions 2 et 5. Cette méthode consiste en la cyclisation d'alcools ou d'éthers γ,δ -insaturés en présence d'un électrophile (en général l'ion iodonium I^+). La stéréochimie cis ou trans des substituants peut être contrôlée en jouant sur l'encombrement stérique et les propriétés électrofuges du groupe R^1 . Cette méthodologie a été développée particulièrement par Bartlett.



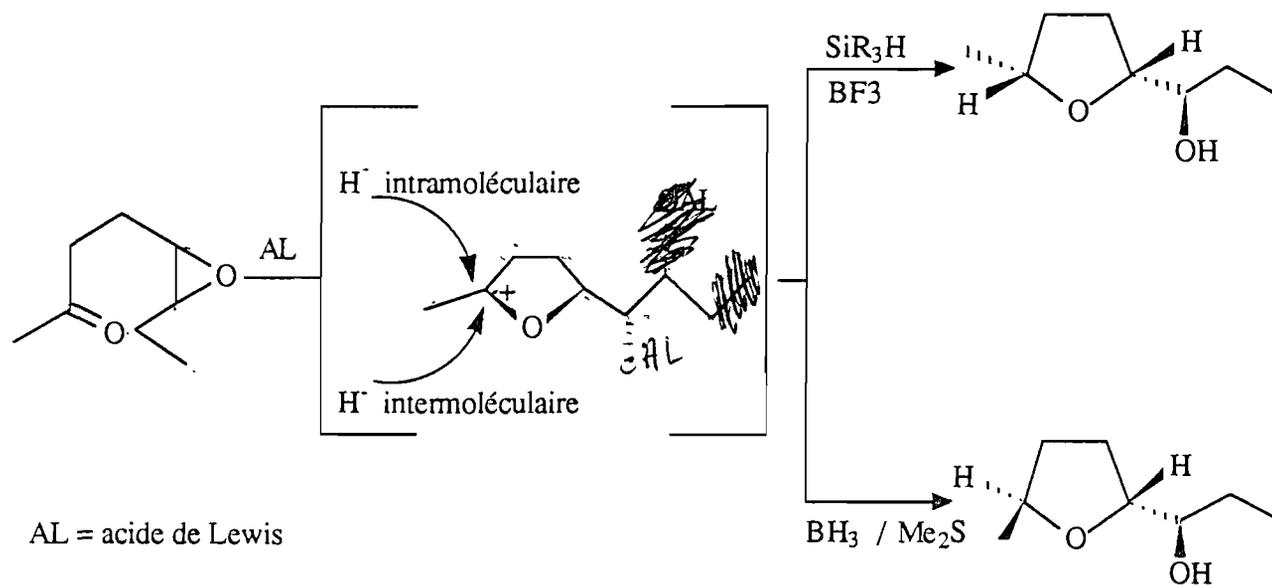
Cette étude montre que dans le cas d'un alcool ($R^1 = H$) γ,δ -insaturé le produit trans est favorisé alors que dans le cas d'un éther ($R^1 \neq H$) c'est le produit cis qui se forme. Ceci s'explique bien par la gêne stérique entre R^1 et R^2 qui apparaît dans l'état de transition lorsque $R^1 \neq H$.

1.2. EPOXYDATION - CYCLISATION

La formation de tétrahydrofurannes par cyclisation en milieu acide d'hydroxy époxydes s'effectue avec inversion de configuration lors de l'ouverture de l'époxyde. KISHI (21) et collaborateurs ont donc pu préparer des tétrahydrofurannes de stéréochimie bien définie à partir d'hydroxy époxydes de configuration relative prédéterminée.



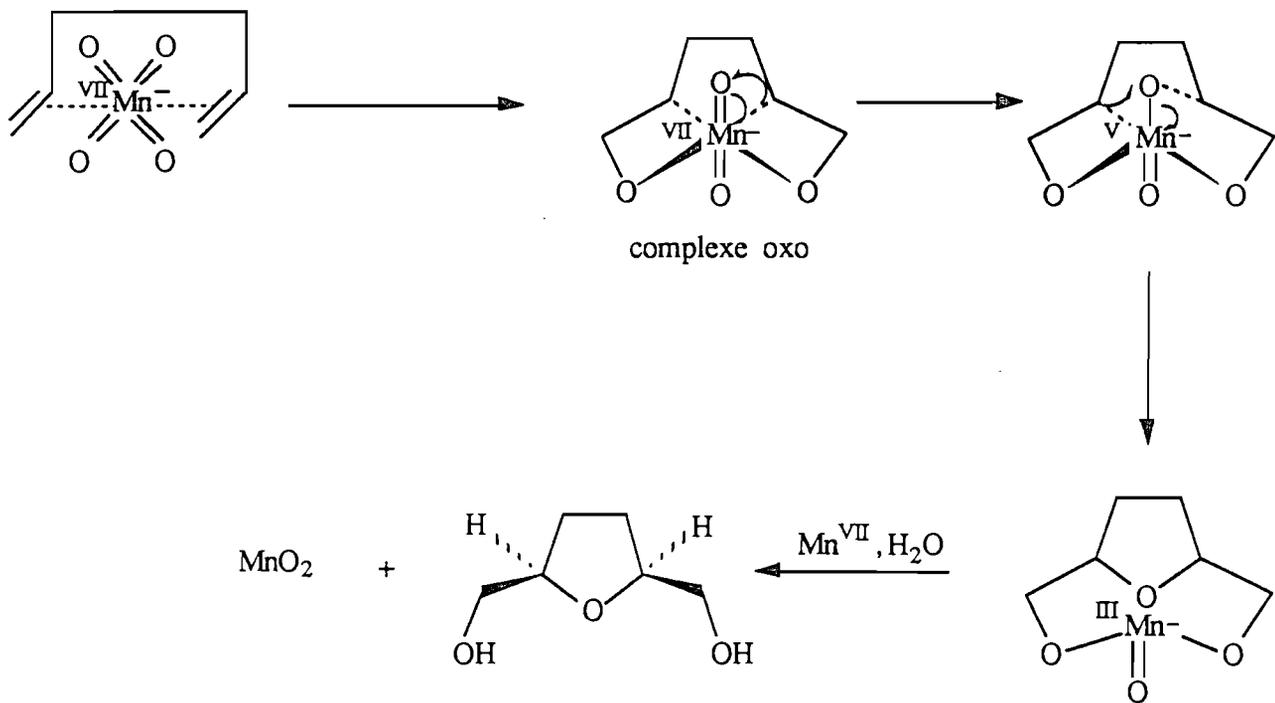
Plus récemment, CHAMBERLIN (22) a décrit l'obtention de tétrahydrofurannes par ouverture électrophile d'époxydes avec participation d'un carbonyle, suivie d'une réduction de l'ion carbénium ainsi formé. Dans ce cas, la stéréochimie du tétrahydrofuranne obtenu ne dépend plus que du choix du mode de réduction (donc du réactif) : une réduction intermoléculaire conduisant de façon prépondérante à un tétrahydrofuranne cis disubstitué (SiR_3H) et une réduction intramoléculaire (BH_3 , Me_2S) à un tétrahydrofuranne trans disubstitué.



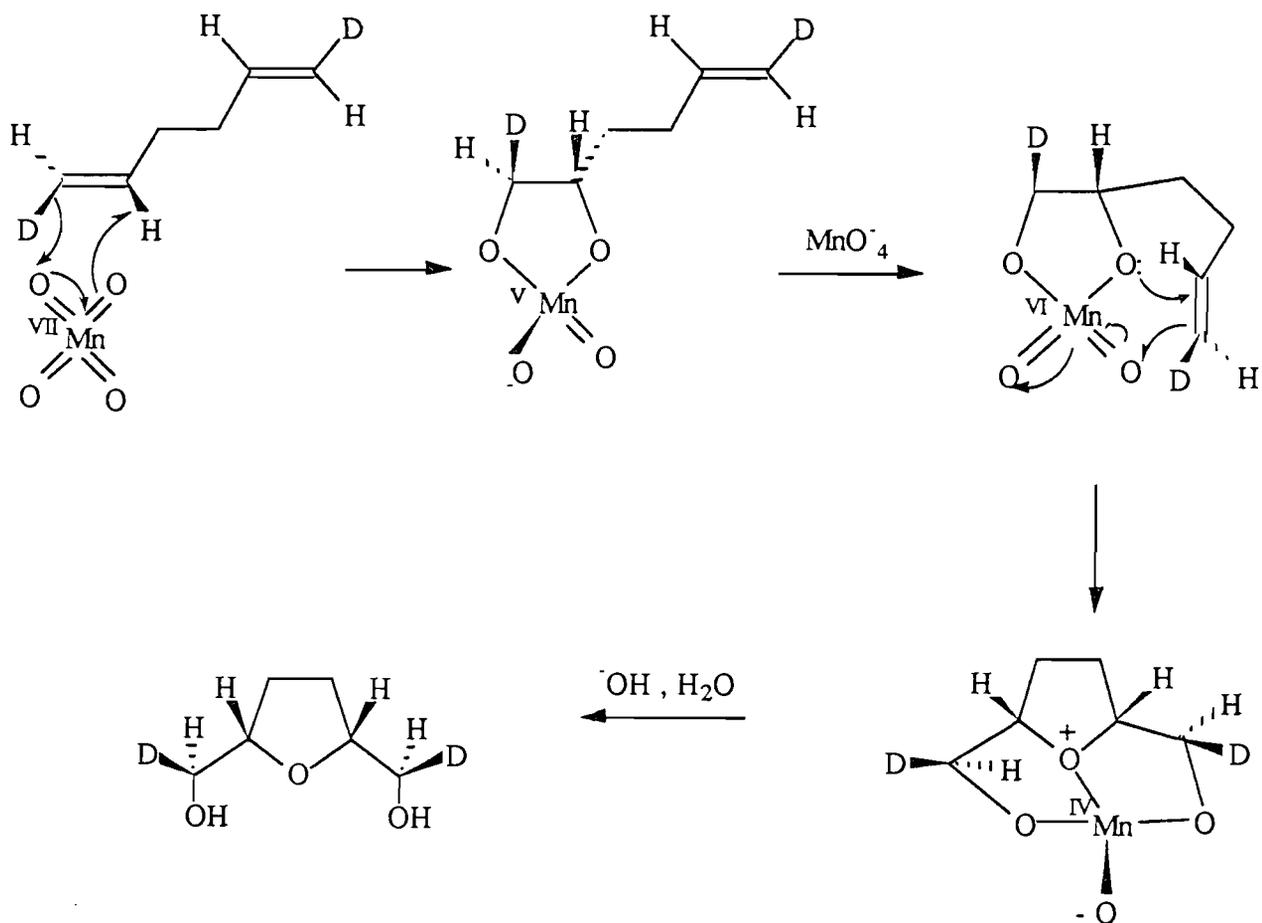
1.3. CYCLISATION OXYDANTE

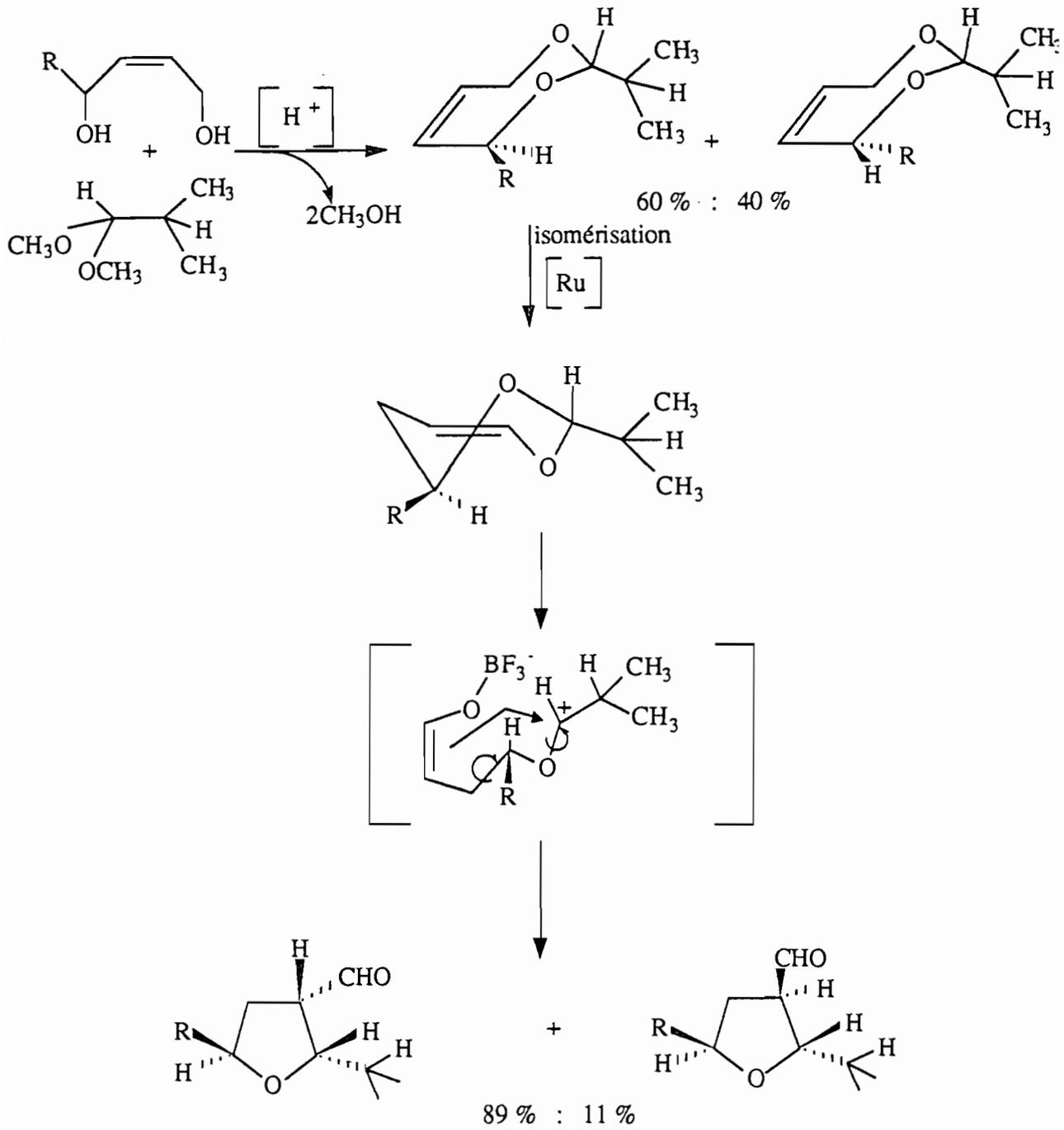
KLEIN et ROJAHN (23) ont montré en 1965 que les diènes-1,5 sont oxydés par le permanganate de potassium en milieu basique pour conduire de façon stéréospécifique à des tétrahydrofurannes 2,5-disubstitués de stéréochimie cis. En raison de l'intérêt de ce type de composés, les possibilités synthétiques de cette méthode ont été réexaminées par la suite et des mécanismes ont été proposés :

- Formation initiale d'un double complexe π entre le diène et MnO_4^- d'après WALBA (24)



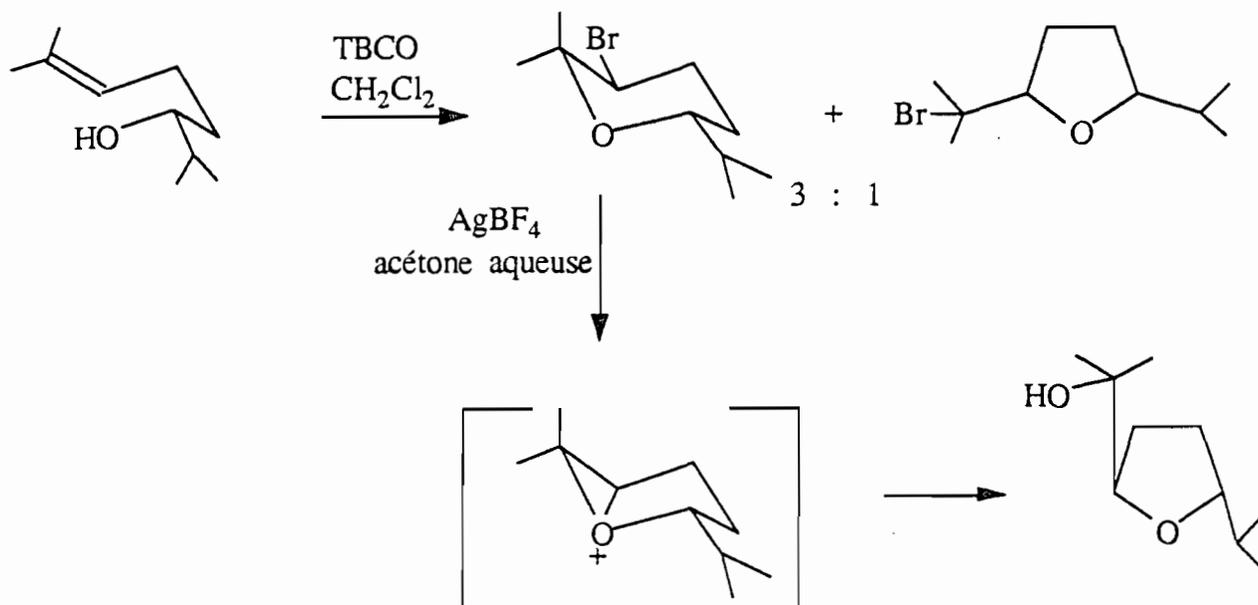
- Une cycloaddition [3+2] de MnO_4^- sur une seule double liaison selon BALDWIN (25) :





1.5. CONTRACTION DE CYCLE

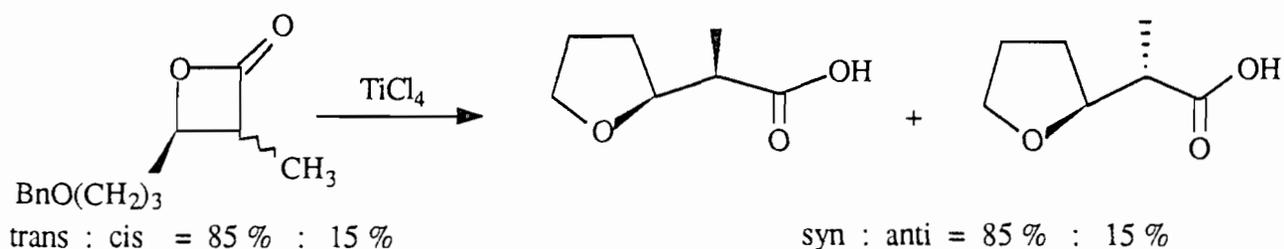
L'induction asymétrique 1,3 étant beaucoup plus facile avec un cycle à six chaînons qu'avec un cycle à cinq chaînons, BARTLETT (27) et collaborateurs ont envisagé une méthodologie permettant d'accéder à des tétrahydrofurannes via les tétrahydropyrannes correspondants. En effet, en présence de sels d'argent, les bromotétrahydropyrannes formés par halocyclisation conduisent stéréospécifiquement à des tétrahydrofurannes trans par contraction de cycle via un ion oxonium.



Une méthode stéréosélective de réarrangement d'acétals vinyliques catalysé par un acide de Lewis (voir schéma p. 15) a été décrite par FRAUENRATH (28). Elle permet la synthèse de tétrahydrofurannes trisubstitués. Dans le meilleur des cas, la diastéréosélectivité est de 89:11.

1.6. COUPURE D'OXETANONES

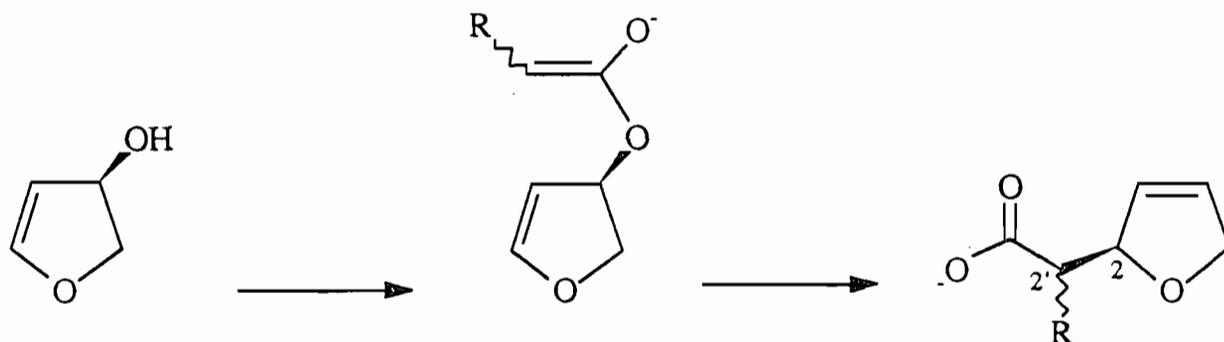
MEAD (29) et collaborateurs ont exploité le fait que les oxétanones disubstituées peuvent être sujets à des réactions d'ouverture de cycle intramoléculaire par un atome d'oxygène interne en présence d'un acide de Lewis pour donner des tétrahydrofurannes monosubstitués en position 2.



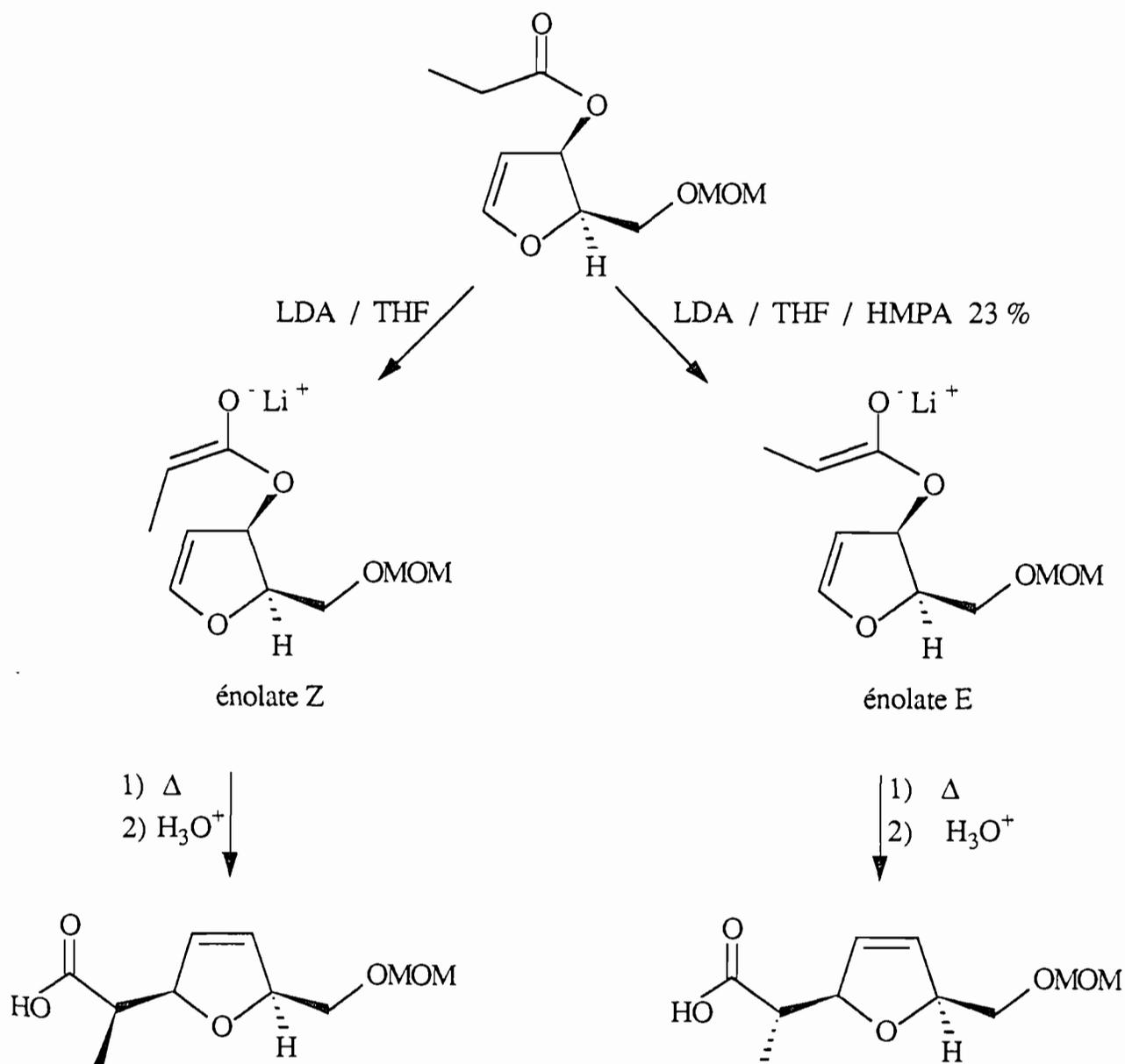
La réaction se fait avec inversion complète de configuration et a donc permis de préparer sélectivement des tétrahydrofurannes substitués en position 2 par une chaîne de stéréochimie bien déterminée "syn ou anti".

1.7. REARRANGEMENT DE CLAISEN - IRELAND

Le réarrangement sigmatropique [3.3] des énolates d'esters allyliques a été appliqué avec succès à la synthèse de dihydrofurannes (30).



La stéréochimie au niveau du carbone C₂ est directement reliée au transfert suprafacial du fragment ester alors qu'au niveau C_{2'}, la stéréochimie du substituant R est contrôlée par la géométrie de l'énolate d'ester. Un simple changement de solvant permet de former soit l'un, soit l'autre énolate et donc de synthétiser l'un ou l'autre diastéréoisomère.

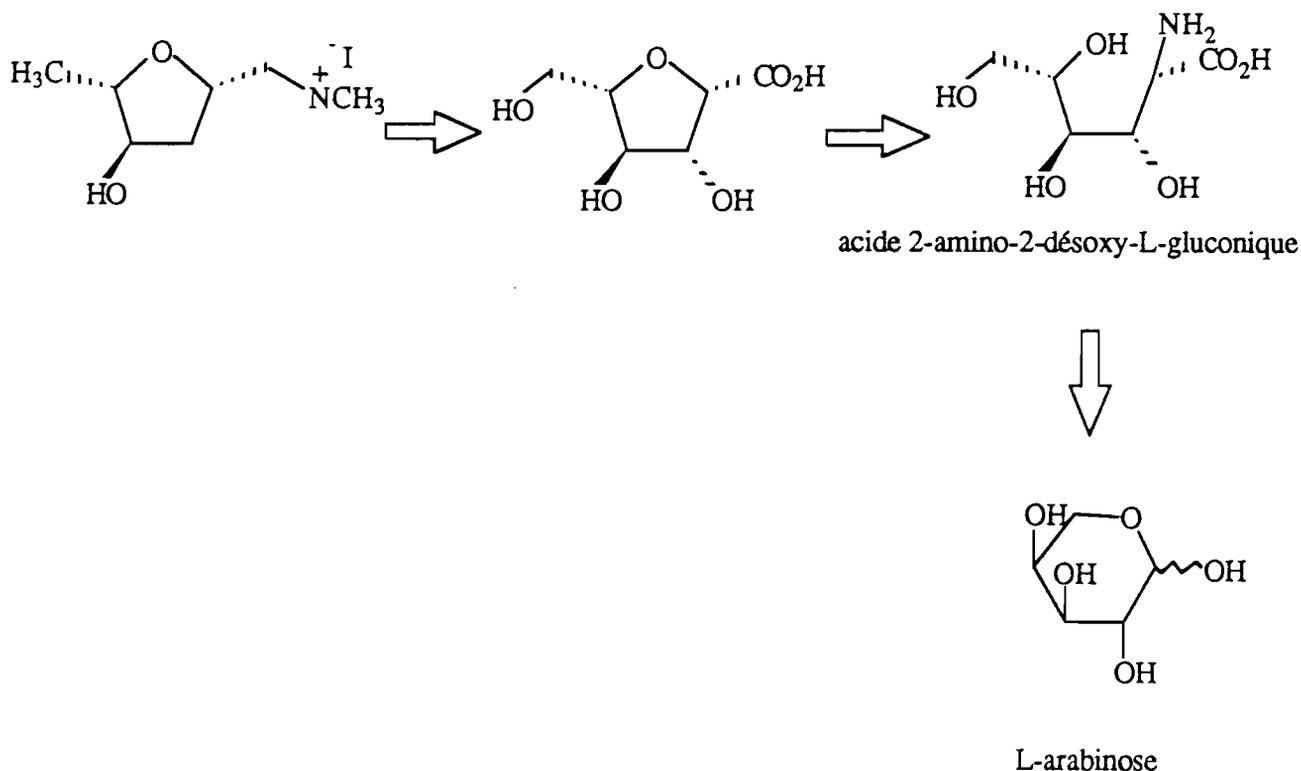


2. OBTENTION DE DIHYDROFURANNES ET DE TETRAHYDROFURANNES ENANTIOMERIQUEMENT PURS

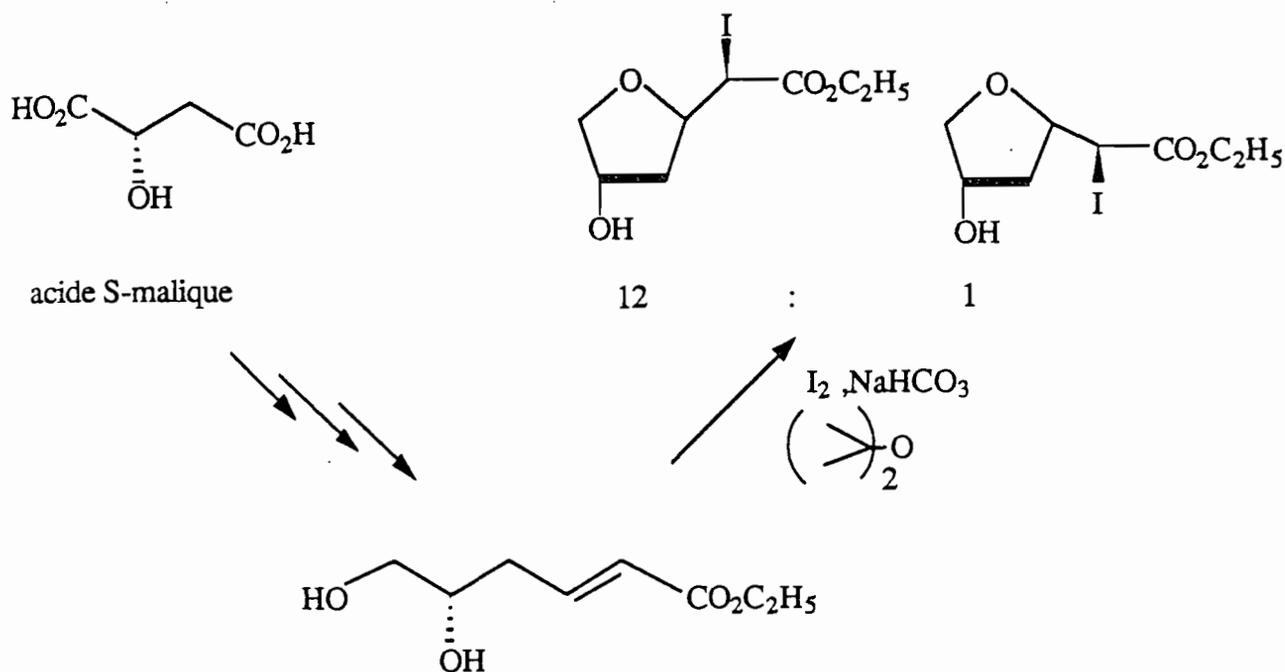
En série optiquement active, les dihydrofurannes et tétrahydrofurannes sont préparés en général en utilisant les méthodes décrites ci-dessus mais à partir de précurseurs optiquement actifs d'origines diverses. Quelques exemples sont donnés ci-dessous.

2.1. A PARTIR DU POOL CHIRAL

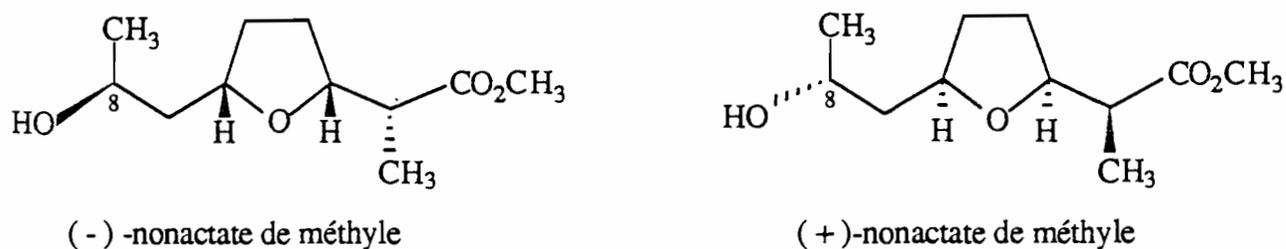
L'une des premières synthèses de produit naturel contenant un cycle tétrahydrofurannique et utilisant un carbohydrate comme précurseur chiral a été effectuée par HARDEGGER et LOHSE (31) en 1957. Ils ont effectué la synthèse de la (+)-muscarine, une toxine isolée d'un champignon à partir du L-arabinose via l'acide 2-amino 2-désoxy L-gluconique. L'étape clé de cette synthèse est une désamination nitreuse suivie d'une réaction de cyclisation concomitante. La formation du cycle tétrahydrofurannique se fait avec une rétention de configuration au niveau du carbone portant le groupement amine.



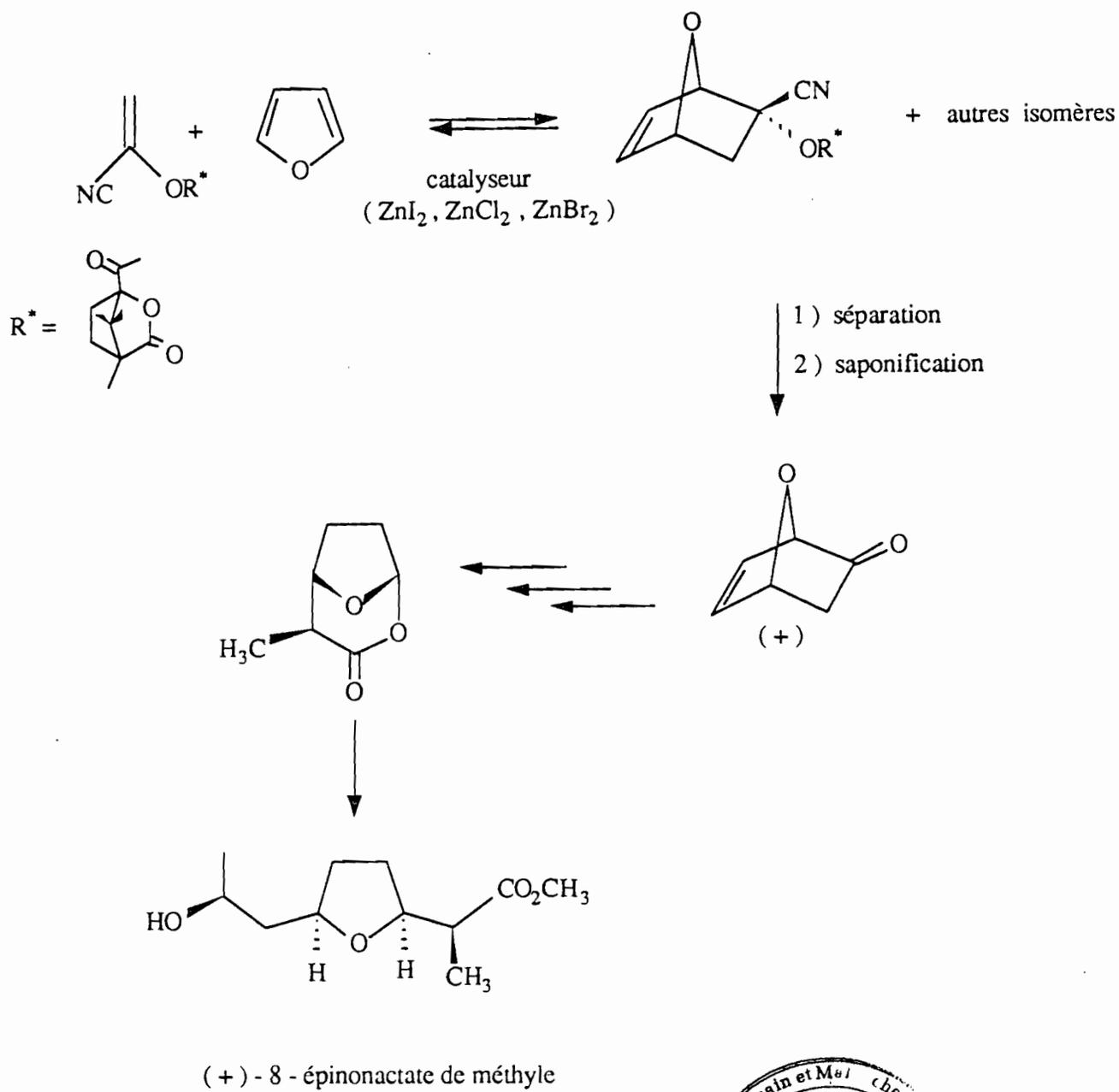
GUINDON (32) décrit la synthèse de tétrahydrofuranes 2,4-disubstitués par iodoéthérisation à partir d'un diol dérivant de l'acide malique (S). Ainsi, il a pu obtenir des tétrahydrofuranes optiquement actifs avec une bonne diastéréosélectivité cis:trans allant de 1:4 dans le THF à 1:12 dans l'éther isopropylique.



Plusieurs synthèses des précurseurs de l'acide nonactique ont été décrites dans la littérature à partir de produits du pool chiral. SCHMID (33) et collaborateurs ont effectué la synthèse du nonactate de méthyle (+) et (-) utilisant le 1,2-époxypropane (S) dérivant du lactate d'éthyle.

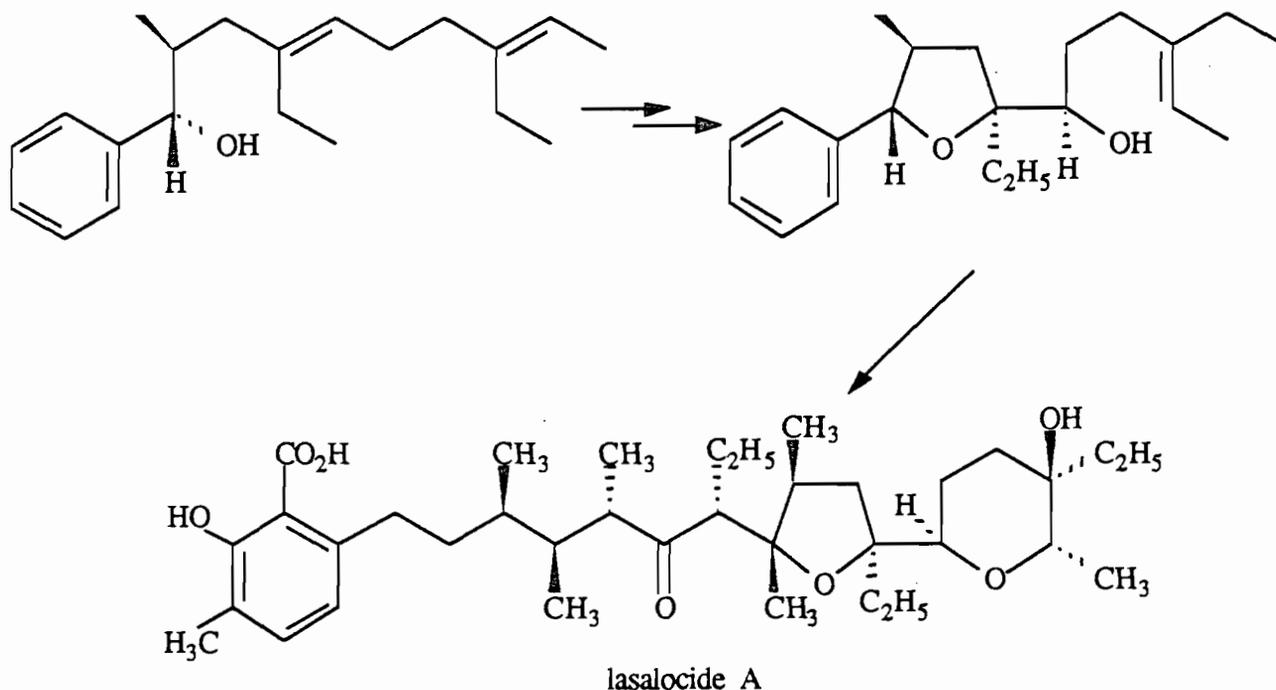


BARTLETT (34) et collaborateurs décrivent une synthèse énantiodivergente en 13 étapes de ces deux énantiomères à partir de l'acide (S)-malique. IRELAND et VEVERT (35) ont obtenu des mélanges de chaque énantiomère et de leur épimère en C₈, à partir soit du D-mannose, soit de la D-gulono- γ -lactone.



2.2. PAR DEDOUBLEMENT

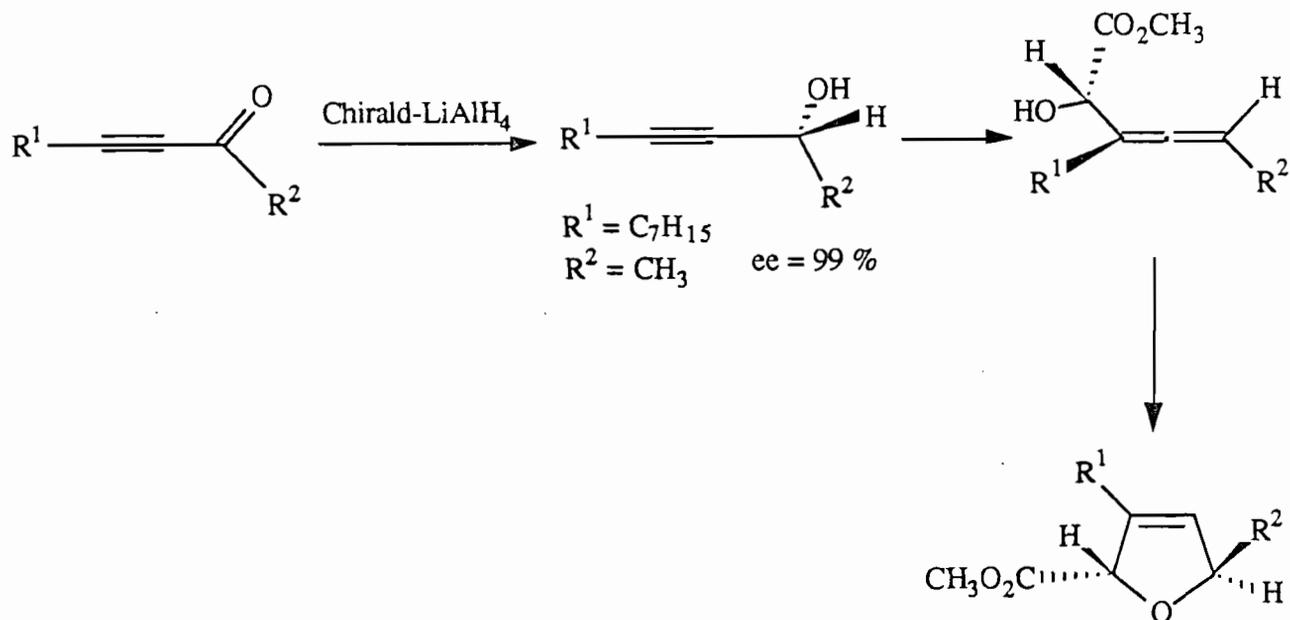
La première synthèse du Lasalocide A a été effectuée par KISHI (36) et collaborateurs. Lors de la synthèse de ce polyéther antibiotique, le produit précurseur du cycle tétrahydrofurannique a été obtenu par dédoublement via un uréthane obtenu par action du S-(-)- α -méthylbenzylisocyanate ($C_6H_5CH(CH_3)NCO$).



2.3. PAR SYNTHÈSE ASYMETRIQUE

-La réaction de Diels-Alder asymétrique a été utilisée par VOGEL (37) et collaborateurs comme voie d'accès aux (+) et (-)-7-oxabicyclo [2.2.1] hept-5-ène-2-ones, point de départ de la synthèse de nombreux produits naturels dont les (+) et (-)-8-épinonactates de méthyle (voir schéma p. 20).

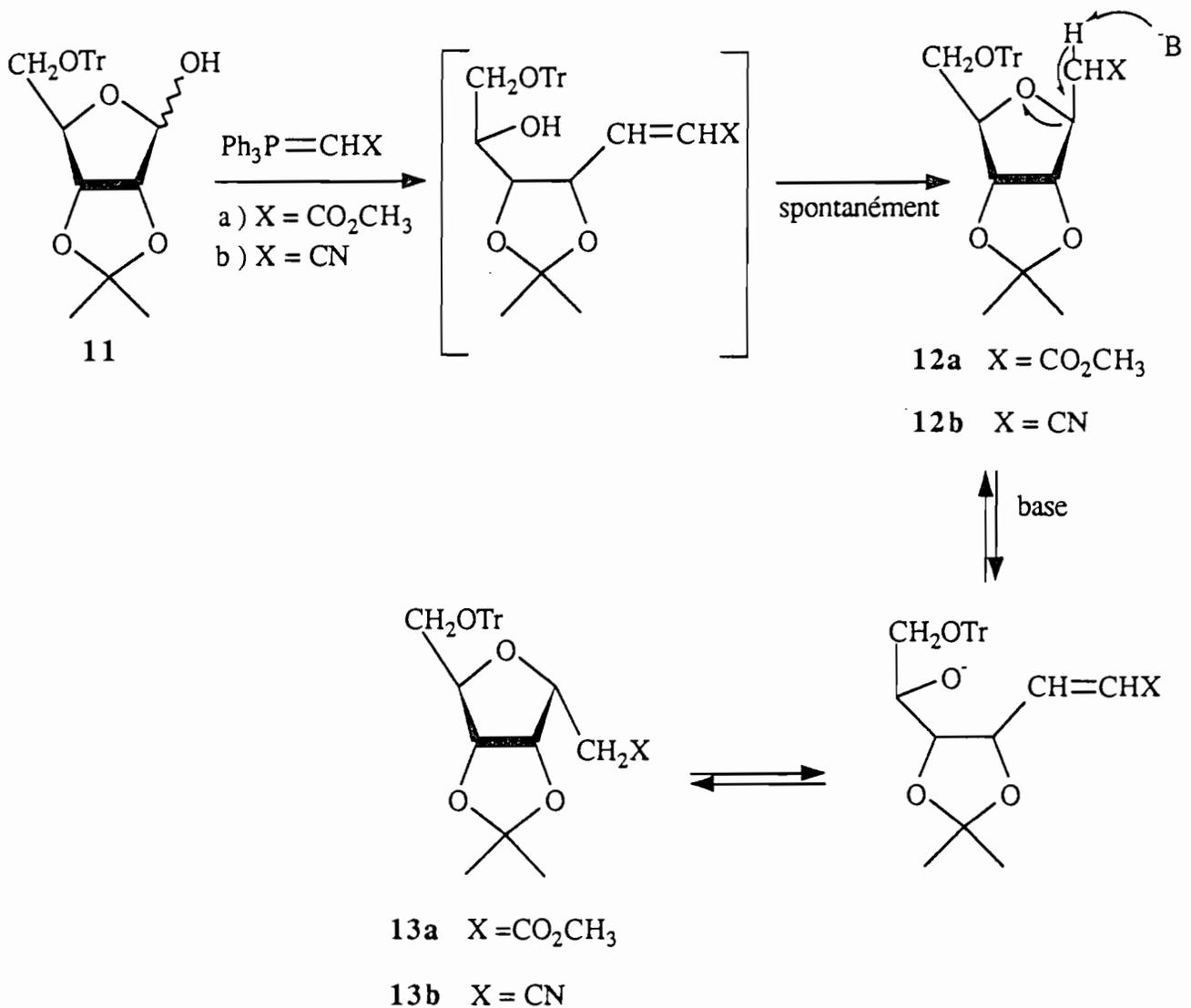
-Comme nous l'avons vu plus haut, la réaction d'époxydation suivie d'une réaction de cyclisation effectuée sur des alcools γ,δ -éthyléniques conduit à des composés dihydrofuranniques. NUNEZ (38) et collaborateurs ont utilisé une variante de cette méthode pour effectuer la synthèse énantiosélective de dihydrofurannes 2,5-disubstitués. Le précurseur est obtenu par époxydation asymétrique selon Sharpless d'un alcool β,γ -éthylénique.



3. SYNTHÈSE DE COMPOSÉS TETRAHYDROFURANNIQUES PAR RÉACTION TANDEM WITTIG-HORNER/MICHAËL INTRAMOLÉCULAIRE

Les premiers produits "anormaux" obtenus par réaction de Wittig entre un ylure stabilisé et un furanose ont été observés par ZHDANOV et collaborateurs dès 1972 (40). Ces composés sont des tétrahydrofurannes provenant d'une réaction de Wittig sur la fonction aldéhyde du sucre, suivie d'une réaction spontanée d'addition conjuguée intramoléculaire. Ces réactions tandem Wittig/Michaël intramoléculaires ont été par la suite développées par MOFFAT (41) puis par MARYANOFF (42) dans le cas de réactions entre des phosphoranes stabilisés et différents aldoses ou utilisées en synthèse par FRASER-REID (43) et YAMAMURA (44) dans le cas de réactions entre ces mêmes phosphoranes et des cétooses. Il semble que la réaction soit toujours sous contrôle cinétique et donc que la stéréosélectivité ne reflète pas la stabilité des produits obtenus. Par contre en chauffant longuement en présence d'un excès de phosphorane ou en traitant le mélange réactionnel avec une solution de méthylate de sodium dans le méthanol à température ordinaire, on aboutit à un équilibre thermodynamique par ouverture puis fermeture du cycle tétrahydrofurannique. Les proportions des différents isomères dépendent alors de leur stabilité. Quelques exemples sont rapportés ci-dessous. Le composé **11**, dérivé du D-ribofuranose réagit avec le carbométhoxyméthylènetriphénylphosphorane ou le cyanométhylènetriphénylphosphorane pour donner des mélanges de stéréoisomères **12** et **13** dans lesquels les isomères possédant les groupements $CH_2CO_2CH_3$ ou CH_2CN en exo sont prépondérants (41) :

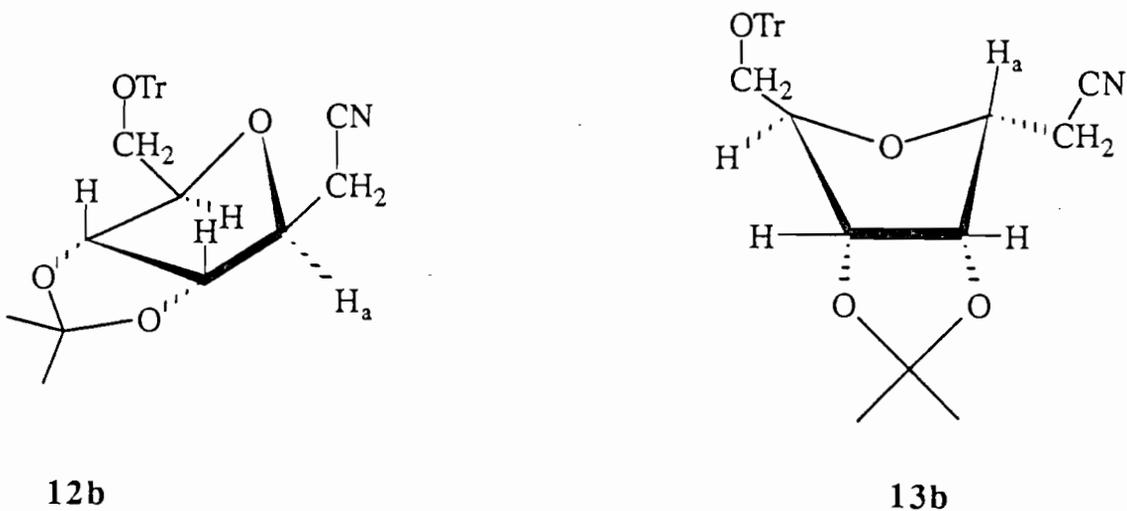
$$\frac{\mathbf{12a}}{\mathbf{13a}} = \frac{\mathbf{12b}}{\mathbf{13b}} = \frac{3}{1}$$



Après équilibration par $\text{CH}_3\text{ONa}/\text{CH}_3\text{OH}$, ce sont les stéréoisomères **13** qui deviennent majoritaires et sont donc les plus stables :

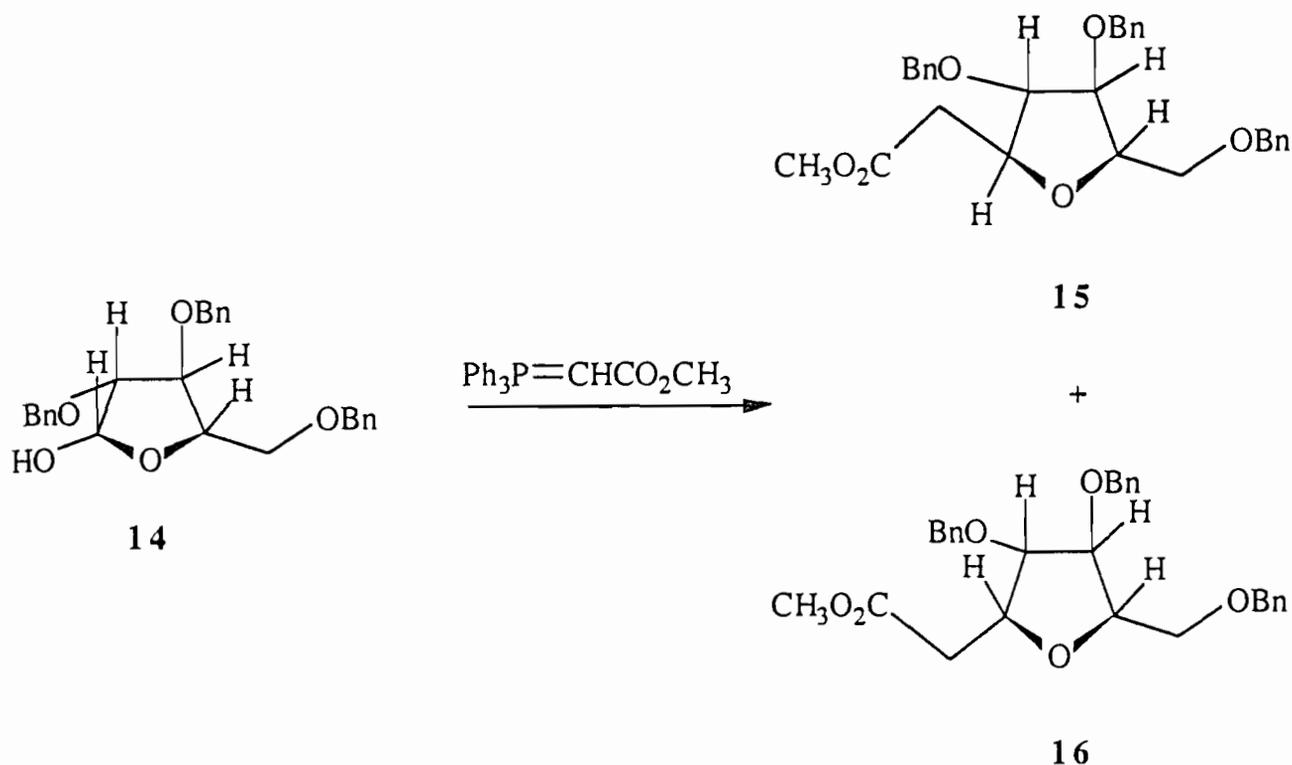
$$\frac{\mathbf{12a}}{\mathbf{13a}} = \frac{2}{5} \quad ; \quad \frac{\mathbf{12b}}{\mathbf{13b}} = \frac{1}{3}$$

Il paraît étrange que le stéréoisomère le plus stable dans ce système bicyclique [3.3.0] soit celui qui possède le substituant CH_2X en position endo. Une rationalisation en a cependant été donnée par OHRUI (45). Une analyse conformationnelle basée sur les valeurs des constantes de couplage RMN permet de proposer les deux conformations les plus stables de **12b** et **13b** :



Le stéréoisomère **13b** apparaît alors le plus stable puisqu'il n'intervient dans sa conformation de plus basse énergie qu'une seule interaction 1,3-diaxiale 1,3 (entre CH_2OTr et Ha).

Un autre exemple intéressant a été récemment décrit par MARYANOFF (46) lors de la réaction de Wittig entre le 2,3,5-tri-O-benzyl-D-arabinose **14** et le carbométhoxyméthylènetriphénylphosphorane. La formation de l'isomère **15** ($15/16 = 5$ à 9 pour 1) reflète un contrôle cinétique puisque par traitement avec $\text{MeONa}/\text{MeOHMeONa}$, un mélange de **15** et **16** en proportion équimolaire est obtenu à l'équilibre, indiquant une stabilité équivalente pour chaque diastéréoisomère.



Un calcul de modélisation moléculaire effectué avec un programme MMP2 montre que les conformations de basse énergie pour chaque isomère représentées par **15** et **16** ont une différence d'énergie très minimale, de l'ordre de $0,5$ kcal/mole, en bon accord avec les proportions observées expérimentalement à l'équilibre (1:1). Les constantes de couplage déterminées par RMN du proton pour **15** et **16** sont aussi en accord avec les conformations mais elles sont trop peu différentes pour pouvoir être utilisées lors de la détermination de la stéréochimie des deux isomères.

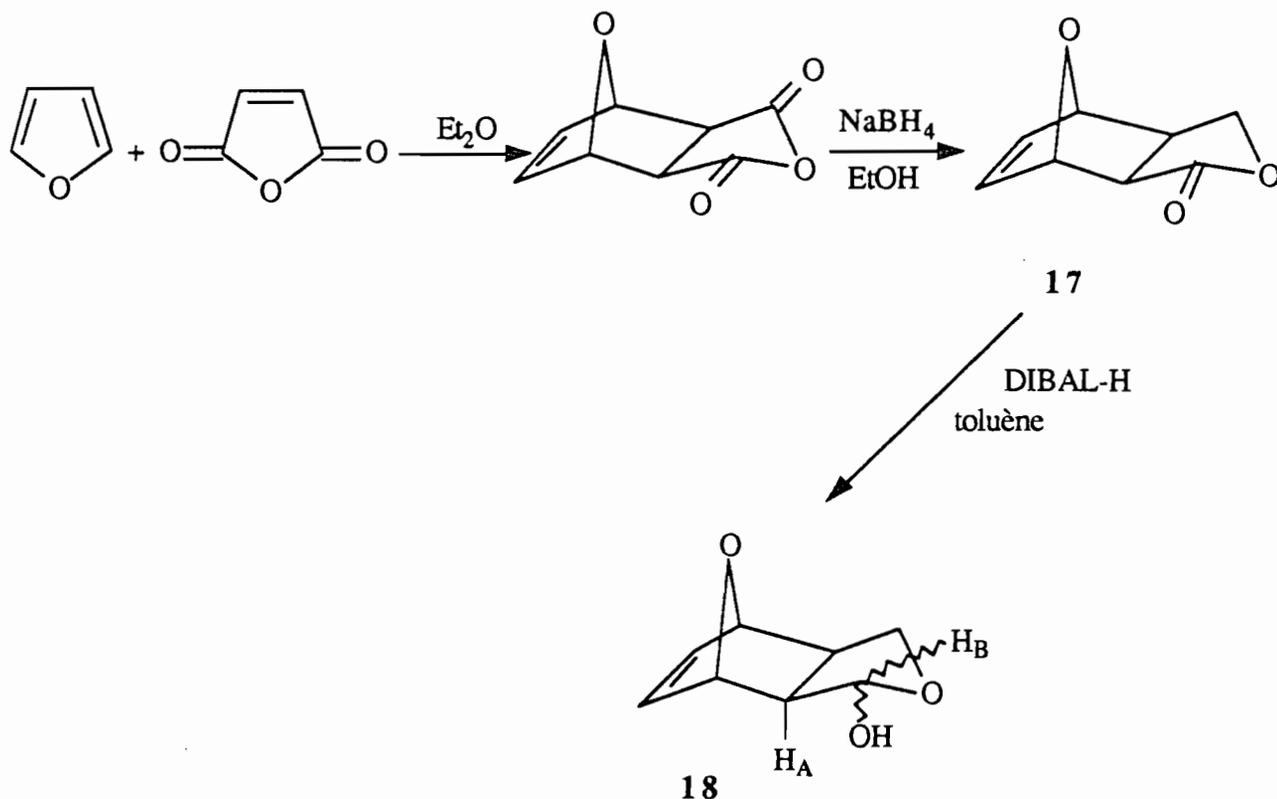
En règle générale, la réaction tandem Wittig/Michaël, effectuée avec des sucres, conduit donc tant sous contrôle cinétique que thermodynamique à un mélange de deux diastéréoisomères avec une sélectivité qui n'est pas toujours excellente.

Ce sont des réactions analogues, mais utilisant des phosphonates stabilisés, que nous avons mises au point pour la synthèse de tétrahydrofurannes optiquement actifs. Les caractéristiques de ces réactions tandem Wittig-Horner/Michaël intramolécules sont développées dans le paragraphe suivant.

B. REACTIONS TANDEM WITTIG-HORNER/MICHAEL INTRAMOLECULAIRES EFFECTUEES AVEC L'EXO-4,10-DIOXATRICYCLO [5.2.1.0^{2,6}]DEC-8-ENE-3-OL 18

1. PREPARATION DE L'EXO-4,10-DIOXATRICYCLO [5.2.1.0^{2,6}] DEC-8-ENE-3-OL 18 RACEMIQUE

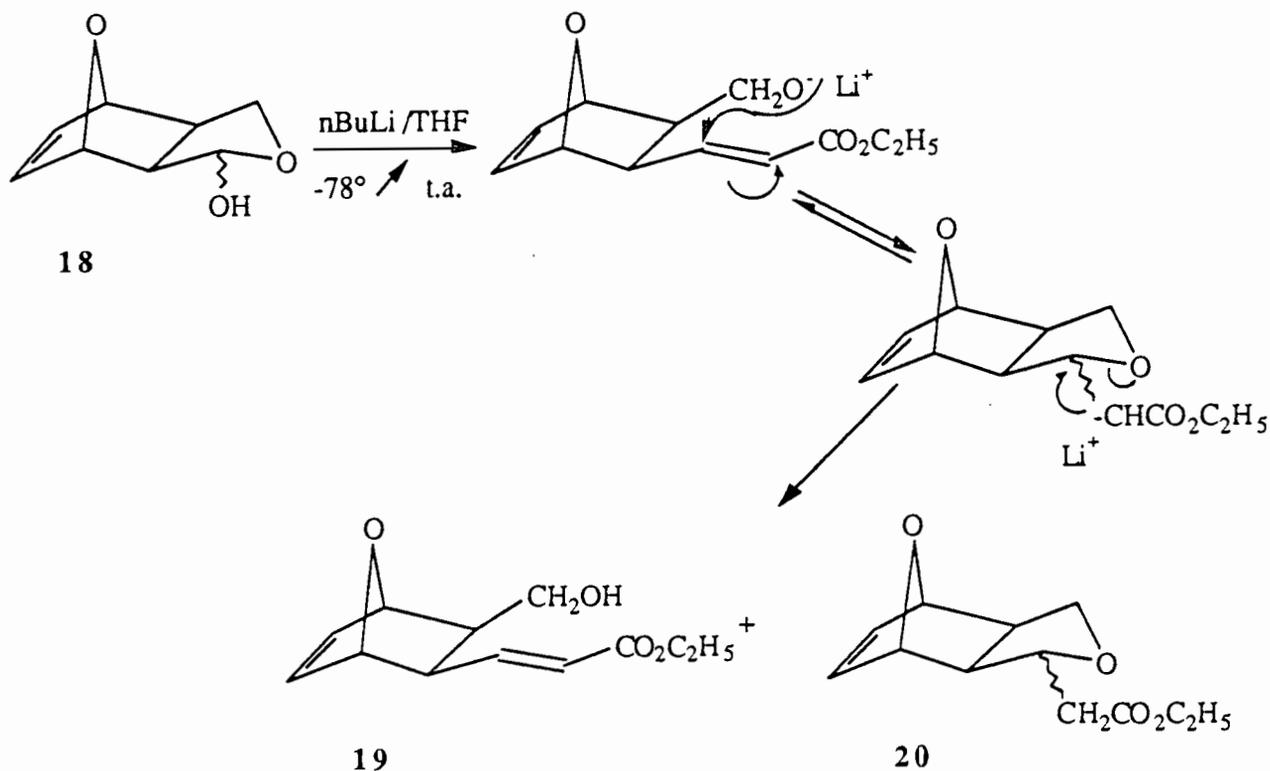
Le point de départ est l'adduit tricyclique exo obtenu par réaction de Diels-Alder entre l'anhydride maléique et le furanne dans l'éther. Une réduction par le borohydrure de sodium (47) conduit, avec un bon rendement (75%), à la lactone racémique **17**. La réduction de la lactone **17** par l'hydruire de diisobutylaluminium dans le toluène à basse température (-78°C) conduit au lactol **18** (48) sous forme d'un mélange des deux diastéréoisomères dans une proportion 88/12 selon que l'hydroxyle est endo ou exo. L'attaque majoritaire de l'hydruire se fait par la face exo du fait de l'encombrement du groupement oxanorbornényle, l'attaque minoritaire par la face endo la plus encombrée pouvant s'expliquer par une complexation entre l'aluminium et l'oxygène du pont.



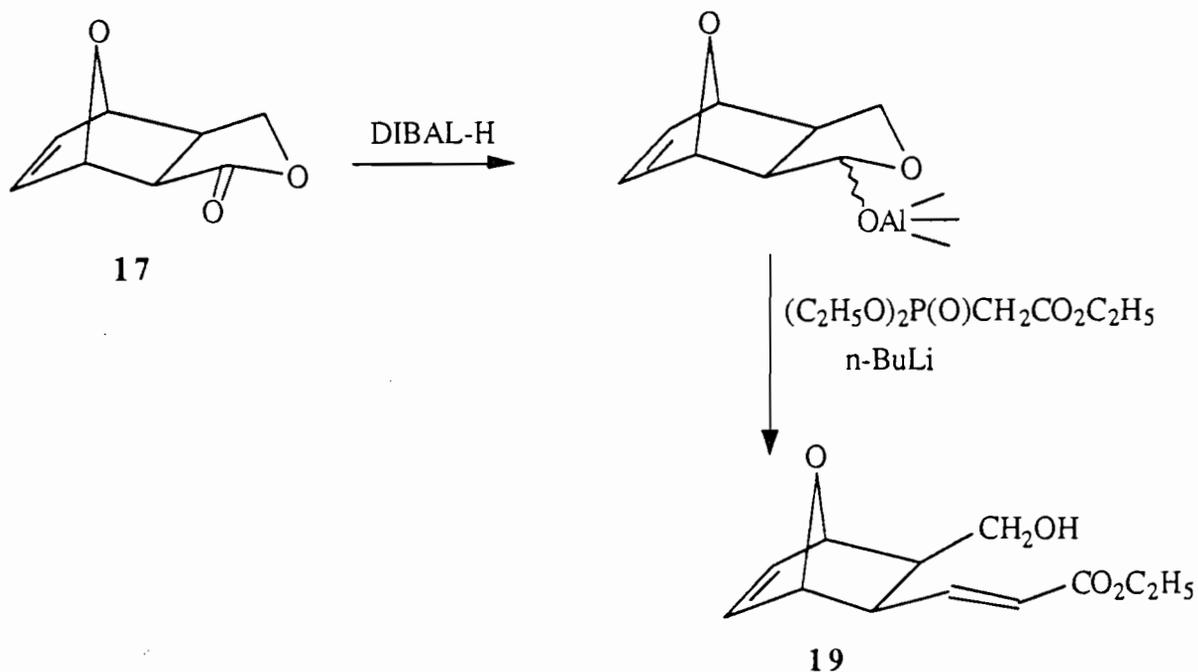
2. ETUDE DES CONDITIONS DE REACTION

Dans le but de préparer des hydroxydiènes conjugués de stéréochimie E,Z, synthons intéressants pour la synthèse de lipides biologiquement actifs, des réactions de Wittig-Horner entre le diéthylphosphonoacétate d'éthyle et le lactol **18** ont été effectuées au laboratoire (17a). Dans des conditions classiques de réaction, il a été observé, à côté de l'oléfine E **19** la présence d'un composé tricyclique **20** provenant d'une réaction tandem Wittig-Horner/Michaël intramoléculaire.

27

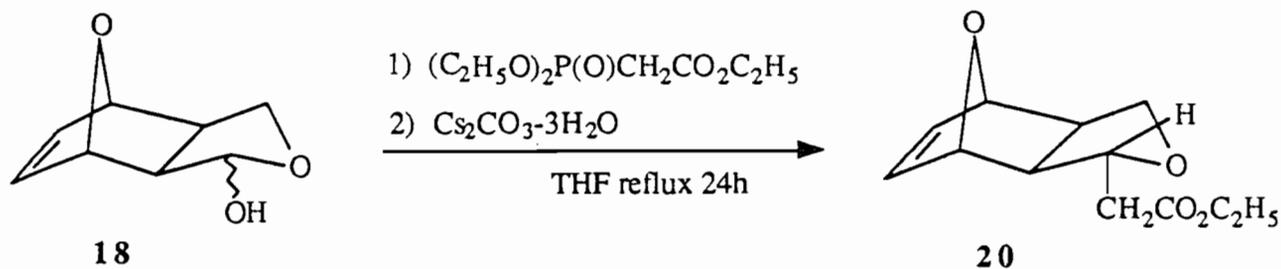


Il a été montré que la seule oléfine **19** peut être obtenue lorsque la réaction de Wittig-Horner est effectuée directement sur le sel d'aluminium provenant de la réduction de la lactone **17** par l'hydruire de diisobutylaluminium. En effet, la liaison O-Al étant plus covalente que la liaison O-Li, l'alkoxyde d'aluminium intermédiaire n'est pas assez réactif pour initier la cyclisation.



En raison de l'excellente diastéréosélectivité de la réaction de formation de **20**, il paraissait intéressant de rechercher de bonnes conditions de synthèse de ce composé tricyclique. En effet, l'utilisation d'un lactol **18*** optiquement actif permettrait la formation d'un nouveau carbone asymétrique de configuration bien définie par transfert de chiralité. Afin de favoriser la réaction d'addition conjuguée intramoléculaire, il était nécessaire d'exalter la réactivité de l'alkoolate intermédiaire en substituant par exemple le cation lithium par un cation plus gros tel que le potassium ou le césium pour former des paires d'ions plus lâches. Pour ce faire, nous avons utilisé une méthode facile à mettre en oeuvre qui consiste à effectuer la réaction de Wittig-Horner en milieu hétérogène solide/liquide en présence d'une base faible telle qu'un carbonate alcalin (**50**). Si le carbonate de potassium $\text{K}_2\text{CO}_3 - 1,5\text{H}_2\text{O}$ conduit encore à un mélange de l'oléfine **19** et du

composé tricyclique **20**, par contre le carbonate de césium $\text{Cs}_2\text{CO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ permet d'obtenir uniquement le composé cyclisé avec un bon rendement.



Il faut aussi noter qu'en milieu THF anhydre, la réaction est plus rapide avec le carbonate de césium qu'avec le carbonate de potassium. Cette observation est en bon accord avec les résultats publiés récemment par DELMAS et collaborateurs (50) qui expliquent cette différence de réactivité par la plus basse valeur de l'énergie réticulaire de Cs_2CO_3 (1920 KJ/mole) comparée à celle de K_2CO_3 (2084 KJ/mole).

3. ETUDE DE LA STEREOSELECTIVITE DE LA REACTION

Les réactions tandem Wittig-Horner/Michaël effectuées avec le lactol **18** peuvent donner naissance à deux diastéréoisomères **21** et **22**. Les proportions de ces différents isomères obtenus lors de la réaction du lactol avec divers anions de phosphonates stabilisés sont rassemblées dans le tableau I.

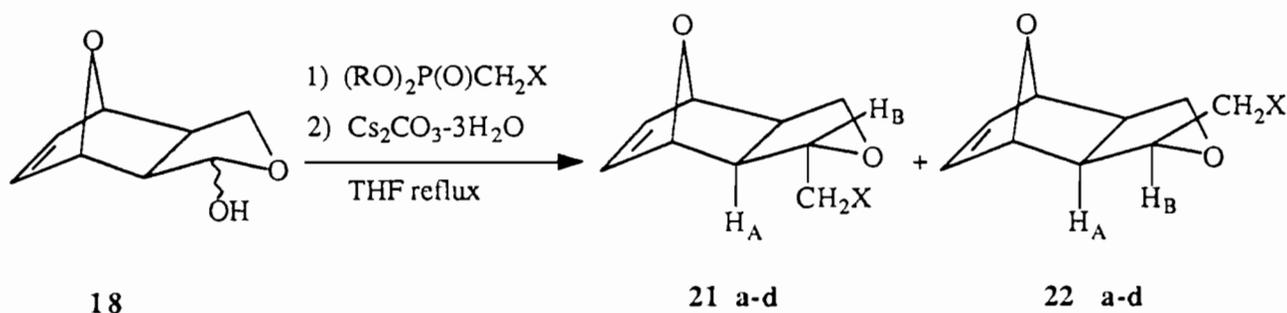


Tableau I. - Réaction du lactol **18** avec divers anions de phosphonates

Entrée	R	X	Durée (h)	Rdt (%) a)	Produits	ed % b)
1	Et	CO_2Et	24	61	21a + 22a	≥98 c)
2	Me	CO_2Me	24	76	21b + 22b	≥94
3	Me	CN	3	97	21c	>98
4	Me	COMe	24	81	21d + 22d	80

a) Les rendements correspondent aux rendements en produits purs isolés par chromatographie sur colonne.

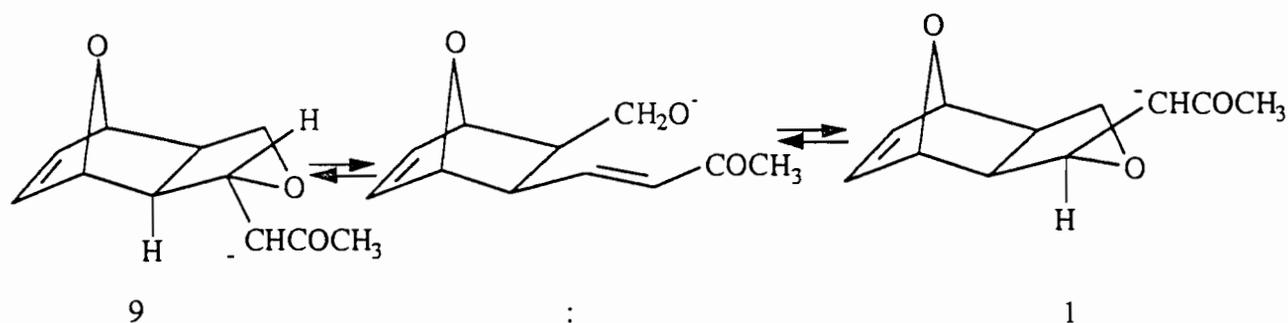
b) Les excès diastéréoisomériques sont évalués par examen des spectres de RMN du proton des mélanges réactionnels bruts : intégration des signaux singulets dus aux protons en tête du pont.

c) Dans une expérience effectuée sur 3 g de lactol, nous avons observé la présence de 3% de l'autre diastéréoisomère **22a**. Ce résultat pourrait être dû à une équilibration incomplète dans les conditions utilisées.

- Dans tous les cas étudiés, seuls les produits provenant de la réaction tandem sont obtenus. Même en cas de réaction incomplète, nous n'avons pas pu mettre en évidence la présence d'une oléfine analogue à **19**.

L'examen du tableau I entraîne les remarques suivantes :

- Les réactions sont toujours hautement stéréosélectives, les proportions des deux diastéréoisomères variant de 9 pour 1 à plus de 50 pour 1. Cette diastéréosélectivité reflète ici vraisemblablement la stabilité thermodynamique des différents produits. En effet, les réactions sont toujours effectuées en présence d'un excès de base qui permet une équilibration des composés tricycliques formés par ouverture et fermeture de cycle. Nous avons vérifié que tel était le cas avec les cétones **21d** et **22d**. En effet, chaque diastéréoisomère chauffé pendant 24 h au reflux du THF en présence de carbonate de césium conduit à un mélange identique des deux isomères dans la proportion de 9 pour 1.



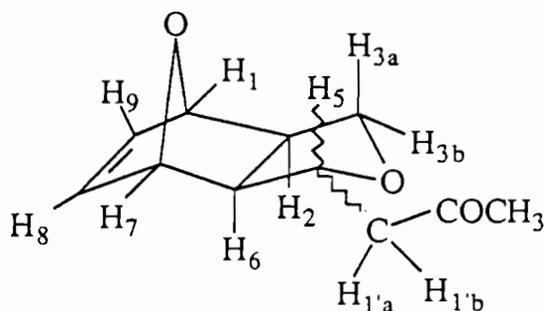
La détermination des structures des différents stéréoisomères est discutée dans le paragraphe suivant.

4. DETERMINATION DE LA CONFIGURATION DES PRODUITS DE REACTION

Si l'on se base sur le concept largement accepté en chimie organique que le complexe bicyclo [3.3.0] octane de jonction cis est le plus stable lorsqu'il a le moins possible de substituants en position endo, on peut penser que la stéréochimie des isomères majoritaires est telle que la chaîne CH_2X soit en position exo (**21a-d**).

Cependant nous avons vu auparavant que, par exemple, dans le cas du 2,3-O-isopropylidène-5-O-trityl-D-ribofuranose **11** décrit par MOFFAT (41) ce concept n'était pas valable. Il semble donc nécessaire de fournir des preuves des structures des différents stéréoisomères.

Les stéréochimies relatives des deux cétones isomères **21d** et **22d** ont pu être établies grâce à la résonance magnétique nucléaire du proton.



NOESY EFFECTUEE SUR LES CETONES 21d ET 22d

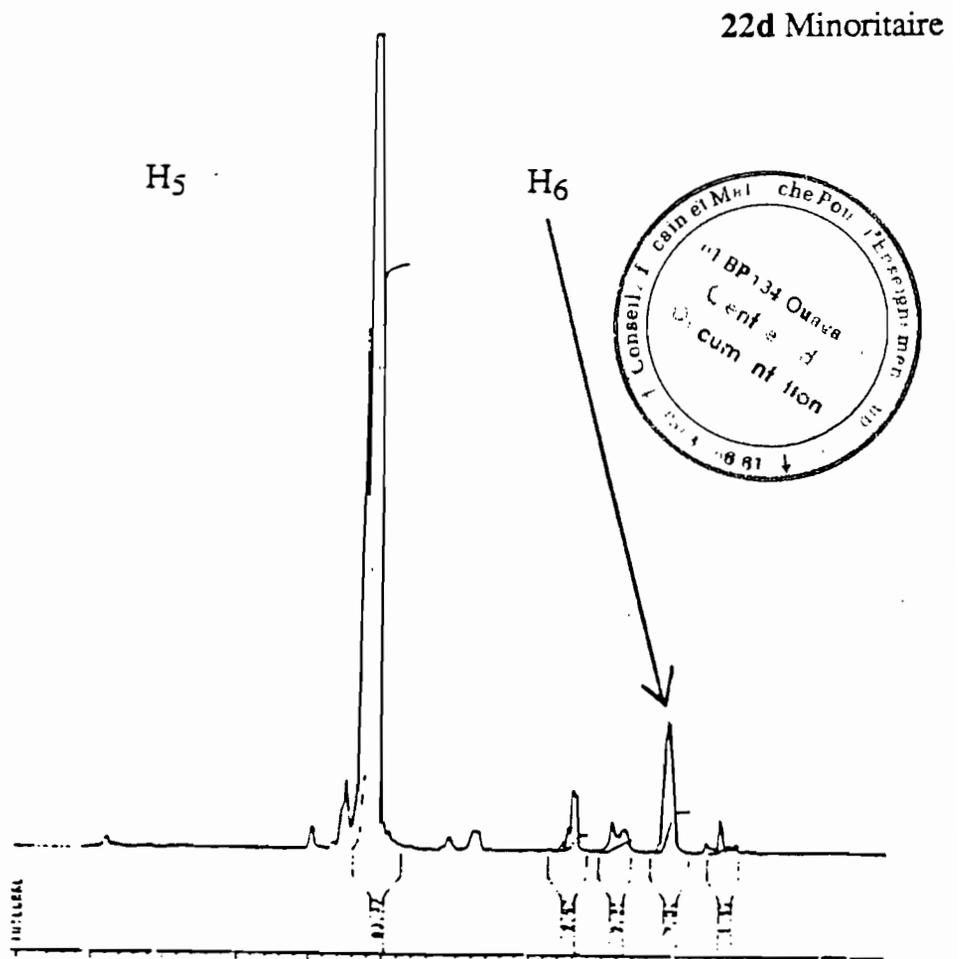
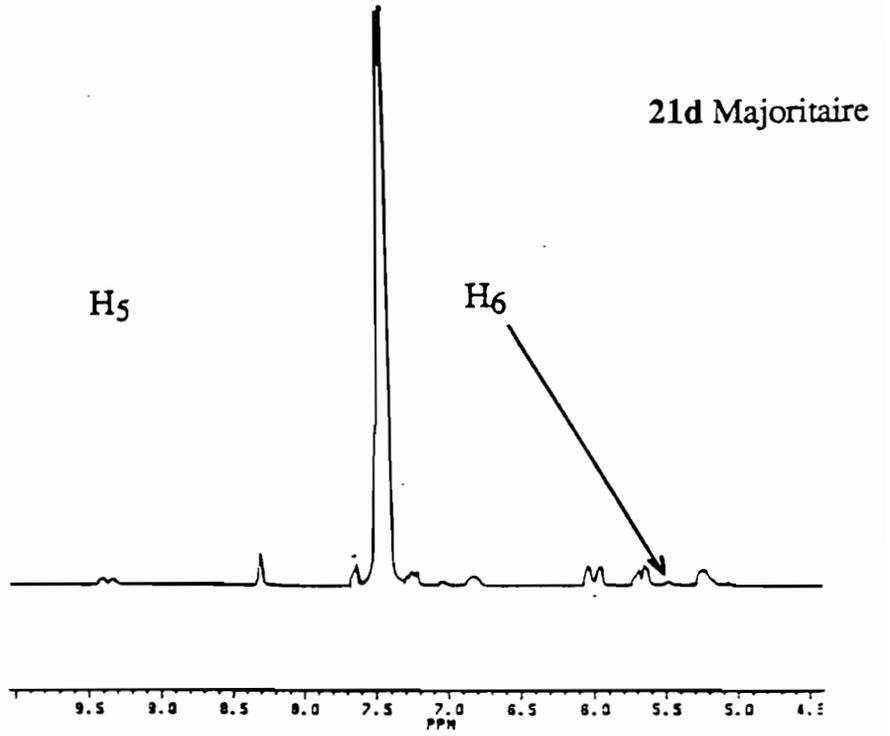


Tableau II. - Données RMN du proton des deux isomères de l'oxo-5-(2'-oxo-1'-propyl)-4,10-dioxatricyclo [5.2.1.0^{2,6}] dec-8-ène 21d et 22d.

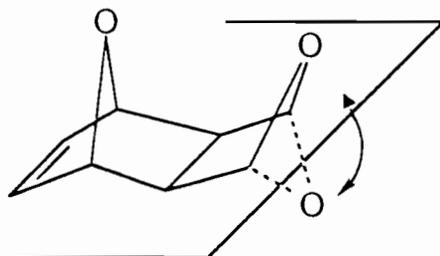
Déplacements chimiques

<i>Isomère majoritaire</i>										
δ (CDCl ₃) ppm	6,36	4,92	4,67	4,02	3,96	3,46	2,65	2,55	2,18	2,08
δ (C ₆ D ₆) ppm	6,01	4,98	4,34	3,93	4,14	3,51	2,52	2,19	2,85	1,91
Multiplicité	m	s	s	dd	dt	dd	système AB	dt	s	dd
Proton concerné	H ₈ ,H ₉	H ₁	H ₇	H _{3b}	H ₅	H _{3a}	H _{1'a} ,H _{1'b}	H ₂	CH ₃	H ₆
<i>Isomère minoritaire</i>										
δ (CDCl ₃) ppm	6,4	4,85	4,82	3,80	4,22	3,90	2,93	2,50	2,27	2,50
δ (C ₆ D ₆) ppm	5,89	4,5	4,28	3,41	4,12	3,59	2,58	1,72	1,71	2,08

Constantes de couplage

	J _{H2H6}	J _{H2H3a}	J _{H2H3b}	J _{H6H5}	J _{H5H1'a}	J _{H5H1'b}
Isomère majoritaire	8,2	7,2	8,5	6,5	6,0	7,2
Isomère minoritaire	6,7	2,3	6,8	6,7	6,7	6,9

Au premier abord, un simple examen des spectres RMN du proton (tableau II) n'est cependant pas suffisant pour déterminer les structures relatives de chaque stéréoisomère. En particulier, les valeurs des constantes de couplage J_{H5H6} très voisines : 6,5 Hz pour un isomère et 6,7 Hz pour l'autre, ne permettent aucune interprétation quant à la stéréochimie. En effet, si l'un des cycles tétrahydrofuranniques est bloqué dans un système bicyclique [2.2.1] rigide, l'autre possède une mobilité conformationnelle très élevée, l'oxygène pouvant facilement se positionner d'un côté ou de l'autre du plan formé par les quatre carbones.



Les angles dièdres H₅CCH₆ peuvent alors varier d'une façon considérable : -45° à +45° si H₅ est exo, et de 90° à 180° si H₅ est endo.

Une seule constatation importante, qui s'avèrera générale et utile par la suite, est la grande différence observée entre les valeurs des constantes de couplage vicinales J_{H2H3a} : 7,2 Hz pour le produit majoritaire, 2,3 Hz pour le produit minoritaire.

Les structures relatives des deux stéréoisomères 21d et 22d ont pu être déterminées sans ambiguïté par effet Overhauser nucléaire. Une expérience NOESY effectuée sur les deux isomères a en effet montré qu'il existait en particulier une interaction significative (7% d'augmentation du signal) entre les hydrogènes H₅ et H₆ de l'isomère minoritaire, cette interaction est faible dans le cas de l'isomère majoritaire. Les deux protons H₅ et H₆ sont donc en position trans dans l'isomère majoritaire et la chaîne oxopropyle est bien, comme prévu, en position exo. La position exo de la chaîne CH₂CO₂CH₃ du composé majoritaire 21b a été quant à elle, établie par une corrélation chimique avec un composé naturel connu (voir deuxième chapitre).

Enfin une approche conformationnelle effectuée grâce à des calculs de modélisation moléculaire nous a permis de dégager une règle qui nous a servi pour attribuer les stéréochimies relatives des composés 21 et 22 au vu de leur seul spectre de RMN du proton.

5. CALCULS DE MODELISATION MOLECULAIRE

Les calculs des champs de force pour les cétones **21d** et **22d** ont été effectués à l'aide du programme MMX développé par K. STELIOU. Deux conformations de basse énergie ont été dégagées pour chaque stéréoisomère et sont représentées sur la figure 1. Les valeurs des énergies ainsi que les constantes de couplage caractéristiques calculées à partir des valeurs des angles dièdres sont rassemblées dans le tableau III.

La différence d'énergie entre les conformations les plus stables de chaque stéréoisomère, soit I et IV, est seulement de 0,4 kcal/mole, le stéréoisomère I étant légèrement privilégié. Cette valeur correspond à une proportion I/IV : 70/30, qui va dans le sens de la proportion I/IV : 90/10 déterminée par l'expérience. Si l'on examine les modèles moléculaires, on observe que les deux conformères I et IV correspondent bien à deux structures où la chaîne $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ se trouve en position pseudo équatoriale ce qui entraîne une minimisation des interactions 1,2- et 1,3-diaxiales.

Figure 1 : Conformations de basse énergie déterminées par MMX

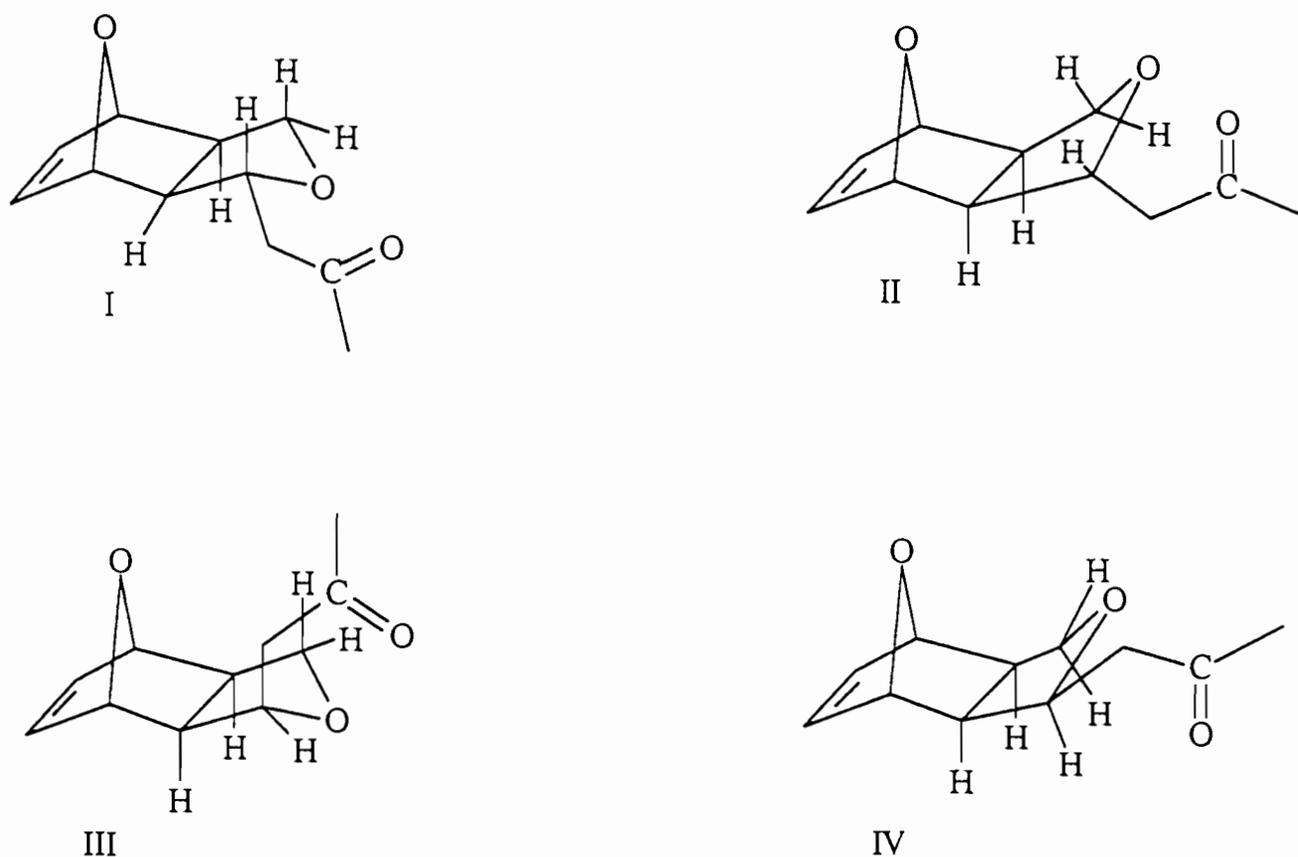
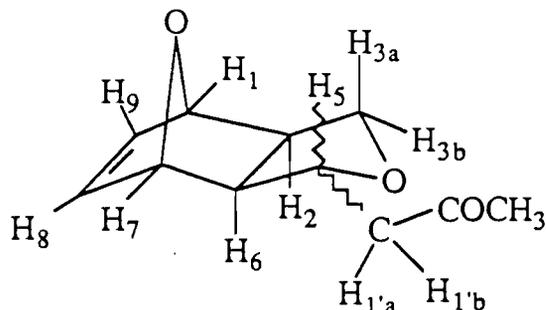


Tableau III. Energies, constantes de couplage et angles dièdres calculés pour les conformations I à IV

Structure conformationnelle	Energie (kcal/mole)	Constantes de couplage (Hz) et (angles dièdres (degrés))			
		$J_{\text{H}_2\text{H}_6}$	$J_{\text{H}_2\text{H}_{3a}}$	$J_{\text{H}_2\text{H}_{3b}}$	$J_{\text{H}_5\text{H}_6}$
I	38,6	12,2 (0)	7,2 (145)	7,4 (21)	9,6 (146)
II	40,3	12,2 (1)	1,9 (97)	9,0 (24)	1,1 (99)
III	41,3	12,1 (4)	7,4 (146)	7,1 (24)	9,5 (11)
IV	39,0	12,2 (0)	1,7 (95)	8,7 (28)	8,4 (30)



Il existe une très bonne corrélation entre d'une part les constantes de couplage vicinales calculées pour le stéréoisomère majoritaire dans la conformation I et le stéréoisomère minoritaire dans la conformation IV (tableau III) et d'autre part les constantes de couplage déterminées expérimentalement par l'étude des spectres de RMN du proton de ces mêmes stéréoisomères (tableau II). En particulier, on retrouve bien par le calcul la grande différence entre les valeurs des constantes de couplage $J_{H_2H_{3a}}$ qui sont de 7,2 Hz pour I et 1,7 Hz pour IV.

Des valeurs analogues tant pour les énergies que pour les constantes de couplage ont été trouvées par calcul lorsque le substituant oxopropyle est remplacé par un cyanométhyle. D'autre part, l'étude des spectres de RMN du proton des différents isomères des esters **21a-b** et **22a-b** montre que, dans les deux cas, nous avons pour les stéréoisomères majoritaires $J_{H_2H_{3a}} \approx J_{H_2H_{3b}} \approx 7$ Hz alors que pour les stéréoisomères minoritaires nous avons $J_{H_2H_{3a}} \approx 2$ Hz et $J_{H_2H_{3b}} \approx 7$ Hz.

Nous pouvons donc déduire de toutes ces observations que dans les quatre cas étudiés :

- Pour les stéréoisomères majoritaires la chaîne CH_2X est en position exo et l'oxygène du cycle tétrahydrofurannique pointe vers le bas (conformère I). Ces stéréoisomères sont caractérisés par des constantes de couplage $J_{H_2H_{3a}} \approx J_{H_2H_{3b}} \approx 7$ Hz.
- Dans les stéréoisomères minoritaires la chaîne CH_2X est en position endo et l'oxygène du cycle tétrahydrofurannique est dirigé vers le haut (conformère IV). Pour ces stéréoisomères, les constantes de couplage $J_{H_2H_{3a}}$ et $J_{H_2H_{3b}}$ sont différentes et telles que : $J_{H_2H_{3a}} \approx 2$ Hz et $J_{H_2H_{3b}} \approx 7$ Hz.

6. CONCLUSION

Les résultats expérimentaux obtenus ont montré que les réactions de Wittig-Horner entre différents phosphonates et le lactol **18** effectuées en présence de Cs_2CO_3 s'accompagnent d'une réaction de Michaël intramoléculaire spontanée conduisant à des composés tétrahydrofuranniques tricycliques. Ces réactions tandem peuvent donner naissance à deux diastéréoisomères qui, dans les conditions de la réaction, sont vraisemblablement en équilibre et dont les proportions relatives sont donc un reflet de leur stabilité thermodynamique. Comme l'examen des modèles le laissait prévoir, la stéréosélectivité, induite par le groupement oxanorbornényle encombrant, s'exerce en faveur de la formation de l'isomère possédant le substituant CH_2X en position exo. Les calculs de modélisation moléculaire indiquent que les deux stéréoisomères adoptent des conformations privilégiées différentes ce qui permet de déduire leur stéréochimie relative par un simple examen de leurs spectres de RMN du proton.

Dans le chapitre suivant nous allons tirer profit de la stéréosélectivité observée pour effectuer la synthèse de dihydrofurannes homochiraux.

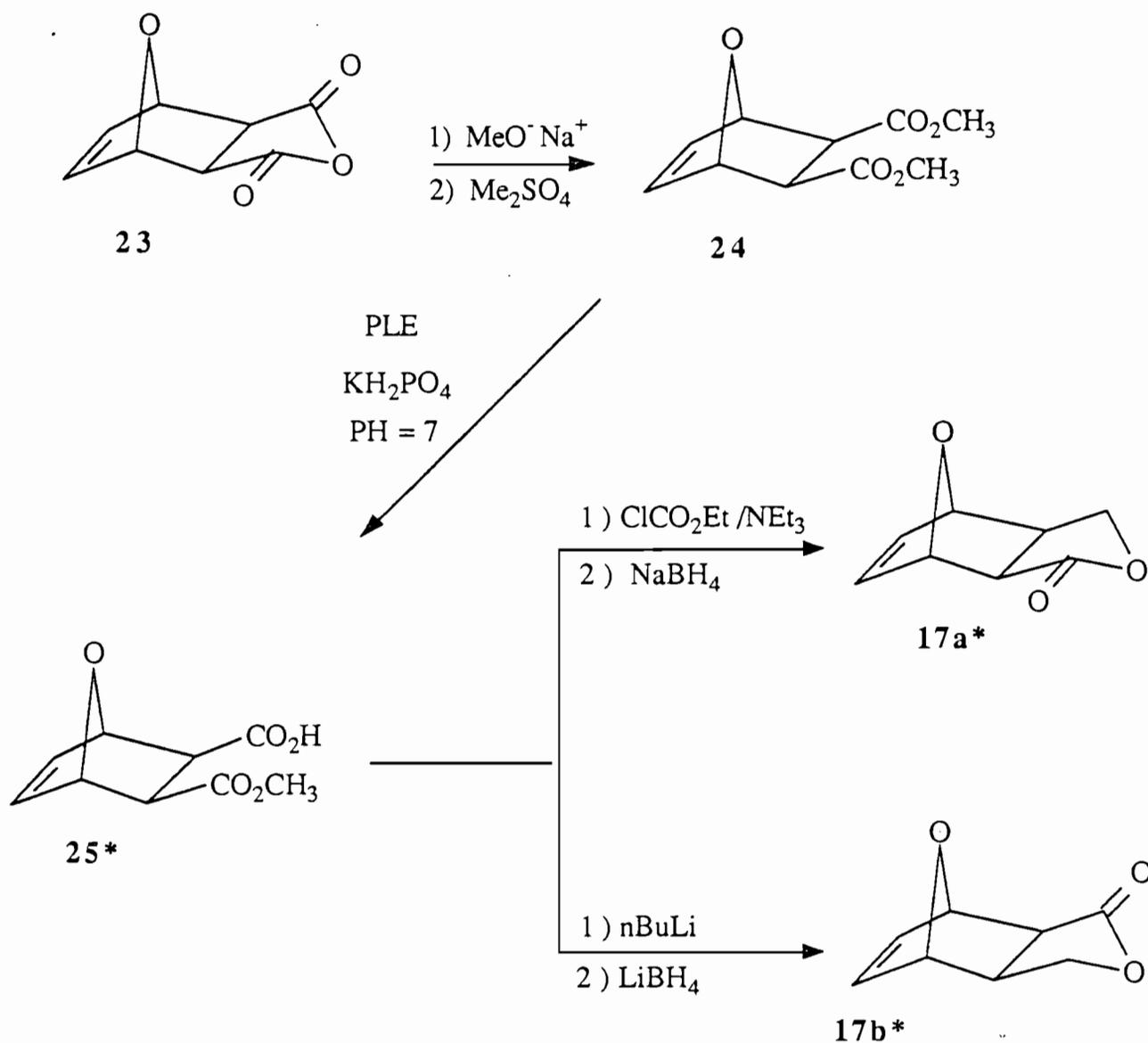
CHAPITRE II

**APPLICATION DE LA REACTION TANDEM WITTIG-
HORNER/MICHAEL INTRAMOLECULAIRE A LA SYNTHÈSE DE
DIHYDROFURANNES ET TETRAHYDROFURANNES CHIRAUX**

En raison de l'excellente stéréosélectivité de la réaction tandem Wittig-Horner/Michael intramoléculaire, nous avons appliqué cette dernière à la synthèse de dihydrofurannes et de tétrahydrofurannes homochiraux à partir d'un lactol initial optiquement pur. Une simple réaction de rétro Diels-Alder permet d'aboutir à des dihydrofurannes fonctionnels chiraux qui seront utilisés pour la synthèse de deux lactones naturelles possédant des propriétés biologiques intéressantes : le (R)-4-méthoxycarbonylméthyl-2-buténolide et l'eldanolide.

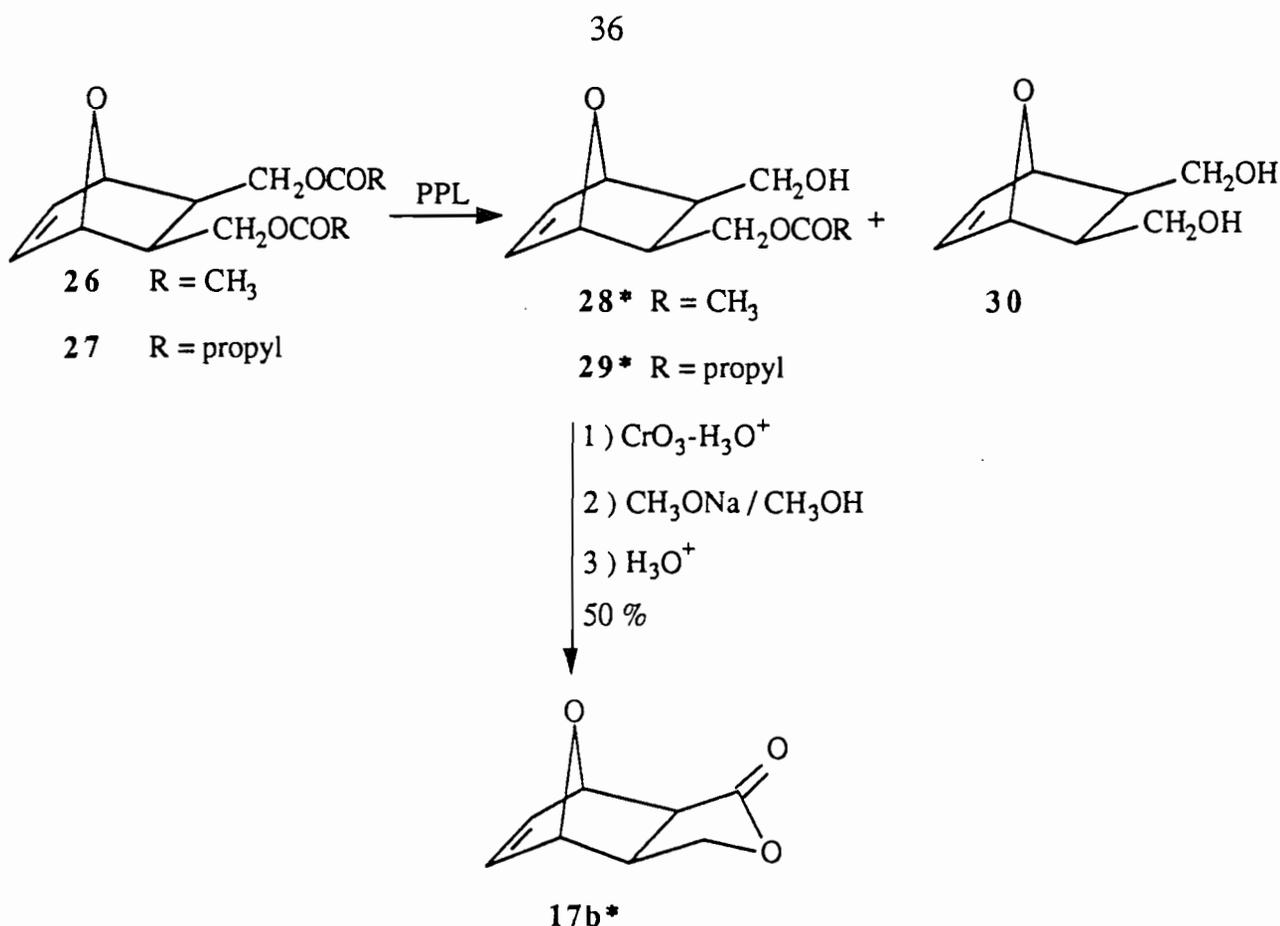
1. SYNTHÈSE DU LACTOL CHIRAL 18*

Les deux énantiomères du lactol 18 sont aisément accessibles (51) par réduction des lactones correspondantes préparées via une hydrolyse enzymatique d'un diester méso selon le schéma suivant :



PLE : estérase de foie de porc

L'ouverture de l'adduit de Diels-Alder du furanne et de l'anhydride maléique par le méthylate de sodium conduit après traitement par le sulfate de diméthyle au diester méso 24. Une hydrolyse énantiosélective effectuée par l'estérase du foie de porc (PLE) fournit, après recristallisation dans le mélange acétate d'éthyle-cyclohexane, le (-)-(1R,2S,3R,4S) hémioester 25* énantiomériquement pur ($[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$, CH_3OH , $c = 2$; $ee \geq 98\%$). Un traitement approprié de l'hémioester 25* permet d'aboutir aux deux énantiomères de la lactone 17 séparément :

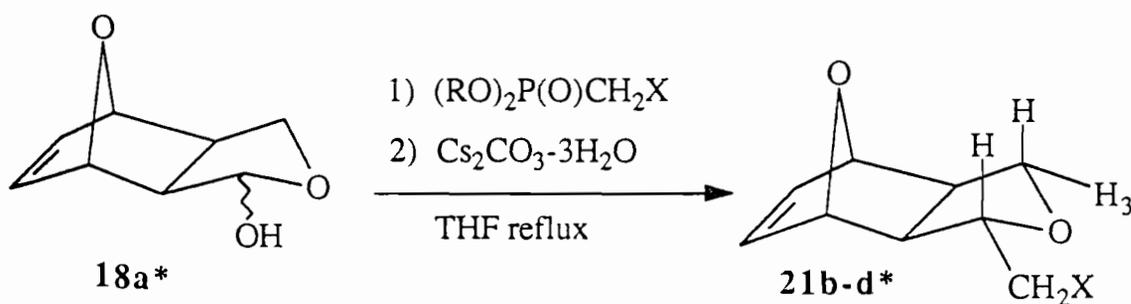


En effet, lorsque $\text{R} = \text{CH}_3$, la réaction est très lente et après 48 heures, il n'y a que 25% de diacétate **26** hydrolysé. Pour $\text{R} = \text{propyl}$, la réaction est au contraire très rapide (2 h) mais s'est avérée peu sélective, nous obtenons un mélange d'ester **26**, de composé monohydroxylé attendu **29*** et du diol **30**, même si la réaction est arrêtée pour un taux de conversion de 50%.

- La lipase de *Candida Cylindracea* (CCL) hydrolyse le diacétate **26** avec une assez bonne sélectivité puisque l'on obtient surtout du monoacétate (70% de rendement après chromatographie sur colonne). Cependant, l'oxydation du composé monohydroxylé par le réactif de Jones conduit après hydrolyse et lactonisation à une lactone **17b*** de faible pureté énantiomérique (27% ee) déterminée par comparaison de son pouvoir rotatoire avec celui décrit dans la littérature (47).

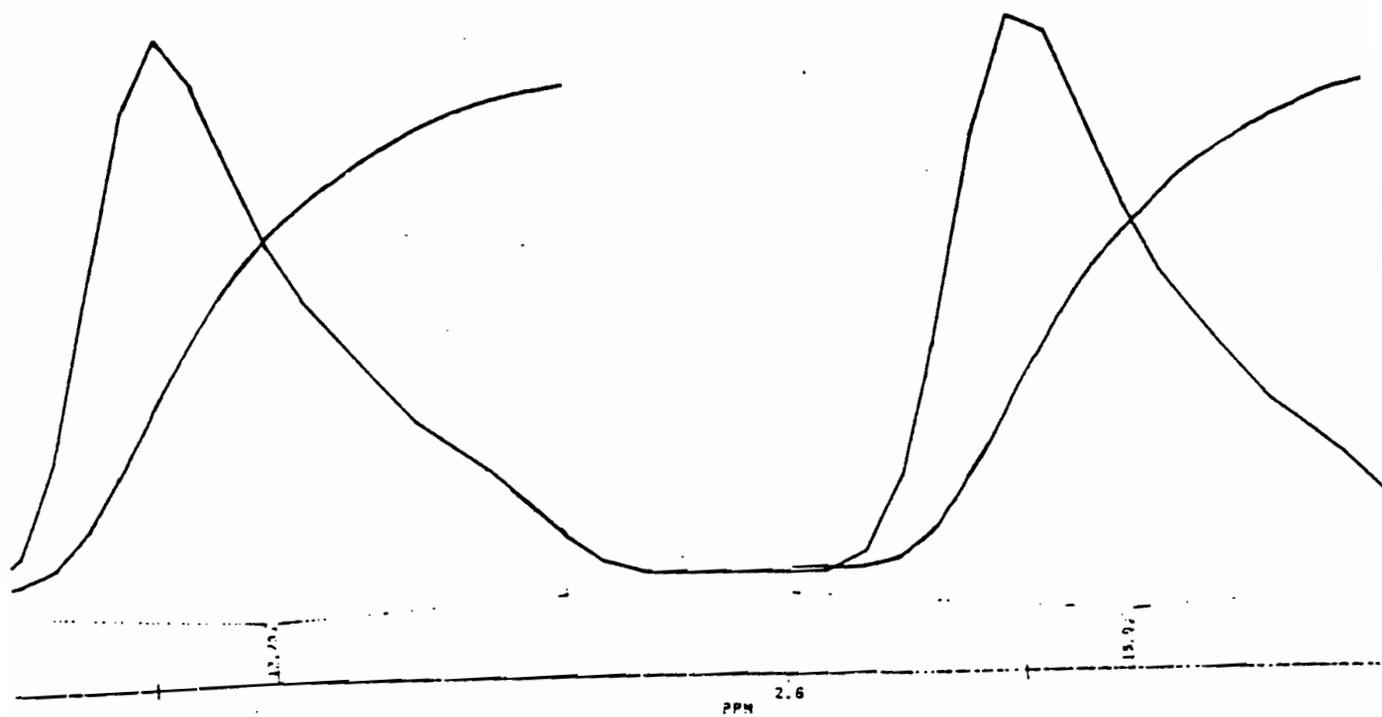
2. SYNTHÈSE DE DIHYDROFURANNES CHIRAUX

La réaction tandem Wittig-Horner/Michaël intramoléculaire a été réalisée sur le lactol chiral **18a***, dans les mêmes conditions que sur le lactol racémique, pour aboutir à des tétrahydrofurannes tricycliques chiraux. Ces adduits sont obtenus, comme le montre le tableau IV, avec de très bons excès énantiomériques ($\text{ee} \geq 95\%$).

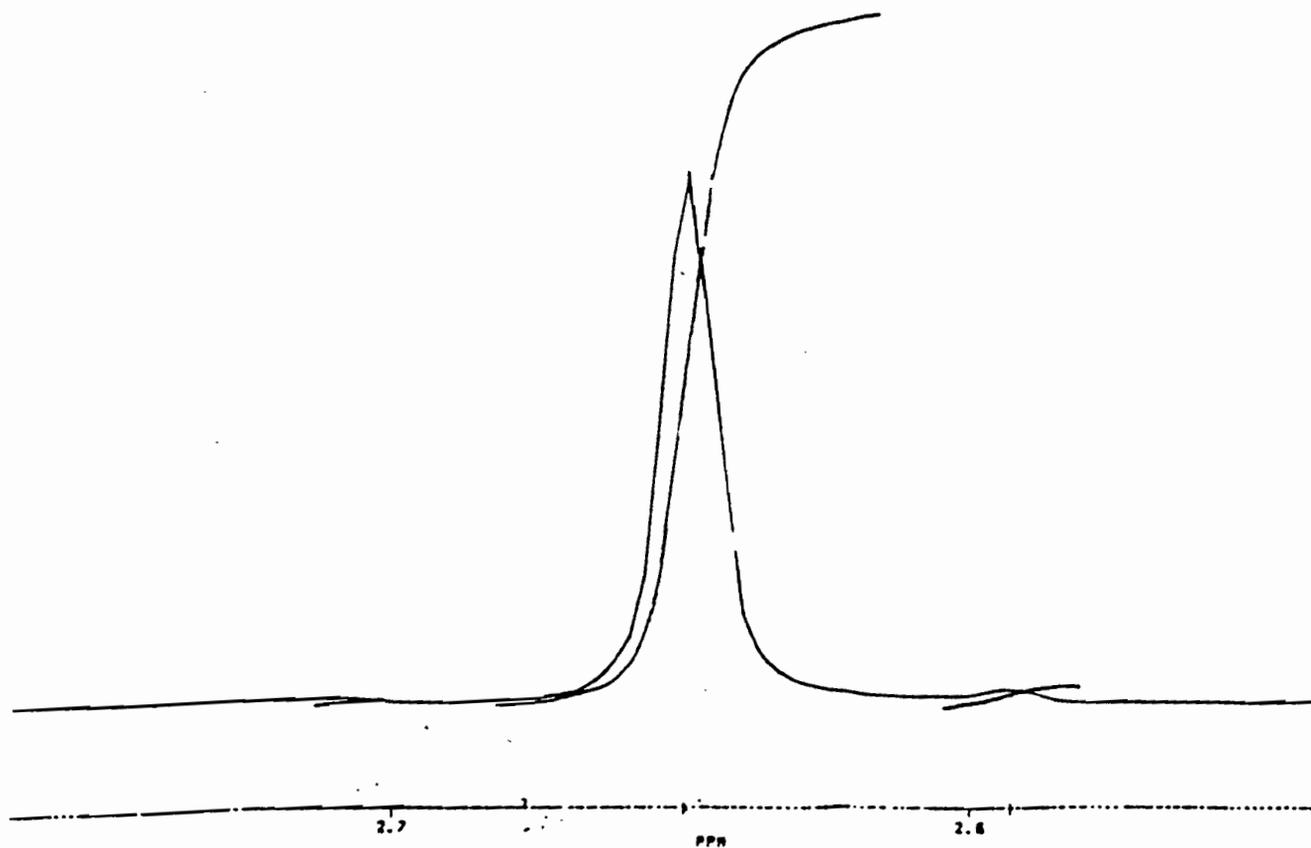


DETERMINATION DE L'EXCES ENANTIOMERIQUE DE LA CETONE 21*d

21d racémique

Eu(hfc)₃/21d = 0,2

21d* optiquement actif

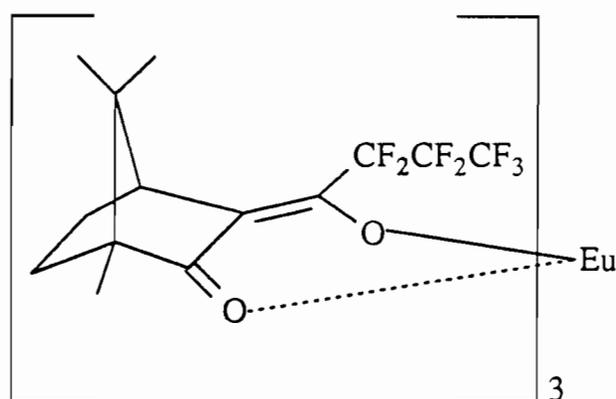


ee > 95%

Tableau IV. : Réaction tandem Wittig-Horner/Michaël intramoléculaire sur le lactol **18a***

R	X	Prod.	ee (%)	$[\alpha]_D^{20}$
CH ₃	CO ₂ CH ₃	21b*	≥ 95	- 6.4 (c = 1, CHCl ₃)
C ₂ H ₅	CN	21c*	≥ 95	+ 6.7 (c = 1, CHCl ₃)
CH ₃	COCH ₃	21d*	≥ 95	+ 2 (c = 1, CH ₃ OH)

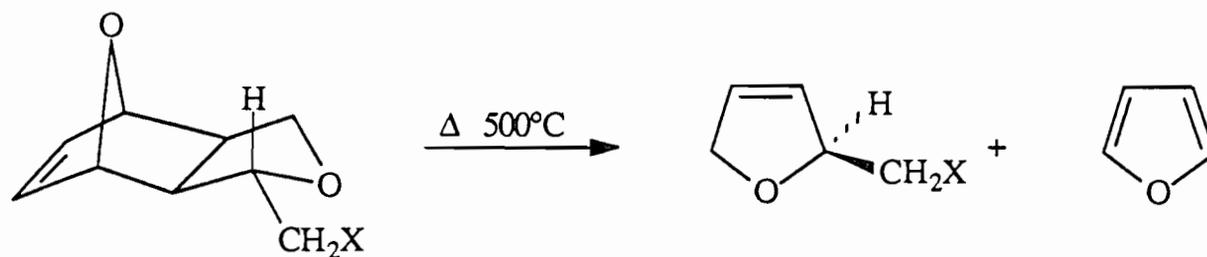
Les excès énantiomériques donnés ici et dans le reste de l'exposé ont été déterminés par RMN du proton avec un appareil à haut champ (250 MHz) en présence d'un réactif de déplacement chimique chiral : Eu(hfc)₃ **31**.



31

Si nous considérons par exemple **21b** pour un rapport Eu(hfc)₃/ester = 0,1, le signal dû aux protons du groupement méthyle de ce composé racémique apparaît comme un singulet dédoublé avec $\Delta\delta = 15,3$ Hertz. Pour le composé optiquement actif **21b***, un seul signal singulet est observé pour le groupe méthyle. Pour **21c*** la mesure a été effectuée sur H₃ ; le dédoublé du triplet (doublet de doublet avec des constantes de couplage équivalentes) est observé pour un rapport Eu(hfc)₃/nitrile = 0,45 dans le cas de **21c** racémique ($\Delta\delta = 36$ Hz), un seul triplet est visible dans le spectre de RMN du composé optiquement actif. Pour un rapport Eu(hfc)₃/cétone = 0,2 le dédoublé du singulet du méthyle de l'acétyl du composé racémique **21d** ($\Delta\delta = 14$ Hz) n'est pas observé sur le composé optiquement actif **21***.

Une réaction de rétro Diels-Alder effectuée à 500°C dans les conditions de thermolyse éclair (faible temps de contact de l'ordre de 10 à 50 ms) sur les adduits tricycliques substitués fournit avec d'excellentes puretés énantiomériques les dihydrofurannes **32*** - **34*** correspondants. Les résultats sont reportés dans le tableau V. Le dihydrofuranne **35** n'a pas été préparé sous forme optiquement active.



21b* X = CO₂CH₃

21c* X = CN

21d* X = COCH₃

21a X = CO₂C₂H₅

32* X = CO₂CH₃

33* X = CN

34* X = COCH₃

35* X = CO₂C₂H₅

Tableau V. : Rétro Diels-Alder en série optiquement active

Substrat	Produit	Rdt (%)	$[\alpha]_D^{20}$	ee (%)
21b*	32*	93	-76° (c = 1, CHCl ₃)	94
21c*	33*	80	-164° (c = 1, CHCl ₃)	≥95
21d*	34*	89	-64° (c = 0,4, CH ₃ OH)	≥95
21a	35	96		

Les rendements sont ceux des produits purs isolés après chromatographie sur colonne de silice. Les excès énantiomériques sont mesurés par RMN du proton en présence de Eu(hfc)₃.

Comme la réaction de rétro Diels-Alder ne peut entraîner une inversion de configuration les dihydrofurannes 32* - 35 sont obtenus avec une configuration absolue (R) autour du carbone 2. D'autre part, la mesure des excès énantiomériques de 32* - 34* montre qu'il n'y a pas de perte de l'activité optique lors de la réaction de rétro Diels-Alder.

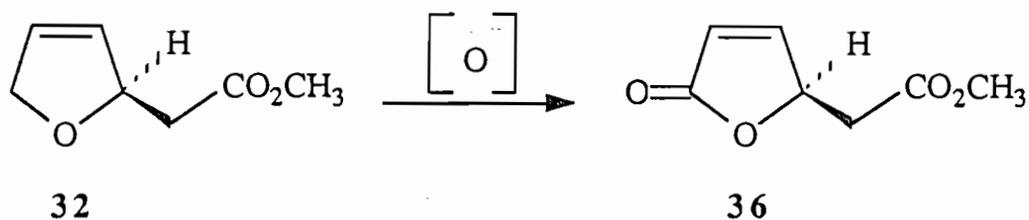
Les produits obtenus avec d'excellents rendements sont des liquides assez volatils.

2.1. - SYNTHESE DU (R)-4-METHOXYCARBONYLMETHYL-2-BUTENOLIDE 36*

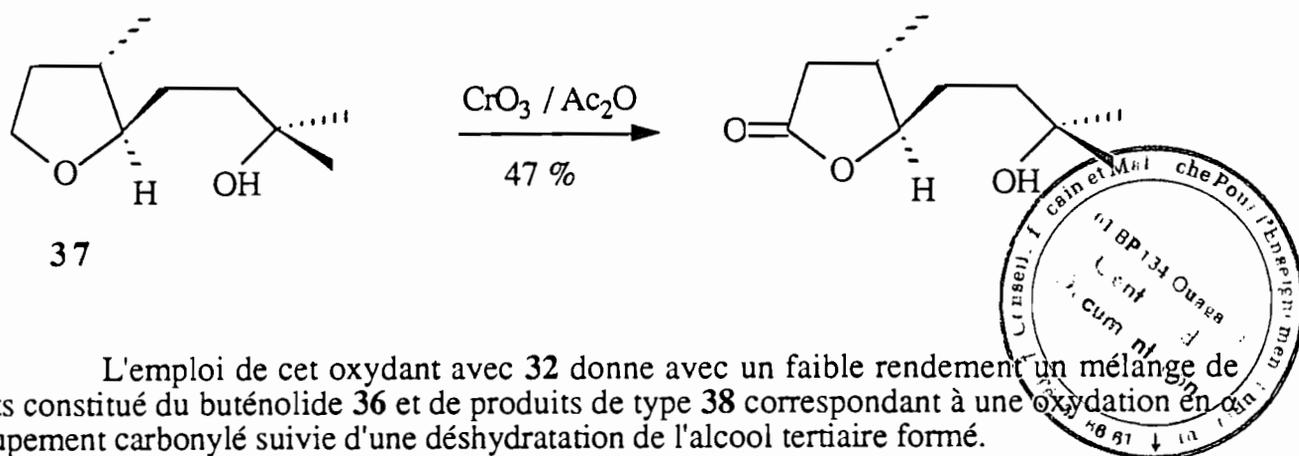
Le (R)-4-méthoxycarbonylméthyl-2-buténolide est une substance cytotoxique extraite d'une éponge marine que l'on trouve aux alentours des îles Fiji : "Xestopongia Sp". La synthèse de cette substance naturelle dont la structure a été décrite récemment dans la littérature (52a) permettra :

- d'une part de confirmer la configuration absolue du dihydrofuranne 32 issu de la réaction de rétro Diels-Alder et par là même de donner une preuve supplémentaire de la configuration absolue des carbones portant les groupements CH₂X ;

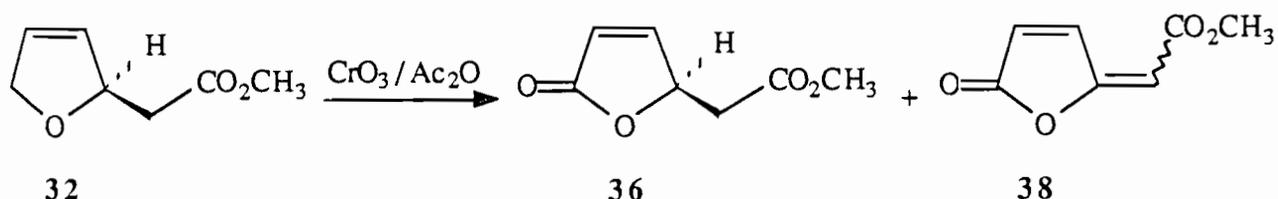
- d'autre part, de montrer l'excellente énantiosélectivité de notre méthode appliquée à la synthèse de substances naturelles chirales.



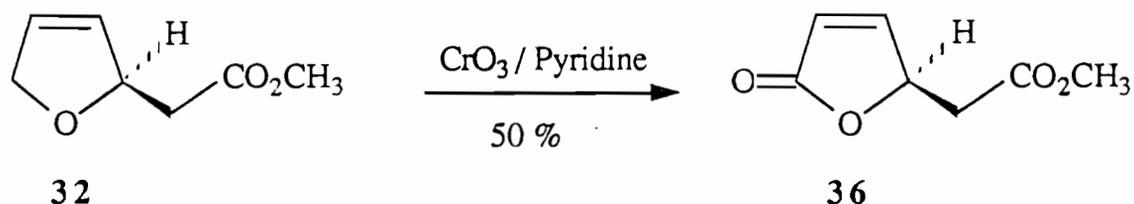
Une simple oxydation du tétrahydrofurane **32** devrait conduire au buténolide **36**. Nous avons tout d'abord essayé deux réactifs qui, d'après la littérature peuvent oxyder les cycles oxygénés en α de l'oxygène. En premier lieu, le dichromate de zinc hydraté ($\text{Cr}_2\text{O}_7\cdot\text{Zn}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$) qui effectue l'oxydation du tétrahydrofurane en γ -butyrolactone avec un rendement de 70% (53a) s'est révélé inerte pour ce qui concerne l'oxydation du dihydrofurane **32**. D'autre part, au cours de la synthèse de l'eldanolide racémique, FRAUENRATH (53b) effectue l'oxydation du tétrahydrofurane **37** en la lactone correspondante en utilisant un mélange d'anhydride chromique et d'anhydride acétique :



L'emploi de cet oxydant avec **32** donne avec un faible rendement un mélange de produits constitué de buténolide **36** et de produits de type **38** correspondant à une oxydation en α du groupement carbonyle suivie d'une déshydratation de l'alcool tertiaire formé.



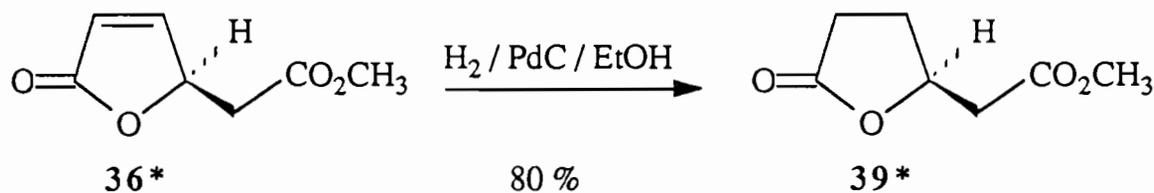
C'est finalement le réactif de Collins (53c) qui nous a permis d'accéder au buténolide **36** avec un rendement moyen de 50% mais avec une excellente pureté énantiomérique.



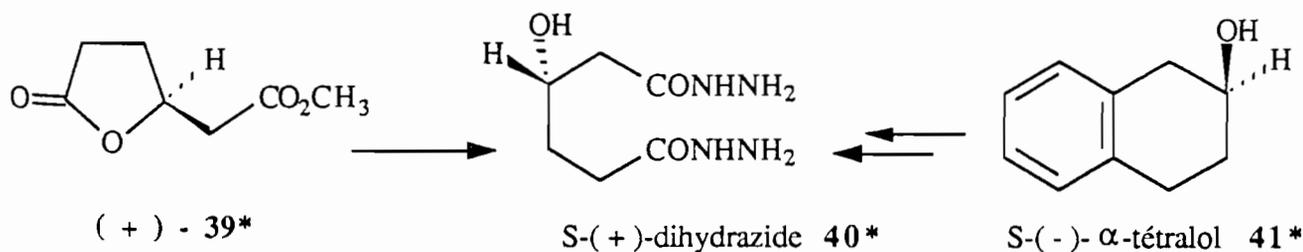
La pureté énantiomérique a été déterminée par RMN du proton en présence d'un réactif de déplacement chimique chiral. Pour un rapport $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ **31**/lactone **36** = 0,1, on observe pour la lactone racémique un dédoublement des signaux du groupement méthyle de l'ester ; $\Delta\delta = 12$ Hz. Pour l'énantiomère **36***, avec la même proportion de réactif chiral nous n'observons aucun dédoublement du signal du méthyle, l'excès énantiomérique est donc : $ee \geq 95\%$.

Le buténolide **36*** ainsi synthétisé a un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20} = -78^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3), c'est donc l'antipode du produit naturel, qui d'après les chercheurs l'ayant isolé, a un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20} = +80^\circ$ ($c = 0,2$; CHCl_3). Ces derniers avaient préconisé pour le produit naturel une configuration absolue R en faisant une corrélation empirique entre le signe du pouvoir rotatoire et la configuration absolue du buténolide d'après les travaux de UCHIDA (54) relatifs au dichroïsme circulaire des γ -lactones. Or si la configuration absolue du buténolide naturel est R, ceci voudrait dire que l'énantiomère que nous avons synthétisé serait (S) ce qui entraînerait une position endo du groupement méthoxycarbonylméthyl dans **21b***, en totale contradiction avec la stéréosélectivité de la réaction tandem Wittig-Horner/Michaël intramoléculaire que nous avons décrite dans le chapitre précédent.

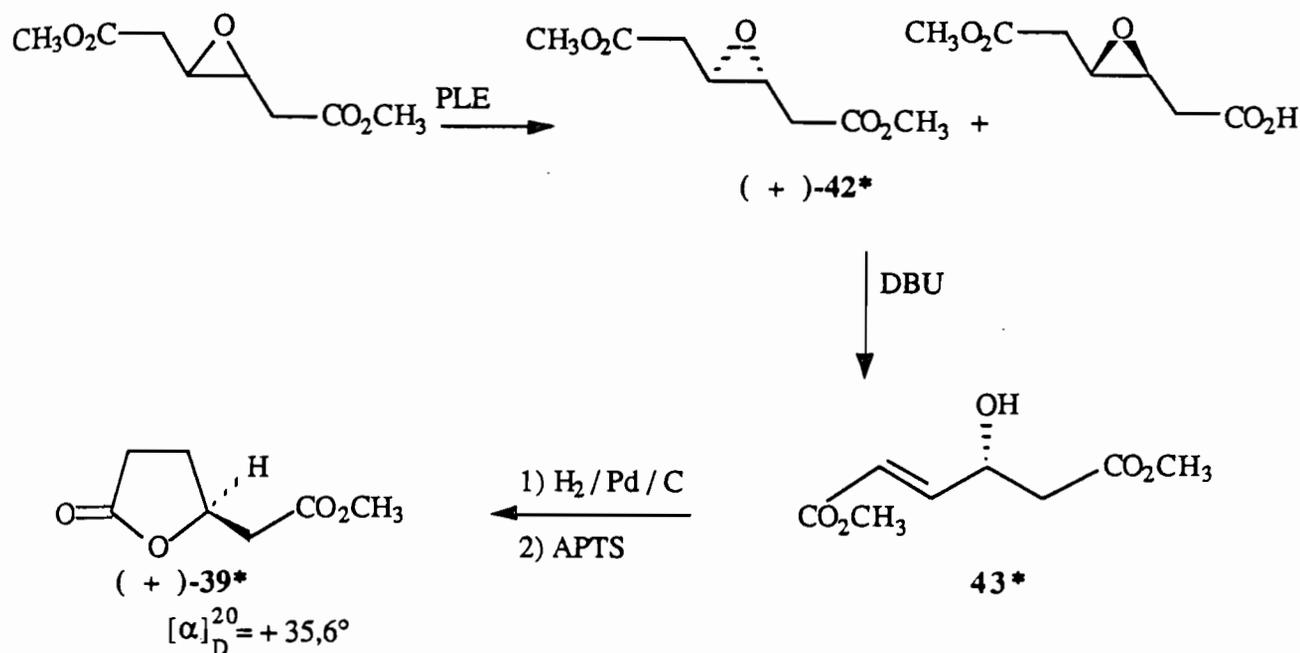
Afin d'obtenir des arguments beaucoup plus fiables qu'une corrélation empirique, nous avons transformé le buténolide **36*** en butanolide **39*** pour lequel les pouvoirs rotatoires et les configurations absolues des deux énantiomères sont connus. Le butanolide **39*** est obtenu avec un très bon rendement par réduction du buténolide **36** par l'hydrogène en présence de palladium sur charbon à 10%. Son pouvoir rotatoire est $[\alpha]_D^{20} = +38,6^\circ$ ($c = 1$, EtOH).



Les travaux de WAKABAYASHI (52b,c) rapportent la synthèse de **39*** et de son énantiomère ainsi que la détermination de leur configuration absolue par corrélation chimique. C'est ainsi qu'ils ont pu montrer que le γ -méthoxycarbonylméthylbutanolide **39*** ($[\alpha]_D^{20} = +28,8^\circ$ ($c = 0,4$; EtOH)) obtenu par désamination nitreuse de l'acide R(-)- β -aminoadipique, fournit, par action de l'hydrate d'hydrazine dans l'éthanol, le dihydrazide de l'acide γ -hydroxyadipique **40*** dont le pouvoir rotatoire possède le même signe que celui du même dihydrazide obtenu à partir du S(-)- α -tétralol **41*** : le butanolide (+)-**39*** possède donc la configuration S.



Il faut aussi signaler que, alors que nous avons terminé ce travail, une synthèse courte du butanolide (+)-**39*** a été effectuée par TAMM et ses collaborateurs (52d) à partir d'un diester résolu par hydrolyse enzymatique ; aucun rendement n'a été donné au cours de cette synthèse et (+)-**39*** est obtenu avec une pureté optique inférieure à celle que nous avons obtenue.



Les résultats rapportés ci-dessus nous permettent donc d'attribuer une configuration S au butanolide (+)-39* que nous avons obtenu, ce qui entraîne une configuration R du carbone asymétrique du buténolide (+)-36*.

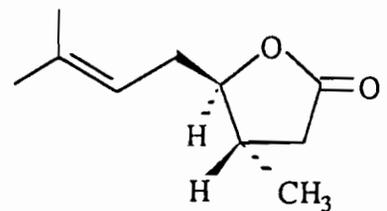
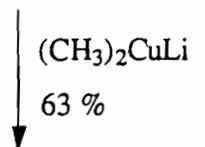
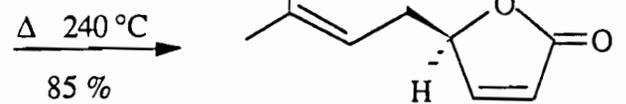
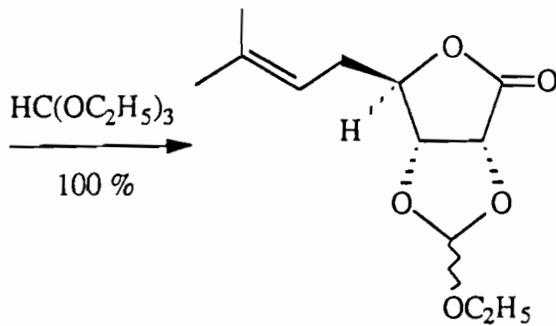
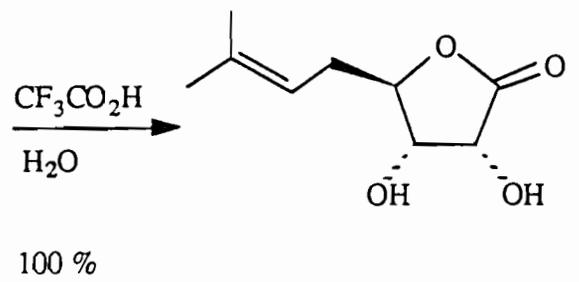
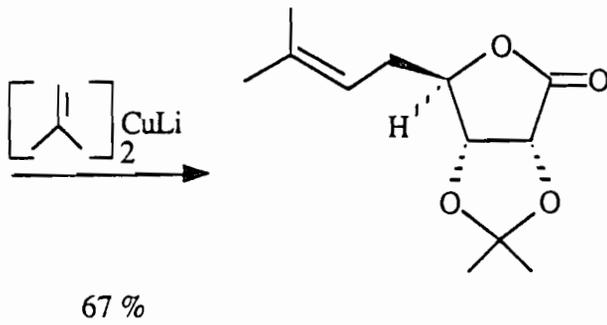
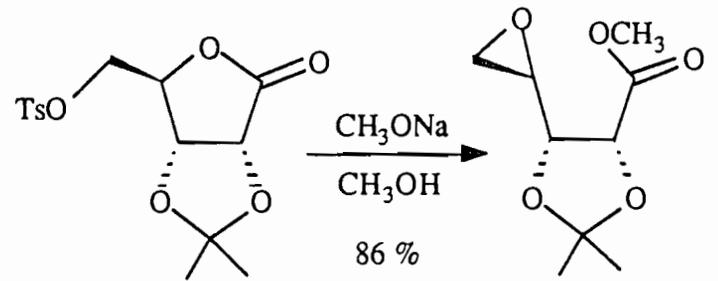
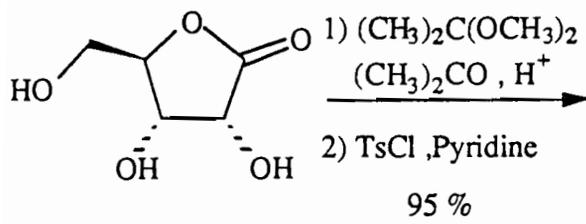
En conséquence, le groupement méthoxycarbonylméthyl dans 21b* est bien en position exo conformément à nos prévisions. Ces résultats suggèrent que, contrairement à ce qui a été publié, la substance naturelle extraite de l'éponge a une configuration absolue S.

Notre méthodologie nous permet donc d'accéder à des buténolides et butanolides substitués en position β avec une excellente pureté énantiomérique. Cette méthode a été appliquée à la synthèse d'un butanolide possédant d'intéressantes propriétés biologiques : l'eldanolide.

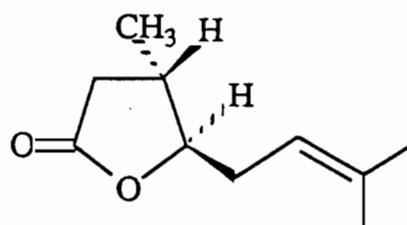
2.2. SYNTHÈSE DE L'ELDANOLIDE

2.2.1. - Introduction

L'eldanolide, phéromone sexuelle d' "Eldana Saccharina", est sécrétée par les glandes alaires du mâle qui attire ainsi la femelle à distance. L'Eldana Saccharina est le principal ravageur de la canne à sucre et du maïs en Afrique Occidentale et il appartient à la sous-famille des Gallerinae. L'eldanolide a été isolée par KUNESH et collaborateurs en 1981 (52e). L'isolation de 10 μg de phéromone leur a permis d'en établir la structure (52e) et la configuration absolue (55a) qu'ils ont vérifiée en effectuant la synthèse du composé racémique (52e,55) et la synthèse des deux antipodes. Depuis lors, différentes synthèses en série racémique (56) et en série optiquement active (57) ont été décrites dans la littérature et il est bien établi à présent que l'eldanolide est un butanolide disubstitué de stéréochimie trans : le (3S,4R)-3,7-diméthyl-oct-6-ène-4-olide 50*.



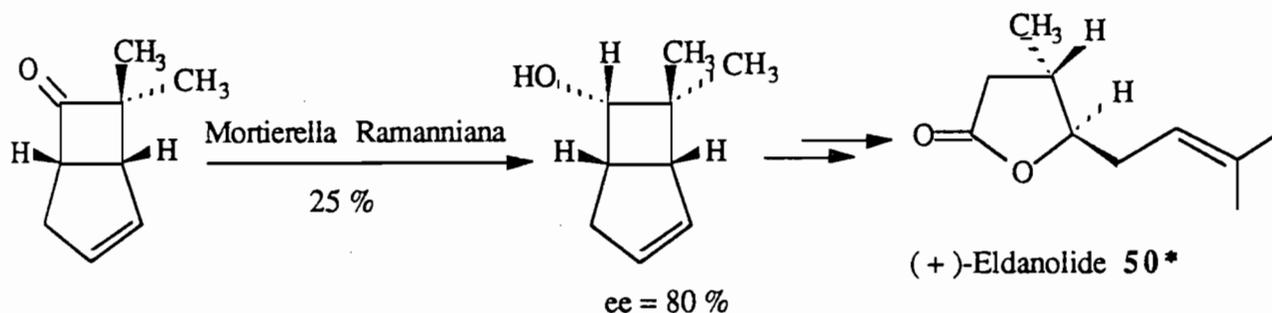
(+)-Eldanolide 50*



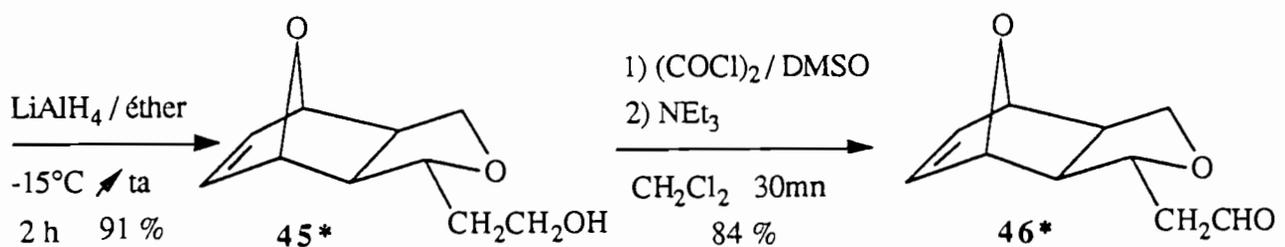
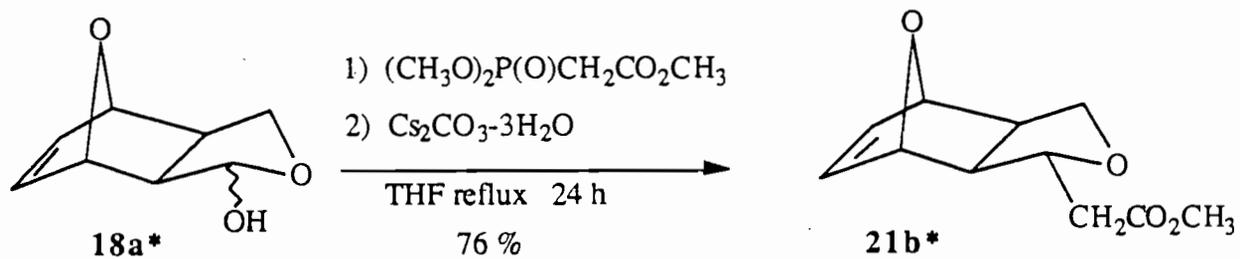
50* (+)-eldanolide

Lors de ces synthèses, la chiralité a été introduite le plus souvent en utilisant des matières premières variées provenant du "pool chiral" : pulégone, β -pinène, acide (S)-glutamique, (S)-lactate d'éthyle, D-ribonolactone, sérine.

Une voie, d'ailleurs peu efficace (10 étapes pour un rendement global de 1,2%), met en jeu une réaction enzymatique, à savoir une réduction énantiosélective par un microorganisme (57e) :



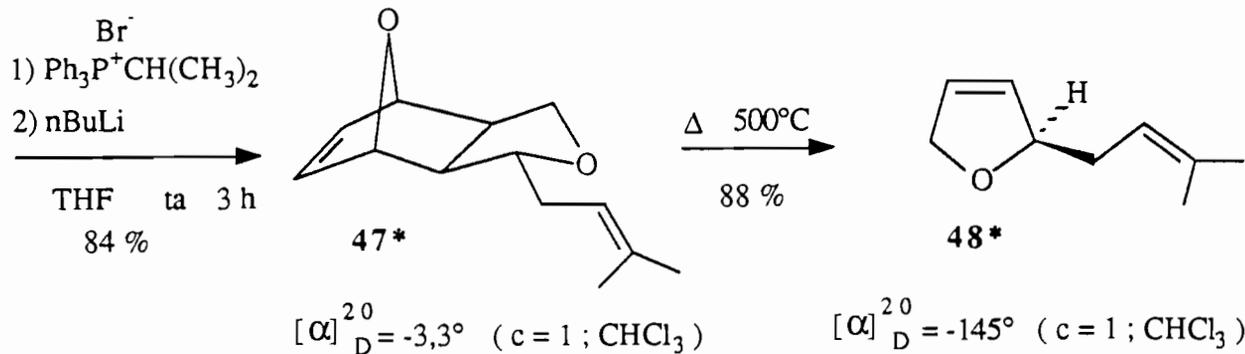
Une des synthèses (57h), rapportée très récemment, se distingue des autres par son efficacité (8 étapes à partir de la D-ribonolactone pour 30% de rendement global) et est décrite dans le schéma p. 43 :



$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27,5^\circ \quad (c = 1; \text{CHCl}_3)$$

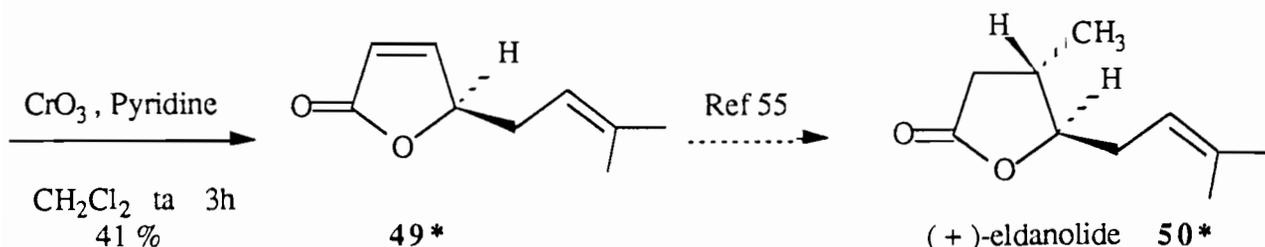
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3,2^\circ \quad (c = 1; \text{CHCl}_3)$$

ee > 95 %



$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3,3^\circ \quad (c = 1; \text{CHCl}_3)$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -145^\circ \quad (c = 1; \text{CHCl}_3)$$



$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -135^\circ \quad (c = 1; \text{MeOH})$$

2.2.2. - Synthèse de l'eldanolide

Pour notre part, nous avons effectué une synthèse de l'eldanolide (3S,4R) naturel à partir du lactol optiquement actif **18a*** obtenu par hydrolyse enzymatique énantiosélective. La synthèse est détaillée dans le schéma p. 45 :

Une réduction de la fonction ester de l'adduit tricyclique **21b*** à l'aide de l'hydrure de lithium aluminium dans l'éther à température ambiante conduit à l'alcool **45*** avec un excellent rendement (91%), $[\alpha]_D^{20} = +27,5^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3) sous forme d'huile. Le spectre de masse effectué par ionisation chimique (NH_3), la RMN du proton et la spectroscopie infrarouge sont en bon accord avec la structure de **45***. Une oxydation selon la méthode décrite par SWERN (58) donne accès à l'aldéhyde **46*** $[\alpha]_D^{20} = -3,2^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3). La caractérisation de **46*** est faite par la RMN du proton qui présente un signal triplet du proton aldéhyde à 9,68 ppm avec une constante de couplage de 1,56 Hz, le spectre infrarouge montre une bande $\text{C} = \text{O}$ à 1730 cm^{-1} et une bande faible correspondant à une vibration de valence d'un proton aldéhydique à 2740 cm^{-1} . L'aldéhyde **46*** est obtenu avec un excellent excès énantiomérique : $ee \geq 96\%$. Cet excès énantiomérique a été déterminé par RMN du proton en présence du réactif $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ avec un appareil à haut champ (250 MHz). Le dosage est fait sur le proton aldéhydique qui, pour le racémique se présente sous la forme d'un triplet dédoublé pour $\text{Eu}(\text{hfc})_3/\text{aldéhyde} = 0,2$ avec $\Delta\delta = 8 \text{ Hz}$ alors que pour le produit optiquement actif un seul signal triplet est observé. Une réaction de Wittig dans le THF entre l'aldéhyde **46*** et l'ylure engendré par action du butyllithium sur le bromure d'isopropyltriphenylphosphonium donne accès à l'oléfine **47***. Il faut noter que l'on doit éviter que le milieu réactionnel ne devienne basique ; on a donc utilisé un défaut de base : en général 0,95 équivalent de n-butyllithium par rapport au sel de phosphonium. L'oléfine **47*** est obtenue avec un très bon rendement (84%) sous forme d'une huile $[\alpha]_D^{20} = -3,3^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3). Le chauffage de l'oléfine **47*** dans les conditions de thermolyse éclair (500°C) permet de régénérer le dihydrofuranne **48*** $[\alpha]_D^{20} = -145^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3). L'oxydation du dihydrofuranne **48*** avec le réactif de Collins (53c) conduit au buténolide **49*** avec un rendement moyen de 41% que nous n'avons pas pu améliorer. Le buténolide **49*** $[\alpha]_D^{20} = -135^\circ$ ($c = 0,5$; MeOH) possède une excellente pureté énantiomérique comme le montre son pouvoir rotatoire comparé à ceux rapportés dans la littérature : $[\alpha]_D^{20} = -133^\circ$ ($c = 1,56$; MeOH) (57h).

La dernière étape, une addition conjuguée stéréosélective du diméthylcuprate de lithium ($(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$) a été décrite par VIGNERON et collaborateurs (55).

Si la synthèse réalisée (7 étapes à partir du lactol **18a*** pour un rendement global de 11%) n'est pas aussi efficace que celle décrite par FONT (57h), elle peut être comparée favorablement avec les autres synthèses décrites dans la littérature.

3. CONCLUSION

La synthèse des deux butanolides optiquement actifs que nous avons décrite dans ce chapitre montre l'intérêt de la méthode que nous avons mise au point.

Cette méthode qui permet l'obtention de dihydrofurannes substitués de grande pureté énantiomérique, importants intermédiaires de synthèse, est cependant limitée par les faibles rendements de la réaction d'oxydation en lactone.

2ème PARTIE

**APPLICATION DE LA REACTION TANDEM WITTIG-
HORNER/MICHAEL INTRAMOLECULAIRE A LA SYNTHÈSE DE
COMPOSES POLYHYDROXYLES**

CHAPITRE I

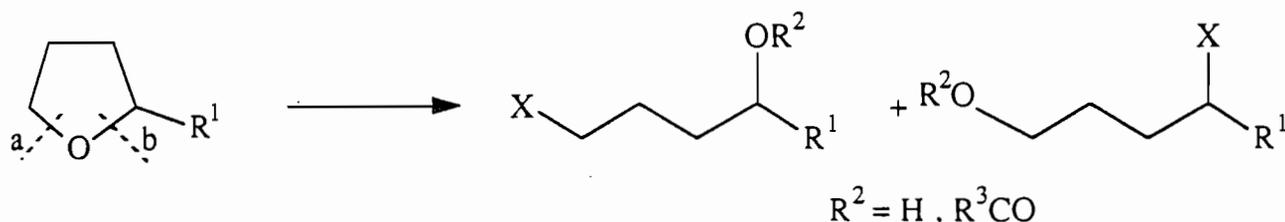
ETUDE DES REACTIONS D'OUVERTURE DE DIHYDROFURANNES ET TETRAHYDROFURANNES

1 - INTRODUCTION

La coupure des éthers cycliques conduit à des composés bifonctionnels et malgré l'intérêt que présentent de tels composés, cette application n'a connu jusqu'à présent qu'un développement très limité. La raison réside sans doute dans le manque de régiosélectivité souvent observé lorsqu'il s'agit d'éthers cycliques dissymétriques. Dans cette deuxième partie, nous nous sommes proposé d'effectuer le clivage de dihydrofurannes et tétrahydrofurannes dissymétriques, obtenus par la méthode exposée dans la première partie. On aura ainsi un accès aisé à des composés acycliques bifonctionnels et en particulier à des diols-1,3 énantiomériquement purs pouvant être utilisés pour la synthèse de substances naturelles. Ce chapitre sera consacré à l'étude des principales méthodes d'ouverture des tétrahydrofurannes.

2. - RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA REACTION D'OUVERTURE DE TETRAHYDROFURANNES

Un grand nombre de réactifs sont capables d'effectuer la coupure des éthers (59) et nous nous contenterons de rappeler, dans cet exposé, les méthodes utilisées pour l'ouverture de tétrahydrofurannes dissymétriques. Le clivage de tétrahydrofurannes dissymétriques peut conduire à deux composés régioisomères selon la liaison C-O qui est rompue. Le clivage est en général effectué par l'action combinée d'un acide de Lewis et d'un nucléophile qui souvent est l'ion halogénure. Une rupture de la liaison C-O la moins substituée (voie a) donnera naissance à un halogénure primaire alors qu'une rupture de la liaison C-O la plus substituée (voie b) conduira à un halogénure secondaire.



Plusieurs facteurs pouvant orienter la régiosélectivité de la réaction d'ouverture des tétrahydrofurannes dissymétriques sont discutés ci-après.

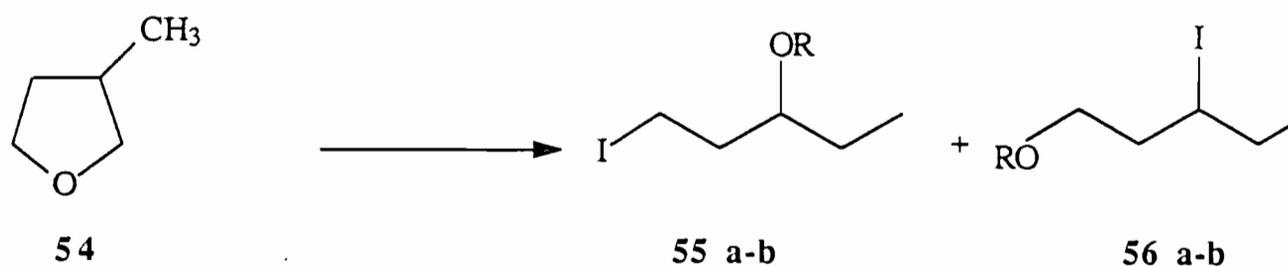
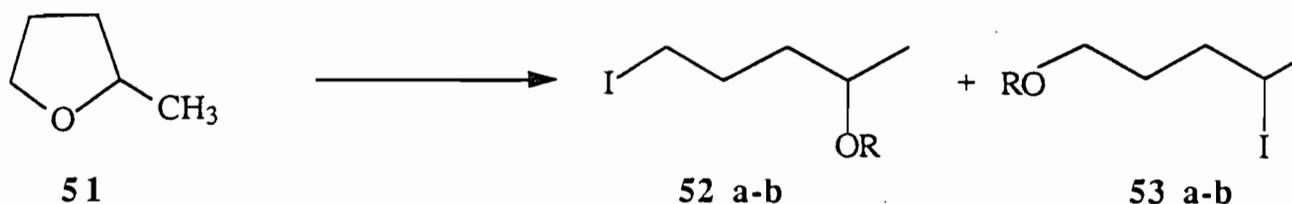
2.1 - INFLUENCE DU MECANISME

Le facteur déterminant de la régiosélectivité de l'ouverture est le type de réactifs utilisé. Si le réactif favorise un mécanisme de type SN_2 où l'attaque par le groupe X et la rupture de la liaison C-O sont concertées, la rupture préférentielle de la liaison C-O la moins encombrée conduira à la formation d'un halogénure primaire. Si au contraire, le réactif favorise un mécanisme de type SN_1 où la rupture de la liaison C-O précède la formation de la liaison C-X, la rupture de la liaison C-O la plus encombrée deviendra prépondérante et conduira à un halogénure secondaire. Plusieurs auteurs ont étudié la coupure du 2-méthyltétrahydrofuranne par des réactifs variés, et les résultats obtenus sont une bonne illustration de l'importance du réactif.

Si les deux régioisomères sont obtenus dans des proportions à peu près égales lorsque le clivage est effectué par CH_3COCl/NaI (60) par contre, en utilisant un chlorure d'acide plus encombré ($t-BuCOCl$) on obtient majoritairement l'halogénure primaire dans les proportions 32 : 1. D'autres réactifs tels que $AlCl_3/NaI$ (61), $nBu_4N^+I^-$ ou $Et_4N^+Br^-/BF_3-Et_2O$ (62) ainsi que $(CH_3)_2BBr$ (63) et le système $ClSi(CH_3)_3/NaI$ (64) conduisent également, très majoritairement à l'halogénure primaire. L'obtention préférentielle de l'halogénure secondaire est observée avec des réactifs tels que : $MgBr_2/(CH_3CO)_2O$ (65), BBr_3 (66) $CH_3COBr/ZnCl_2$ (62), $CH_3COCl/Pd^{II}-R'_3SnX$ (67) ainsi que CH_3COCl/Pt^{II} (68).

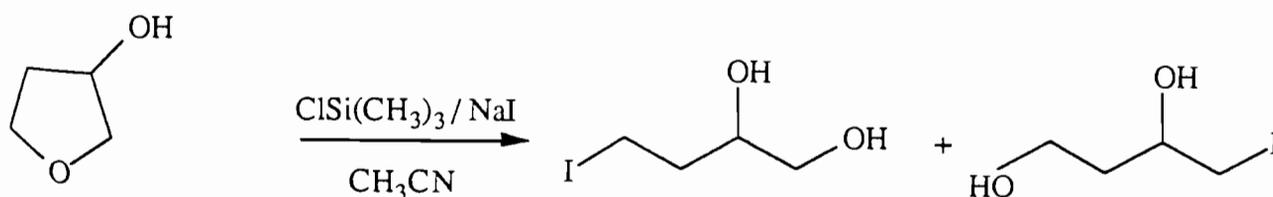
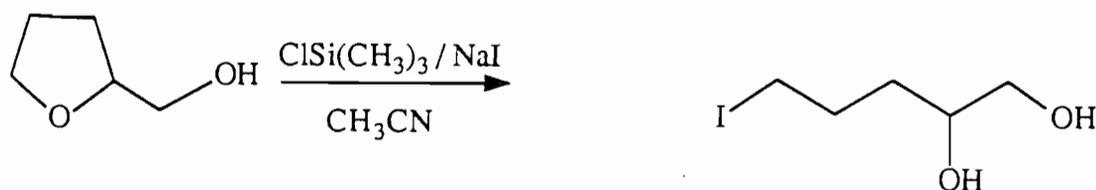
2.2. - FACTEUR STERIQUE

L'encombrement stérique au niveau du carbone C₂ situé en α de l'oxygène a aussi une grande influence sur la régiosélectivité de l'ouverture des tétrahydrofurannes lorsque le réactif utilisé est connu pour réagir selon un mécanisme de type S_N2. Ainsi AMOUROUX et collaborateurs (64) observent une excellente régiosélectivité de l'ouverture du 2-méthyl tétrahydrofuranne lorsqu'ils utilisent le système (CH₃)₃SiCl/NaI ou t-Bu(CH₃)₂SiCl/NaI. L'action de ces mêmes réactifs sur le 3-méthyl tétrahydrofuranne donne les deux régioisomères **55** et **56** avec une faible sélectivité.

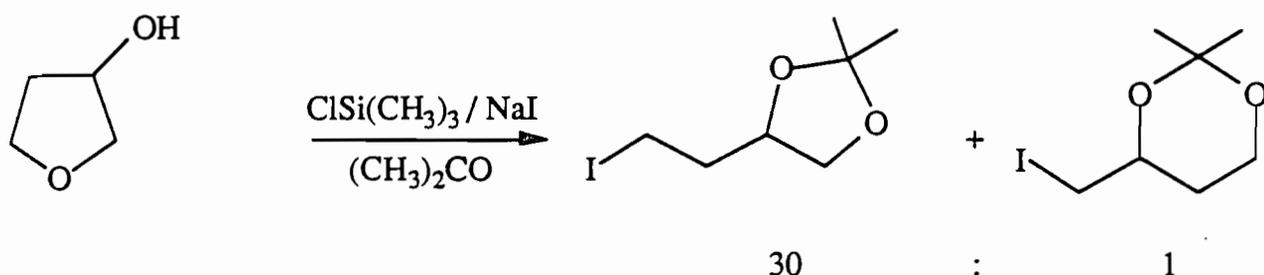


Substrat	Réactif	R	Régiosélectivité
51	ClSiMe ₃ /NaI	H	52a : 53a = 32 : 1
54	ClSiMe ₃ /NaI	H	55a : 56a = 2,3 : 1
51	ClSiMe ₂ -t-Bu/NaI	SiMe ₂ -t-Bu	52b : 53b = > 99 : 1
54	ClSiMe ₂ -t-Bu/NaI	SiMe ₂ -t-Bu	55b : 56b = 2,1 : 1

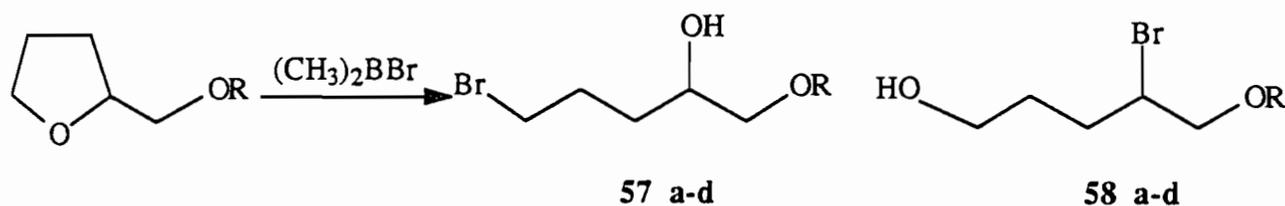
Une régiosélectivité analogue est observée par les mêmes auteurs lors de l'ouverture de tétrahydrofurannes fonctionnalisés. Ainsi, si l'alcool furfurylique conduit uniquement à l'halogénure primaire, le 3-hydroxytétrahydrofuranne donne un mélange des deux régioisomères lorsque la réaction est effectuée dans l'acétonitrile.



L'instabilité des composés iodés obtenus par le clivage de ces tétrahydrofurannes, a poussé les auteurs à exploiter la nature du milieu réactionnel (milieu acide et anhydre) afin de protéger les diols obtenus sous forme d'acétonide en effectuant la réaction en présence d'acétone. Dans ces conditions, l'ouverture du 3-hydroxytétrahydrofuranne conduit au mélange des deux régioisomères dans la proportion de 30 : 1. Cette excellente régiosélectivité pourrait s'expliquer, la réaction s'effectuant sous contrôle thermodynamique, par les stabilités relatives des cycles dioxolane et 1,3-dioxanne.



Les travaux de GUINDON (63) et collaborateurs se rapportant quant à eux à l'utilisation du diméthylbromoborane $((CH_3)_2BBr)$ confirment bien l'influence de l'encombrement stérique sur la régiosélectivité de l'ouverture de tétrahydrofurannes dissymétriques. Une étude comparative effectuée sur l'ouverture par le diméthylbromoborane de l'alcool furfurylique et des éthers correspondants provenant de la protection de la fonction hydroxyle montre que la proportion d'halogénure primaire augmente bien avec l'encombrement stérique du groupe protecteur.

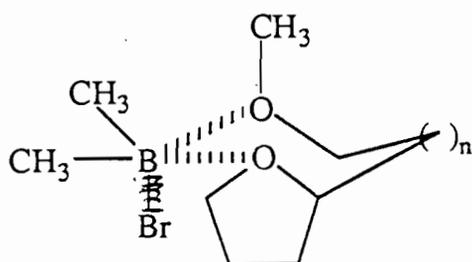


R	Régiosélectivité
H	57a : 58a = 3,5 : 1,1
Me	57b : 58b = 4,0 : 1,0
iPr	57c : 58c = 20,0 : 1,0
t-BDPSi	57d : 58d = >20,0 : 1,0

La difficulté d'approche du réactif vers le carbone le plus encombré favorise bien la rupture de la liaison C-O la moins substituée selon un mécanisme de type SN_2 .

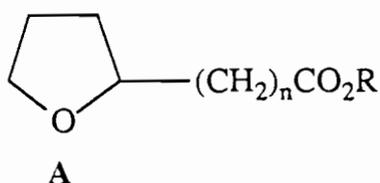
2.3 - INFLUENCE DES AUTRES FONCTIONS

Une meilleure régiosélectivité est observée lorsqu'il y a possibilité de formation d'un chélate à six centres entre le diméthylbromoborane, l'oxygène du tétrahydrofuranne et un oxygène porté par une fonction voisine.



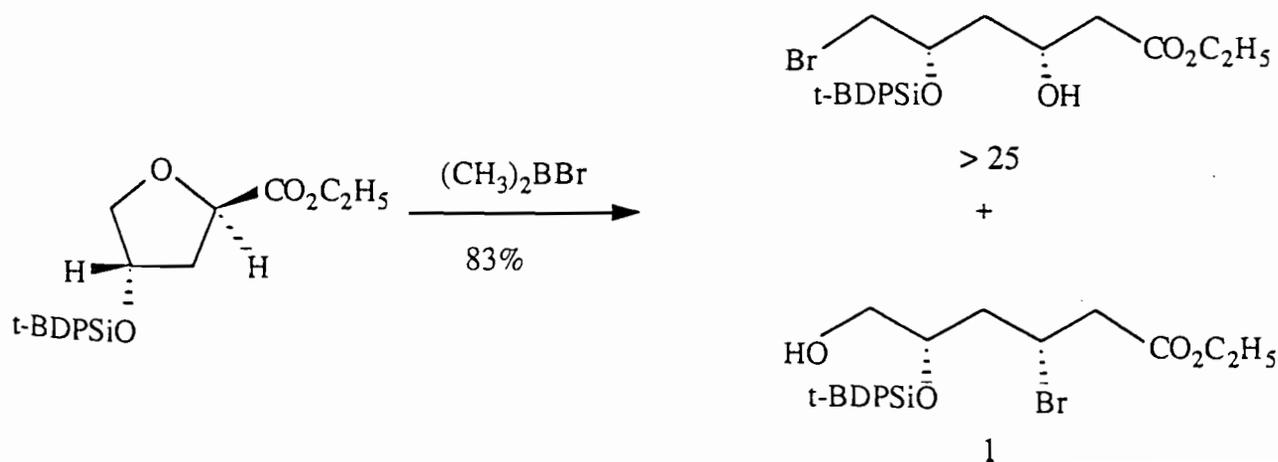
- Si $n = 1$, le bromure primaire est obtenu avec une très bonne régiosélectivité $> 25 : 1$ en faveur du produit issu de la rupture de la liaison C-O la moins encombrée.

- Si $n = 0$ ou si $n = 2$, les chélates à cinq ou à sept centres sont moins faciles à faire, et on observe une baisse considérable de la régiosélectivité à $4 : 1$. Un effet similaire a été observé pour les esters de type A.



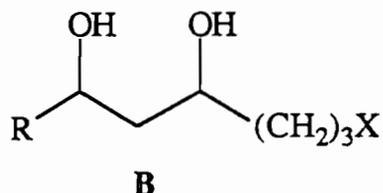
2.4. - CHIMIOSELECTIVITE

Certains réactifs permettent d'effectuer la coupure des tétrahydrofurannes fonctionnalisés avec une bonne chimiosélectivité. Le clivage du 2-acétoxyméthyltétrahydrofuranne a été effectué par les systèmes $t\text{-BuCOCl/NaI}$ (60) et $\text{ClSiMe}_3/\text{NaI}$ (64) sans dommage pour la fonction acétate. La formation des acétonides, lorsque le système $\text{ClSiMe}_3/\text{NaI}$ est utilisé en présence d'acétone, montre là aussi la chimiosélectivité du réactif. GUINDON a effectué une étude de la chimiosélectivité du diméthylbromoborane lors du clivage de tétrahydrofurannes fonctionnalisés. Ainsi il a observé que l'utilisation de ce réactif est compatible avec la présence de tosylates, d'éthers silylés, d'amides, de méthylcétones. Cette chimiosélectivité peut être expliquée par une plus grande basicité de l'oxygène du tétrahydrofuranne par rapport à l'oxygène des autres fonctions présentes dans la molécule. Cette basicité entraîne une meilleure complexation de l'acide de Lewis sur l'oxygène tétrahydrofurannique, d'où sa plus grande réactivité.

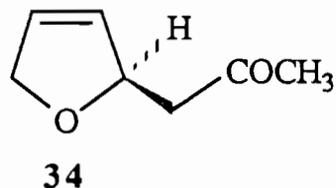
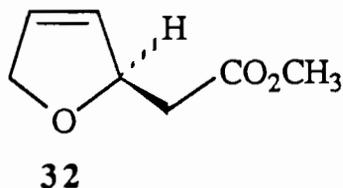


3. RESULTATS OBTENUS LORS DE L'OUVERTURE DE COMPOSES FURANNIQUES DISSYMETRIQUES

Le but du travail effectué dans cette deuxième partie est l'obtention et l'utilisation de diols-1,3 de type **B** qui sont d'importants intermédiaires de synthèse.



Plusieurs voies sont envisageables pour accéder à ces diols à partir des dihydrofurannes **32** et **34** :

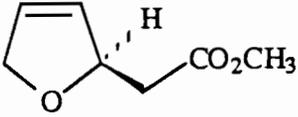
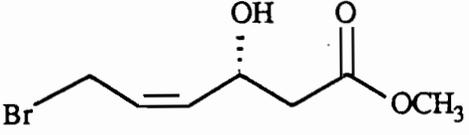
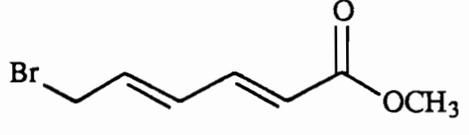
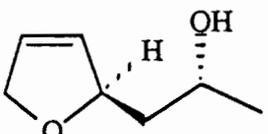
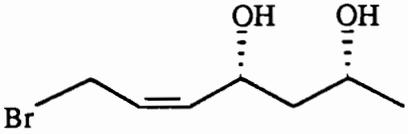
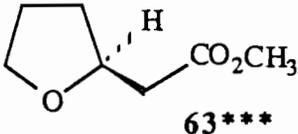
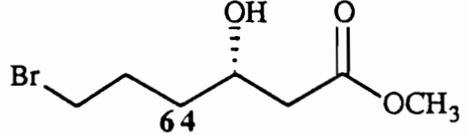
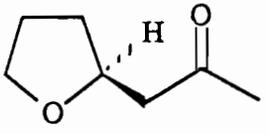
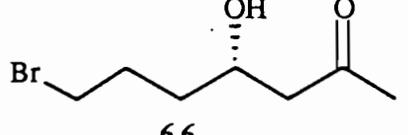
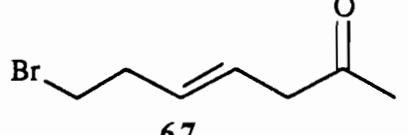
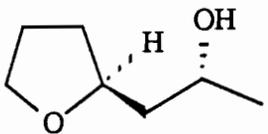
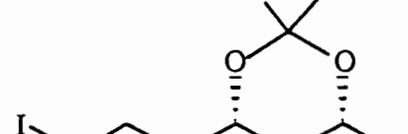


- Ouverture du dihydrofuranne puis hydrogénation de la double liaison.
- Hydrogénation préalable suivie de l'ouverture du tétrahydrofuranne formé.
- Réduction du carbonyle effectuée avant ou après ouverture du cycle.

Plusieurs de ces possibilités ont été examinées et les résultats obtenus lors de l'ouverture du cycle de quelques dihydrofurannes et tétrahydrofurannes obtenus selon la méthodologie décrite dans la première partie sont rassemblés dans le tableau VI.

Pour effectuer la réaction de coupure de la liaison C-O, notre choix s'est porté sur le diméthylbromoborane ((CH₃)₂BBr) et sur le système chlorotriméthylsilane/iodure de sodium (ClSiMe₃/NaI). Ce choix a été guidé par la régiosélectivité, la chimiosélectivité ainsi que les bons rendements rapportés lors de l'utilisation de ces deux réactifs.

Tableau VI : Ouverture du cycle de composés furanniques dissymétriques

Entrée	Substrat*	Réactif (Solvant)	Produits*	Rdt
1	 32	(CH ₃) ₂ BBr (CH ₂ Cl ₂)	 59  60 59 : 60 = 3,2 : 1	50**
2	 61	(CH ₃) ₂ BBr (CH ₂ Cl ₂)	 62	87
3	 63***	(CH ₃) ₂ BBr (CH ₂ Cl ₂)	 64	87
4	 65	(CH ₃) ₂ BBr (CH ₂ Cl ₂)	 66  67 66 : 67 = 6 : 1	84
5	 68***	ClSi(CH ₃) ₃ / NaI ((CH ₃) ₂ CO)	 69	62

* Produits racémiques . Un seul énantiomère est représenté.

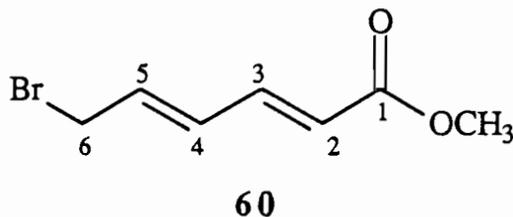
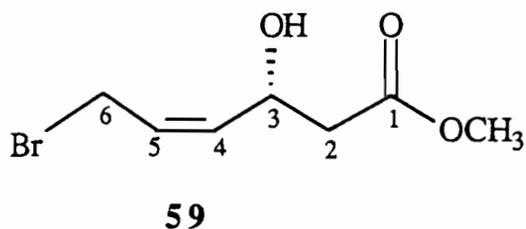
** réaction non optimisée.

*** réaction également effectuée sur un énantiomère pur.

Les tétrahydrofurannes 63, 65 et 68 proviennent respectivement de l'hydrogénation des dihydrofurannes 32, 34 et 61. L'obtention du composé 61 sera détaillée dans le chapitre suivant.

L'examen de ce tableau entraîne les observations suivantes :

- La première expérience (entrée 1) montre que l'ouverture du dihydrofuranne **32** est régiosélective puisque seuls deux bromures primaires sont obtenus. L'ouverture s'accompagne cependant d'une déshydratation et conduit donc à un mélange du produit attendu **59** et du diène **60** dans un rapport $59/60 = 3/1$ déterminé par pesée des produits purs isolés par chromatographie sur silice.

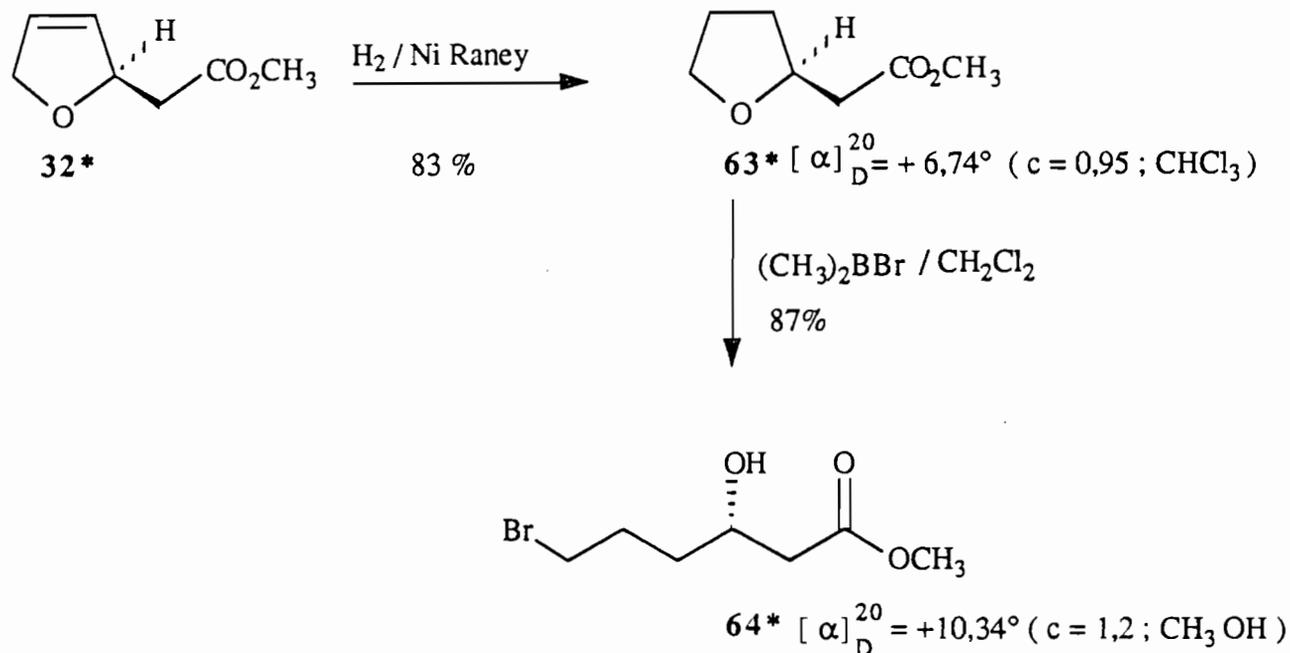


La RMN du composé **59** est conforme avec sa structure et la stéréochimie Z de la double liaison a été déduite de la valeur de la constante de couplage $J_{H_4H_5} = 11$ Hz mesurée avec un appareil à haut champ (200 MHz). Le produit **60** est issu d'une élimination d'eau à partir de **59** favorisée par le milieu acide et la conjugaison du diène obtenu. La stéréochimie E,E du diène **60**, confirmée par la valeur des constantes de couplage des protons éthyléniques $J_{H_2H_3} \approx J_{H_4H_5} \approx 15$ Hz, laisse supposer qu'il y a eu isomérisation de la double liaison C₄-C₅ après l'élimination pour donner le diène thermodynamiquement le plus stable.

- Le clivage de **61** (entrée 2) donne avec un bon rendement (87% de produit brut) le seul régioisomère **62**. Cependant **62** est très instable et n'a pu être purifié : il a tendance à se recycler spontanément pour redonner le dihydrofuranne de départ. L'analyse par RMN du proton de **62** en solution dans le deutérobenzène a pu être faite et elle a permis d'attribuer une configuration Z à la double liaison : la constante de couplage entre les deux protons éthyléniques est de 9,3 Hz.

Malgré l'excellente régiosélectivité avec laquelle elle se fait, l'ouverture des dihydrofurannes a donc dû être abandonnée.

- Comme cela avait déjà été rapporté dans la littérature (63b), la coupure du tétrahydrofuranne **63** par le diméthylbromoborane conduit avec un très bon rendement (87%) au bromure primaire accompagné de traces (< 5%) de bromure secondaire. Nous avons d'autre part vérifié qu'il n'y a pas racémisation durant le clivage puisqu'en partant de **63*** énantiomériquement pur, nous obtenons **64*** avec un excellent excès énantiomérique (ee > 95%).



Cet excès énantiomérique a été déterminé par RMN du proton en présence du réactif Eu(hfc)₃ en utilisant un appareil RMN à haut champ (250 MHz). Le dosage a été effectué sur le proton situé en α de l'hydroxyle : pour un rapport Eu(hfc)₃/64 = 0,2 on observe le dédoublement du signal multiplet dû à ce proton sur le spectre du produit racémique ($\Delta\delta = 46,5$ Hz) alors que pour le composé énantiomériquement pur 64*, aucun dédoublement du signal n'est observé.

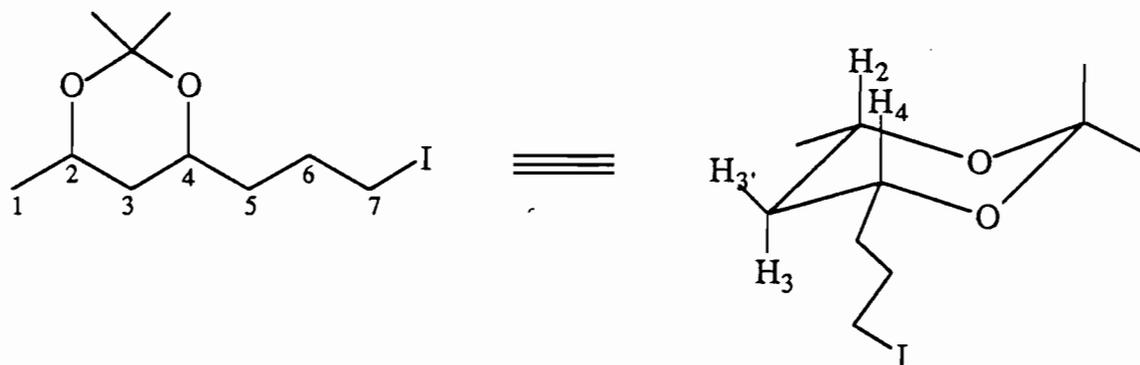
- Contrairement aux résultats annoncés dans la littérature (63b), le clivage de la cétone 65 par le diméthylbromoborane donne naissance à deux produits : le bromure primaire attendu 66 et une faible quantité de 67 issue de la déshydratation de 66. La proportion 66/67 = 6 : 1 a été déterminée par RMN du proton du produit brut en mesurant la proportion des protons éthyléniques de 67. Il faut signaler que 66 est très instable et donne lieu à une réaction de cyclisation conduisant au tétrahydrofuranne de départ lors de la purification sur colonne de silice, ou même en solution dans le deutérochloroforme (CDCl₃) si bien que l'analyse RMN a été effectuée dans le deutérobenzène. Cette analyse permet d'attribuer une configuration E à la double liaison de 67 puisqu'on mesure une grande constante de couplage (15,8 Hz) entre les deux protons éthyléniques.

Afin d'obtenir des produits stables et utilisables en synthèse, nous avons utilisé le système ClSi(CH₃)₃/NaI dans l'acétone préconisé par AMOUROUX (64). Dans ces conditions, l'ouverture de l'alcool tétrahydrofurannique 68 a conduit à l'iodoacétone 69 très stable avec un bon rendement (62%). Une faible quantité (20%) de diol non protégé est aussi présente dans le milieu réactionnel. Des tentatives d'optimisation du rendement de cette réaction ont été effectuées :

- Par utilisation d'un excès de réactif (1,5 équivalent par rapport à 68).
- Par addition de tamis moléculaires pour piéger l'eau éliminée lors de la formation de l'acétone.
- Par addition dans le milieu réactionnel de diméthoxypropane afin de compléter la protection du diol par transacétalisation.

Toutes ces tentatives ont été vaines puisque nous avons toujours observé la présence du diol non protégé.

Un tel phénomène avait déjà été observé lors de l'ouverture de tétrahydrofurannes donnant naissance à des diols-1,2 érythro. Le facteur invoqué pour cette acétalisation incomplète était l'encombrement stérique dû à la configuration cis des substituants du cycle dioxolanne qui se forme lors de l'acétalisation. Une telle explication n'est cependant pas valable dans notre cas puisque la RMN du proton montre bien que le cycle 1,3-dioxanne formé lors de l'acétalisation porte les deux substituants (CH_3 et $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$) en position équatoriale ce qui minimise la gêne stérique.



Les différentes constantes de couplage entre les protons H_2 , H_4 et H_3 , H_3' indiquent bien la position axiale de H_2 et H_4 :

$$\begin{array}{l}
 J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 9,2 \text{ Hz} \\
 J_{\text{H}_4\text{H}_3} = 9,2 \text{ Hz}
 \end{array}
 \left. \vphantom{\begin{array}{l} J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 9,2 \text{ Hz} \\ J_{\text{H}_4\text{H}_3} = 9,2 \text{ Hz} \end{array}} \right\} \Rightarrow \text{couplage axial-axial}$$

$$\begin{array}{l}
 J_{\text{H}_2\text{H}_3'} = 2,9 \text{ Hz} \\
 J_{\text{H}_4\text{H}_3'} = 2,8 \text{ Hz}
 \end{array}
 \left. \vphantom{\begin{array}{l} J_{\text{H}_2\text{H}_3'} = 2,9 \text{ Hz} \\ J_{\text{H}_4\text{H}_3'} = 2,8 \text{ Hz} \end{array}} \right\} \Rightarrow \text{couplage axial-équatorial}$$

4. - CONCLUSION

Les réactions qui ont donné les meilleurs résultats sont d'une part l'ouverture de l'ester **63** par le diméthylbromoborane, d'autre part l'ouverture par l'iodure de triméthylsilyle, en présence d'acétone, de l'alcool tétrahydrofurannique **68**. Ce sont ces deux méthodes qui vont être utilisées dans la suite de notre travail.

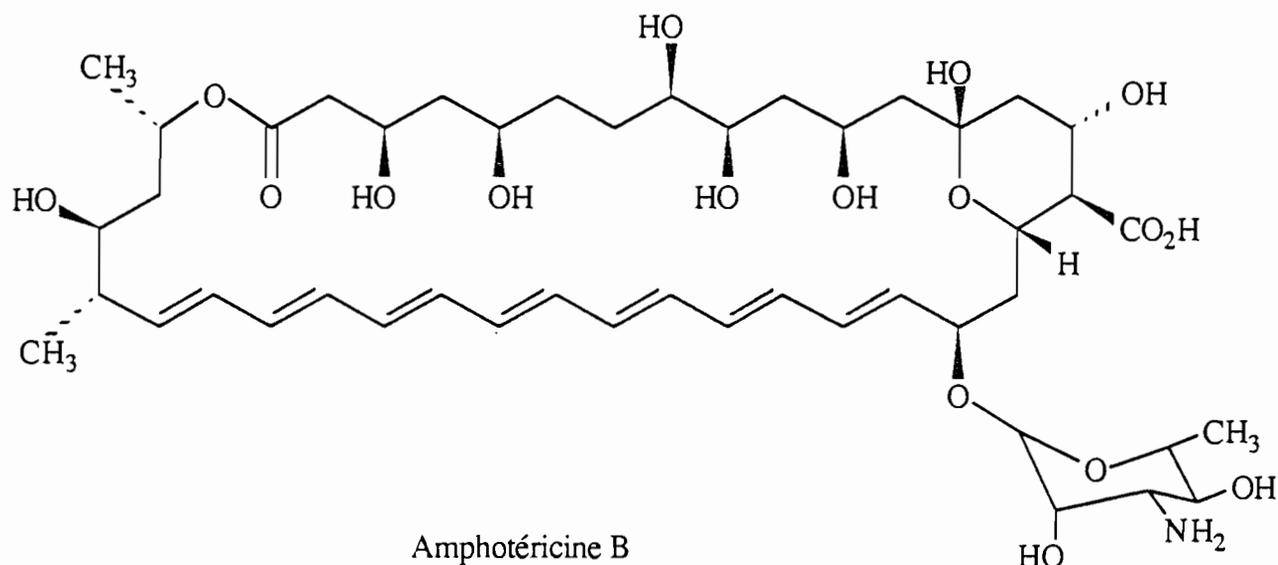
CHAPITRE II

SYNTHESE STEREOSELECTIVE ET ENANTIOSELECTIVE DE DIOLS-1,3. APPLICATIONS A LA SYNTHESE DE COMPOSES NATURELS

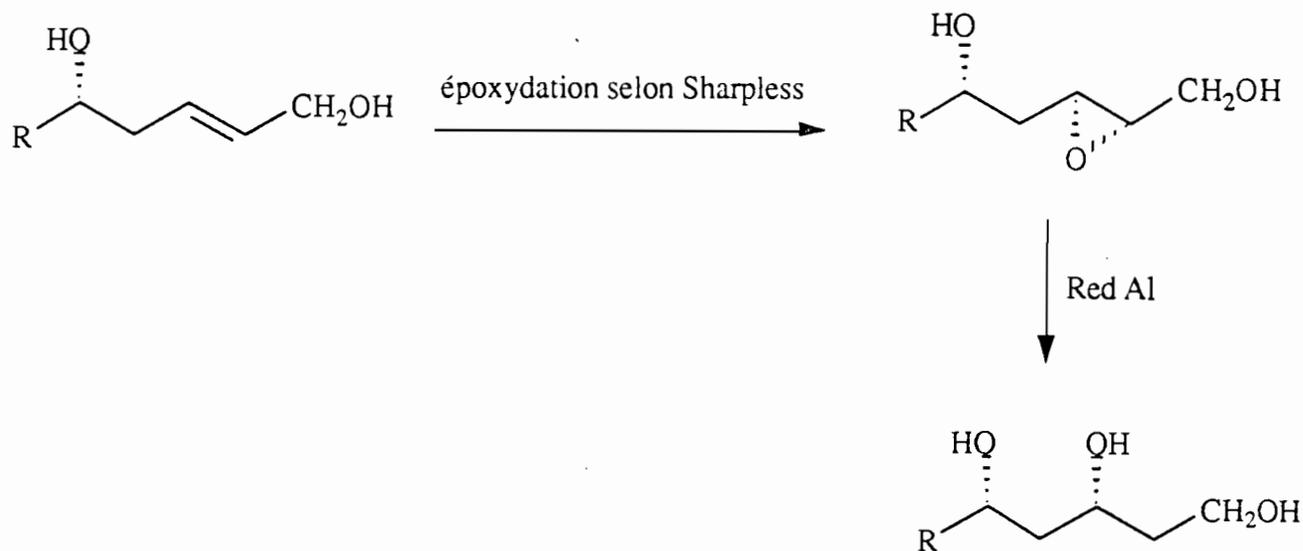
1. INTRODUCTION

Dans le chapitre précédent, il a été montré que l'ouverture des di- et tétrahydrofurannes fonctionnels, dont l'obtention est décrite dans la première partie de notre thèse, pouvait conduire à des diols-1,3 primaires secondaires ou secondaires secondaires.

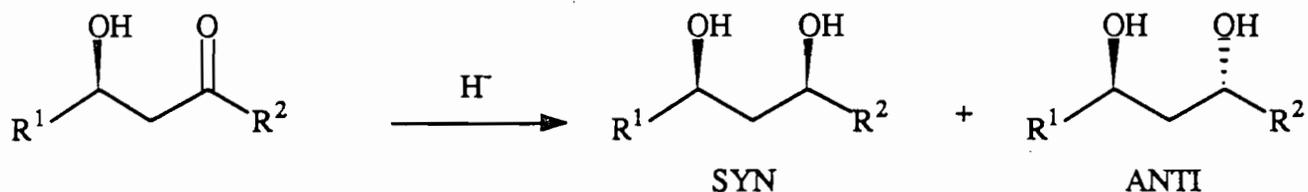
L'importance des diols-1,3 en synthèse organique n'est plus à prouver. En effet, il existe dans la littérature de nombreuses substances naturelles, présentant des activités biologiques intéressantes (69), dont le squelette contient une ou plusieurs unités 1,3-dihydroxylées. Un exemple caractéristique est l'amphotéricine B dont la synthèse rapportée par NICOLAOU (69a) repose essentiellement sur la construction stéréosélective de fragments 1,3-dihydroxylés.



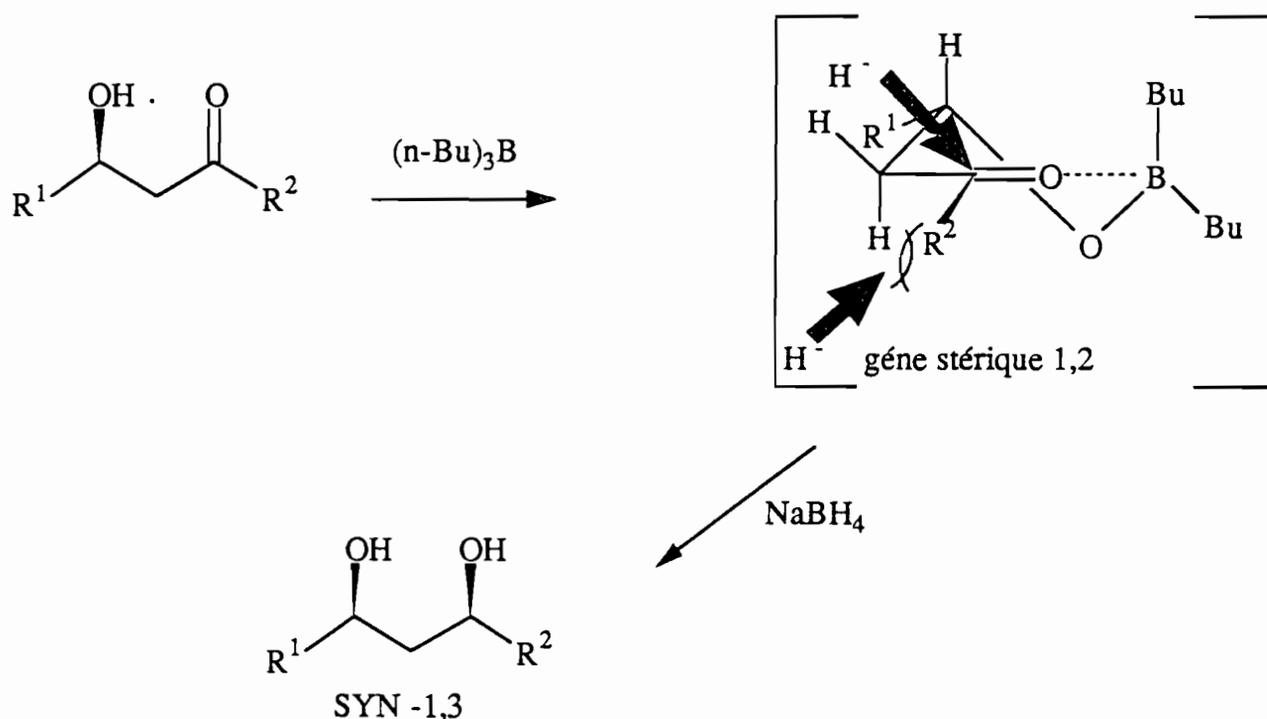
La stratégie développée lors de cette synthèse est basée sur l'époxydation asymétrique selon Sharpless des alcools allyliques suivie d'une réduction régiosélective de l'époxyde. L'accès aux diols-1,3 chiraux par la séquence époxydation/réduction a aussi été développée par d'autres auteurs (70).



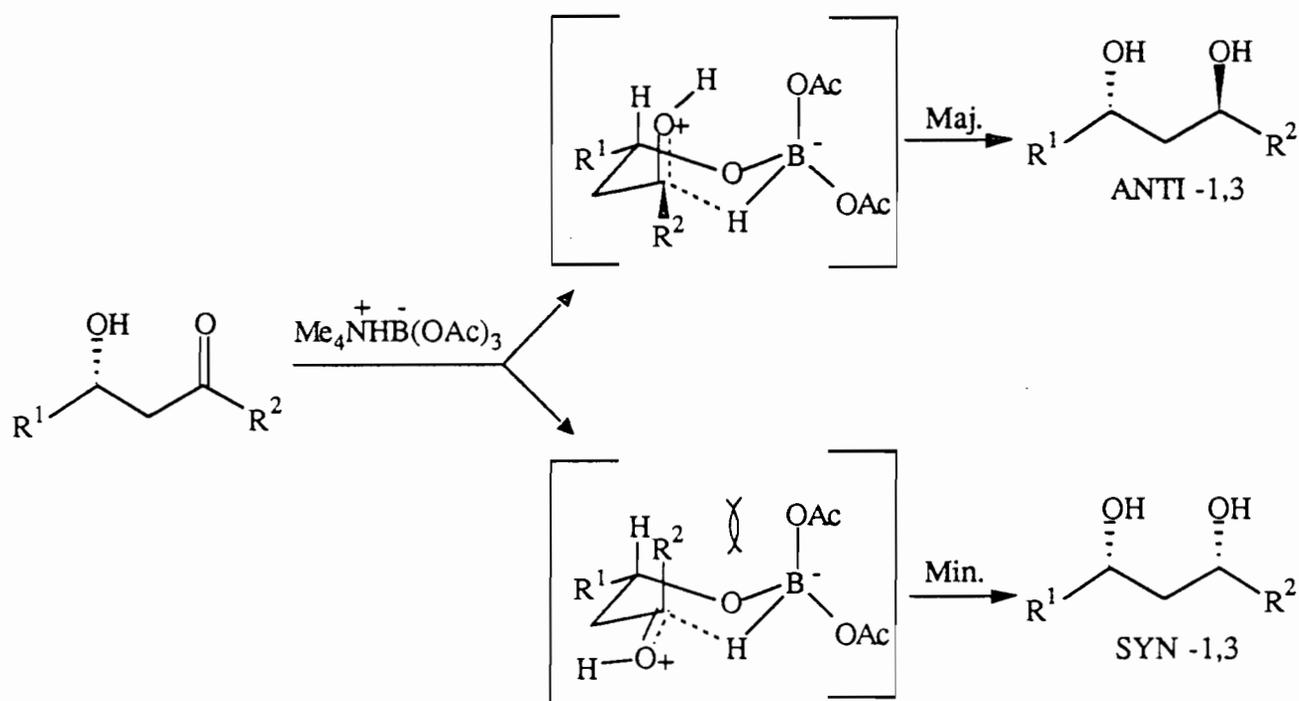
L'accès aux diols-1,3 chiraux par réduction stéréosélective de β -hydroxycétones a été largement développé ces dernières années dans la littérature (71,72). Les β -hydroxycétones proviennent généralement de réactions d'aldolisation stéréosélectives. La réduction de ces β -hydroxycétones peut donner des diols-1,3 syn et/ou diols-1,3 anti.



La réduction des β -hydroxycétones en diol syn passe par la formation d'un chélate à six centres qui ensuite est réduit de façon intermoléculaire. Ainsi NARASAKA (72) décrit une réduction très sélective des β -hydroxycétones, la formation d'un chélate du bore permettant d'orienter l'attaque de l'hydrure.



La réduction des β -hydroxycétones en diol anti se fait de façon intramoléculaire par l'intermédiaire d'un hydrure de bore (71c) ou de silicium (71b) initialement attaché au groupe hydroxyle. La méthode d'Evans utilisant le triacétoxyborohydrure de tétraméthylammonium $Me_4N^+BH(OAc)_3^-$ est l'une des méthodes de choix pour effectuer cette réduction qui passe par un état de transition à 6 centres. Ce système rigide permet une attaque stéréocontrôlée de l'hydrure de bore.

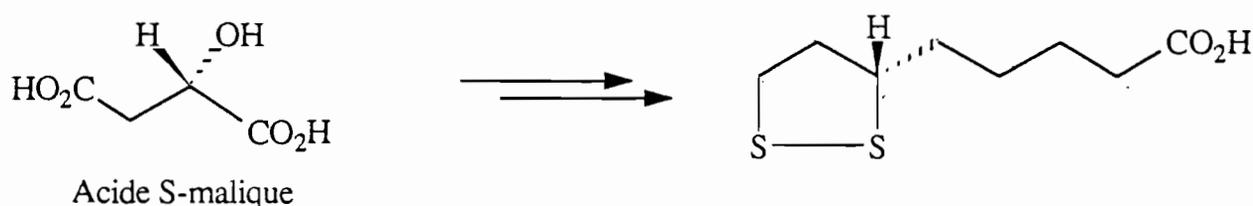


L'état de transition menant au diol-1,3 syn est déstabilisé par une interaction d'éclipse 1,3 entre R² et OAc.

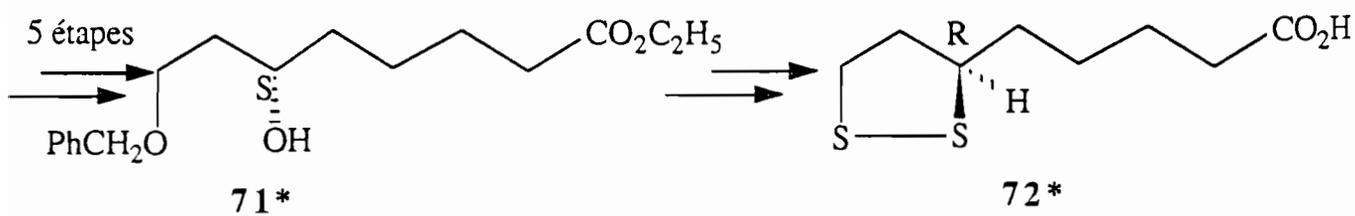
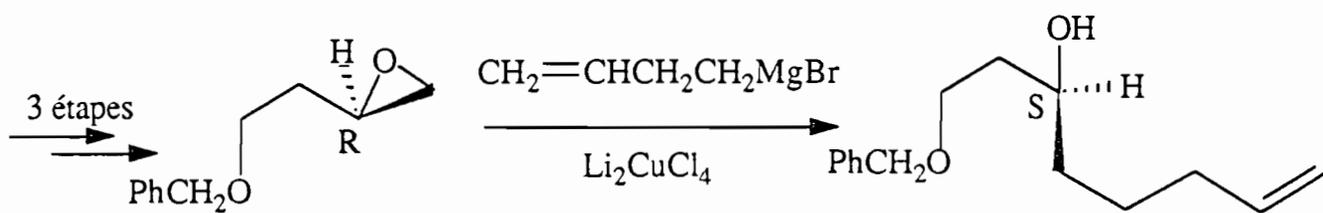
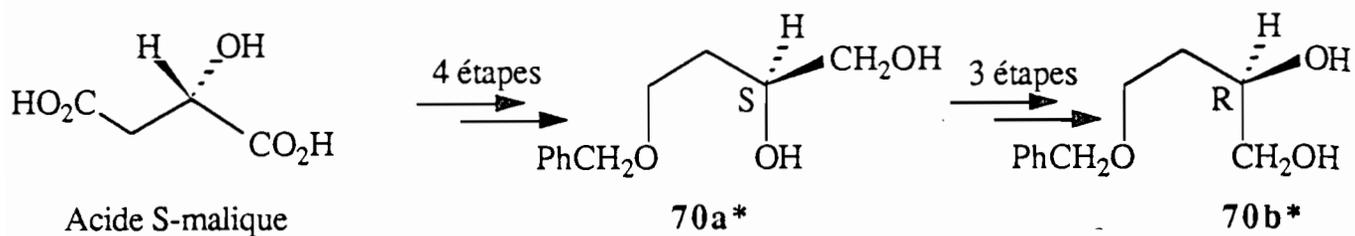
La préparation des diols-1,3 a été effectuée par d'autres méthodes variées que nous ne développerons pas ici : réaction de PRINS entre un aldéhyde et une oléfine (73), réduction d' α -hydroxylactone (74), induction asymétrique par formation d'une liaison carbone-carbone à partir d'un β -hydroxyaldéhyde (75). Une revue a été très récemment publiée (76).

2. SYNTHÈSE D'UN PRECURSEUR DE L'ACIDE α -(+)-LIPOÏQUE

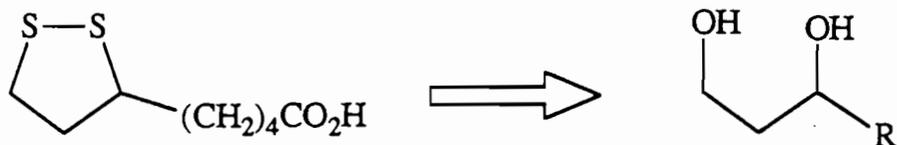
L'acide α -R-lipoïque est un cofacteur associé à certains enzymes responsables de la décarboxylation des acides α -cétoniques. Il a été isolé de résidus insolubles du foie par REED (77) en 1951. Sa grande solubilité dans les lipides et son caractère acide (pK_a = 4,7) sont à l'origine de son nom. Ce n'est qu'en 1983 que GOLDING et collaborateurs (78) confirment la configuration absolue R de l'acide (α)-lipoïque naturel en effectuant la première synthèse asymétrique de l'énantiomère non naturel à partir de l'acide S-malique :



La présence de l'acide lipoïque dans de nombreux tissus animaux ou végétaux a été mise en évidence (79). Il a été montré que l'acide lipoïque permet d'abaisser, de façon très significative, le taux de sucre chez les lapins atteints de diabète (80). Le mélange racémique de l'acide lipoïque est utilisé pour lutter contre certaines affections du foie, il joue aussi un rôle important dans l'exaltation du facteur de croissance. Il permet aussi d'éviter la chute des poils chez les rats traités par chimiothérapie (81). La synthèse de l'acide α -R-lipoïque présente donc un très grand intérêt en raison des applications biologiques et pharmacologiques possibles de ce composé.



Depuis la détermination de sa configuration absolue, plusieurs synthèses de l'acide α -R-lipoïque et de son énantiomère ont été décrites dans la littérature. La majeure partie de ces synthèses ont été publiées dans les quatre dernières années alors que notre travail de thèse était en cours. Toutes, sauf une, passent par l'intermédiaire d'un diol primaire secondaire 1,3.



La chiralité a été introduite selon trois méthodes classiques utilisées ces dernières années :

- A partir de substances optiquement actives provenant du "Pool chiral" : acide S-malique (78), D-mannitol (82a) ou D-glucose (82b).
- Par synthèse asymétrique, soit par l'intermédiaire d'un auxiliaire chiral : (S,S)-2,4-pentane diol (83), menthone (84), soit par époxydation selon Sharpless (85).
- A partir d'un système homochiral obtenu par voie enzymatique, exemple : réduction par la levure de boulanger (86-88).

2.1. SYNTHESES ANTÉRIEURES DE L'ACIDE LIPOÏQUE

Parmi les différentes synthèses décrites dans la littérature, nous en avons sélectionné deux : la première a comme point de départ l'acide S-malique qui a permis de synthétiser l'un ou l'autre énantiomère ; la seconde effectuée à partir du 6-bromohex-1-ène, via une époxydation selon Sharpless, est pour le moment la plus courte et la plus efficace des synthèses connues.

2.1.1. A partir de l'acide S-malique (78)

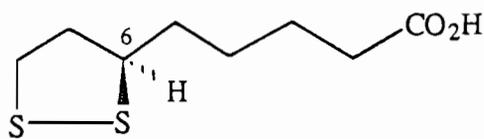
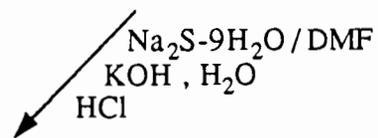
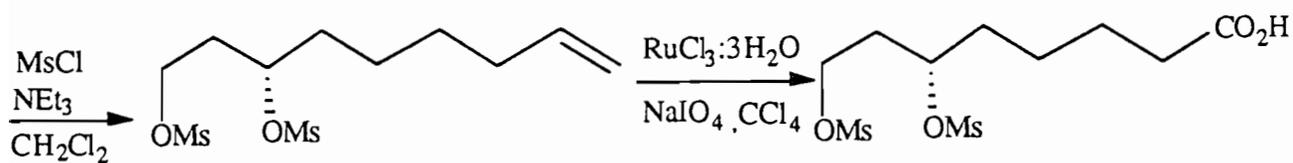
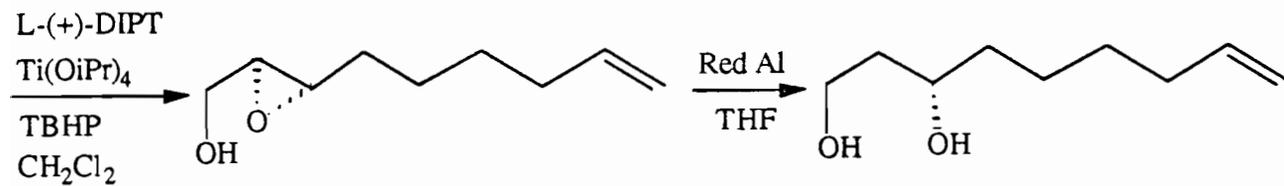
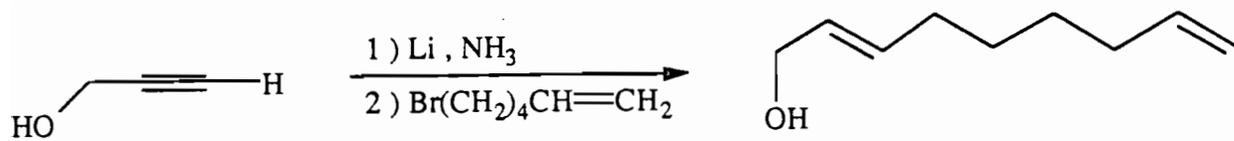
La synthèse de l'énantiomère S (non naturel) de l'acide lipoïque à partir de l'acide S-malique (78a) a été adaptée en 1988 à la synthèse de l'énantiomère naturel selon la séquence page 59.

Cette séquence est particulièrement longue puisqu'elle nécessite 19 étapes à partir de l'acide malique de configuration S. Même en prenant comme matière première l'acide R-malique, très onéreux, qui éviterait la transformation de **70a*** en **70b***, 16 étapes seraient encore nécessaires à l'élaboration de l'acide lipoïque **72***.

2.1.2. A partir du 6-bromohex-1-ène (85)

Une synthèse rapide et efficace de l'acide R-(+)-lipoïque en six étapes avec un rendement global de 22% à partir de l'alcool propargylique et du 6-bromohex-1-ène a été effectuée par SUTHERLAND et collaborateurs (voir schéma p.61).

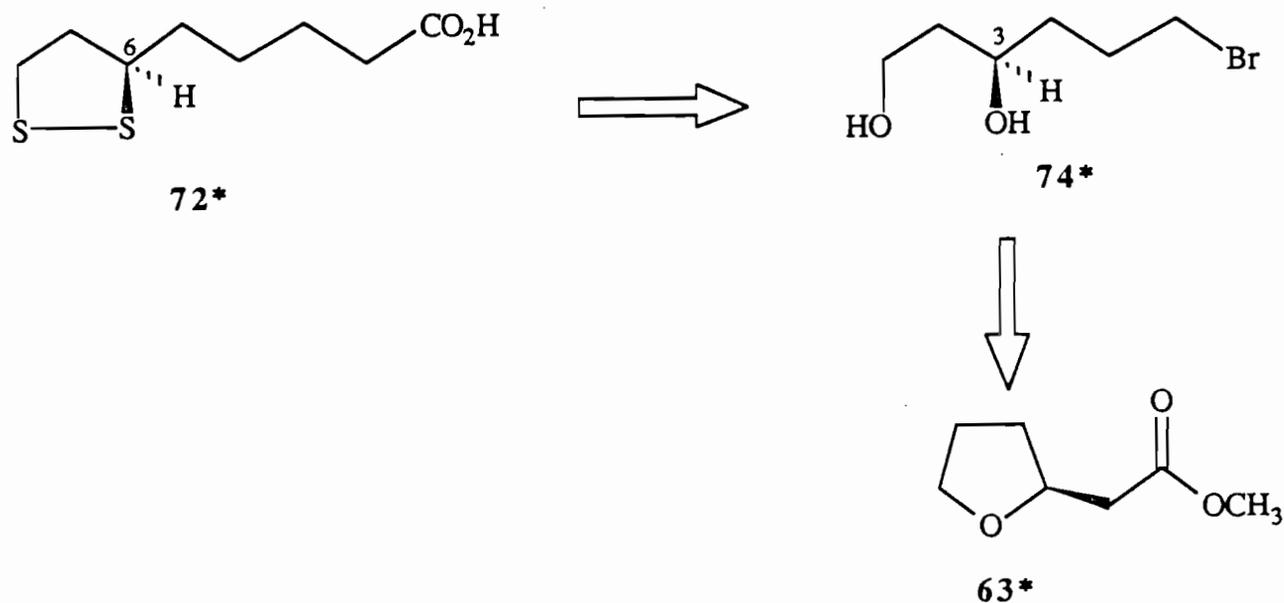
La réaction clé est une époxydation asymétrique selon Sharpless qui a permis la construction du carbone 6 de l'acide lipoïque avec une excellente énantiosélectivité (ee > 96%).



72*

2.2. SYNTHÈSE ENVISAGÉE ET RESULTATS

Le schéma rétrosynthétique envisagé du diol-1,3, précurseur de l'acide lipoïque, est le suivant :



L'ouverture régiosélective du tétrahydrofuran **63***, décrite dans le premier chapitre de cette deuxième partie, permet la formation du diol **74*** avec une configuration S du carbone 3 soit la bonne configuration pour le carbone 6 de l'acide R-(+)-lipoïque **72***.

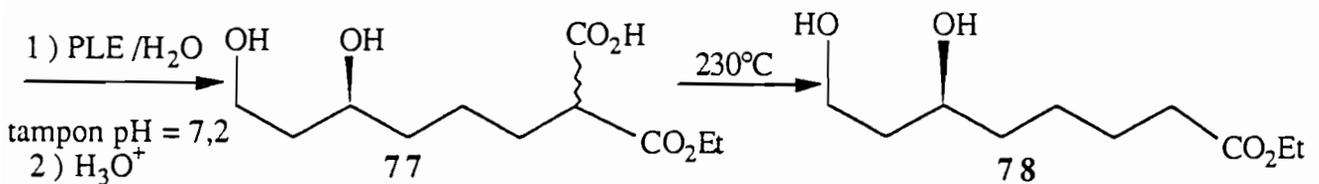
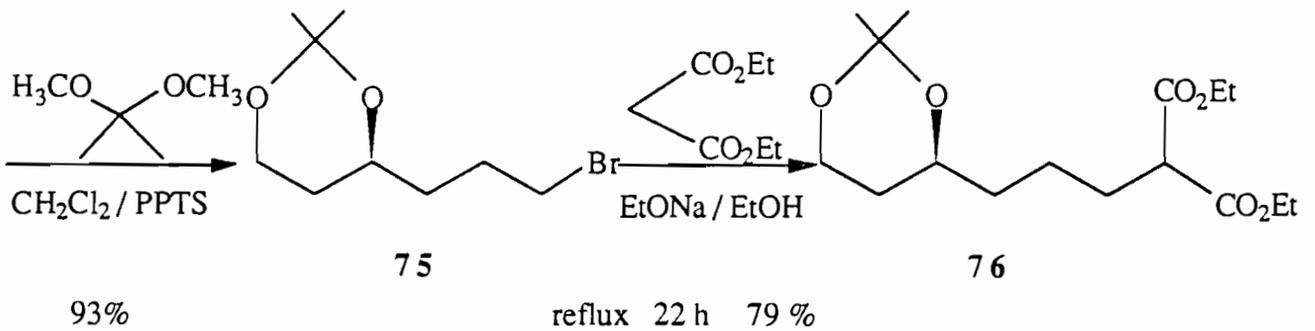
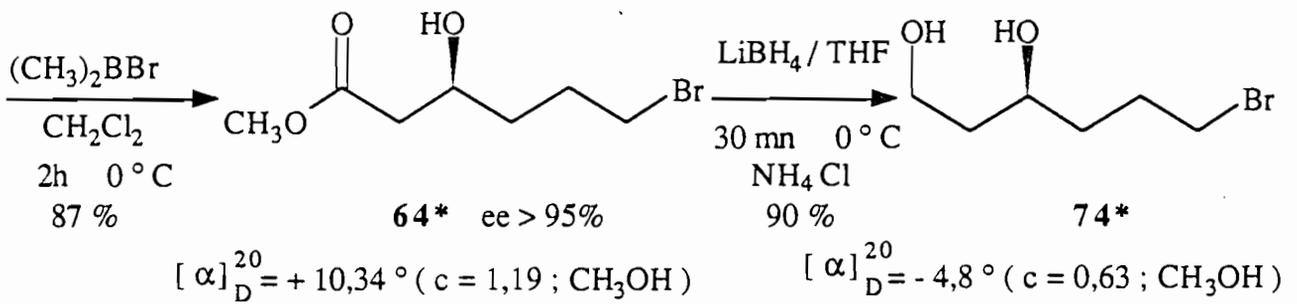
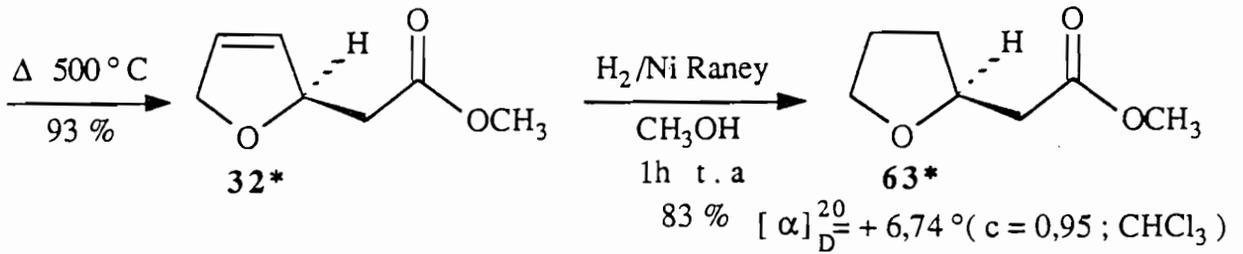
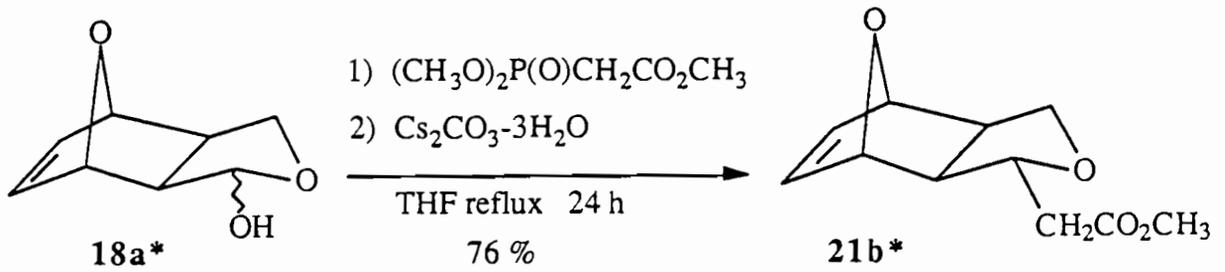
Notre synthèse est décrite dans le schéma page 63

Le passage du lactol **18a*** au dihydrofuran **32*** a été décrit au fil des chapitres précédents. L'hydrogénation du dihydrofuran **32*** avec l'hydrogène gazeux en présence de catalyseurs tels que le platine sur charbon ou le palladium sur charbon n'a pas donné de résultats satisfaisants. En effet, en présence de platine activé aucune réaction n'est observée alors que le palladium activé donne un mélange de produits : produit de départ **32***, produit hydrogéné **63*** ainsi que de nombreux autres produits non identifiés. L'hydrogénation a alors été effectuée avec de l'hydrogène gazeux en présence de nickel de Raney comme catalyseur ; elle donne avec de très bons rendements chimiques (83%) le dihydrofuran **63***.

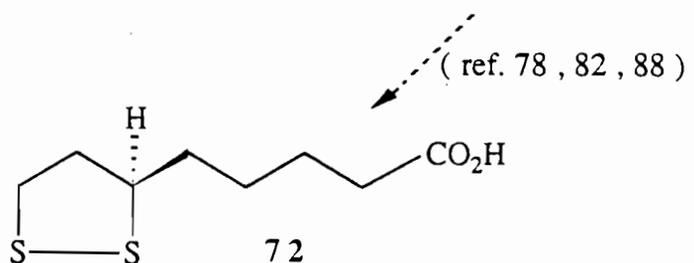
Pour accéder au diol **74***, la formation de l'alcool primaire peut être réalisée à deux stades différents :

- soit on effectue la réduction de la fonction ester du dihydrofuran **63*** après quoi on réalise l'ouverture du produit formé par le diméthylbromoborane ;
- soit on réalise l'ouverture du dihydrofuran **63*** avant d'effectuer la réduction de la fonction ester.

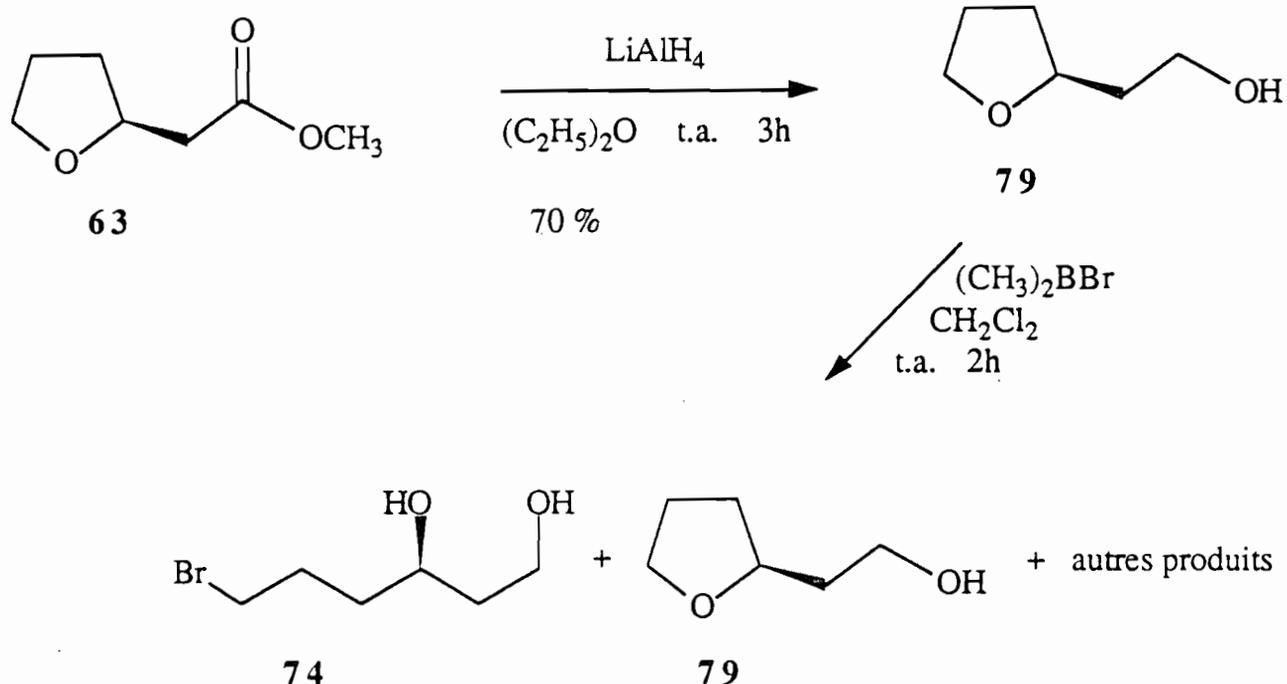
La réduction de la fonction ester du dihydrofuran **63** réalisée par LiAlH_4 donne avec un bon rendement chimique (70%) l'alcool **79**. Seulement, la réaction d'ouverture de cet alcool **79** par le diméthylbromoborane conduit à un mélange de plusieurs produits : l'alcool de départ **79**, le diol **74** ainsi que d'autres produits non identifiés. Cette voie a donc été abandonnée.



(Rdt **76** \longrightarrow **78** = 76%)



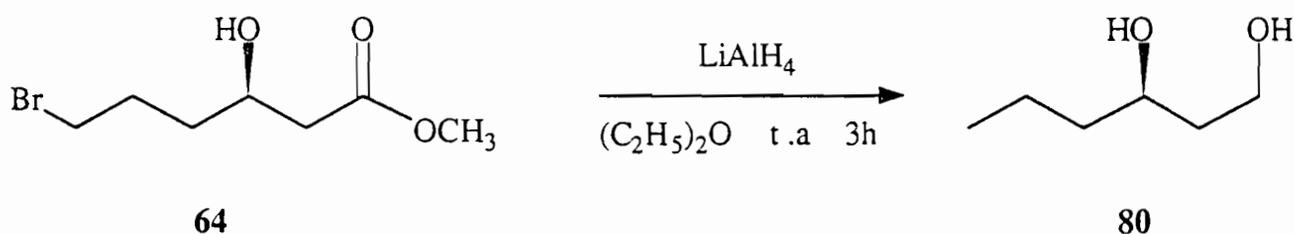
64



Un seul énantiomère est représenté.

La deuxième voie a donc été choisie : l'obtention de **64*** avec un très bon rendement chimique (87%) et une très bonne pureté énantiomérique ($ee > 95\%$) est décrite dans le chapitre précédent.

Les essais de réduction de la fonction ester de **64** par LiAlH_4 ou par le DIBAL-H se sont avérés non satisfaisants. En effet, LiAlH_4 dans l'éther à température ambiante réduit aussi le brome pour donner le diol **80** comme produit unique de la réaction.



Un seul énantiomère est représenté.

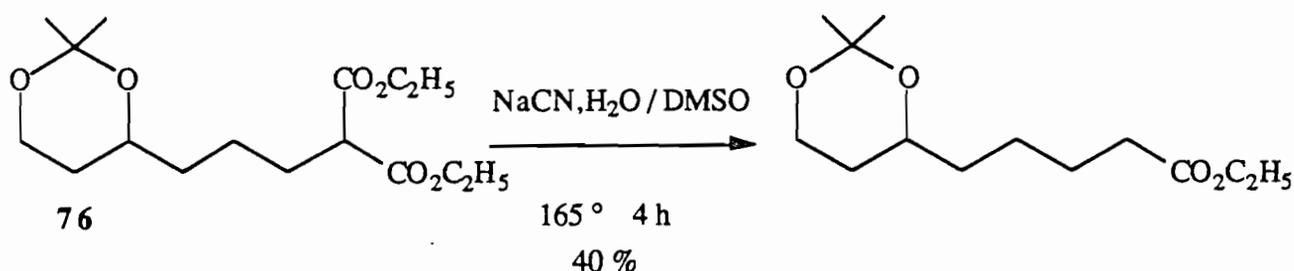
Alors que le DIBAL-H dans le toluène à 0°C conduit à un mélange de produits avec un rendement chimique très faible (28%), ce sont les essais de réduction effectués par LiBH_4 dans le THF à 0°C qui nous ont donné les meilleurs résultats. Le rendement chimique de la réaction est excellent (90%) et la chiralité conservée. Le bromodiol est assez instable et a tendance à se recycliser, d'où la nécessité d'effectuer la protection des fonctions hydroxyles le plus rapidement possible.

A ce stade, la synthèse a été poursuivie seulement en série racémique mais elle peut être très facilement adaptée à la série homochirale puisque le carbone asymétrique n'est pas affecté par la suite de réactions effectués.

La protection du bromodiol **74** est effectuée avec le diméthoxypropane en présence du sel de pyridinium de l'acide paratoluène sulfonique (PPTS) pour donner le bromoacétone **75** avec un excellent rendement (93%).

L'alkylation du malonate de diéthyle par le bromoacétone **75** est effectuée à reflux de l'éthanol en présence d'éthylate de sodium ; cette alkylation permet d'accéder à **76** avec un bon rendement chimique de 79%.

Des essais de décarboxylation en milieu basique ou selon la méthode décrite par KRAPCHO (89) n'ont pas donné de résultats satisfaisants : des réactifs tels que KOH dans un mélange d'eau et d'éthanol à reflux ou NaCl dans un mélange d'eau et de DMSO à reflux n'ont donné que de très faibles rendements. Le traitement de **76** avec une solution de NaCN dans un mélange d'eau et de DMSO à reflux permet d'obtenir le composé décarboxylé avec un rendement chimique moyen (40%). Un rendement analogue a été récemment rapporté pour cette même réaction (88b).



Nous avons alors envisagé une nouvelle méthode de décarboxylation. Cette méthode consiste à effectuer une hydrolyse enzymatique du diester malonique en hémioester, hydrolyse suivie ensuite d'une décarboxylation thermique pour donner le monoester voulu. L'hydrolyse de dialkylmalonates en hémioesters chiraux avait déjà été étudiée (90) à l'aide de l'estérase de foie de porc (PLE) purifiée. L'hydrolyse de l'ester **76** a été effectuée avec la poudre acétonique de foie de porc en milieu aqueux tamponné à pH = 7,2. Le pH est maintenu constant par addition d'une solution aqueuse de soude 1M. La réaction s'arrête après hydrolyse totale d'une des deux fonctions esters (4 h). Après hydrolyse acide, l'hémioester **77** est décarboxylé par une distillation boule à boule à 230°C pour donner le monoester **78** avec un rendement chimique de 76% sur les deux étapes. La RMN du proton, du carbone 13 ainsi que le spectre infrarouge sont en bon accord avec les données de la littérature (88b). Nous avons donc effectué une synthèse formelle de l'acide α -(+)-R-lipoïque puisque la séquence qui permet de passer de **78** à **72** est décrite dans la littérature (78,82,88).

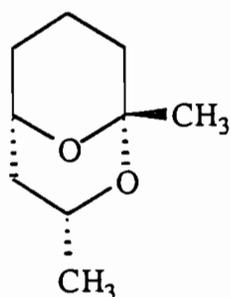
La synthèse que nous avons effectuée permet donc de préparer le diol **78** en 8 étapes à partir du lactol **18** avec un rendement chimique global de 26%. Cependant, comme 4 étapes sont nécessaires pour préparer le lactol **18** à partir d'un composé commercial, la séquence globale s'avère plus longue que certaines des synthèses effectuées et publiées alors que ce travail était en cours. Ce travail nous a cependant permis de montrer que la décarboxylation d'un ester malonique via une hydrolyse enzymatique pourrait être une excellente alternative à la méthode décrite par KRAPCHO.

3. SYNTHÈSE DU (-)-(1R,3R,5S)-1,3-DIMETHYL-2,9-DIOXABICYCLO [3.3.1] NONANE

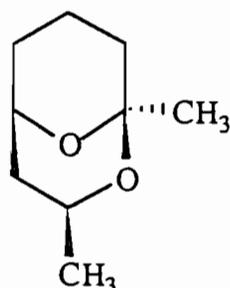
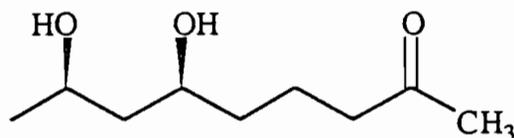
3.1. INTRODUCTION

En 1976, HEEMANN et FRANCKE (91) ont entrepris une étude détaillée des substances volatiles contenues dans l'écorce des épicéas de Norvège (sapins de Noël communs) infestés par le scarabée "Trypodendron Lineatum" Oliver. Parmi les composés identifiés, l'un d'eux possède une importance particulière puisqu'il est présent constamment et uniquement dans les sapins attaqués par le scarabée : il s'agit du 1,3-diméthyl-2,9-dioxabicyclo [3.3.1] nonane **86*** dont la structure a été déterminée au moyen de ses spectres de RMN et de masse. La stéréochimie relative "endo" de cette substance naturelle a été établie par GERLACH (92) par comparaison des données RMN des deux stéréoisomères racémiques endo et exo obtenus par synthèse avec les données RMN de la substance naturelle. Toutefois, la configuration absolue de ce composé dont le pouvoir rotatoire n'a pas été mesuré, n'est toujours pas définie avec certitude bien que tous les stéréoisomères aient été préparés à partir du D-glucose, par REDLICH et collaborateurs (93). Les substances naturelles isolées dans ces conditions s'avèrent, en général, être des composants du bouquet phéromonal de l'hôte indésirable. Or la synthèse des phéromones est actuellement un domaine d'intérêt pour les chimistes organiciens tant pour essayer de trouver une méthode directe de contrôle des populations d'insectes nuisibles que pour étudier les relations structures activités intéressant les entomologistes. C'est pourquoi de nombreuses synthèses du composé **86** tant en série racémique (94) qu'en série optiquement active (71,92,93,95) ont été rapportées dans la littérature surtout lors de ces cinq dernières années.

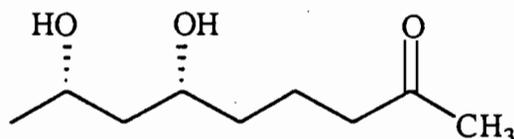
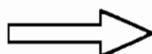
A notre connaissance, toutes les synthèses de l'endo 1,3-diméthyl-2,9-bicyclo [3.3.1] nonane passent par l'intermédiaire d'un diol 1,3-syn bisecondaire à l'exception d'une synthèse en série racémique rapportée par ADAMS (94d).



(-) - (1R, 3R, 5S) - **86***



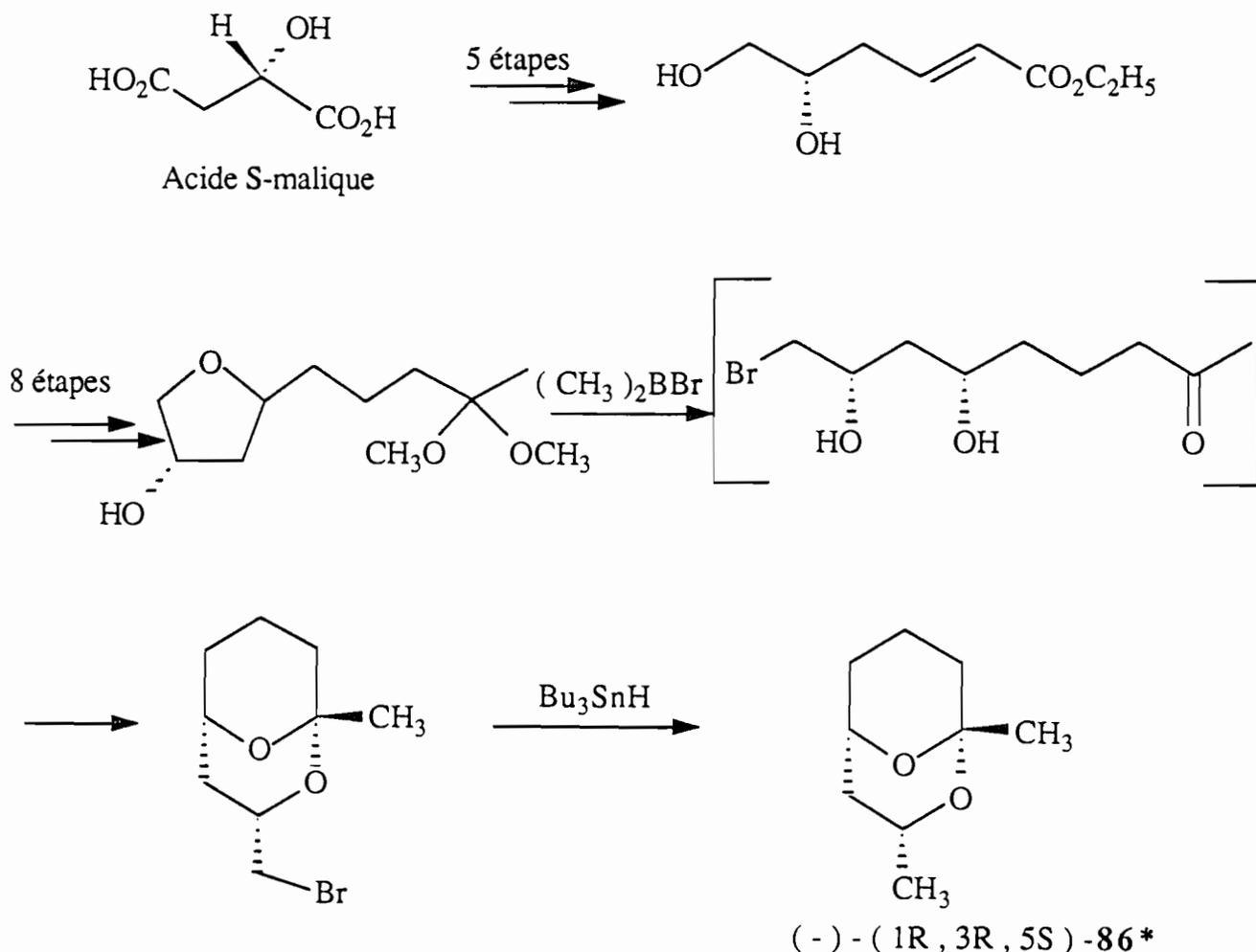
(+) - (1S, 3S, 5R) - **86***



La configuration absolue de l'acétal bicyclique **86*** naturel n'étant pas connue, les synthèses des deux énantiomères ont été indifféremment décrites dans la littérature. Lors de ces synthèses, la chiralité a été introduite soit par usage de matières premières provenant du "pool chiral", soit par synthèse asymétrique, soit par réduction enzymatique. En particulier, l'énantiomère (+)-(1*S*,3*S*,5*R*) a pu être synthétisé de manière efficace et par des séquences courtes (6 à 7 étapes) à partir d'alcools énantiomériquement purs provenant de la réduction de cétones par la levure de boulanger. Il n'en est pas de même pour l'énantiomère (-)-(1*R*,3*R*,5*S*) car la réduction enzymatique doit alors être effectuée à l'aide de microorganismes dont la culture et l'emploi sont très difficiles dans un simple laboratoire de chimie. C'est donc ce dernier énantiomère que nous nous sommes proposé de synthétiser. Ci-dessous sont rapportées trois des synthèses de ce composé déjà publiées : dans la première une des étapes clés est, comme dans notre synthèse, l'ouverture régiosélective d'un tétrahydrofurane ; les deux autres sont les deux dernières synthèses décrites alors que notre travail était terminé.

3.1.1. Synthèse par ouverture d'un tétrahydrofurane (95f)

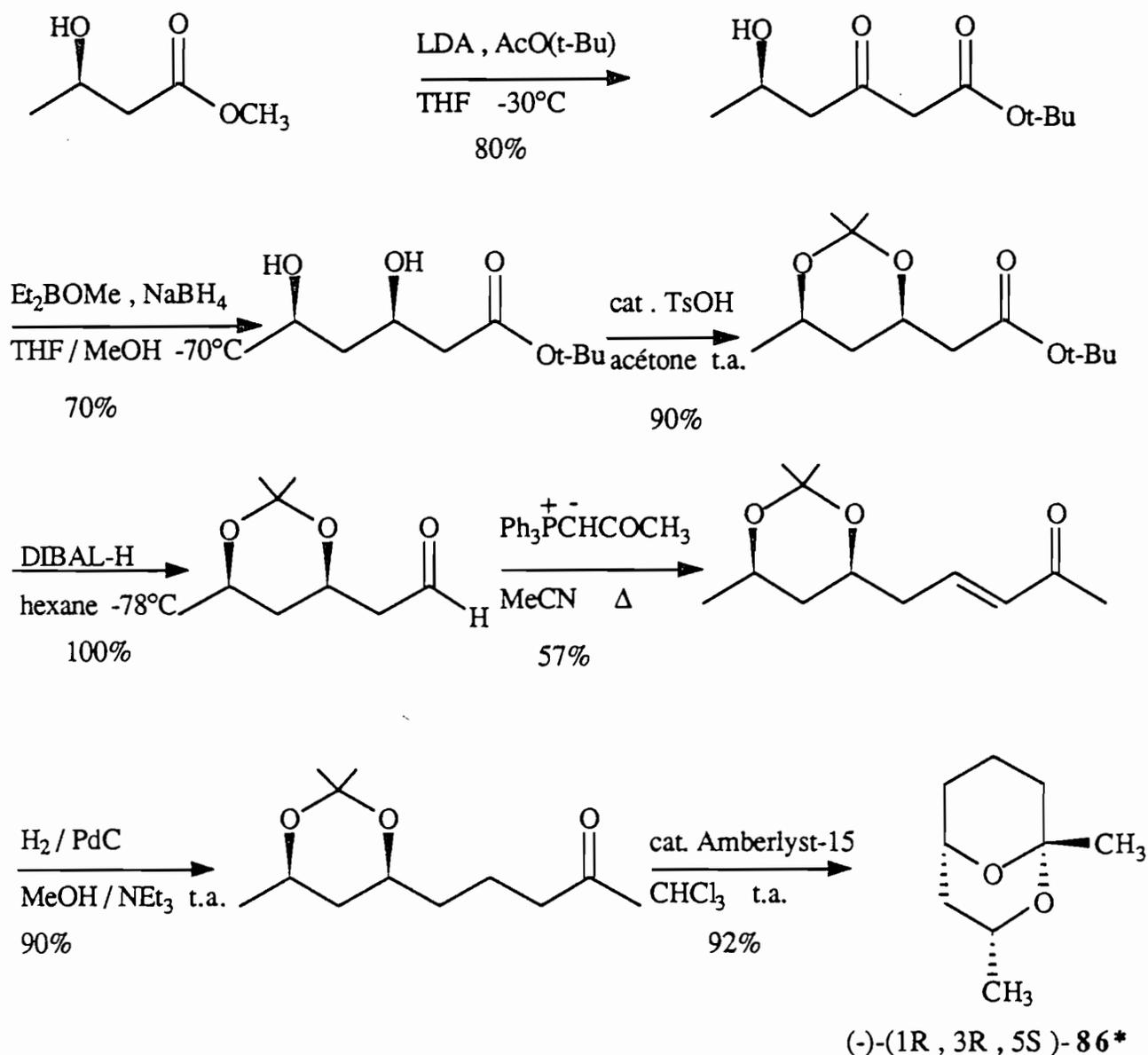
Cette approche, décrite par des chercheurs de Merck Frosst au Canada, est basée sur la transformation d'un précurseur homochiral simple (l'acide malique) en tétrahydrofurane-2,4-disubstitué, suivie d'une ouverture régiosélective du cycle tétrahydrofurannique.



Cette synthèse est longue puisqu'elle nécessite 15 étapes à partir de l'acide *S*-malique naturel.

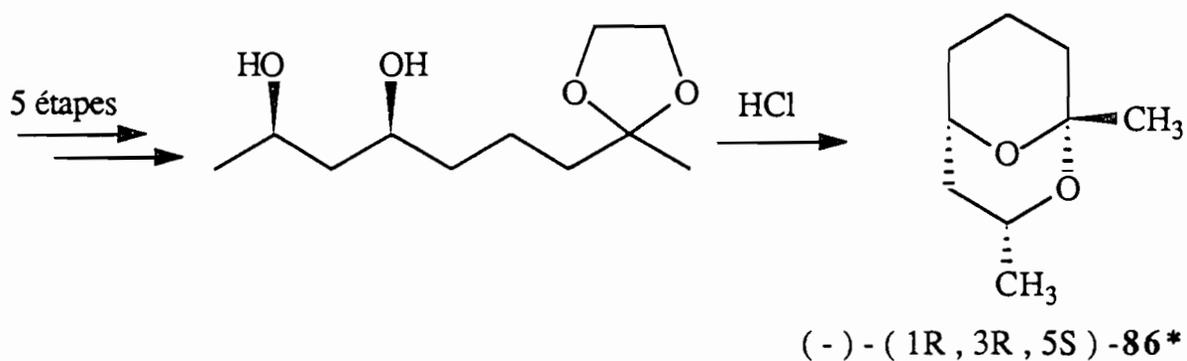
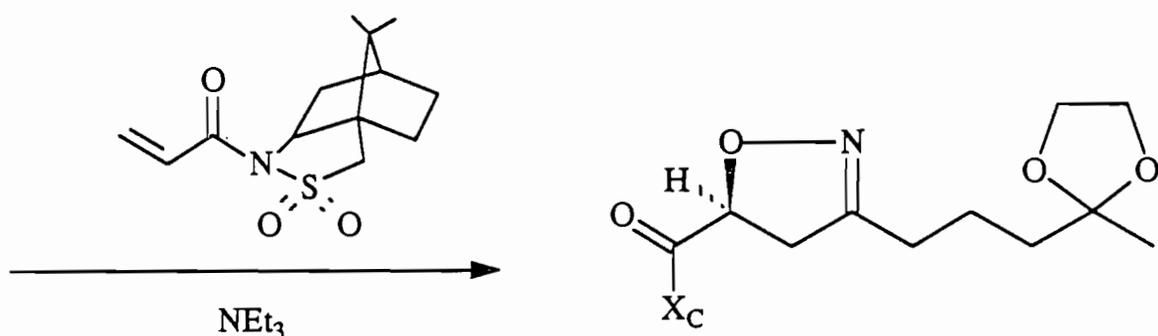
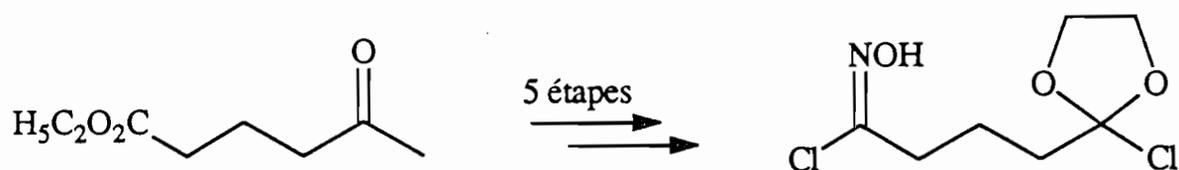
3.1.2. Synthèse à partir du (R)-3-hydroxybutyrate de méthyle

La synthèse la plus efficace (7 étapes ; 22% de rendement global) a été effectuée récemment (95b) par une suite d'étapes classiques à partir du (R)-3-hydroxybutyrate de méthyle.



3.1.3. Synthèse par cycloaddition asymétrique

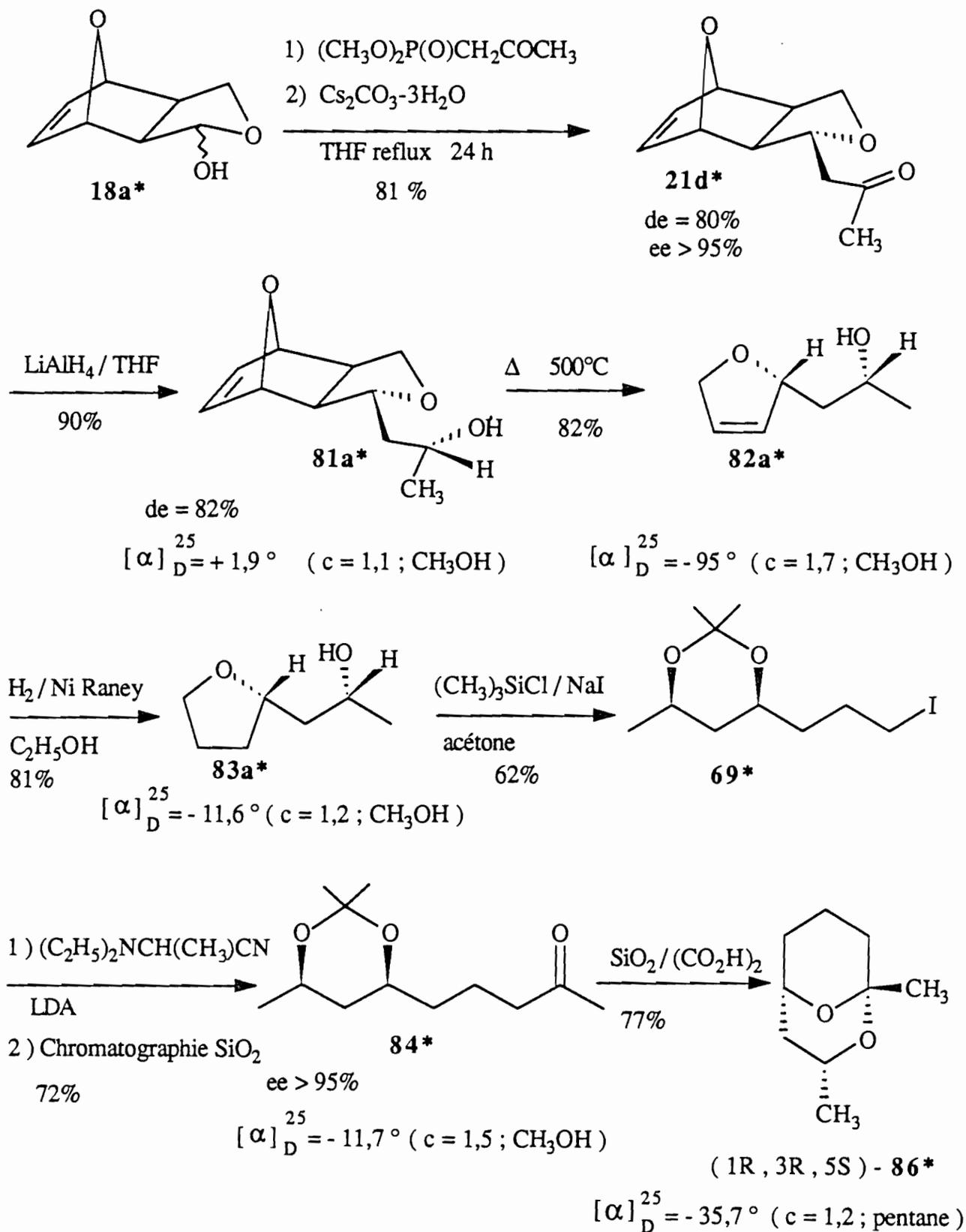
Enfin la dernière synthèse publiée (95a) est une illustration de la cycloaddition asymétrique entre un oxyde de nitrile et un sultame homochiral d'Oppolzer :

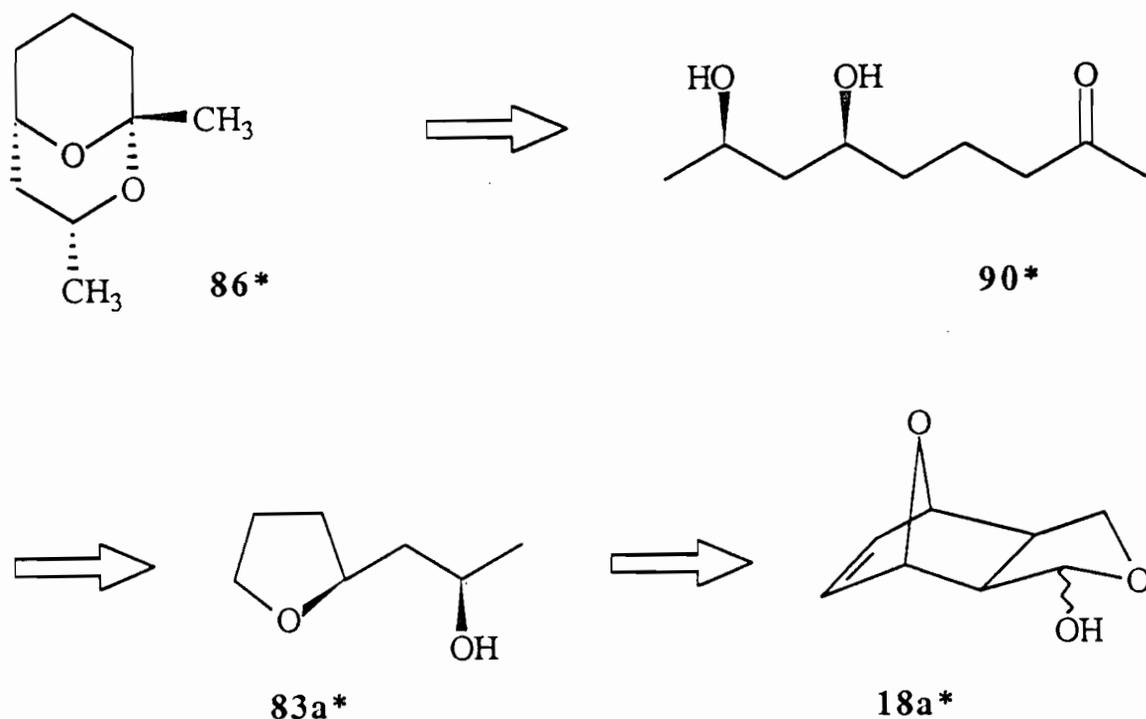


Cette synthèse est assez longue (12 étapes) et de plus entraîne la préparation d'une copule chirale qui n'est pas récupérée au cours des opérations.

3.2. SYNTHÈSE STEREO- ET ENANTIOSELECTIVE DU (-)-(1R,3R,5S)-1,3-DIMETHYL-2,9-DIOXABICYCLO [3.3.1] NONANE

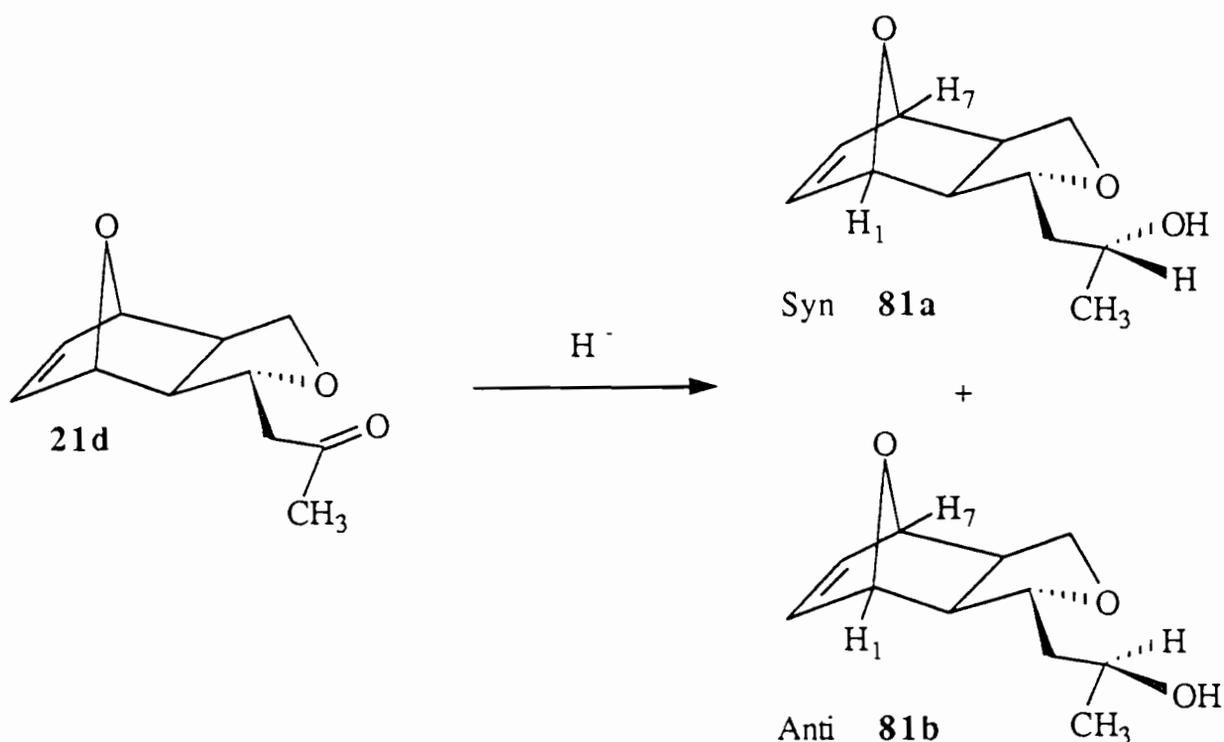
Le schéma rétrosynthétique que nous avons envisagé passe par l'intermédiaire d'un diol-1,3 homochiral, de stéréochimie syn obtenu par ouverture régiosélective d'un tétrahydrofurane dont l'activité optique a été engendrée par une suite de réactions stéréosélectives effectuées à partir du lactol **18a***.



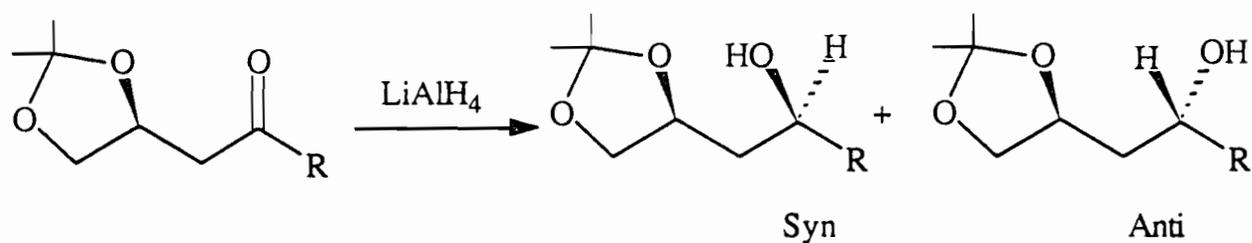


L'illustration de cette stratégie est détaillée dans le schéma réactionnel page 70

La réduction de la méthylcétone **21d** peut donner naissance à deux alcools de stéréochimie syn ou anti.



Si la stéréochimie de la réduction des cétones β -hydroxylées est maintenant bien documentée, peu d'études ont été effectuées sur la réduction des cétones β -alkoxylées. Très récemment, SUZUKI et collaborateurs (71a) ont montré qu'une bonne stéréosélectivité en faveur de l'isomère syn pouvait être obtenue par l'emploi de l'hydruide d'aluminium lithium dans l'éther à -100°C en présence de sels inorganiques tels que l'iodure de lithium. L'explication proposée est la formation d'un chélate de lithium intermédiaire puis l'attaque de l'hydruide sur la face la moins encombrée de cet intermédiaire cyclique.

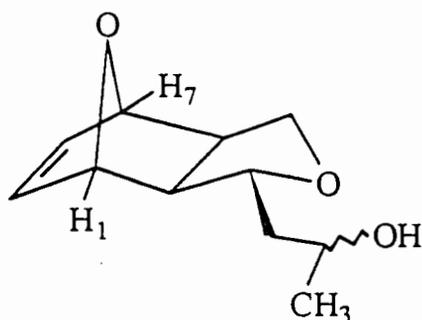


THF	-78°C	76	24
Et ₂ O	-78°C	79	21
Et ₂ O / LiI	-78°C	89	11
	-100°C	95	5

Nous avons alors effectué plusieurs essais de réduction de la cétone **21d** en faisant varier différents facteurs tels que le réactif de réduction, le solvant et la nature de l'additif utilisé. Les résultats sont répertoriés dans le tableau VII.

Tableau VII : Réduction stéréosélective de la cétone 21d

Réducteur	Solvant	Température (°C)	Produits syn/anti	Rendement (%)
LiAlH ₄	THF	-78	91/9	98
LiAlH ₄	Et ₂ O	-78	83/17	98
LiAlH ₄	CH ₂ Cl ₂	-78	50/50	98
LiAlH ₄ /LiCl	Et ₂ O	-78	81/19	96
LiAlH ₄ /LiI	Et ₂ O	-78	71/29	90
LiAlH ₄ /ZnBr ₂	THF	-78	70/30	93
LiAlH ₄ /TMEDA	THF	-78	89/11	91
NaBH ₄	MeOH	-15 → t.a.	70/30	89
DIBAL-H	THF	-70	69/31	95
L-selectride	THF	-70	82/18	95
Zn(BH ₄) ₂	Et ₂ O	-78	73/27	90



La détermination de la proportion des deux diastéréoisomères est effectuée par RMN du proton dans le deutérobenzène :

- Soit par intégration des signaux dûs aux protons H_1 et H_7 en jonction de cycle ($\delta = 4,46$ et $4,25$ ppm pour l'isomère syn majoritaire et $\delta = 4,53$ et $4,29$ ppm pour l'isomère anti minoritaire).

- Soit par intégration du signal doublet dû au méthyle apparaissant à $\delta = 1,35$ ppm pour l'isomère syn et $1,28$ ppm pour l'isomère anti.

Les stéréochimies relatives syn et anti ont été attribuées par RMN du proton et du carbone 13. Cette détermination est décrite plus loin.

L'examen du tableau VII entraîne les observations suivantes :

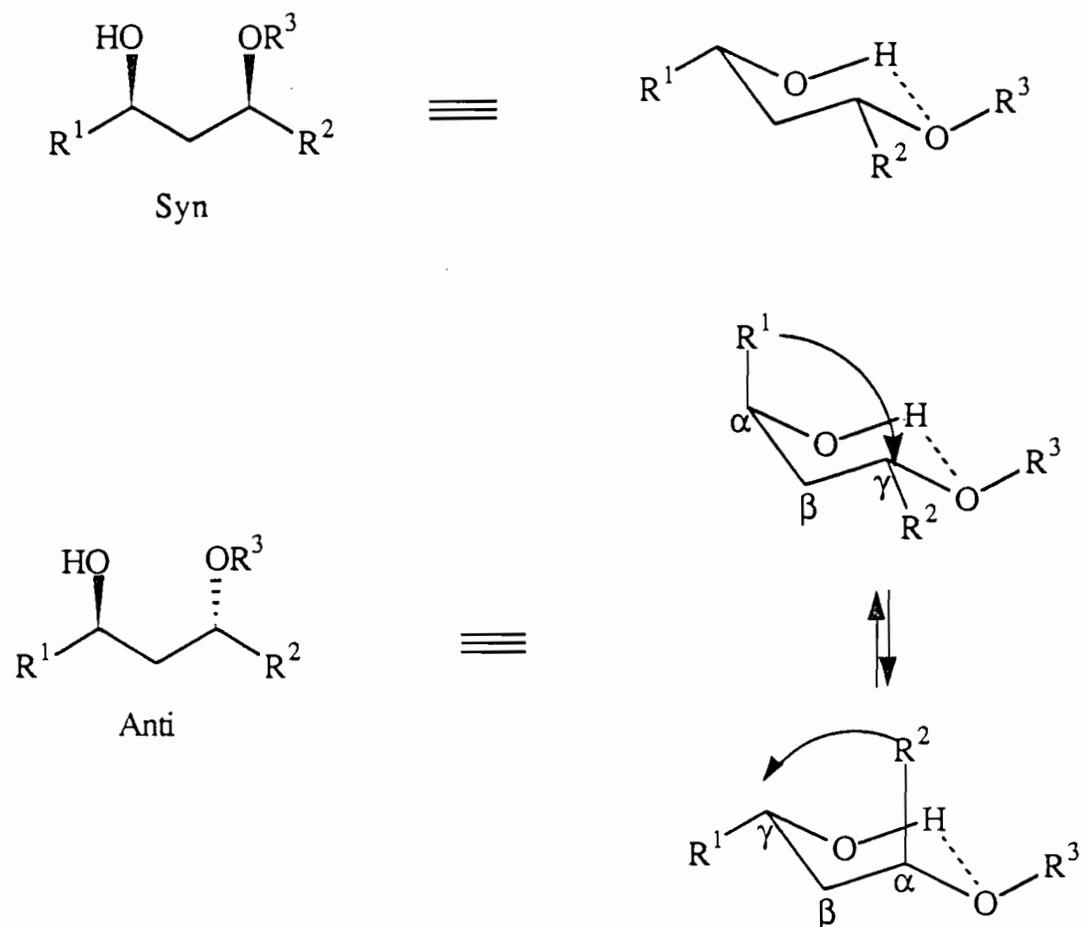
- Toutes ces réductions se font avec d'excellents rendements chimiques en produits isolés par chromatographie sur colonne de silice.

- Les réactifs et les additifs utilisés sont tous en faveur d'une réduction syn-stéréosélective et la meilleure stéréosélectivité (9 pour 1) a été obtenue avec $LiAlH_4$ dans le tétrahydrofurane.

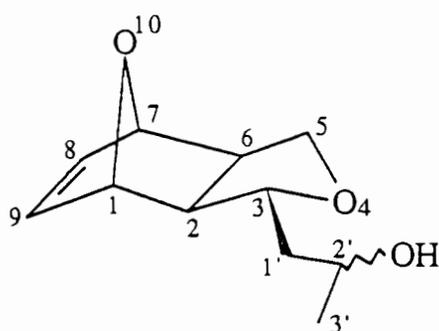
- Contrairement aux résultats rapportés par SUZUKI, l'addition de sels minéraux favorisant une chélation ($LiCl$, LiI ou $ZnBr_2$) entraîne une diminution de la sélectivité en faveur de l'isomère syn alors que la présence de N,N,N',N' -tétraméthyléthylène diamine (TMEDA) ne modifie pas cette sélectivité. Ces observations assez déconcertantes pourraient être dues à la présence de l'oxygène du pont qui, plus basique que l'oxygène du carbonyle, entre en concurrence avec celui-ci pour la fixation du cation Li^+ .

La détermination des configurations relatives syn des alcools majoritaires **81a** et anti des alcools minoritaires **81b** a été effectuée par examen des spectres RMN du carbone 13 et confirmée pour **81a** par RMN du proton.

HOFFMANN et WEIDMAN (96) ont rapporté que les alcools β -alkoxylés adoptent préférentiellement une conformation cyclique fortement stabilisée par formation d'une liaison hydrogène. On peut donc différencier les diols anti des diols syn en se basant sur le déplacement chimique des carbones portant les fonctions oxygénées. Ces carbones résonnent à champ plus fort lorsqu'il s'agit de l'isomère anti et cette différence de déplacement chimique s'explique par un effet γ gauche (97) comme le montrent les conformations suivantes :



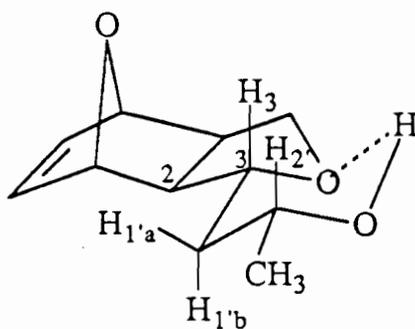
Afin d'éviter toute ambiguïté, il est recommandé de comparer entre elles les sommes des déplacements chimiques des deux carbones portant les fonctions hydroxylées ou alkoxyées. Dans notre cas l'examen des spectres RMN du carbone 13 des deux stéréoisomères conduit aux résultats suivants :



Produit majoritaire : $\delta C_3 + \delta C_{2'} = 66,7 + 81,4 = 148,1$ ppm.

Produit minoritaire : $\delta C_3 + \delta C_{2'} = 64,5 + 79,2 = 143,7$ ppm.

Ces valeurs permettent de conclure à la stéréochimie syn de l'alcool majoritaire. Cette stéréochimie est d'ailleurs confirmée par le spectre RMN du proton qui indique bien, lui aussi, l'existence d'une conformation privilégiée impliquant la formation d'une liaison hydrogène.



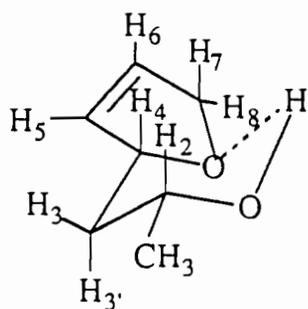
Les constantes de couplage entre H_3 , $H_{2'}$ et $H_{1'a}$, $H_{1'b}$ mesurées par des expériences d'irradiation sélective sont les suivantes :

$$J_{H_3H_{1'a}} = J_{H_{2'}H_{1'a}} = 3 \text{ Hz}$$

$$J_{H_3H_{1'b}} = J_{H_{2'}H_{1'b}} = 9 \text{ Hz}$$

Ces valeurs sont en bon accord avec une position pseudo axiale des deux hydrogènes H_3 et $H_{2'}$; donc une position équatoriale du groupement CH_3 et du substituant $C_3 - C_2$ entraînant une stéréochimie syn des deux fonctions oxygénées. L'isomère majoritaire **81a***, purifié par chromatographie sur colonne de silice a un pouvoir rotatoire ($[\alpha]_D^{25} = +1,9^\circ$ ($c = 1,1$; CH_3OH)).

Une réaction de rétro Diels-Alder effectuée dans les conditions de thermolyse éclair, donne avec 94% de rendement le dihydrofuranne **82a*** ($[\alpha]_D^{25} = -95^\circ$; $c = 1,7$, CH_3OH). Le spectre de RMN du proton présente un système ABXX' encore mieux résolu que le système correspondant de l'adduit tricyclique **81a***. Ce qui permet une mesure facile des constantes de couplage :



82a

$$J_{H_3'H_4} = J_{H_3'H_2} = 9,7 \text{ Hz}$$

\Rightarrow couplage de protons avec des liaisons C-H anti périplanares.

$$J_{H_3H_4} = J_{H_3H_2} = 2,8 \text{ Hz}$$

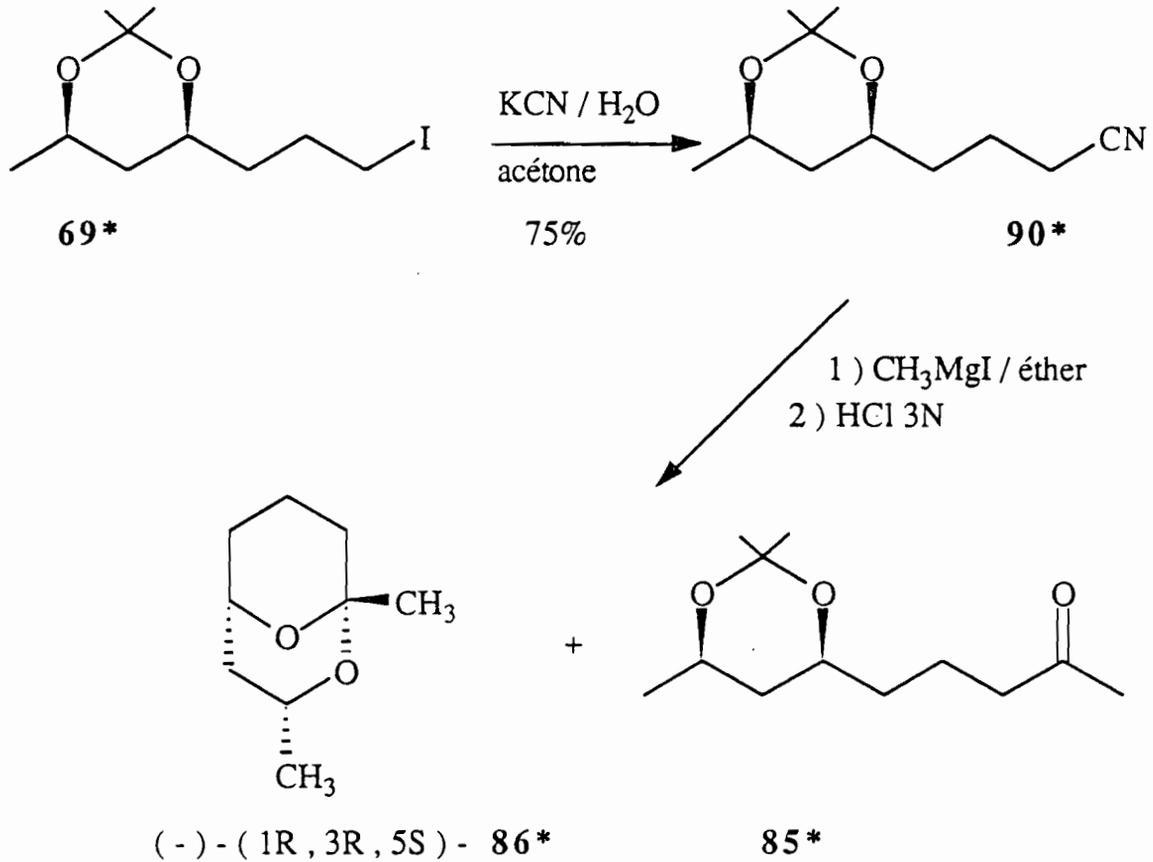
\Rightarrow couplage de protons avec des liaisons C-H en position gauche.

La valeur des constantes de couplage confirme bien une stéréochimie syn des deux fonctions oxygénées.

L'hydrogénation du dihydrofuranne **82a***, par l'hydrogène gazeux en présence de nickel de Raney dans l'éthanol, conduit avec un bon rendement, au tétrahydrofuranne **83a*** ($[\alpha]_D^{25} = -11,6^\circ$; $c = 1,2$, CH_3OH). L'ouverture du tétrahydrofuranne **83a***, par le système $ClSiMe_3/NaI$ dans l'acétone, pour conduire à l'iodoacétone **69*** est décrite dans le chapitre précédent.

L'accès à la cétone **85*** à partir de l'iodoacétone équivaut à remplacer l'halogène par un groupe acétyle. Pour ce faire nous avons envisagé deux voies d'accès :

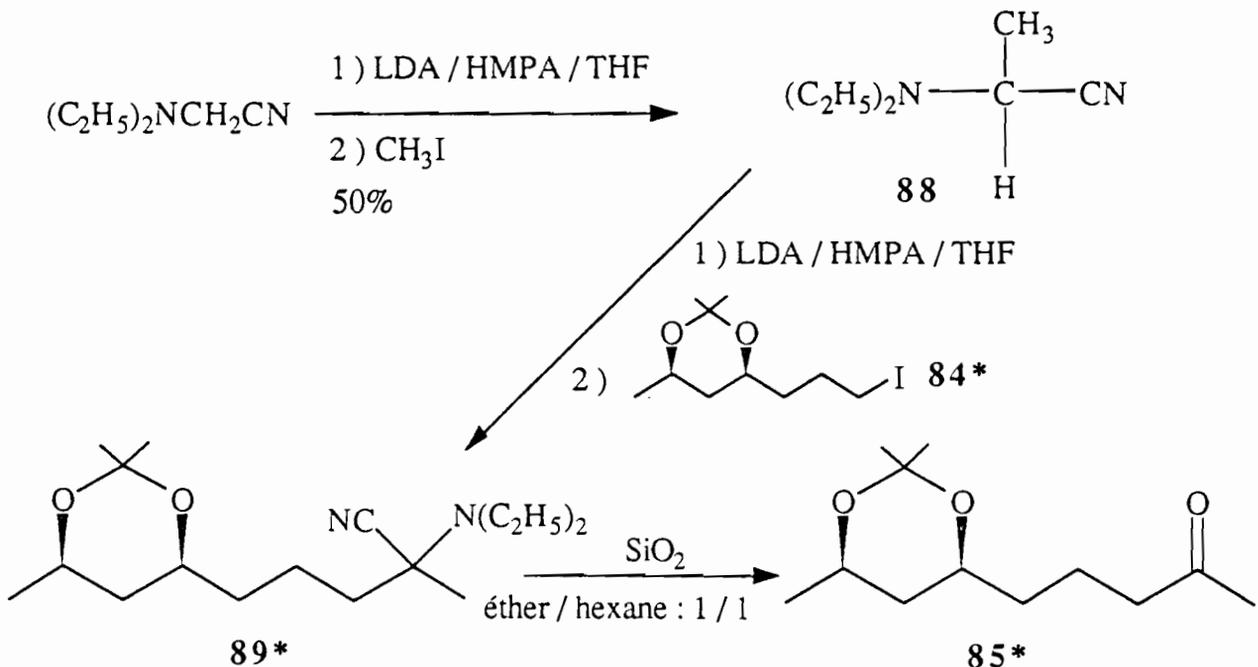
- Formation du nitrile **90*** par réaction avec un cyanure alcalin puis addition de l'iodure de méthyl magnésium suivie d'une hydrolyse en milieu acide pour donner la cétone **85***. Si la formation du nitrile se fait sans problème (75% de produit pur), l'addition du réactif de GRIGNARD n'a pas donné les résultats escomptés. En effet, cette dernière réaction donne un mélange de cétone **85*** et de 1,3-diméthyl-2,9-dioxabicyclo [3.3.1] nonane dans des proportions non déterminées mais un rendement faible. Cette réaction n'a été essayée qu'une fois et l'expérience acquise ultérieurement nous incite à penser que ce faible rendement pourrait être dû à la très grande volatilité de **86***.



- La deuxième méthode, qui a été adoptée pour cette synthèse, consiste à effectuer une alkylation du N,N diéthylaminopropionitrile **88** par l'iodure **69*** suivie d'une hydrolyse acide. Cette méthode a été développée par STORK (98) et elle permet la synthèse d'aldéhydes et de cétones. Nous avons donc dans un premier temps préparé le réactif **88** par monoalkylation du N,N diéthylaminoacétonitrile par de l'iodure de méthyle dans le THF, la base utilisée étant le diisopropylamidure de lithium en présence d'hexaméthylphosphoramide (HMPT).

Lorsque la deuxième alkylation est effectuée sans isoler le produit monoalkylé **88**, les rendements sont faibles.

Le N,N diméthylaminopropionitrile **88** a donc été isolé par distillation boule à boule, avec un rendement de 50% en produit pur. L'alkylation par l'iodoacétonide **69*** dans les mêmes conditions que précédemment conduit au composé dialkylé **89*** qui n'a pas été purifié.



Une simple chromatographie sur silice avec un mélange 50/50 d'éther et d'hexane donne la cétone **85*** ($[\alpha]_D^{25} = -11,6^\circ$, $c = 1,2$; CH_3OH), avec un rendement de 72% à partir de l'iodoacétone **84**. La détermination de la pureté énantiomérique de la cétone **85*** a été effectuée en présence du réactif de déplacement chimique chiral $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ dans le deutérobenzène. La mesure est effectuée sur le groupe méthyle de l'acétyle : pour un rapport $\text{Eu}(\text{hfc})_3/\mathbf{85} = 0,2$, on observe un dédoublement du signal singulet dû aux protons du méthyle ($\Delta\delta = 5 \text{ Hz}$) du produit racémique alors que pour le composé homochiral **85*** correspondant aucun dédoublement du signal des protons du méthyle n'a été observé ; la pureté énantiomérique est donc : $ee > 95\%$.

La dernière étape de cette synthèse consiste à effectuer une déprotection du diol-1,3 en milieu acide qui est suivie d'une cyclisation spontanée pour donner le (-)-(1R,3R,5S)-1,3-diméthyl-2,9-dioxabicyclo [3.3.1] nonane **86***. Cette désacétalisation a été effectuée selon une méthode mise au point au laboratoire (99), par utilisation de la silice humide. Dans certains cas, l'acidité de la silice seule suffit alors que dans d'autres il est nécessaire d'ajouter une solution aqueuse d'acide oxalique. Dans notre cas, la déprotection est effectuée en présence d'acide oxalique et donne avec un bon rendement le (-)-(1R,3R,5S)-1,3-diméthyl-2,9-dioxabicyclo [3.3.1] nonane **86*** ($[\alpha]_D^{25} = -35,7^\circ$; $c = 1$: pentane). Dans la littérature la valeur des pouvoirs rotatoires varie de $-35,2^\circ$ à $-46,2^\circ$. Ces valeurs dispersées doivent être dues à la très grande tension de vapeur de cet éther cyclique qui rend difficile sa purification.

Cette synthèse stéréo et énantiosélective du (-)-(1R,3R,5S)-1,3-diméthyl-2,9-dioxabicyclo [3.3.1] nonane comporte donc 7 étapes à partir du lactol **18a*** (soit 11 étapes à partir du furanne). Elle se compare favorablement avec la plupart des synthèses décrites jusqu'à maintenant.

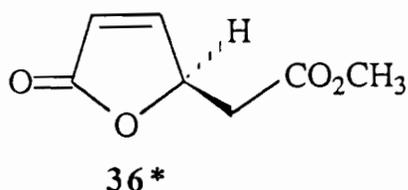
CONCLUSION GENERALE

Ces réactions tandem Wittig-Horner/Michaël intramoléculaires, une fois optimisées, se sont révélées hautement stéréosélectives puisqu'elles conduisent très majoritairement aux composés thermodynamiquement les plus stables **21**, les proportions des deux diastéréoisomères variant de 9 pour 1 ($X = \text{COCH}_3$) à plus de 50 pour 1 ($X = \text{CN}$).

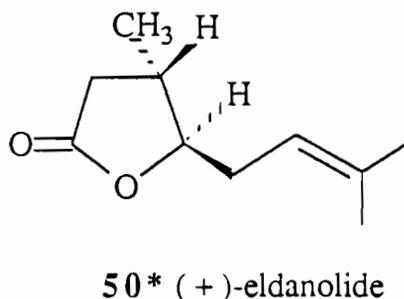
La configuration relative exo de la chaîne CH_2X dans le produit majoritaire a été déterminée par effet Overhauser nucléaire (NOE) dans le cas des deux isomères **21d** et **22d**. Des calculs de modélisation moléculaire effectués à l'aide du programme MMX développé par K. STELIOU montrent, en accord avec les résultats expérimentaux, que l'isomère le plus stable est bien celui qui possède la chaîne CH_2X en position exo. D'autre part, que le groupe CH_2X soit en position exo ou endo, les conformations les plus stables des deux stéréoisomères sont celles où ce groupe est pseudo équatorial. Cette étude nous a permis de dégager une règle permettant par une simple détermination des constantes de couplage $J_{\text{H}_2\text{H}_{3a}}$ par RMN du proton d'attribuer la configuration relative de chaque stéréoisomère.

L'accès aux dihydrofurannes par une réaction de rétro Diels-Alder est décrit dans le deuxième chapitre de cette partie où sont également exposées des applications de cette méthodologie à la synthèse de lactones à 5 chaînons. A partir du lactol **18a*** énantiomériquement pur, obtenu par voie enzymatique, nous avons développé la synthèse de deux substances naturelles :

- Le (R)-4-méthoxycarbonylméthyl-2-buténolide **36*** antipode d'une substance cytotoxique extraite d'une éponge marine. Cette synthèse a permis de rectifier la configuration absolue du composé naturel, déterminée auparavant par une méthode empirique.

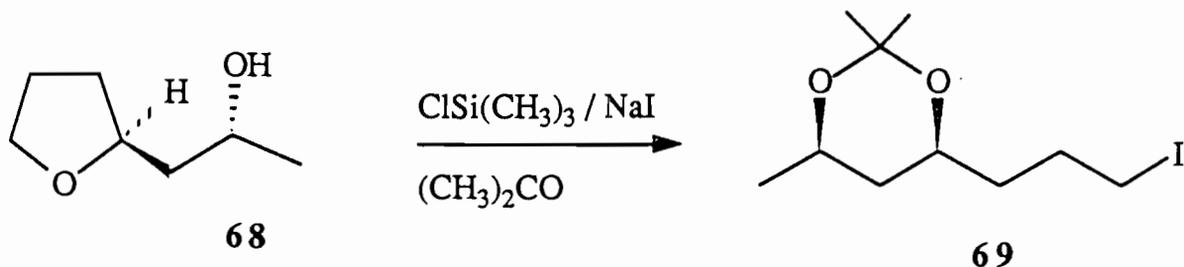
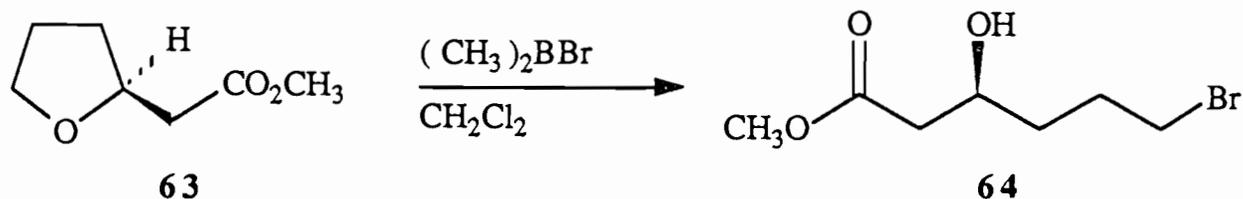


- L'eldanolide **50***, phéromone sexuelle d' "Eldana Saccharina".



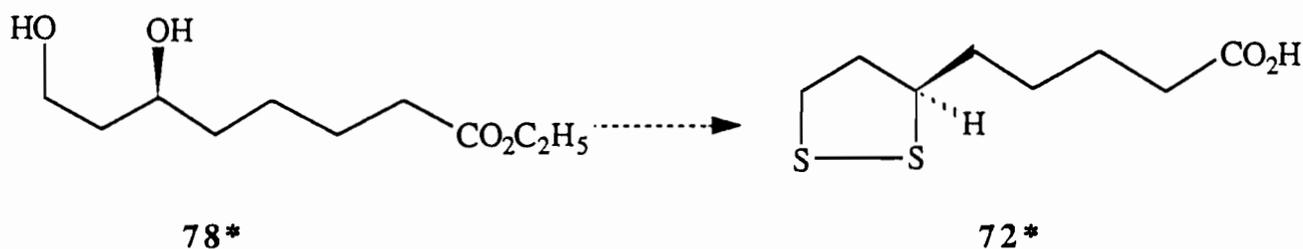
Dans le deuxième partie, est montré qu'une ouverture régiosélective des tétrahydrofurannes, obtenus dans la première partie, permet d'accéder à des diols linéaires avec une très bonne sélectivité.

Dans le premier chapitre, sont rapportés les résultats de l'ouverture de dihydrofurannes et tétrahydrofurannes par le diméthylbromoborane $((\text{CH}_3)_2\text{BBr})$ ou le système triméthylchlorosilane/iodure de sodium $(\text{ClSiMe}_3/\text{NaI})$. L'ouverture des tétrahydrofurannes est synthétiquement plus intéressante que l'ouverture des dihydrofurannes puisque dans ce dernier cas nous avons observé la formation de diènes provenant d'une déshydratation de l'alcool éthylnique obtenu dans la première étape. L'ouverture du dihydrofuranne **63** par $(\text{CH}_3)_2\text{BBr}$ et celui du dihydrofuranne **68** par $\text{ClSiMe}_3/\text{NaI}$ seront utilisés dans le second chapitre pour synthétiser des diols-1,3 acycliques primaires secondaires et bisecondaires.

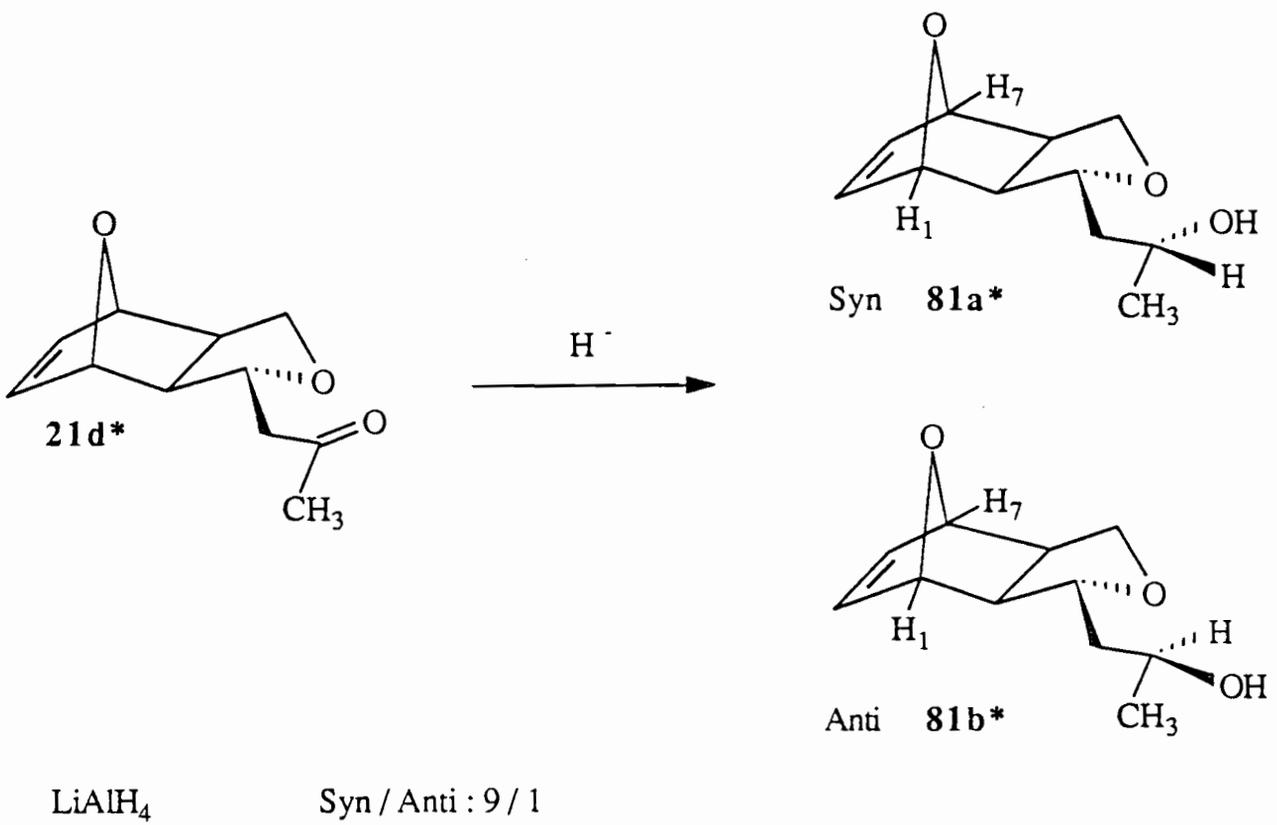


Cette stratégie est illustrée dans ce second chapitre par la synthèse de deux substances naturelles :

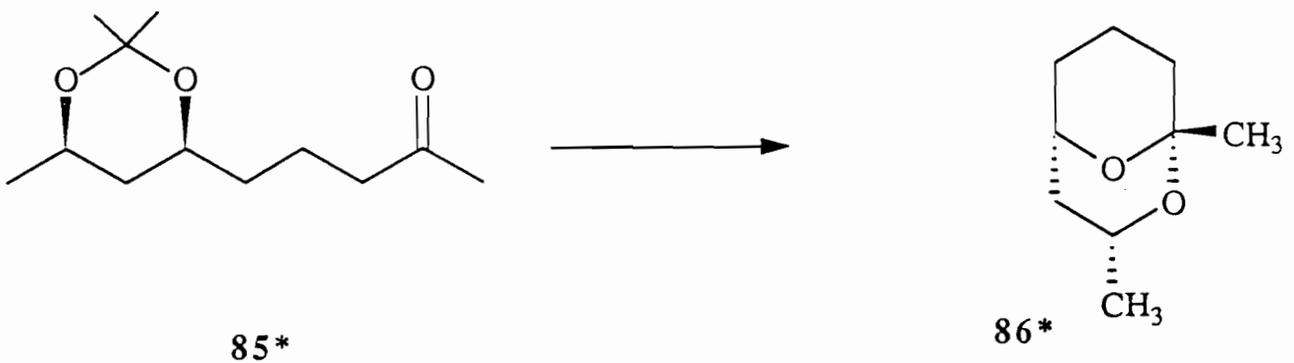
- Le diol primaire secondaire **78***, précurseur de l'acide α -(+)-R-lipoïque **72***. Au cours de cette synthèse une nouvelle méthode de décarbalkoxylation d'un ester malonique monosubstitué, via une hydrolyse enzymatique, a été mise au point.



-Le (-)-(1R,3R,5S)-1,3-diméthyl-2,9-dioxabicyclo [3.3.1] nonane **86***, phéromone sexuelle du scarabée "Trypodendron Lineatum" Oliver. Lors de cette synthèse, une étude de la réduction de la cétone β -alkoxylée **21d*** a été effectuée dans des conditions variées. La meilleure sélectivité est observée lors de la réduction par LiAlH_4 dans le THF. Des résultats en contradiction avec ceux rapportés dans la littérature ont été observés. L'utilisation de sels inorganiques favorisant la chélation diminue la syn sélectivité de la réduction par LiAlH_4 . Ces résultats pourraient être dus à une chélation concurrente du cation métallique sur l'oxygène du pont du groupement protecteur.



A partir de l'alcool tricyclique **81a***, une synthèse efficace du (-)-(1R,3R,5S)-1,3-diméthyl-2,9-dioxabicyclo [3.3.1] nonane a été effectuée en passant par l'intermédiaire du diol secondaire secondaire syn **85*** :



GENERALITES

Matériel

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 682. Les positions des bandes d'absorption caractéristiques sont données en cm^{-1} et les lettres FF, F, m, f placées après celles-ci signifient que les intensités sont respectivement très fortes, fortes, moyennes, faibles.

Les spectres de RMN ^1H ont été effectués sur des spectromètres Perkin-Elmer R-32A (90 MHz), Bruker AC200 (200 MHz) et Bruker AM250 (250 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont indiqués en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne. Les lettres s, se, d, t, q et m signifient respectivement singulet, singulet élargi, doublet, triplet, quadruplet et multiplet.

En cas de nécessité, les constantes de couplage ont été déterminées en réalisant des irradiations sélectives.

Les spectres de RMN ^{13}C ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AC200 (50,29 MHz). Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm et le solvant est utilisé comme référence interne. Le même symbolisme qu'en RMN ^1H est utilisé.

Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre GC/MS R 10-10. Le produit est introduit soit par chromatographie en phase gazeuse (colonne capillaire CPSIL 5 de 25 m) (ionisation par impact électronique 70eV) soit par désorption (ionisation chimique NH_3). Les intensités relatives sont indiquées entre parenthèses, le chiffre 100 étant attribué au pic de base. Généralement seuls les ions fragments m/e d'intensité supérieure à 10% au pic de base sont rapportés.

Les points de fusion Pf ont été déterminés sur un appareil Mettler FP-5.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 241.

Les microanalyses ont été effectuées au Service de Microanalyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de silice Merck 60F254. Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur gel de silice SDS (230 - 200 Mesh) et sur gel de silice SDS (70-230 Mesh) dans le cas des chromatographies flash.

Les pièces de verrerie sont toutes séchées à l'étuve (110°C) au moins une nuit avant utilisation.

Solvants et réactifs

Les solvants et réactifs sont rendus anhydres par distillation sous argon et :

- sur LiAlH_4 dans le cas de l'éther éthylique
- sur CaH_2 dans le cas de la triéthylamine et de la diisopropylamine
- sur sodium-benzophénone pour le tétrahydrofuranne (THF)
- sur P_4O_{10} dans le cas du pentane ou de l'hexane.

Le chlorure de méthylène est filtré sur alumine.

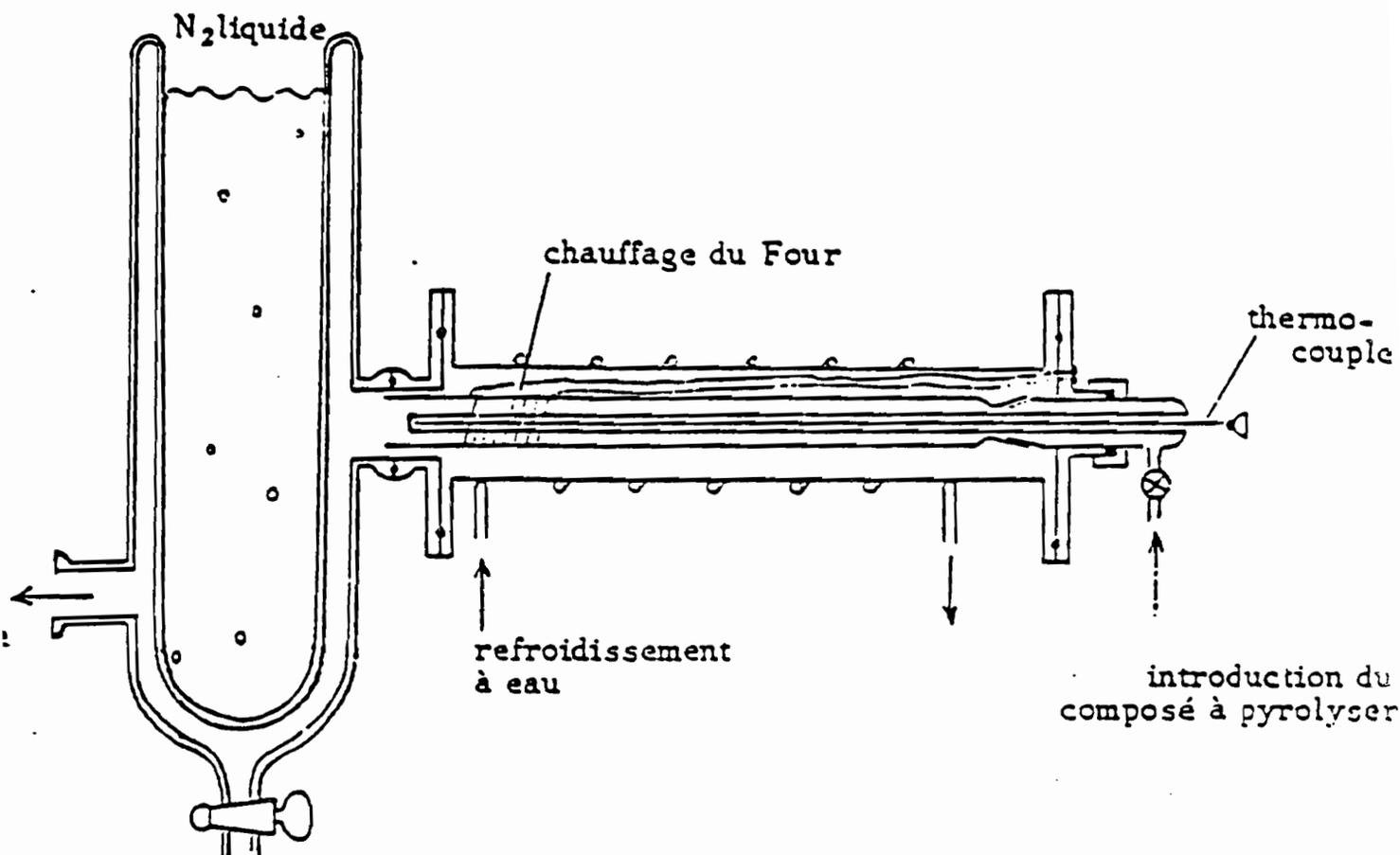
Le chlorotriméthylsilane est purifié par distillation sous argon en présence de quinoléine.

Thermolyse éclair

Description de l'appareil

L'appareil de thermolyse éclair a été réalisé suivant la description publiée par DE MAYO et collaborateurs (49).

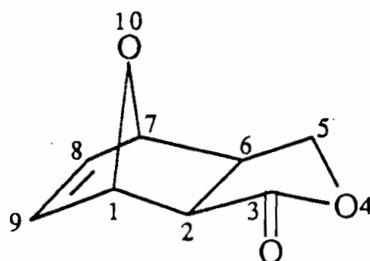
Il est constitué d'un four de faible volume chauffé à haute température et d'un Dewar refroidi à -196°C servant à piéger les produits dès leur sortie du four. Un thermocouple situé au coeur du four permet de connaître la température de thermolyse avec précision. Le temps de contact dans la zone chauffée est de l'ordre de 10 à 50 millisecondes.



**PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE I
DE LA 1ère PARTIE**

Exo-4,10-dioxatricyclo [5.2.1.0^{2,6}] déc-8-ène-3-one 17

Composé préparé selon (100).



17

Dans un ballon tricol de 1 litre, équipé d'un réfrigérant ascendant et d'un thermomètre, on place 49,8 g (0,3 mole) de l'adduit de Diels-Alder entre le furanne et l'anhydride maléique dans 600 ml d'éthanol absolu. Le ballon est refroidi à l'aide d'un bain glace-sel. Puis on ajoute par petites quantités 15,2 g (0,4 mole) de borohydrure de sodium en maintenant une agitation vigoureuse (de façon que la température du mélange n'excède pas -5°C). Quand l'addition est terminée, on maintient l'agitation une nuit en laissant le mélange revenir à température ambiante en permettant à la glace de fondre (le thermomètre est remplacé par une ampoule à brome de 250 ml). La solution est alors de nouveau refroidie à 0°C et on ajoute 200 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 10%. Le mélange éthanol-eau est ensuite évaporé, sous pression réduite, jusqu'à apparition d'un solide blanc. Le solide est dissout dans 500 ml d'eau et cette phase aqueuse est extraite trois fois par 350 ml de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont regroupées et lavées successivement par 200 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et par 200 ml d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous vide. On obtient ainsi 37,5 g de lactone. Après recristallisation dans le toluène, on isole 35,2 g de solide blanc. Rdt : 77%. Pf : $95,2^{\circ}\text{C}$ (Littérature (100) : 98°C).

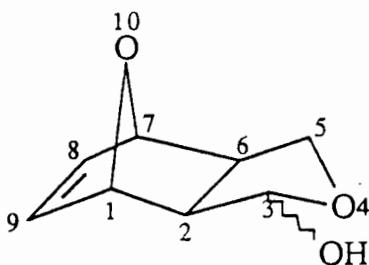
IR (solution, CDCl_3) (cm^{-1}) : 3090 (f) ; 1775 (FF) ; 1030 (F).

RMN ^1H (CDCl_3 ; 250 MHz) δ (ppm) : 2,68 - 2,85 (2H, m, H-2, H-6) ; 4,20 (1H, dd, $J = 3,4$ Hz, $J' = 9,8$ Hz, H-5) ; 4,50 (1H, dd, $J = 8,3$ Hz, $J' = 9,8$ Hz, H-5) ; 4,97 (1H, s, H-7) ; 5,27 (1H, s, H-1) ; 6,45 (2H, m, $-\text{CH}=\text{CH}-$).

Spectre de masse (Désorption Ionisation chimique, NH_3) : M^+ 152 (m/e, int. rel.) : 170 ($\text{M}^+ + 18$; 24) ; 102 (100).

Exo-4,10-dioxatricyclo [5.2.1.0^{2,6}] déc-8-ène-3-ol 18

Composé préparé selon (101).



18

Dans un ballon tricol de 1 litre, contenant 6 g (40 mmoles) de lactone **17** et équipé d'un thermomètre basse température, d'une ampoule à brome, d'un bouchon à jupe rabattable et maintenu sous légère pression d'argon, on introduit 400 ml de toluène. On maintient une agitation vigoureuse jusqu'à dissolution complète de la lactone. Puis, on refoidit le ballon à l'aide d'un bain acétone-carboglacé à -78°C et 60 ml d'une solution 1M (60 mmoles) de DIBAL-H dans le toluène sont ajoutés au goutte à goutte sur une période de 1 heure. L'agitation est ensuite maintenue 3 heures et demie à cette température. Puis on additionne 30 ml d'une solution d'isopropanol 2N dans le toluène (60 mmoles). L'agitation est maintenue 1/2 heure à basse température puis on laisse la solution revenir à température ambiante en supprimant le bain froid. On additionne ensuite 6 ml d'eau goutte à goutte et on agite 1/2 heure à température ambiante ; 50 ml de tétrahydrofurane puis après 1/2 heure d'agitation à température ambiante on ajoute 30 g de sulfate de magnésium et après 1/2 heure d'agitation, on ajoute 9 g de silice. La solution est encore maintenue sous agitation 1/2 heure puis filtrée sur verre fritté. Le précipité est lavé deux fois par 100 ml de tétrahydrofurane et une fois avec 100 ml de chlorure de méthylène. Le filtrat est séché sur sulfate de magnésium et le solvant est extrait sous vide. On obtient ainsi 4,8 g (31,2 mmoles) d'un solide blanc. Rdt : 78%.

IR (solution, CDCl_3) (cm^{-1}) : 3700 (f) ; 3610 (m) ; 3430 (F) ; 3090 (f) ; 1650 (m) ; 1100 (F) ; 1040 (F).

RMN ^1H (CDCl_3 ; 250 MHz) δ (ppm) :

Isomère majoritaire : 2,40 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-2) ; 2,50 (1H, m, H-6) ; 3,70 (1H, massif, -OH) ; 3,90 (1H, dd, $J = 2,0$ Hz, $J' = 9,3$ Hz, H-5) ; 4,20 (1H, dd, $J = 7,3$ Hz, $J' = 9,3$ Hz, H-5) ; 4,80 (1H, s, H-7) ; 4,95 (1H, s, H-1) ; 5,40 (1H, s, H-3) ; 6,40 (2H, se, -CH=CH-).

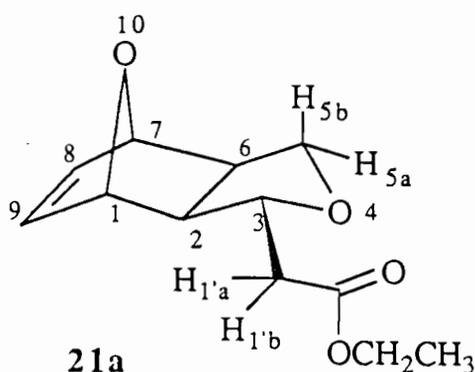
Isomère minoritaire : 2,67 (2H, m, H-2, H-6) ; 3,50 - 3,60 (1H, m, H-5) ; 3,70 (1H, massif, -OH) ; 4,02 - 4,11 (1H, m, H-5) ; 4,70 (1H, d, H-7) ; 5,00 (1H, d, H-1) ; 5,38 (1H, d, H-3) ; 6,45 (2H, m, -CH=CH-).

Spectre de masse (Désorption Ionisation chimique, NH_3) : M^+ 154 (m/e, int. rel.) : 172 ($M^+ + 18$; 57) ; 155 ($M^+ + 1$; 6) ; 154 (45) ; 137 (100)).

MODE OPERATOIRE GENERAL POUR LA REACTION TANDEM WITTIG-HORNER/MICHAEL INTRAMOLECULAIRE SUR LE LACTOL **18**

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant ascendant terminé par une garde à chlorure de calcium, on place 1 g (6,5 mmoles) de lactol **18** dans 60 ml de tétrahydrofurane. On ajoute ensuite le réactif de Wittig-Horner (9,75 mmoles) et 1,66 g (9,75 mmoles) de carbonate de césium. La solution est portée à reflux du tétrahydrofurane (bain d'huile à 80°C) pendant 24 h sauf pour la préparation du nitrile **21c** où la réaction dure 3 h. Puis on laisse la solution redescendre à température ambiante en enlevant le bain d'huile. On évapore le tétrahydrofurane sous pression réduite puis on reprend le mélange huile-solide jaunâtre avec 60 ml d'eau. On extrait trois fois par 60 ml de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont récupérées puis séchées sur du sulfate de magnésium. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le produit recueilli est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Exo-3-éthoxycarbonylméthyl-4,10-dioxatricyclo [5.2.1.0^{2,6}] déc-8-ène **21a**



Préparé selon le mode opératoire général avec 2,18 g (9,75 mmoles) de diéthylphosphonoacétate d'éthyle, on recueille 0,89 g (3,97 mmoles) de **21a** soit un rendement chimique de 61% après flash chromatographie sur colonne de silice. (éluant : éther/hexane = 80/20). Liquide jaunâtre.

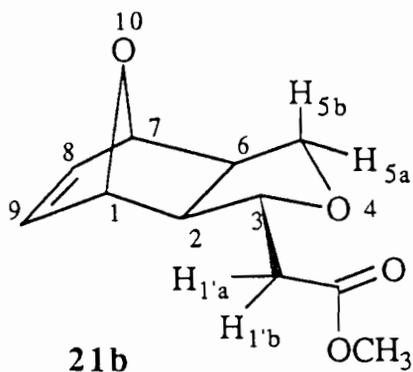
IR (film) (cm⁻¹) : 2980 (FF) ; 2870 (FF) ; 1735 (FF) ; 1050 (FF).

RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz) δ (ppm) : 1,28 (3H, t, J = 7 Hz, -CH₃) ; 2,20 (1H, dd, J_{H₂H₃} = 6,5 Hz, J_{H₂H₆} = 8 Hz, H-2) ; 2,50 (1H, dd, J_{H₁'aH₁'b} = 15 Hz, J_{H₁'aH₃} = 6,5 Hz, H-1'a ou H-1'b) ; 2,59 (1H, m, H-6) ; 2,70 (1H, dd, J_{H₁'aH₁'b} = 15 Hz, J_{H₁'bH₃} = 6,5 Hz, H-1'a ou H-1'b) ; 3,50 (1H, dd, J_{H₅aH₅b} = 9 Hz, J_{H₅aH₆} = 7 Hz, H-5a) ; 3,99 (1H, dt, J_{H₃H₂} = 6,5 Hz, J_{H₃H₁'} = 6,5 Hz, H-3) ; 4,06 (1H, dd, J_{H₅aH₅b} = 9 Hz, J_{H₅bH₆} = 7,5 Hz, H-5b) ; 4,16 (2H, q, J = 7 Hz, CH₂-CH₃) ; 4,70 (1H, s, H-1) ; 4,85 (1H, s, H-7) ; 6,38 (2H, m, H-8, H-9).

Spectre de masse (Désorption Ionisation chimique, NH₃) : M⁺ 224 (m/e, int. rel.) : 242 (M⁺ +18 ; 66,5) ; 225 (M⁺ +1 ; 100).

Microanalyse : calculée pour C₁₂H₁₆O₄ : C = 64,27 ; H = 7,19
trouvée 64,05 ; 7,42

Exo-3-méthoxycarbonylméthyl-4,10-dioxatricyclo [5.2.1.0^{2,6}] déc-8-ène **21b**



Préparé selon le mode opératoire général avec 1,77 g (9,75 mmoles) de diméthylphosphonoacétate de méthyle, on recueille 1,04 g (4,94 mmoles) de **21b** soit un rendement chimique de 76%. Solide blanc.

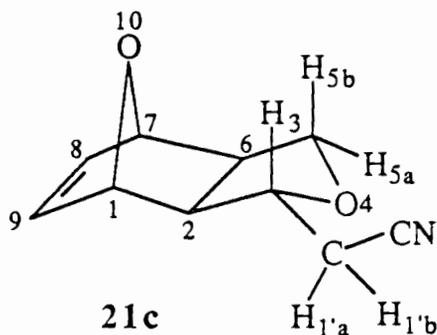
Pf = 61,7°C.

IR (solution, CCl₄) (cm⁻¹) : 2960 et 2880 (F) ; 1740 (FF) ; 1050 (FF) ; 700 (F).

RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz) δ (ppm) : 2,15 (1H, dd, J_{H₂H₃} = 6,5 Hz, J_{H₂H₆} = 8 Hz, H-2) ; 2,52 (1H, dd, J_{H₁'aH₁'b} = 15 Hz, J_{H₁'aH₃} = 7 Hz, H-1'a) ; 2,55 (1H, m, H-6) ; 2,67 (1H, dd, J_{H₁'aH₁'b} = 15 Hz, J_{H₁'bH₃} = 6,5 Hz, H-1'b) ; 3,45 (1H, dd, J_{H₅aH₅b} = 9 Hz, J_{H₅aH₆} = 7 Hz, H-5a) ; 3,68 (3H, s, CH₃) ; 3,94 (1H, dd, J_{H₅aH₅b} = 9 Hz, J_{H₅bH₆} = 8,5 Hz, H-5b) ; 4,01 (1H, dt, J_{H₃H₁'} = 7 Hz, J_{H₃H₂} = 6,5 Hz, H-3) ; 4,16 (1H, s, H-7) ; 4,85 (1H, s, H-1) ; 6,35 (2H, m, H-8, H-9).

Spectre de masse (Désorption Ionisation chimique, NH₃) : M⁺ 210 (m/e int. rel.) : 228 (M⁺ +18 ; 100) ; 211 (M⁺ +1 ; 55).

Microanalyse : calculée pour C₁₁H₁₄O₄ : C = 62,85 ; H = 6,71
trouvée 62,84 ; 6,52

Exo-5-cyanométhyl-4,10-dioxatricyclo [5.2.1.0^{2,6}] déc-8-ène **21c**

Préparé selon le mode opératoire général avec 1,73 g (9,75 mmoles) de cyanométhylphosphonate de diéthyle. Après trois heures de réaction, on récupère 1,12 g (6,31 mmoles) de **21c** après chromatographie sur colonne de silice. Rendement 97%.

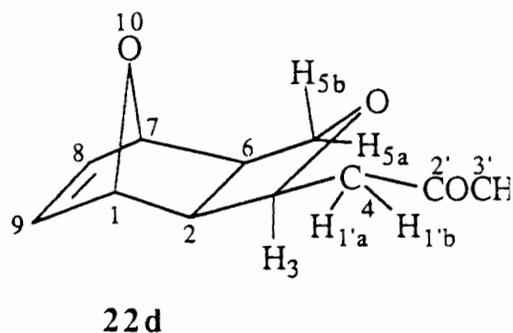
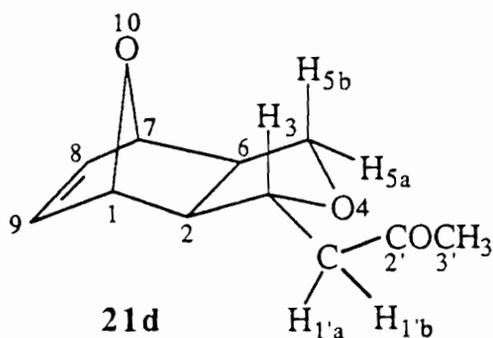
Liquide incolore.

IR (solution, CCl₄) (cm⁻¹) : 2980 (F) ; 2880 (F) ; 2260 (f).

RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz) δ (ppm) : 2,34 (1H, dd, J_{H2H3} = 6 Hz, J_{H2H6} = 8 Hz, H-2) ; 2,66 (3H, m, H-1'a, H-1'b, H-6) ; 3,52 (1H, dd, J_{H5aH5b} = 9 Hz, J_{H5aH6} = 7,5 Hz, H-5a) ; 3,88 (1H, dt, J_{H3H1'a} = 6,5 Hz, J_{H3H2} = 6 Hz, H-3) ; 4,17 (1H, dd, J_{H5aH5b} = 9 Hz, J_{H5bH6} = 8,5 Hz, H-5b) ; 4,73 (1H, s, H-7) ; 4,83 (1H, s, H-1) ; 6,42 (2H, m, H-8, H-9).

Spectre de masse (Désorption Ionisation chimique, NH₃) : M⁺ 177 (m/e, int. rel.) : 195 (M⁺ +18 ; 100) ; 178 (M⁺ +1 ; 0,4).

Microanalyse : calculée pour C₁₀H₁₁O₂N : C = 67,78 ; H = 6,26 ; N = 7,90
trouvée 68,00 ; 6,20 ; 7,64

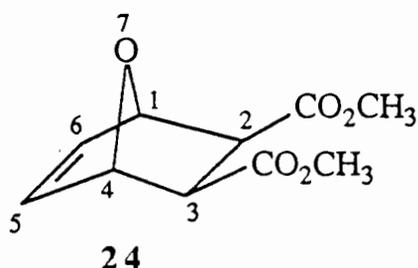
3-(2'-oxo-1'-propyl)-4,10-dioxatricyclo [5.2.1.0^{2,6}] déc-8-ène exo **21d** et endo **22d**

Préparé selon le mode opératoire général à partir de 1,6 g (9,75 mmoles) de (2-oxopropyl) phosphonate de diméthyle, on recueille après flash chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane : 80/20) 920 mg de **21d** et 100 mg de **22d**. Rendement 81%.

**PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE II
DE LA 1ère PARTIE**

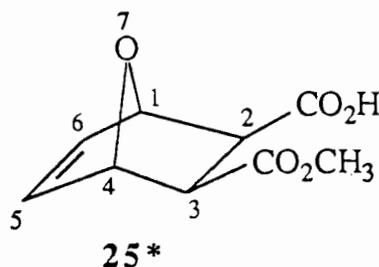
Exo-2,3-bis méthoxycarbonyl-7-oxabicyclo [2.2.1] hept-5-ène 24

Composé préparé selon (101).



Dans un ballon monocol de 1 litre muni d'un réfrigérant ascendant terminé par une garde à chlorure de calcium, on place 500 ml de méthanol. On ajoute par petites portions 5 g (217 mmoles) de sodium. Puis, on additionne en une seule fois 33,2 g (200 mmoles) de l'adduit de l'anhydride maléique et du furanne. Le ballon est chauffé à 60°C pendant 1 heure par un bain d'huile. On laisse ensuite le mélange réactionnel revenir à température ambiante. Le réfrigérant est alors remplacé par une ampoule à brome et 53,3 g (40 ml, 300 mmoles) de sulfate de diméthyle sont additionnés sur une période de 30 minutes. Le réfrigérant est remis en place et la solution est chauffée 3 heures à 60°C. Lorsque la solution est revenue à température ambiante, le méthanol est évaporé sous pression réduite. Le précipité formé est lavé deux fois avec 150 ml d'éther puis récupéré et dissout dans 150 ml d'eau. On extrait trois fois la phase aqueuse par 150 ml de chlorure de méthylène, les phases organiques sont regroupées et séchées sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé sous vide pour donner 34,5 g (162 mmoles) d'un solide blanc. Rdt : 81%.

Pf : 117°C.

IR (solution, CDCl₃) (cm⁻¹) : 3090 (ff) ; 3010 (m) ; 1750 (FF) ; 1645 (f) ; 1045 (F) ; 1015 (F).RMN ¹H (CDCl₃ ; 90 MHz) δ (ppm) : 2,80 (2H, s, H-3, H-2) ; 3,60 (6H, s, CH₃) ; 5,21 (2H, s, H-1, H-4) ; 6,38 (2H, s, H-5, H-6).Spectre de masse (Désorption Ionisation chimique, NH₃) : M⁺ 212 (m/e, int. rel.) : 230 (M⁺ +18 ; 100) ; 213 (M⁺ +1 ; 9,3) ; 212 (0,3) ; 162 (44,3).**(-)-(1R,2S,3R,4S)-3-méthoxycarbonyl-2-carboxy-7-oxabicyclo [2.2.1] hept-5-ène 25***

Dans un erlenmeyer de 500 ml, on place 10,70 g (0,050 mole) de diester **24** et on ajoute 200 ml d'une solution de phosphate de potassium (2,72 g de phosphate de potassium dissout dans 200 ml d'eau distillée) dont le pH a été ajusté à 7 par addition de soude 1M. On additionne 400 µl (1000 unités) d'estérase de foie de porc (PLE). La température de la solution est maintenue à 30 - 32°C pendant tout le temps de la réaction. Le pH du mélange réactionnel est maintenu à 7 par addition d'une solution de soude 1M, à l'aide d'un appareil pH-stat. L'avancement de la réaction est suivi par la mesure de la quantité de soude additionnée. Au bout de 32 heures, le pH ne varie plus.

Le pH de la solution est alors ajusté à 8 et la solution est coulée dans une ampoule à décanter de 500 ml. Cette phase aqueuse est extraite deux fois par 200 ml d'acétate d'éthyle. Puis la solution aqueuse est acidifiée jusqu'à pH = 2 par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 6N. Cette phase est ensuite extraite, vigoureusement, 6 fois par 200 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite.

On obtient 9,1 g d'un solide blanc ; Rdt = 91% ; $[\alpha]_D^{20} = -6,8^\circ$ (CH₃OH, c = 2), ee = 62%.

Après deux recristallisations (cyclohexane, acétate d'éthyle 1/3), on obtient 4,5 g de l'hémiester (-)-**25** optiquement pur ; Rdt = 45% ; $[\alpha]_D^{20} = -10,9^\circ$ (CH₃OH, c = 1).

Pf : 111°C.

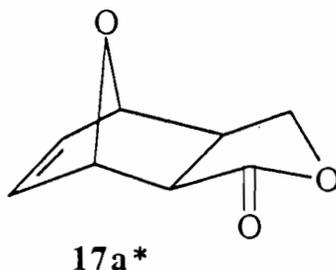
IR (solution, CDCl₃) (cm⁻¹) : 3160 (f) ; 3000 (FF) ; 1750 (FF) ; 1720 (FF) ; 1645 (f) ; 1100 (F) ; 1050 (F).

RMN ¹H (CDCl₃ ; 90 MHz) δ (ppm) : 2,83 (2H, s, H-3, H-2) ; 3,69 (3H, s, CO₂CH₃) ; 5,28 (2H, s, H-4) ; 5,31 (1H, s, H-1) ; 6,45 (2H, s, H-5, H-6) ; 10,20 (1H, se, COOH).

Spectre de masse (Désorption Ionisation chimique, NH₃) : M⁺ 198 (m/e, int. rel.) : 216 (M⁺ +18 ; 93) ; 199 (M⁺ +1 ; 2) ; 148 (100).

Microanalyse: calculée pour C₉H₁₀O₅ : C =54,55 ; H = 5,09
trouvée 54,29 ; 5,02

(+)-(1S,2R,6R,7R)-4,10-dioxatricyclo [5.2.1.0^{2,6}] déc-8-ène-3-one **17a***



Dans un ballon bicol de 250 ml équipé d'une ampoule à brome et d'un thermomètre basse température, on place, sous atmosphère d'argon, 6 g (30,3 mmoles) d'hémiester **25*** en solution dans 130 ml de tétrahydrofurane sec. On additionne à cette solution 4,20 ml (3,05 g, 30,3 mmoles) de triéthylamine. La solution est refroidie à -15°C et on additionne goutte à goutte 2,88 ml (3,27 g, 30,3 mmoles) de chloroformate d'éthyle. On laisse la solution revenir à température ambiante et on agite pendant 1 heure. La solution est ensuite filtrée sur büchner et le précipité est lavé trois fois par du tétrahydrofurane sec. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu est dissout dans 150 ml de méthanol. La solution est refroidie par un bain glace-sel et 3,03 g (80 mmoles) de NaBH₄ sont ajoutés par petites portions de façon que la température n'excède jamais -5°C. On laisse ensuite le mélange réactionnel revenir à température ambiante et on maintient l'agitation pendant 2 h. Puis on acidifie avec une solution de HCl 6N jusqu'à pH = 2. Le mélange méthanol eau est évaporé sous pression réduite jusqu'à apparition d'un solide blanc. Celui-ci est alors dissout dans 150 ml d'eau et cette phase aqueuse est extraite quatre fois par 150 ml de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient ainsi 4,36 g (Rdt = 95%) d'un solide blanc après flash chromatographie.

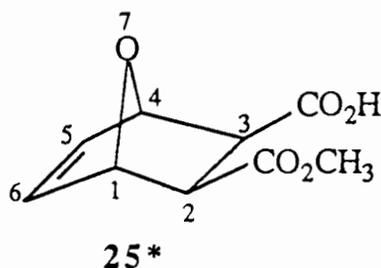
Pf : 117°C.

$[\alpha]_D^{20} = +155^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Les caractéristiques spectrales sont identiques à celles de la lactone racémique **17** déjà décrite.

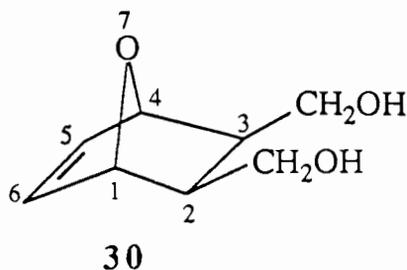
Microanalyse calculée pour $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$; C = 63,15 ; H = 5,3
63,00 5,30

HYDROLYSE DU DIESTER **24** PAR L'ESTERASE DU FOIE DE CHEVAL (HLE)



Dans un erlenmeyer de 10 ml, on place 424 mg (2 mmoles) du diester **24** et on ajoute 20 ml d'une solution de phosphate de potassium 0,1M (solution tampon). On additionne 400 mg de poudre acétonique de foie de cheval (HLE). La réaction évolue à température ambiante et le pH est maintenu à 7 par addition d'une solution de soude 2M. Au bout de 48 h, le pH ne varie plus. On stoppe alors la réaction. La solution est filtrée sur célite, on extrait le filtrat avec 10 ml d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ensuite acidifiée par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 6N jusqu'à pH 2. On extrait 5 fois avec 10 ml d'acétate d'éthyle en filtrant toujours sur célite, puis on sèche sur MgSO_4 et élimine le solvant sous pression réduite. On recueille 210 mg d'hémiester **25*** ($[\alpha]_D^{20} = -9,5^\circ$; $c = 1$, MeOH), ee = 90%. La recrystallisation (cyclohexane/acétate d'éthyle : 2 ml/1,5 ml) donne 160 mg (Rdt = 40%) d'hémiester optiquement pur ($[\alpha]_D^{20} = -10,8^\circ$, ($c = 1$, MeOH)). Les caractéristiques spectrales sont les mêmes que celles décrites plus haut.

2,3-dihydroxyméthyl-7-oxabicyclo [2.2.1] hept-5-ène **30**



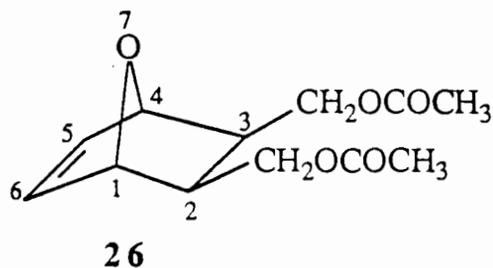
Dans un ballon bicol de 1 litre muni d'un réfrigérant ascendant terminé par une garde à chlorure de calcium, on place 13,9 g (0,365 mole) d'hydrure de lithium aluminium dans 750 ml de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute par petites portions 49,8 g (0,300mole) d'adduit de Diels-Alder entre le furanne et l'anhydride maléique. Après addition complète on porte le mélange à reflux durant 60 heures. On laisse ensuite revenir à température ambiante. La solution est alors hydrolysée par addition de glace. On laisse ensuite sous agitation pendant 1 heure puis on filtre sur fritté recouvert d'un lit de célite, le précipité est ensuite rincé 3 fois par 150 ml de chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. On recueille 33 g (0,212 mole) de **30** soit un rendement de 71%.

Liquide incolore.

IR (film) (cm^{-1}) : 3350 (FF) ; 2940 (F) ; 1050 (FF).

RMN ^1H (CDCl_3 ; 90 MHz) δ (ppm) : 1,9 (2H, m, H-3, H-2) ; 3,8 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-OH}$) ; 4,3 (2H, m, OH) ; 4,7 (2H, s, H-1, H-4) ; 6,9 (2H, s, H-5, H-6).

Exo-2,3-bis (acetoxyméthyl)-7-oxabicyclo [2.2.1] hept-5-ène 26



Dans un ballon bicol de 1 litre équipé d'une ampoule à brome terminée par un bouchon à jupe rabattable, on place 15,6 g (100 mmoles) de diol **30** dans 300 ml de chlorure de méthylène anhydre. On ajoute 30 g (41 ml, 300 mmoles) de triéthylamine puis goutte à goutte 24 g (21 ml, 220 mmoles) de chlorure d'acétyle. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince: au bout de 4 heures de réaction il n'y a plus de diol de départ. On ajoute alors 400 ml d'eau, décante puis extrait 3 fois par 300 ml de chlorure de méthylène puis on sèche sur sulfate de magnésium et évapore le solvant sous pression réduite. Le solide obtenu est ensuite recristallisé (éluant : hexane/acétate d'éthyle : 240 ml/160 ml) pour donner 14,3 g (Rdt = 60%) de diacétate **26**.

Solide blanc.

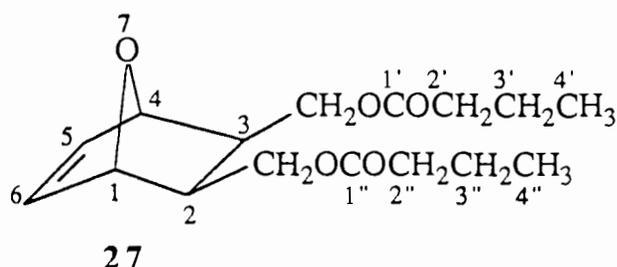
Pf : 109,1°C.

IR (solution, CCl_4) (cm^{-1}) : 3000 (f) ; 1750 (FF) ; 1040 (FF).

RMN ^1H (CDCl_3 ; 90 MHz) δ (ppm) : 2,08 (6H, s, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$) ; 1,8 - 2,1 (2H, m, H-2 et H-3) ; 3,9 - 4,3 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 4,8 (2H, s, H-1 et H-4) ; 6,4 (2H, s, H-5, H-6).

Spectre de masse (Désorption Ionisation chimique, NH_3) : M^+ 240 (m/e, int. rel.) : 258 (M^+ +18 ; 100) ; 241 (M^+ +1 ; 3).

Exo-2,3-bis (butyryloxyméthyl)-7-oxabicyclo [2.2.1] hept-5-ène 27



Même mode opératoire que pour le produit **26** à partir de 3,2 g (20,5 mmoles) de diol **30** et 6,11 g (51 mmoles) de chlorure de butanoyle. Nous recueillons après chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane : 80/20) 3,45 g (11,69 mmoles) de produit pur soit un rendement de 57%.

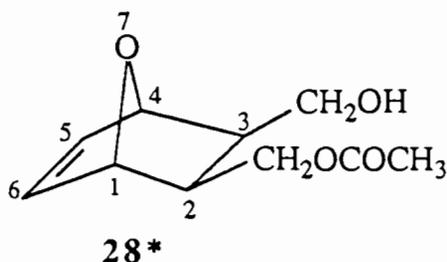
Liquide incolore.

IR (solution, CDCl_3) (cm^{-1}) : 2970 (F) ; 1040 (FF).

RMN ^1H (CDCl_3 ; 90 MHz) δ (ppm) : 1 (6H, t, $J_{\text{H}4'\text{H}5'} = 7$ Hz, CH_3) ; 1,6 (4H, m, H-4', H-4'') ; 1,8 (2H, m, H-2, H-3) ; 2,3 (4H, q, H-3', H-3'') ; 4,2 (4H, m, H-1', H-1'') ; 4,8 (2H, s, H-1, H-4) ; 6,4 (2H, s, H-5, H-6).

Spectre de masse (Désorption Ionisation chimique, NH_3) : M^+ 240 (m/e, int. rel.) : 258 ($\text{M}^+ + 18$; 100) ; 241 ($\text{M}^+ + 1$; 3,2).

(-)-(1R,2S,3R,4S)-3-acétoxyméthyl-2-hydroxyméthyl-7-oxabicyclo-[2.2.1] hept-5-ène **28***



Dans un erlenmeyer, on place 480 mg (2 mmoles) de diacétate **28** en suspension dans 20 ml d'une solution aqueuse 1M de phosphate de sodium monobasique, on ajuste le pH à 7,2 avec une solution de soude 1M puis on ajoute 50 mg de lipase (*Candida cylindracea*) à 20°C. Au bout de 7 heures, on ajoute 70 mg de lipase, puis après 20 heures, à nouveau, 80 mg de lipase afin d'accélérer la réaction. Après 48 heures la réaction n'évolue plus. On filtre la solution sur célite, lave la célite 3 fois avec 5 ml de chlorure de méthylène. On laisse décanter puis élimine les émulsions en filtrant à nouveau sur célite et extrait par deux fois 15 ml de chlorure de méthylène en filtrant à chaque fois sur célite. On sèche ensuite sur sulfate de magnésium puis élimine le solvant sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice (éther), on recueille 277,2 mg (1,4 mmoles) de monoacétate **28*** soit un rendement de 70%.

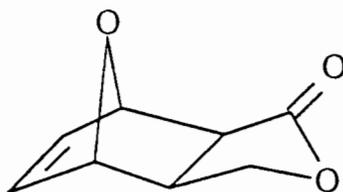
Liquide incolore.

$[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$.

IR (solution, CCl_4) (cm^{-1}) : 3450 (F) ; 2950 (F) ; 1740 (FF) ; 1030 (FF).

RMN ^1H (CDCl_3 ; 90 MHz) δ (ppm) : 1,20 (1H, m, H-3) ; 1,95 (1H, m, H-2) ; 2,10 (3H, s, CH_3) ; 2,75 (1H, se, $\text{CH}_2\text{-OH}$) ; 3,70 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-OH}$) ; 4,30 (2H, m, CH_2OCO) ; 4,8 (1H, s, H-4) ; 4,9 (1H, s, H-1) ; 6,4 (2H, s, H-5, H-6).

(-)-(1R,2S,6S,7S)-4,10-dioxatricyclo-[5.2.1.0^{2,6}] déc-8-ène-3-one **17b***



17b*

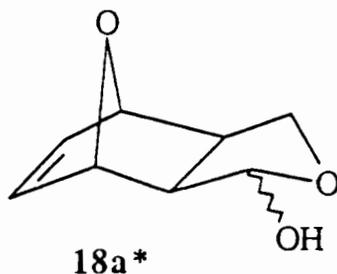
Dans un ballon bicol de 50 ml équipé d'une ampoule à brome, on place 206 mg (1,04 mmole) de monoacétate **28** dans 10 ml d'acétone. On refroidit à 0°C puis on ajoute le mélange oxydant (préparé par dissolution de 2 g (20 mmoles) de CrO_3 dans une solution d'eau (11,5 ml) et d'acide sulfurique (3,5 ml)) goutte à goutte à l'aide de l'ampoule à brome jusqu'à avoir une

coloration rougeâtre. On laisse revenir à température ambiante, on agite 30 mn puis on ajoute de l'isopropanol jusqu'à décoloration du mélange réactionnel. On évapore l'acétone sous pression réduite, reprend le mélange par 10 ml d'eau et 10 ml de chlorure de méthylène. On extrait la phase aqueuse 3 fois par 10 ml de chlorure de méthylène. On sèche les phases organiques puis évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu obtenu est alors agité pendant 2 heures dans une solution de méthanoate de sodium (5 ml méthanol/100 mg de sodium). On acidifie ensuite jusqu'à pH = 2 avec une solution d'acide chlorhydrique 20%. On élimine ensuite le solvant sous pression réduite puis reprend avec 5 ml d'eau et extrait 3 fois avec 10 ml de chlorure de méthylène. On sèche sur sulfate de sodium puis évapore le solvant sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice, nous recueillons 63,2 mg (0,42 mmole) de lactone **17b*** soit un rendement de 40%.

$$[\alpha]_D^{20} = -40^\circ.$$

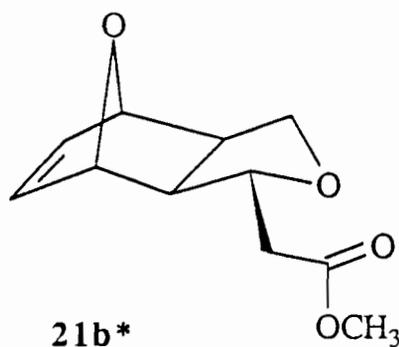
Les caractéristiques spectrales sont identiques à celles de la lactone racémique **17** décrite dans le premier chapitre. Le pouvoir rotatoire mesuré = -40° indique un excès énantiomérique de 25%.

4,10-dioxatricyclo[5.2.1.0^{2,6}] déc-8-ène-3-ol **18a***



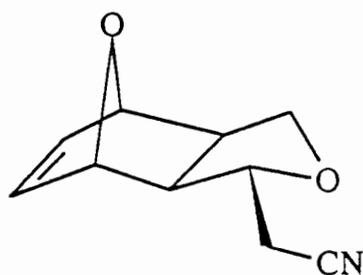
La réduction par le DIBAL-H de la lactone **17a***, selon le mode opératoire utilisé pour la lactone **17** conduit à un mélange de 88% de lactol (1S,2R,3S,6R,7R) et de 12% de lactol (1S,2R,3R,6R,7R) dont les caractéristiques spectrales sont identiques à celles du lactol racémique.

(1R,2S,3R,6S,7S)-3-méthoxycarbonylméthyl-4,10-dioxatricyclo [5.2.1.0^{2,6}] déc-8-ène **21a***



$$[\alpha]_D^{20} = -6^\circ (\text{CHCl}_3, c = 1).$$

(1R,2S,3R,6S,7S)-3-cyanométhyl-4,10-dioxatricyclo [5.2.1.0^{2,6}] déc-8-ène
21c*

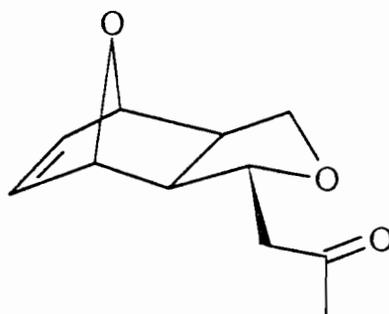


21c*

Solide blanc. Pf = 69°C.

$[\alpha]_D^{20} = +6,7^\circ$ (CHCl₃, c = 1).

(1R,2S,3R,6S,7S)-3-(2'-oxo-1'-propyl)-4,10-dioxatricyclo [5.2.1.0^{2,6}] déc-8-ène 21d*



21d*

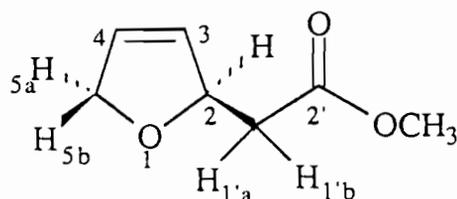
$[\alpha]_D^{20} = +2^\circ$ (MeOH, c = 1).

Les caractéristiques spectrales des composés 21b*, 21c* et 21d* sont identiques à celles des produits racémiques 21b, 21c et 21d respectivement.

MODE OPERATOIRE GENERAL POUR LES THERMOLYSES

Les composés à thermolyser sont vaporisés sous un vide de 10⁻² - 10⁻³ torr dans un four préalablement chauffé à 450 - 500°C. Le furanne et le produit insaturé formés sont piégés dès la sortie du four dans un Dewar refroidi à la température de l'azote liquide. Les produits sont ensuite récupérés en lavant les parois du Dewar avec de l'éther. L'éther et le furanne sont évaporés sous pression réduite et le produit est purifié par chromatographie sur silice.

(R)-2-méthoxycarbonylméthyl-2,5-dihydrofuranne 32*



32*

1 g (4,76 mmoles) de l'adduit tricyclique **21b*** est thermolysé à 500°C. On obtient, après chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane : 50/50), 631 mg (4,44 mmoles) du dihydrofuranne **32** soit un rendement de 93%.

Liquide incolore.

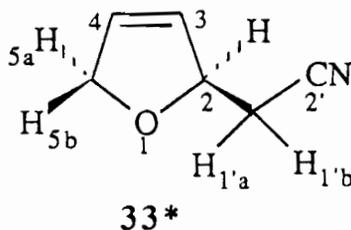
$[\alpha]_D^{20} = -76,4^\circ$ (CHCl₃, c = 1).

IR (film) (cm⁻¹) : 2930 (F) ; 2860 (F) ; 1750 (FF).

RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz) δ (ppm) : 2,51 (2H, m, H-1'a, H-1'b) ; 3,63 (3H, s, CO₂CH₃) ; 4,58 (2H, m, H-5a, H-5b) ; 5,14 (1H, m, H-2) ; 5,78 (1H, m, H-4) ; 5,88 (1H, m, H-3).

Spectre de masse (Impact électronique) : M⁺ 142 (m/e, int. rel.) : 142 (M⁺, 13) ; 110 (10) ; 81 (10) ; 74 (13) ; 69 (100) ; 59 (17).

(R)-2-Cyanométhyl-2,5-dihydrofuranne **33***



Thermolysés à 500°C, 170 mg (0,96 mmole) de l'adduit tricyclique **21c*** donnent après chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane : 80/20), 83,7 mg (0,77 mmoles) du dihydrofuranne **33** soit un rendement de 80%.
Liquide incolore.

$[\alpha]_D^{20} = -164^\circ$ (CHCl₃, c = 1).

IR (film) (cm⁻¹) : 2870 (F) ; 2260 (m) ; 1080 (FF).

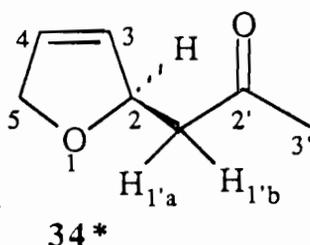
RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz) δ (ppm) : 2,57 (1H, dd, H-1'a) ; 2,69 (1H, dd, H-1'b) ; 4,74 (2H, m, H-5a, H-5b) ; 5,07 (1H, m, H-2) ; 5,84 (1H, m, H-4) ; 6,14 (1H, m, H-3).

Des expériences d'irradiations sélectives nous ont permis de mesurer les constantes de couplage suivantes :

$J_{H1'aH1'b} = 16,6$ Hz ; $J_{H1'aH2} = 5,1$ Hz ; $J_{H1'bH2} = 4,3$ Hz ; $J_{H2H3} = 2$ Hz ; $J_{H2H5a} = 3,6$ Hz ; $J_{H2H5b} = 5,7$ Hz ; $J_{H3H4} = 6,2$ Hz ; $J_{H3H5a} = J_{H3H5b} = 1,2$ Hz ; $J_{H4H5a} = J_{H4H5b} = 2,1$ Hz ; $J_{H5aH5b} = 13,2$ Hz.

Spectre de masse (Impact électronique) : M⁺ 109 (m/e, int. rel.) : 69 (100) ; 52 (15) ; 41 (40).

Microanalyse calculée pour C ₆ H ₇ ON :	C,	66,04 ;	H,	6,47 ;	N,	12,84
trouvée		66,07		6,58		12,73

(R)-2-(2'-oxo-1'-propyl)-2,5-dihydrofuranne 34*

Chauffés à 600°C, 660 mg (3,4 mmoles) de la cétone **21d*** donnent après chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane : 80/20), 381 mg (3,03 mmoles) de dihydrofuranne **34**, soit un rendement de 89%.

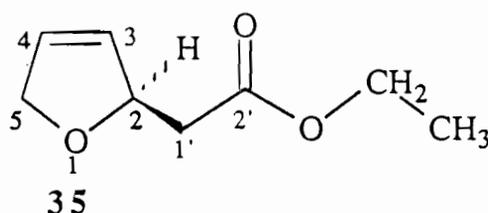
Liquide incolore.

$[\alpha]_D^{20} = -64^\circ$ (CH₃OH, c = 0,4).

IR (film) (cm⁻¹) : 2850 (F) ; 1715 (FF) ; 1075 (FF).

RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz) δ (ppm) : 2,19 (3H, s, COCH₃) ; 2,60 (1H, dd, J_{H1'aH1'b} = 16 Hz, J_{H1'aH2} = 5,3 Hz, H-1'a) ; 2,74 (1H, dd, J_{H1'aH1'b} = 16 Hz, J_{H1'bH2} = 7,1 Hz, H-1'b) ; 4,65 (2H, m, H-5) ; 5,20 (1H, m, H-2) ; 5,83 (1H, m, H-4) ; 5,92 (1H, m, H-3).

Spectre de masse (Impact électronique) : M⁺ 126 (m/e, int. rel.) : 126 (5) ; 98 (13) ; 69 (51) ; 68 (25) ; 43 (100).

2-éthoxycarbonylméthyl-2,5-dihydrofuranne 35

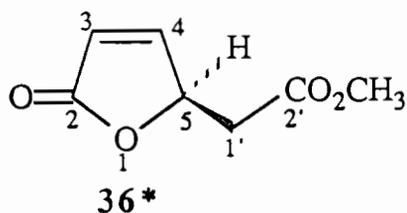
Dans les conditions de thermolyse éclair 1 g (4,5 mmoles) de l'adduit tricyclique **21a** conduit à 679 mg (4,32 mmoles) de dihydrofuranne **35**, soit un rendement de 96% après chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane : 80/20).

Liquide incolore.

IR (film) (cm⁻¹) : 2980 (F) ; 2860 (F) ; 1740 (FF) ; 1150 (FF).

RMN ¹H (CDCl₃ ; 90 MHz) δ (ppm) : 1,25 (3H, t, J = 6,5 Hz, CH₃CH₂) ; 2,53 (2H, m, H-1') ; 4,13 (2H, q, J = 6,5 Hz, CH₃-CH₂) ; 4,62 (2H, m, H-5) ; 5,15 (1H, m, H-2) ; 5,89 (2H, m, H-3, H-4).

Spectre de masse (Désorption Ionisation chimique, NH₃) : M⁺ 156 (m/e, int. rel.) : 174 (M⁺ +18) ; 157 (M⁺ +1, 100).

(R)-2-méthoxycarbonylméthyl-2,5-dihydrofuran-2-one 36*

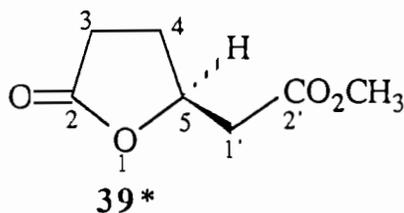
Dans un ballon bicol de 50 ml équipé d'un thermomètre basse température et d'une ampoule à brome terminée par un bouchon à jupe rabattable, on place 1 g (10 mmoles) d'anhydride chromique dans 20 ml de dichlorométhane anhydre et on ajoute 1,56 mg (1,6 ml ; 20 mmoles) de pyridine. On laisse sous agitation à température ambiante durant 20 minutes, puis on refroidit à 0°C et ajoute en une seule fois 142 mg (1 mmole) de l'ester **32*** dissout dans 2 ml de chlorure de méthylène anhydre. Après 30 minutes à 0°C, on laisse remonter à température ambiante et maintient l'agitation pendant 3 heures. La solution est ensuite filtrée sur colonne de florisil ; la colonne est ensuite lavée deux fois par 10 ml de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont ensuite regroupées puis lavées avec 20 ml d'une solution de HCl 10% puis avec 20 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium puis évapore le solvant sous pression réduite. On recueille après une chromatographie flash sur colonne de silice (éluant : éther/hexane : 70/30) 78mg de **36*** (rendement de 50%).

$[\alpha]_D^{20} = -79^\circ$ (CHCl₃, c = 1).

IR (film) (cm⁻¹) : 2960 (F) ; 1750 (FF) ; 1160 (FF).

RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz) δ (ppm) : 2,58 (1H, dd, J_{H1'aH1'b} = 16,4 Hz, J_{H1'aH5} = 7 Hz, H-1'a) ; 2,80 (1H, dd, J_{H1'aH1'b} = 16,4 Hz ; J_{H1'bH5} = 7 Hz, H-1'b) ; 3,68 (3H, s, CO₂CH₃) ; 5,32 (1H, tt, J_{H1'aH5} = J_{H1'bH5} = 7 Hz, J_{H3H5} = J_{H4H5} = 1,7 Hz, H-5) ; 6,10 (1H, dd, J_{H3H4} = 5,7 Hz, J_{H4H5} = 1,9 Hz, H-4) ; 7,54 (1H, dd, J_{H3H4} = 5,7 Hz, J_{H3H5} = 1,4 Hz, H-3).

Spectre de masse (Impact électronique) : M⁺ 156 (m/e, int. rel.) : 156 (0,4) ; 123 (100) ; 122 (46) ; 95 (33) ; 94 (12) ; 83 (10) ; 69 (65) ; 68 (29) ; 54 (23) ; 53 (11) ; 41 (12) ; 39 (25).

(S)-5-méthoxycarbonylméthyltétrahydrofuran-2-one 39*

Dans un ballon bicol contenant 5 mg de palladium sur charbon 10% en suspension dans 5 ml d'éthanol sous atmosphère d'hydrogène, on additionne 20 mg (0,13 mmol) de buténolide **36*** dissout dans 1 ml d'éthanol. Au bout de cinq minutes, la réaction est stoppée après une absorption de 2,9 ml (0,13 mmole) d'hydrogène. On filtre le mélange réactionnel pour éliminer le catalyseur, puis évapore le solvant sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane : 70/30), on recueille 16 mg (80%) de butanolide **39***. Liquide incolore.

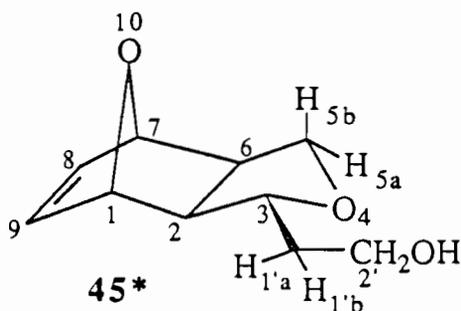
$[\alpha]_D^{20} = +39^\circ$ (EtOH, $c = 1$).

IR (solution CDCl_3) (cm^{-1}) : 1770 (FF) ; 1740 (FF) ; 1160 (F) ; 1050 (FF).

RMN ^1H (CDCl_3 ; 250 MHz) δ (ppm) : 1,79 (1H, m, H-4a) ; 2,00 (1H, m, H-4b) ; 2,4 - 2,8 (4H, m, H-3, H-1') ; 3,70 (3H, s, CO_2CH_3) ; 4,85 (1H, m, H-5).

Spectre de masse (Impact électronique) : M^+ 158 (m/e, int. rel.) : 158 (15) ; 127 (20) ; 98 (16) ; 85 (100).

(1R,2S,3R,6S,7S)-3-(2'-hydroxyéthyl)-4,10-dioxatricyclo [5.2.1.0^{2,6}] déc-8-ène **45***



Dans un ballon monocol de 50 ml contenant 110 mg (2,4 mmoles) d'hydrure de lithium aluminium en suspension dans 15 ml d'éther, on ajoute goutte à goutte, à -15°C , 420 mg (2 mmoles) de l'ester tricyclique **21b*** dans 5 ml d'éther. On laisse remonter à température ambiante et on suit la réaction par chromatographie sur couche mince. Au bout de 2 heures, la réaction est terminée, on hydrolyse en ajoutant des morceaux de glace jusqu'à obtenir un précipité blanc. On filtre ensuite sur verre fritté, lave le précipité 2 fois avec 10 ml d'éther. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium puis le solvant évaporé sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther), on obtient 327 mg (91%) d'alcool **45*** pur.

Huile incolore.

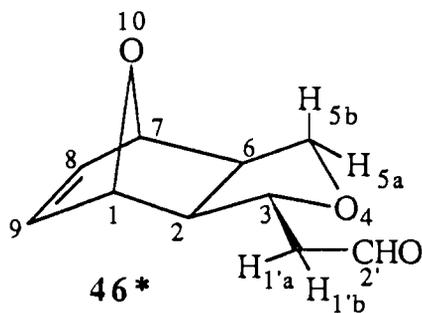
$[\alpha]_D^{20} = +27.5^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$).

IR (film) (cm^{-1}) : 3440 (F) ; 2950 (m) ; 2860 (m) ; 1050 (F).

RMN ^1H (CDCl_3 ; 250 MHz) δ (ppm) : 1,82 (2H, m, H-1') ; 2,13 (1H, dd, $J_{\text{H}2\text{H}3} = 7$ Hz, $J_{\text{H}2\text{H}6} = 8$ Hz, H-2) ; 2,54 (1H, ddd, $J_{\text{H}2\text{H}6} = 8$ Hz ; $J_{\text{H}5\text{bH}6} = 8,5$ Hz, $J_{\text{H}6\text{H}5\text{a}} = 7$ Hz, H-6) ; 2,71 (1H, se, OH) ; 3,45 (1H, dd, $J_{\text{H}5\text{aH}6} = 7$ Hz, $J_{\text{H}5\text{aH}5\text{b}} = 9$ Hz, H-5a) ; 3,7 - 3,8 (3H, m, H-2', H-3) ; 4,15 (1H, dd, $J_{\text{H}5\text{aH}5\text{b}} = 9$ Hz, $J_{\text{H}5\text{bH}6} = 8,5$ Hz, H-5b) ; 4,67 (1H, s, H-7) ; 4,72 (1H, s, H-1) ; 6,35 (2H, se, H-8, H-9).

Spectre de masse (Désorption Ionisation chimique, NH_3) : M^+ 182 (m/e, int. rel.) : 200 ($\text{M}^+ + 18$; 100) ; 183 ($\text{M}^+ + 1$; 65).

(1R,2S,3R,6S,7S)-3-formylméthyl-4,10-dioxatricyclo [5.2.1.0^{2,6}] déc-8-ène
46*



Dans un ballon bicol de 25 ml muni d'un thermomètre basse température et sous atmosphère d'argon, on place 0,2 ml (2,2 mmoles) de chlorure d'oxalyle dans 2 ml de chlorure de méthylène puis on refroidit le ballon à l'aide d'un bain carboglace acétone et on maintient la température entre -50°C et -60°C . On ajoute 0,34 ml (4,4 mmoles) de diméthylsulfoxyde dans 0,5 ml de dichlorométhane. Après 10 mn de réaction on ajoute 364 mg (2 mmoles) d'alcool **45*** dans 1 ml de dichlorométhane et on laisse agir 30 mn puis on ajoute, à -70°C , 1,4 ml (10 mmoles) de triéthylamine. Après 5 mn à -70°C , on laisse remonter à température ambiante puis on ajoute 10 ml d'eau et extrait la phase aqueuse 3 fois avec 10 ml de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont regroupées et lavées par une solution saturée de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite, on recueille après une flash chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane = 80/20) 302 mg (1,68 mmoles) d'aldéhyde tricyclique **46*** pur (Rdt : 84%).

Huile jaunâtre.

$[\alpha]_D^{20} = -3.2^{\circ}$ (CHCl_3 , $c = 1$).

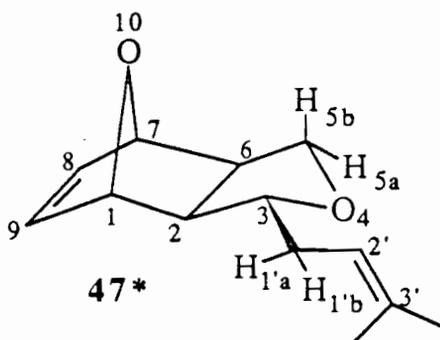
IR (film) (cm^{-1}) : 2970 (F) ; 2960 (F) ; 2740 (f) ; 1730 (FF) ; 1050 (FF).

RMN ^1H (CDCl_3 ; 250 MHz) δ (ppm) : 2,14 (1H, dd, $J_{\text{H}2\text{H}3} = 6$ Hz, $J_{\text{H}2\text{H}6} = 8$ Hz, H-2) ; 2,60 (1H, dt, $J_{\text{H}2\text{H}6} = 8$ Hz ; $J_{\text{H}5\text{aH}6} = J_{\text{H}5\text{bH}6} = 7,5$ Hz, H-6) ; 2,58 (1H, ddd, $J_{\text{H}1'\text{aH}2'} = 1,6$ Hz, $J_{\text{H}1'\text{aH}1'\text{b}} = 17$ Hz, $J_{\text{H}1'\text{aH}3} = 6,6$ Hz, H-1'a) ; 2,68 (1H, ddd, $J_{\text{H}1'\text{aH}1'\text{b}} = 17$ Hz, $J_{\text{H}1'\text{bH}2'} = 1,6$ Hz, $J_{\text{H}1'\text{bH}3} = 6,3$ Hz, H-1'b) ; 3,46 (1H, dd, $J_{\text{H}5\text{aH}5\text{b}} = 9$ Hz, $J_{\text{H}5\text{aH}6} = 7,5$ Hz, H-5a) ; 4,00 - 4,10 (2H, m, H-3, H-5b) ; 4,60 (1H, s, H-7) ; 4,75 (1H, s, H-1) ; 6,35 (2H, se, H-8, H-9) ; 9,68 (1H, t, $J_{\text{H}1'\text{H}2'} = 1,6$ Hz, H-2')..

Spectre de masse (Désorption Ionisation chimique, NH_3) : M^+ 180 (m/e, int. rel.) : 198 ($\text{M}^+ + 18$; 100) ; 181 ($\text{M}^+ + 1$; 3).

Microanalyse calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$:	C, 66,63 ;	H, 6,72
trouvée	66,03	6,60

(1R,2S,3R,6S,7S)-3-(3'-méthyl-2'-butényl)-4,10-dioxatricyclo [5.2.1.0^{2,6}] déc-8-ène 47*



Préparation du bromure d'isopropyltriphénylphosphonium

Une ampoule scellée contenant 3,1 g (25,2 mmoles) de 2-bromopropane et 6,6 g (25,2 mmoles) de triphénylphosphine est placée dans une bombe et chauffée à 200°C pendant 24 heures. Le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol pour donner 7,6 g de sel de phosphonium (84% de rendement).

Solide blanc.

Pf : 240,1°C.

Préparation de 47*

Dans un ballon bicol, sous atmosphère d'argon, contenant 770 mg (2 mmoles) de bromure d'isopropyltriphénylphosphonium en suspension dans 8 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 1,2 ml (1,9 mmoles) d'une solution de n-butyllithium 1,6M dans l'hexane. La solution rouge est maintenue sous agitation à température ambiante pendant 3 heures avant d'être refroidie à -15°C par un bain glace-sel. On ajoute alors, à -15°C, 180 mg (1 mmole) d'aldéhyde 46* dissout dans 2 ml de tétrahydrofurane, la solution devient beige, avec des particules en suspension. On laisse alors remonter à température ambiante et maintient sous agitation pendant 3 heures. On ajoute 10 ml d'éther puis filtre sur verre fritté et lave le précipité avec 3 fois 5 ml d'éther. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium puis les solvants éliminés sous vide de la trompe à eau. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (éluant : éther/hexane : 80/20) pour donner 173 mg (84%) de l'oléfine tricyclique 47*.

Huile incolore.

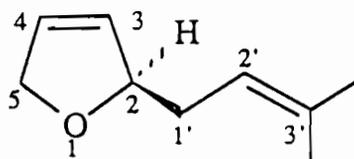
$[\alpha]_D^{20} = -3.3^\circ$ (CHCl₃, c = 1).

IR (film) (cm⁻¹) : 2990 (FF) ; 2870 (FF) ; 1450 (F) ; 1380 (F) ; 1100 (FF) ; 1050 (FF).

RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz) δ (ppm) : 1,63 (3H, s, CH₃) ; 1,72 (3H, s, CH₃) ; 2,09 (1H, dd, J_{H2H3} = 7 Hz, J_{H2H6} = 8 Hz, H-2) ; 2,32 (2H, m, H-1') ; 2,53 (1H, dt, J_{H2H6} = 8 Hz ; J_{H5aH6} = J_{H5bH6} = 8 Hz, H-6) ; 3,46 (1H, dd, J_{H15bH6} = 8 Hz, J_{H5aH5b} = 8,5 Hz, H-5b) ; 3,58 (1H, dt, J_{H3H1'a} = J_{H3H1'b} = 6,5 Hz, J_{H2H3} = 7 Hz, H-3) ; 4,06 (1H, dd, J_{H5aH5b} = 8,5 Hz, J_{H5aH6} = 8 Hz, H-5a) ; 4,65 (2H, s, H-1, H-7) ; 5,20 (1H, m, H-2') ; 6,35 (2H, se, H-8, H-9).

Spectre de masse (Désorption Ionisation chimique, NH₃) : M⁺ 206 (m/e, int. rel.) : 224 (M⁺ +18 ; 100) ; 207 (M⁺ +1 ; 76).

Microanalyse calculée pour C₁₃H₁₈O₂ : C, 75,68 ; H, 8,80
trouvée 75,81 8,66

(R)-2-(3'-méthyl-2'-butényl)-2,5-dihydrofuranne 48***48***

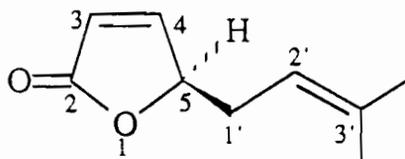
150 mg (0,73 mmole) de l'adduit tricyclique **47*** sont thermolysés à 500°C. On obtient après chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane : 50/50) 88,4 mg (88%) de dihydrofuranne **48***.

$[\alpha]_D^{20} = -145^\circ$ (CHCl₃, c = 1).

IR (film) (cm⁻¹) : 2930 (m) ; 1080 (F).

RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz) δ (ppm) : 1,64 (3H, s, CH₃) ; 1,75 (3H, s, CH₃) ; 2,25 (2H, m, H-1') ; 4,65 (2H, m, H-5) ; 4,84 (1H, m, H-2) ; 5,20 (1H, m, H-2') ; 5,80 (1H, m, H-4) ; 5,90 (1H, m, H-3).

Spectre de masse (Impact électronique) : M⁺ 138 (m/e, int. rel.) : 138 (M⁺, 0,5) ; 70 (34) ; 69 (100) ; 41 (38) ; 39 (15).

(R)-5-(3'-méthyl-2'-butényl)-2(5H)-furanone 49***49***

Le mode opératoire est le même que celui utilisé pour l'obtention de **32***. A partir de 52 mg (0,38 mmole) de dihydrofuranne **48***, on obtient après chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane : 70/30) 24 mg (0,16 mmole) de lactone **49*** soit un rendement de 41%.

Liquide incolore.

$[\alpha]_D^{20} = -135^\circ$ (MeOH, c = 0,5).

IR (film) (cm⁻¹) : 2980 (m) ; 2930 (m) ; 1790 (FF) ; 1770 (FF) ; 1150 (FF).

RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz) δ (ppm) : 1,63 (3H, s, CH₃) ; 1,73 (3H, s, CH₃) ; 2,49 (2H, m, H-1') ; 5,03 (2H, m, H-2', H-5) ; 6,15 (1H, dd, J_{H3H4} = 6,1 Hz, J_{H4H5} = 2,2 Hz, H-4) ; 7,45 (1H, dd, J_{H3H4} = 6,1 Hz, J_{H3H5} = 1,3 Hz, H-3).

Spectre de masse (Désorption Ionisation chimique, NH₃) : M⁺ 152 (m/e, int. rel.) : 170 (M⁺ +18 ; 81) ; 153 (M⁺ +1 ; 100).

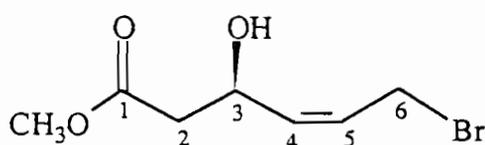
**PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE I
DE LA 2ème PARTIE**

MODE OPERATOIRE GENERAL D'OUVERTURE DE DIHYDROFURANNES OU TETRAHYDROFURANNES PAR LE DIMETHYLBROMOBORANE

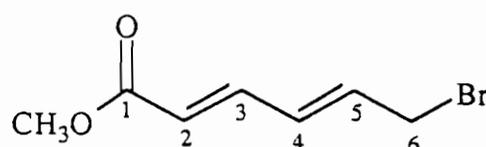
Dans un ballon bicol de 25 ml, sous atmosphère d'argon équipé d'un thermomètre basse température, on place 1 mmole de dihydrofuranne ou de tétrahydrofuranne dans 10 ml de chlorure de méthylène et on ajoute 20 μ l de triéthylamine. On refroidit à 0°C grâce à un bain glace-eau puis on ajoute goutte à goutte 1,28 ml (2 mmol) d'une solution de diméthylbromoborane 1,56M dans du dichlorométhane. On laisse sous agitation pendant 2 heures à 0°C. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (5 ml) refroidie à 0°C. On laisse ensuite remonter à température ambiante puis on extrait 3 fois avec 10 ml d'éther et 1 fois avec 10 ml de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont regroupées, lavées 2 fois avec 10 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium. Puis on sèche sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice.

6-Bromo-3-hydroxyhex-4Z-énoate de méthyle 59

6-Bromohexadien-2E,4E-oate de méthyle 60



59



60

Selon le mode opératoire général, à partir de 40 mg (0,28 mmole) de dihydrofuranne **32**, on isole après chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane : 80/20) 23,4 mg (0,11 mmole) de **59** et 7,2 mg (0,04 mmole) de **60** soit un rendement global de 53%.

Ester 59

Liquide incolore

IR (film) (cm^{-1}) : 3460 (F) ; 2960 (F) ; 1730 (FF).

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) δ (ppm) : 2,6 (2H, m, H-2) ; 2,7 - 3,2 (1H, se, OH) ; 3,72 (3H, s, O-CH₃) ; 4,05 (2H, d, $J_{\text{H}_6\text{H}_5} = 8,6$ Hz, H-6) ; 4,94 (1H, dt, $J_{\text{H}_4\text{H}_3} = 8,6$ Hz, $J_{\text{H}_3\text{H}_2} = 6,4$ Hz, H-3) ; 5,58 (1H, dd, $J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 11$ Hz, $J_{\text{H}_4\text{H}_3} = 8,6$ Hz, H-4) ; 5,83 (1H, dd, $J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 11$ Hz, $J_{\text{H}_5\text{H}_6} = 8,6$ Hz, H-5).

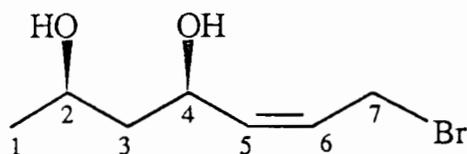
Diène 60

Liquide incolore

IR (film) (cm^{-1}) : 1730 (FF) ; 1640 (FF).

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) δ (ppm) : 3,74 (3H, s, O-CH₃) ; 4,3 (2H, d, $J_{\text{H}_6\text{H}_5} = 4,5$ Hz, H-6) ; 5,90 (1H, d, $J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 15$ Hz, H-2) ; 6,24 (1H, dt, $J_{\text{H}_5\text{H}_6} = 4,5$ Hz, $J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 15$ Hz, H-5) ; 6,43 (1H, dd, $J_{\text{H}_4\text{H}_5} = 15$ Hz, $J_{\text{H}_3\text{H}_4} = 10,7$ Hz, H-4) ; 7,32 (1H, dd, $J_{\text{H}_3\text{H}_4} = 10,7$ Hz, $J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 15$ Hz, H-3).

7-Bromohept-5-ène-2,4-diol 62



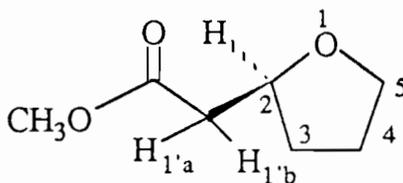
62

Selon le mode opératoire général, à partir de 60,5 mg (0,47 mmole) de dihydrofuranne **61**, on isole après chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane : 80/20) 72 mg (87%) de produit **62**

RMN ^1H (C_6D_6 ; 200 MHz) δ (ppm) : 0,97 (3H, d, $J = 6,3$ Hz, CH_3) ; 0,80 - 1,30 (2H, m, H-3) ; 2,33 (2H, se, OH) ; 3,83 (3H, m, H-2, H-7) ; 4,32 (1H, m, H-4) ; 5,20 (1H, dd, $J_{\text{H}5\text{H}6} = 9,3$ Hz, $J_{\text{H}5\text{H}4} = 7,8$ Hz, H-5) ; 5,42 (1H, dt, $J_{\text{H}5\text{H}6} = 9,3$ Hz, $J_{\text{H}5\text{H}7\text{a}} = J_{\text{H}5\text{H}7\text{b}} = 7,8$ Hz, H-6).

Des expériences d'irradiation sélective nous ont permis de mesurer la constante de couplage $J_{\text{H}5\text{H}6} = 9,3\text{ Hz}$

2-Méthoxycarbonylméthyltétrahydrofuranne 63



63

Dans un ballon bicol de 10 ml contenant 20 mg de Nickel de Raney en suspension dans 5 ml d'éthanol sous atmosphère d'hydrogène on additionne 300 mg (2,11 mmole) de dihydrofuranne **32** dissout dans 2 ml d'éthanol. Au bout de 30 minutes, la réaction est stoppée après absorption de 47,3 ml (2,1 mmole) d'hydrogène. On filtre le mélange réactionnel pour éliminer le catalyseur, puis évapore le solvant sous pression réduite. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane : 80/20), on recueille 253 mg (83%) de tétrahydrofuranne **63**.

Liquide incolore

IR (solution, CCl_4) (cm^{-1}) : 2990 (FF) ; 1750 (FF) ; 1440 (FF) ; 1050 (FF).

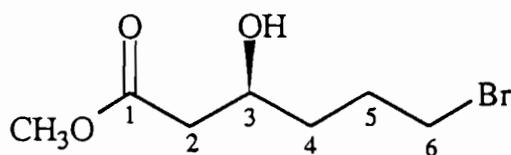
RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : 1,50 (1H, m, H-3a) ; 1,85 (2H, m, H-4) ; 2,05 (1H, m, H-3b) ; 2,43 (1H, dd, $J_{\text{H}1'\text{aH}1'\text{b}} = 15,2$ Hz, $J_{\text{H}1'\text{aH}2} = 5,9$ Hz, H-1'a) ; 2,54 (1H, dd, $J_{\text{H}1'\text{aH}1'\text{b}} = 15,2$ Hz, $J_{\text{H}1'\text{bH}2} = 7,3$ Hz, H-1'b) ; 3,64 (3H, s, CO_2CH_3) ; 3,63 - 3,88 (2H, m, H-5) ; 4,19 (1H, m, H-2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 50,29 MHz) δ (ppm) : 24,84 (t, C-4) ; 30,51 (t, C-3) ; 39,61 (t, C-1') ; 50,60 (q, CO_2CH_3) ; 67,06 (t, C-5) ; 74,50 (d, C-2) ; 170,70 (s, CO_2CH_3).

Spectre de masse (Impact électronique) : M^+ 144 (m/e, int. rel.) : 144 (0,2) ; 116 (26) ; 101 (11) ; 84 (17) ; 74 (13) ; 71 (100) ; 59 (18).

Microanalyse calculée pour $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$: C : 58,33 ; H : 8,33
trouvée 58,92 8,38

6-Bromo-3-hydroxyhexanoate de méthyle 64



64

Préparé selon le mode opératoire général, à partir de 202 mg (1,4 mmoles) du tétrahydrofurane 63. On recueille 273 mg (1,2 mmoles) de 64 soit un rendement de 87% en produit pur isolé par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane : 80/20).

Liquide incolore

IR (film) (cm⁻¹) : 3650 (F) ; 2960 (F) ; 1740 (FF) ; 1440 (FF).

RMN ¹H (CDCl₃ ; 200 MHz) δ (ppm) : 1,64 (2H, m, H-4) ; 1,87 - 2,18 (2H, m, H-5) ; 2,42 (1H, dd, J_{H2aH3} = 8,3 Hz, J_{H2aH2b} = 16,1 Hz, H-2a) ; 2,54 (1H, dd, J_{H2bH3} = 2,3 Hz, J_{H2aH2b} = 16,1 Hz, H-2b) ; 2,84 (1H, se, OH) ; 3,46 (2H, m, H-6) ; 3,72 (3H, se, CO₂-CH₃) ; 4,04 (1H, m, CH-OH).

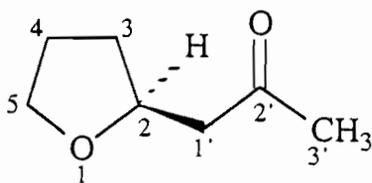
Des expériences d'irradiation sélective nous ont permis de mesurer les constantes de couplage suivantes :

$$J_{H4H5} = 7,4 \text{ Hz}$$

$$J_{H3H4} = 4,3 \text{ Hz}$$

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 50,29 MHz) δ (ppm) : 28,57 (t, C-5) ; 33,53 (t, C-6) ; 34,62 (t, C-4) ; 41,08 (t, C-2) ; 51,61 (q, O-CH₃) ; 66,99 (d, C-3) ; 172,86 (s, C-1).

2-(2'-oxopropyl)tétrahydrofurane 65



65

L'hydrogénation du dihydrofurane 34 a été effectuée selon le mode opératoire décrit pour l'obtention de 63. 300 mg (2,38 mmoles) de 34 donnent 253 mg (83%) de produit 65 pur (purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane : 70/30).

Liquide incolore.

IR (film) (cm⁻¹) : 2900 (F) ; 1715 (FF) ; 1070 (F).

RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz) δ (ppm) : 1,47 (1H, m, H-3a) ; 1,89 (2H, m, H-4) ; 2,08 (1H, m, H-3b) ; 2,19 (3H, s, CH₃-CO) ; 2,55 (1H, dd, J_{H1'aH1'b} = 16 Hz, J_{H1'aH2} = 5,6 Hz, H-1'a) ; 2,75 (1H, dd, J_{H1'aH1'b} = 16 Hz, J_{H1'aH2} = 7,3 Hz, H-1'b) ; 3,73 (1H, td, J_{H5aH5b} = 8,1 Hz, J_{H5aH4} = 6,9 Hz, H-5a) ; 3,85 (1H, td, J_{H5aH5b} = 8,1 Hz, J_{H5bH4} = 6,9 Hz, H-5b) ; 4,22 (1H, m, H-2).

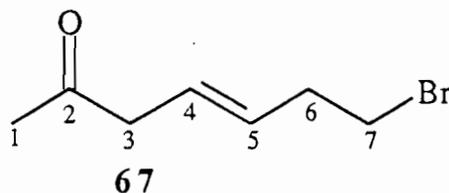
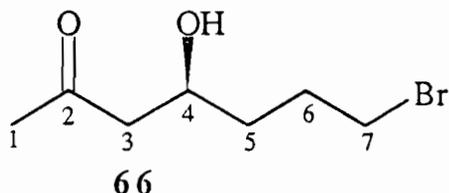
Des expériences d'irradiation sélective nous ont permis de déterminer les constantes de couplage suivantes :

$$J_{H5aH5b} = 8 \text{ Hz} ; J_{H3bH2} = 5,7 \text{ Hz} ; J_{H3aH3b} = 10,3 \text{ Hz} ; J_{H3aH2} = 7,2 \text{ Hz}.$$

Spectre de masse (Impact électronique) : M^+ 128 (m/e, int. rel.) : 128 (1) ; 113 (21) ; 100 (10) 85 (12) ; 71 (73) ; 70 (11) ; 67 (14) ; 43 (100) ; 42 (25) ; 41 (18).

7-Bromo-4-hydroxyheptan-2-one 66

7-Bromohept-3-ène-2-one 67



Préparés selon le mode opératoire général, à partir de 90 mg (0,7 mmole) de tétrahydrofuranne **65**. On recueille 123 mg (84%) de produit brut sous forme d'un mélange de **66** et **67** dans les proportions 6:1. La purification sur colonne de silice (éluant : éther) permet, malgré la dégradation du produit, d'obtenir une quantité suffisante de **66** et **67** pour effectuer l'analyse par RMN du proton.

Produit 66

IR (film) (cm⁻¹) : 3640 (F) ; 3500 (F) ; 2940 (F) ; 1725 (FF).

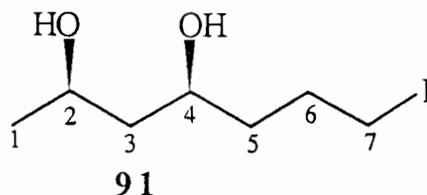
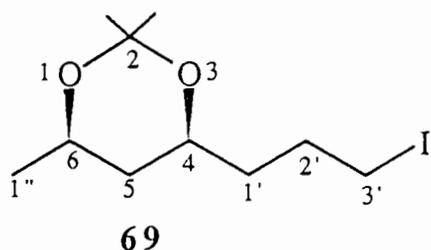
RMN ¹H (C₆D₆ ; 200 MHz) δ (ppm) : 1,2 - 2 (7H, m, H-1, H-5, H-6) ; 2,1 - 2,67 (2H, m, H-3) ; 3,2 (1H, massif, OH) ; 3,67 (2H, t, $J_{H7H6} = 6,2 \text{ Hz}$, H-7) ; 4,31 (1H, m, H-4).

Produit 67

RMN ¹H (C₆D₆ ; 200 MHz) δ (ppm) : 1,58 (3H, s, CH₃) ; 2,00 (2H, m, H-6) ; 2,54 (2H, d, $J_{H3H4} = J_{H3H4} = 6,3 \text{ Hz}$, H-3) ; 3,31 (2H, t, $J_{H6H7} = 6,3 \text{ Hz}$, H-7) ; 5,23 (1H, td, $J_{H4H5} = 15,8 \text{ Hz}$, $J_{H5H6} = 6,3 \text{ Hz}$, H-5) ; 5,48 (1H, td, $J_{H4H5} = 15,8 \text{ Hz}$, $J_{H3aH4} = J_{H3bH4} = 6,3 \text{ Hz}$, H-4) .

4-(3'-Iodopropyl)-2,2,6-triméthyl-1,3-dioxane 69

7-Iodoheptane-2,4-diol 91



Dans un ballon bicol de 10 ml, sous atmosphère d'argon, on place 413 mg (2,75 mmoles) d'iodure de sodium sec (séché à 110°C sous vide de la pompe à palettes) dans 5 ml d'acétone anhydre. Après dissolution de l'iodure de sodium, on ajoute, à température ambiante 360 mg (2,8 mmoles) de tétrahydrofuranne **68**, puis on ajoute goutte à goutte 363 µl (2,8 mmoles) de triméthylchlorosilane fraîchement distillé. Un précipité de NaCl se forme et le milieu se colore en brun orangé. Après 4 heures de réaction, on filtre sur verre fritté, lave à l'acétone, évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu est ensuite repris par 5 ml d'éther puis on lave

successivement avec 5 ml d'une solution de bicarbonate de sodium jusqu'à pH alcalin (2 lavages), avec 1 ml d'une solution saturée de thiosulfate de sodium jusqu'à décoloration (2 lavages). Après séchage sur sulfate de magnésium, on évapore le solvant et on recueille, après chromatographie sur colonne de silice 520 mg (1,74 mmoles) d'iodoacétone **69** et 143 mg (0,55 mmole) de diol non protégé soit un rendement global de 82%.

Produit 69

IR (film) (cm⁻¹) : 2950 (F) ; 1380 (FF) ; 1260 (FF).

RMN ¹H (C₆D₆ ; 200 MHz) δ (ppm) : 1,06 (3H, d, J = 5,9 Hz, H-1'') ; 1,10 (2H, m, H-1') ; 1,22 (3H, s, H-1''') ; 1,22 - 1,45 (2H, m, H-2') ; 1,47 (3H, s, H-2''') ; 1,50 - 1,88 (2H, m, H-5) ; 2,74 (2H, td, J_{H3'H2'} = 6,9 Hz, H-3') ; 3,35 (1H, m, H-4) ; 3,59 (1H, m, H-6).

Des expériences d'irradiation sélective nous ont permis de déterminer les constantes de couplage suivantes :

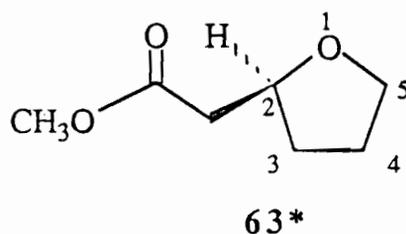
$$J_{H6H5a} = 9,2 \text{ Hz} ; J_{H4H5a} = 9,2 \text{ Hz} ; J_{H6H5b} = 2,9 \text{ Hz} ; J_{H4H5b} = 2,8 \text{ Hz}.$$

RMN ¹³C (C₆D₆ ; 50,29 MHz) δ (ppm) : 6,63 (t, C-3') ; 19,89 (q, C-1''') ; 22,38 (q, C-2''') ; 29,66 (t, C-2') ; 30,60 (q, C-1'') ; 37,41 (t, C-1') ; 38,99 (t, C-5) ; 65,06 (d, C-4) ; 68,06 (d, C-6) ; 98,39 (s, C-2).

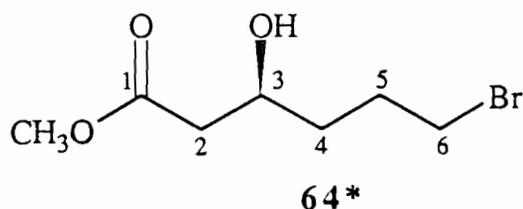
7-Iodoheptane-2,4-diol 91

RMN ¹H (C₆D₆ ; 200 MHz) δ (ppm) : 1,06 (3H, d, J = 4,5 Hz, H-1) ; 1,10 - 1,20 (2H, m, H-5) ; 1,2 - 1,45 (2H, m, H-6) ; 1,50 - 1,88 (2H, m, H-3) ; 2,85 (2H, t, J_{H7H6} = 6,8 Hz, H-7) ; 3,60 (1H, m, H-4) ; 3,80 (1H, m, H-2).

**PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE II
DE LA 2ème PARTIE**

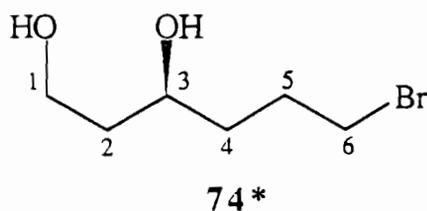
(+)-(S)-2-Méthoxycarbonylméthyltétrahydrofuranne 63*

$[\alpha]_D^{20} = +6,74^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0,95$).

(+)-(3S)-6-Bromo-3-hydroxyhexanoate de méthyle 64*

$[\alpha]_D^{20} = +10,34^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 1,19$).

Les caractéristiques spectrales des composés **63*** et **64*** sont identiques à celles des produits racémiques **63** et **64** respectivement.

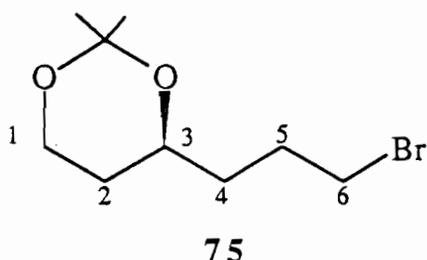
(+)-(3S)-6-Bromohexane-1,3-diol 74*

Dans un ballon bicol de 25 ml équipé d'un thermomètre basse température, on place 497 mg (2,21 mmoles) de bromoester **64*** dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre. Le ballon, sous atmosphère d'argon, est refroidi par un bain de glace à 0°C , on ajoute alors 3,3 ml d'une solution de borohydrure de lithium 2M (6,6 mmoles) dans le tétrahydrofurane. Après 30 minutes de réaction, on hydrolyse par 10 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et on laisse remonter à température ambiante. Après 30 minutes, on extrait 3 fois avec 15 ml d'éther. On sèche sur sulfate de magnésium puis évapore le solvant sous pression réduite. On recueille après chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther) 390 mg (90%) de bromodiol **74***.

Liquide incolore

$[\alpha]_D^{20} = -4,8^\circ$ (CH_3OH ; $c = 0,63$).

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) δ (ppm) : 1,65 (4H, m, H-4, H-5) ; 1,97 (2H, m, H-2) ; 3,12 (2H, se, OH) ; 3,44 (2H, t, $J_{\text{H}_5\text{H}_6} = 7,9$ Hz, H-6) ; 3,88 (2H, m, H-1, H-3).

6-Bromo-1,3-isopropylidènedioxyhexane 75

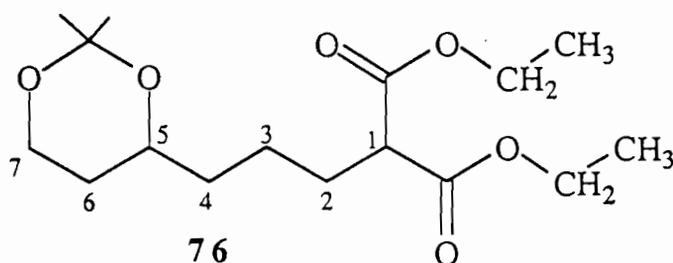
Dans un ballon monocol de 25 ml, on place 246 mg (1,25 mmoles) de diol **74** dans 10 ml de chlorure de méthylène et on ajoute 290 μ l de diméthoxypropane et 10 mg de sel de pyridinium de l'acide paratoluène sulfonique (PPTS). Après 4 heures de réaction, on évapore le solvant et on recueille 276 mg (93%) de bromoacétone **75** pur chromatographié sur colonne de silice (éluant : éther/hexane : 80/20).

Liquide incolore

RMN ^1H (C_6D_6 ; 250 MHz) δ (ppm) : 1,37 (3H, s, CH_3) ; 1,44 (3H, s, CH_3) ; 1,5 - 1,7 (4H, m, H-4, H-5) ; 1,8 - 2,1 (2H, m, H-2) ; 3,42 (2H, m, H-6) ; 3,84 (1H, m, H-3) ; 3,97 (2H, m, H-1).

Spectre de masse (Impact électronique) : M^+ 237 (m/e int. rel.) : 223 (31) ; 221 (29) ; 163 (17) ; 161 (16) ; 81 (100) ; 69 (15) ; 59 (43) ; 58 (20).

Microanalyse calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{BrO}_2$:	C : 45,57 ;	H : 7,17 ;	Br : 33,76
trouvée	45,39	7,45	33,52

5,7-Isopropylidènedioxyheptane-1,1-dicarboxylate de diéthyle 76

Dans un ballon bicol de 25 ml, sous atmosphère d'argon, équipé d'un réfrigérant ascendant terminé par un bouchon à jupe rabattable, on place 53 mg (2,3 mmoles) de sodium dans 10 ml d'éthanol. Après dissolution complète du sodium, on ajoute 390 μ l (2,4 mmoles) de malonate d'éthyle puis on porte à reflux pendant 1 heure. On ramène le milieu réactionnel à température ambiante puis ajoute 118,5 mg (0,5 mmole) de bromoacétone **75** dans 1 ml d'éthanol et on porte à reflux pendant 22 heures. On laisse refroidir jusqu'à température ambiante puis évapore le solvant, le résidu est repris avec 10 ml d'eau puis on extrait 3 fois avec 20 ml d'éther. On sèche sur sulfate de magnésium, puis évapore le solvant, on recueille après chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane : 20/80) 125 mg (79%) de produit **76**.

Huile incolore

IR (film) (cm^{-1}) : 2960 (FF) ; 1740 (FF).

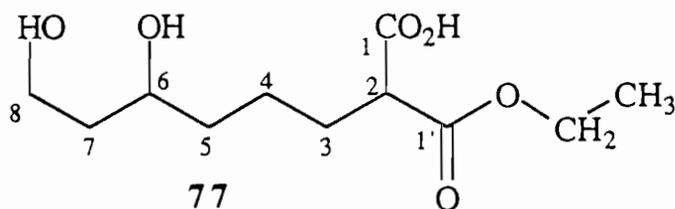
RMN ^1H (C_6D_6 ; 200 MHz) δ (ppm) : 1,20 (6H, t, $J = 6,9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ; 1,29 (3H, s, CH_3) ; 1,37 (3H, s, CH_3) ; 1,2 - 1,6 (6H, m, H-3, H-4, H-6) ; 1,83 (2H, m, H-2) ; 3,26 (1H, t, $J_{\text{H}_1\text{H}_1'} = 7,5$ Hz, H-1) ; 3,7 - 4 (4H, m, H-5, H-7) ; 4,13 (4H, q, $J = 6,9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

RMN ^{13}C (C_6D_6 ; 50,29Hz) δ (ppm) : 14,06 (q, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ; 19,31 (q, C- CH_3) ; 23,12 (t, C-3) ; 29,02 (t, C-2) ; 30,23 (q, CH_3) ; 31,67 (t, C-4) ; 36,33 (t, C-6) ; 52,26 (d, C-1) ; 59,81 (t, C-7) ; 60,99 (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ; 68,50 (d, C-4') ; 98,15 (s, O-C-O) ; 169,24 (s, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Spectre de masse (Impact électronique) : M^+ 316 (m/e, int. rel.) : 301 (97) ; 271 (10) ; 242 (12) ; 241 (57) ; 213 (31) ; 195 (61) ; 186 (10) ; 173 (34) ; 149 (100) ; 115 (31) ; 81 (53) ; 43 (86).

Microanalyse calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_6$: C : 60,76 ; H : 8,86
trouvée 60,09 8,27

Acide 2-éthoxycarbonyl-6,8-dihydroxyoctanoïque 77



Dans un erlenmeyer de 10 ml, on place 250 mg (0,97 mmole) de diester malonique 76 dans 5 ml d'eau distillée. Le pH est ajusté à 7,2 par addition d'une solution de soude 2M, puis on ajoute 20 μl (50 unités) d'estérase de foie de porc (PLE). Le pH du mélange réactionnel est maintenu à 7,2 par addition d'une solution de soude 2M, à l'aide d'un appareil pH-stat. L'avancement de la réaction est suivi par la mesure de la quantité de soude additionnée. Au bout de 2 heures, le pH ne varie plus (396 μl de soude ont été ajoutés), on arrête la réaction, extrait 3 fois avec 10 ml d'acétate d'éthyle. La solution aqueuse est ensuite acidifiée jusqu'à pH = 2 par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 6N, on laisse agiter 30 minutes puis extrait 3 fois avec 10 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite. On recueille 180 mg (92%) de produit 77 après chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/méthanol : 80/20).

Huile incolore

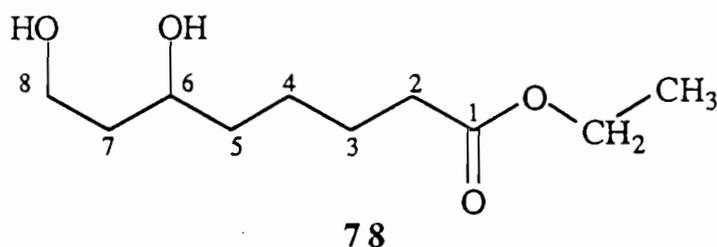
IR (film) (cm^{-1}) : 3600 - 3000 (F) ; 2960 (F) ; 1740 (FF).

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) δ (ppm) : 1,28 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ; 1,50 (4H, m, H-4, H-5) ; 1,70 (2H, m, H-7) ; 1,92 (2H, m, H-3) ; 3,37 (1H, t, $J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 7$ Hz, H-2) ; 3,60 - 3,95 (3H, m, H-6, H-8) ; 4,22 (2H, q, $J = 7,2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ; 5,36 (3H, massif, OH, CO_2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 50,29Hz) δ (ppm) : 14,04 (q, CH_3) ; 23,08 (t, C-4) ; 28,69 (t, C-3) ; 36,89 (t, C-5) ; 38,24 (t, C-7) ; 51,50 (d, C-2) ; 61,29 (t, C-8) ; 61,70 (t, CH_2CH_3) ; 71,2 (d, C-6) ; 169,93 (s, C-1) ; 172,20 (s, CO_2H).

Spectre de masse (Désorption Ionisation Chimique, NH_3) : M^+ 248 (m/e, int. rel.) : 226 ($\text{M}^+ + 18$, 52) 249 ($\text{M}^+ + 1$, 100).

6,8-Dihydroxyoctanoate d'éthyle 78



La distillation boule à boule de 150 mg (0,6 mmole) de **77**, à 230°C sous 0,05 torr donne 102 mg (83%) de produit pur **78**.

Huile incolore

IR (film) (cm⁻¹) : 3400 (F) ; 2940 (F) ; 1725 (F).

RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz) δ (ppm) : 1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz, CH₂-CH₃) ; 1,28 - 1,50 (4H, m, H-4, H-5) ; 1,50 - 1,75 (4H, m, H-3, H-7) ; 2,29 (2H, t, J_{H₂H₃} = 7,3 Hz, H-2) ; 3,23 (2H, se, OH) ; 3,7 - 3,9 (4H, m, H-6, H-8) ; 4,11 (2H, q, J = 7,2 Hz, CH₂-CH₃).

Des expériences d'irradiation sélective nous ont permis de déterminer les constantes de couplage suivantes :

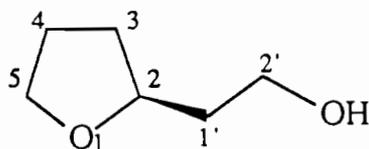
$$J_{H6H5a} = J_{H6H5b} = 10,8 \text{ Hz}$$

$$J_{H5aHb} = 9 \text{ Hz}$$

RMN ¹³C (CDCl₃ ; 50,29 MHz) δ (ppm) : 14,14 (q, CH₂-CH₃) ; 24,75 (t, C-4) ; 24,98 (t, C-3) ; 34,18 (t, C-5) ; 37,21 (t, C-7) ; 38,41 (t, C-2) ; 60,22 (t, C-8) ; 61,30 (t, CH₂-CH₃) ; 68,17 (d, C-6) ; 128,75 (s, C-1).

Spectre de masse (Impact électronique) : M⁺ 204 (m/e int. rel.) : 159 (17) ; 141 (16) ; 130 (21) ; 123 (14) ; 113 (69) ; 101 (100) ; 95 (20) ; 88 (14) ; 85 (19) ; 84 (17) ; 81 (21) ; 73 (52) ; 68 (14) ; 67 (53) ; 57 (37).

2-(2'-hydroxyéthyl)tétrahydrofuranne 79



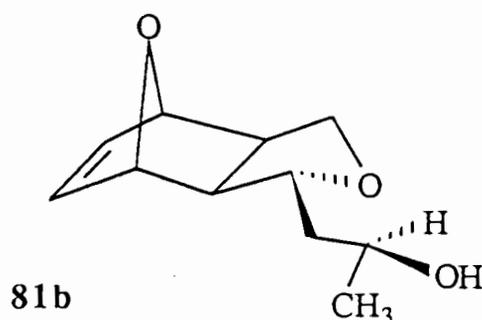
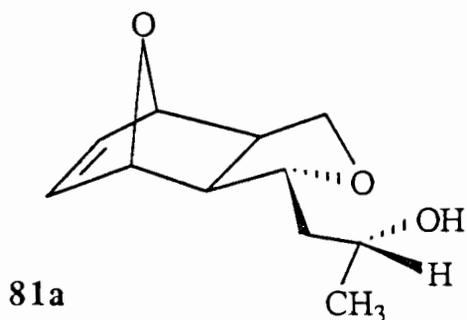
Dans un ballon monocol de 10 ml, sous atmosphère d'argon, contenant 28,5 mg (0,75 mmole) d'hydruire de lithium aluminium en suspension dans 5 ml d'éther, on ajoute goutte à goutte, à 0°C 144 mg (1 mmol) d'ester **63** dans 1 ml d'éther. On laisse remonter à température ambiante, au bout de 3 heures, on hydrolyse avec quelques morceaux de glace, filtre sur verre fritté, lave le filtrat par de l'éther puis on sèche sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant sous pression réduite, après une chromatographie sur colonne de silice, on recueille 81 mg (70%) de produit **79**.

Liquide incolore.

IR (film) (cm⁻¹) : 2900 (F) ; 1715 (FF) ; 1070 (F).

RMN ¹H (CDCl₃ ; 250 MHz) δ (ppm) : 1,5 (2H, m, H-1') ; 1,70 - 2,09 (4H, m, H-3, H-4) ; 2,89 (1H, massif, OH) ; 3,75 (3H, t, J_{H₂'H₁'} = 6,9 Hz, H-2') ; 3,63 - 4,07 (3H, m, H-2, H-5).

3-(2'-Hydroxypropyl)4,10-dioxatricyclo [5.2.1.0^{2,6}] déc-8 ène "syn" **81a**
 3-(2'-Hydroxypropyl)4,10-dioxatricyclo [5.2.1.0^{2,6}] déc-8 ène "anti" **81b**



Réduction de la cétone **21d** par l'hydruure de lithium aluminium (LiAlH₄)

Dans un ballon bicol de 25 ml, équipé d'un thermomètre basse température, sous atmosphère d'argon, contenant 57 mg (1,5 mmoles) d'hydruure de lithium aluminium en suspension dans 5 ml de tétrahydrofurane, on ajoute, goutte à goutte, à -78°C, 97 mg (0,5 mmole) de cétone **21d** dans 3 ml de tétrahydrofurane. Au bout de 1 heure à -78°C, on laisse remonter à 0°C puis hydrolyse avec 6 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 10%. La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite 3 fois par 10 ml de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous vide. Le produit brut est analysé par RMN du proton 250 MHz dans le deutérobenzène avant d'être purifié par chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène/méthanol : 90/10). On obtient 87,4 mg de **81a** et 8,6 mg de **81b** soit un rendement de 98%.

La cétone **21d** est réduite de façon identique en solution dans l'éther et dans le chlorure de méthylène. Dans l'éther pour un rendement de 98% la proportion **81a/81b** est de 83/17. Dans le chlorure de méthylène la proportion **81a/81b** est de 50/50 pour un rendement de 98%.

Réduction de la cétone **21d** par l'hydruure de lithium aluminium (LiAlH₄) en présence de chlorure de lithium

Dans un ballon bicol de 25 ml, équipé d'un thermomètre basse température, sous atmosphère d'argon, on place 63 mg (1,5 mmoles) de chlorure de lithium dans 10 ml d'éther anhydre, puis on ajoute 97 mg (0,5 mmole) de cétone. Après 5 minutes à température ambiante, on refroidit à -78°C et ajoute d'un seul coup 57 mg d'hydruure de lithium aluminium. Au bout de 1 heure, à -78°C, on laisse remonter à 0°C puis hydrolyse avec 6 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 10%. La phase organique est récupérée et la phase aqueuse est extraite 3 fois par 10 ml de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous vide. Le produit brut est analysé par RMN du proton 250 MHz dans le deutérobenzène avant d'être purifié par chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène/méthanol : 90/10). On obtient 94 mg (96%) d'un mélange de **81a** et **81b** dans un rapport **81a/81b** : 81/19.

Le même mode opératoire est adopté pour réduire **21d** par LiAlH₄ en présence d'iodure de lithium, de bromure de zinc ou de N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine. En présence d'iodure de lithium, les phases organiques sont lavées par une solution de thiosulfate avant d'être séchées sur sulfate de magnésium pour donner 88 mg (90%) d'un mélange **81a/81b** : 71/29.

En présence de bromure de zinc, on recueille 91 mg (93%) d'un mélange **81a/81b** : 70/30.

En présence de N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine, à partir de 50 mg de cétone **21d**, on recueille 46 mg (91%) d'un mélange de **81a** et de **81b** dans un rapport 89/11.

Réduction de la cétone **21d** par le borohydrure de sodium

Dans un ballon bicol de 25 ml, équipé d'un thermomètre basse température, sous atmosphère d'argon, contenant 97 mg (0,5 mmole) de cétone **21d** en solution dans 8 ml de méthanol, on ajoute, à -15°C, 38 mg (1 mmole) de borohydrure de sodium puis on laisse remonter à température ambiante. Après 1 heure de réaction, on ajoute 0,5 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 10%. On évapore le méthanol sous pression réduite puis reprend le résidu par 10 ml d'eau et enfin on extrait 3 fois par 10 ml de chlorure de méthylène. On sèche sur sulfate de magnésium puis élimine le solvant sous pression réduite. On recueille 89 mg (89%) d'un mélange 70/30 de **81a/81b**.

Réduction de la cétone **21d** par l'hydrure de diisobutylaluminium

Dans un ballon bicol, équipé d'un thermomètre basse température, sous atmosphère d'argon, contenant 97 mg (0,5 mmole) de cétone **21d** dans 8 ml de tétrahydrofurane, on ajoute, goutte à goutte à -78°C, 1 ml (1 mmole) d'hydrure de diisobutylaluminium 1M dans le toluène. Après 3 heures à -78°C, on laisse remonter à température ambiante puis hydrolyse, à 0°C, par 8 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 10%. On ajoute 10 ml d'éther, récupère la phase organique puis extrait la phase aqueuse 3 fois par 10 ml de chlorure de méthylène. On sèche sur sulfate de magnésium puis évapore le solvant sous pression réduite. Le produit brut est analysé par RMN du proton dans le deutérobenzène avant sa purification. On obtient 95 mg d'un mélange 69/31 de **81a** et **81b**.

Réduction de la cétone **21d** par le tri(sec-butyl)borohydrure de lithium

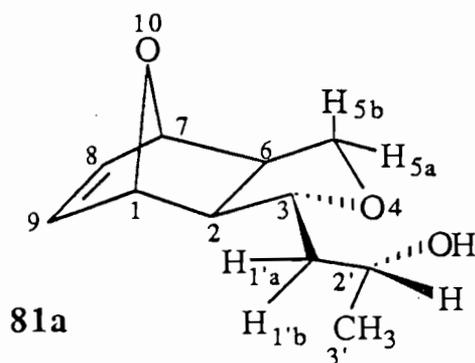
Dans un ballon bicol de 10 ml, équipé d'un thermomètre basse température et contenant 97 mg (0,5 mmole) de cétone **21d** dans 5 ml de tétrahydrofurane, on ajoute, à -78°C en 5 minutes, 0,5 ml (0,5 mmole) de tri(sec-butyl) borohydrure de lithium (L-sélectride) 1M dans le tétrahydrofurane. Après 1 heure de réaction à -78°C, on laisse remonter à 0°C puis on ajoute 2 ml d'une solution de soude à 10% et 1 ml d'une solution d'eau oxygénée à 30% et on laisse sous agitation durant toute une nuit. On extrait 3 fois par 10 ml de chlorure de méthylène, lave les phases organiques regroupées par 20 ml d'eau puis 20 ml de bicarbonate de sodium et enfin par 10ml d'une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium puis évapore le solvant sous pression réduite. Le produit brut est analysé par RMN du proton dans le deutérobenzène avant d'être purifié. On obtient 93 mg (95%) d'un mélange 82/18 de **81a/81b**.

Réduction de la cétone **21d** par le borohydrure de zinc

Dans un ballon bicol de 25 ml, équipé d'un thermomètre basse température et contenant 28 mg (0,14 mmole) de cétone **21d** dans 5 ml d'éther anhydre sous atmosphère d'argon à -78°C, on ajoute 3 ml (0,74 mmole) d'une solution de Zn(BH₄)₂ 0,246M dans l'éther. Après 1 heure de réaction, on ajoute 5 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 5% et on laisse sous agitation pendant 15 minutes puis on extrait 3 fois par 10 ml d'éther. On recueille 31mg (90%) d'un mélange 73/27 de **81a/81b**.

Isomère 81a

Huile incolore

IR (film) (cm⁻¹) : 3440 (F) ; 2960 (F) ; 1050 (F).

RMN ¹H (C₆D₆, 250 MHz) δ (ppm) : 1,15 (3H, d, J = 6,8 Hz, CH₃) ; 1,40 (1H, dt, J_{H1'aH1'b} = 14,1 Hz, J_{H1'aH3} = J_{H1'aH2'} = 3 Hz, H-1'a) ; 1,50 - 1,75 (2H, m, H-1'b, H-2) ; 1,98 (1H, dt, J_{H6H5a} = J_{H6H5b} = 7,6 Hz, J_{H2H6} = 8,1 Hz, H-6) ; 3,24 (1H, dd, J_{H5aH5b} = 8,4 Hz, J_{H5bH6} = 7,6 Hz, H-5b) ; 3,58 (1H, massif, OH) ; 3,68 (1H, m, H-3) ; 3,77 (1H, dd, J_{H5aH5b} = 8,4 Hz, J_{H5aH6} = 7,6 Hz, H-5a) ; 3,96 (1H, m, H-2') ; 4,18 (1H, d, J_{H7H8} = 1,4 Hz, H-7) ; 4,40 (1H, d, J_{H1H9} = 1,4 Hz, H-1) ; 5,90 (1H, dd, J_{H8H9} = 5,8 Hz, J_{H7H8} = 1,4 Hz, H-8) ; 5,84 (1H, dd, J_{H8H9} = 5,8 Hz, J_{H1H9} = 1,4 Hz, H-9).

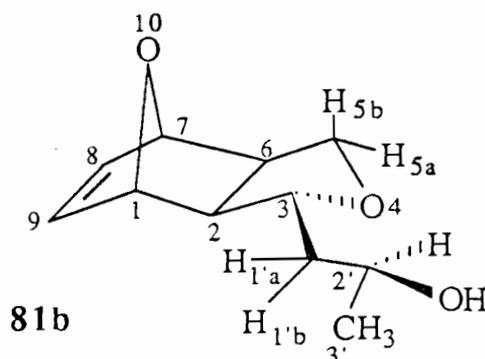
Des expériences d'irradiation sélective nous ont permis de déterminer les constantes de couplage suivantes :

$$J_{H3H1'a} = 3 \text{ Hz} ; J_{H3H1'b} = 9 \text{ Hz} ; J_{H3H2} = 6,8 \text{ Hz} ; J_{H1'bH2'} = 9 \text{ Hz}$$

RMN ¹³C (C₆D₆ ; 50,29 MHz) δ (ppm) : 22,90 (q, CH₃) ; 42,71 (t, C-1') ; 47,56 (d, C-6) ; 53,86 (d, C-2) ; 66,73 (d, C-3) ; 69,92 (t, C-5) ; 79,90 (d, C-7) ; 80,30 (d, C-1) ; 81,42 (d, C-2') ; 135,93 (d, C-8) ; 136,09 (d, C-9).

Spectre de masse (Désorption Ionisation chimique, NH₃) : M⁺ 196 (m/e, int. rel.) : 214 (M⁺ +18) ; 197 (M⁺ +1, 100).

Microanalyse calculée pour C₁₁H₁₆O₃ : C : 67,32 ; H : 8,22
trouvée 67,52 8,38

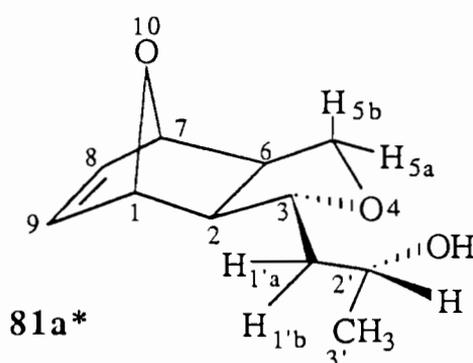
Isomère 81b

RMN ^1H (C_6D_6 ; 250 MHz) δ (ppm) : 1,13 (3H, d, $J = 6,1$ Hz, CH_3) ; 1,40 - 1,70 (2H, m, $\text{H-1}'\text{a}$, $\text{H-1}'\text{b}$) ; 1,84 (1H, dd, $J_{\text{H}2\text{H}3} = J_{\text{H}2\text{H}6} = 7,1$ Hz, H-2) ; 2,00 (1H, m, H-6) ; 2,50 (1H, massif, OH) ; 3,32 (1H, dd, $J_{\text{H}5\text{aH}5\text{b}} = 8,1$ Hz, $J_{\text{H}5\text{bH}6} = 6,1$ Hz, H-5b) ; 3,60 - 3,90 (2H, m, H-3 , H-5a) ; 4,00 (1H, m, $\text{H-2}'$) ; 4,17 (1H, d, $J_{\text{H}7\text{H}8} = 1$ Hz, H-7) ; 4,40 (1H, d, $J_{\text{H}1\text{H}9} = 1$ Hz, H-1) ; 5,84 (1H, dd, $J_{\text{H}8\text{H}9} = 6,1$ Hz, $J_{\text{H}7\text{H}8} = 1$ Hz, H-8) ; 5,88 (1H, dd, $J_{\text{H}1\text{H}9} = 1$ Hz, $J_{\text{H}8\text{H}9} = 6,1$ Hz, H-9).

RMN ^{13}C (C_6D_6 ; 50,29) δ (ppm) : 23,66 (q, CH_3) ; 42,42 (t, $\text{C-1}'$) ; 48,06 (d, C-6) ; 53,30 (d, C-2) ; 64,47 (d, C-3) ; 69,69 (t, C-5) ; 79,22 (d, C-7) ; 80,20 (d, C-1) ; 81,42 (d, $\text{C-2}'$) ; 135,93 (d, C-8) ; 136,09 (d, C-9).

(+)-(1R,2S,3R,6S,7S,2'R)-3-(2'-hydroxypropyl)-4,10-dioxotricyclo [5.2.1.0^{2,6}] déc-8-ène 81a*

Obtenu par réduction par LiAlH_4 dans le THF de la cétone optiquement active 31d*

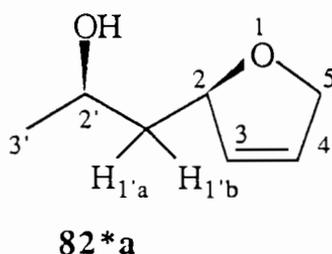


$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1,9$ ($c = 1,1$; CH_3OH)

Les caractéristiques spectrales sont les mêmes que celles décrites pour 81a.

(-)-(2R,2'R)-2-(2'-hydroxypropyl)-2,5-dihydrofuranne 82a*

790 mg (4,03 mmoles) de l'adduit tricyclique 81a* sont thermolysés à 500°C . On obtient après chromatographie sur colonne de silice (éluant : chlorure de méthylène/méthanol : 93/7) 423 mg (82%) de dihydrofuranne 82a*.



Liquide incolore.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -95^\circ$ ($c = 1,7$; CH_3OH).

IR (film) (cm^{-1}) : 3400 (F) ; 2900 (m) ; 1070 (F).

RMN ^1H (C_6D_6 ; 200 MHz) δ (ppm) : 1,18 (3H, d, $J = 6,3$ Hz, $\underline{\text{CH}_3}$) ; 1,52 (1H, dt, $J_{\text{H}1'\text{aH}1'\text{b}} = 14,2$ Hz, $J_{\text{H}1'\text{aH}2} = J_{\text{H}1'\text{aH}2'} = 9,7$ Hz, H-1'a) ; 1,70 (1H, t, $J_{\text{H}1'\text{aH}1'\text{b}} = 14,2$ Hz, $J_{\text{H}1'\text{bH}2} = J_{\text{H}1'\text{bH}2'} = 2,8$ Hz, H-1'b) ; 3,48 (1H, massif, $\underline{\text{OH}}$) ; 4,10 (1H, m, H-2') ; 4,68 (2H, m, H-5) ; 5,00 (1H, m, H-2) ; 5,78 (1H, m, H-4) ; 5,89 (1H, m, H-3).

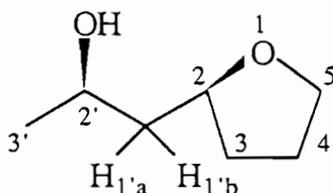
Des expériences d'irradiation sélective nous ont permis de déterminer les constantes de couplage suivantes :

$$J_{\text{H}3\text{H}4} = 6,32 \text{ Hz} ; J_{\text{H}2\text{H}3} = 2,1 \text{ Hz} ; J_{\text{H}2\text{H}4} = 0,95 \text{ Hz} ; J_{\text{H}4\text{H}5} = 2,4 \text{ Hz}$$

RMN ^{13}C (C_6D_6 ; 50,29 MHz) δ (ppm) : 23,74 (q, C-3') ; 44,92 (t, C-1') ; 66,65 (d, C-2') ; 74,94 (t, C-5) ; 85,76 (d, C-2) ; 126,25 (d, C-4) ; 130,13 (d, C-3).

Spectre de masse (Impact électronique) : M^+ 128 (m/e, int. rel.) : 128 (0,22) ; 95 (10) ; 69 (100) ; 68 (14) ; 45 (12) ; 41 (10) ; 39 (11).

(-)-(2S,2'R)-2-(2'-hydroxypropyl)tétrahydrofuranne 83a*



83*a

300 mg (2,34 mmoles) de dihydrofuranne **82a*** sont hydrogénés selon le mode opératoire décrit pour l'obtention de **63**. On obtient après chromatographie sur colonne de silice (éluant : chlorure de méthylène/méthanol : 98/2) 246 mg (81%) de tétrahydrofuranne **83a***.

Liquide incolore.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -11,6^\circ$ ($c = 1,2$; CH_3OH).

IR (film) (cm^{-1}) : 3400 (F) ; 2950 (F) ; 1050 (F).

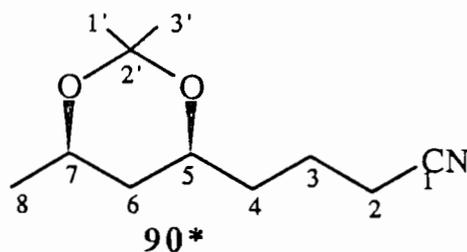
RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) δ (ppm) : 1,17 (3H, d, $J = 6,13$ Hz, $\underline{\text{CH}_3}$) ; 1,42 - 1,60 (2H, m, H-1'a, H-3a) ; 1,66 (1H, dt, $J_{\text{H}1'\text{aH}1'\text{b}} = 14,3$ Hz, $J_{\text{H}1'\text{bH}2} = J_{\text{H}1'\text{bH}2'} = 3$ Hz, H-1'b) ; 1,88 (2H, m, H-4) ; 2,07 (1H, m, H-3b) ; 3,56 (1H, massif, $\underline{\text{OH}}$) ; 3,78 (1H, td, $J_{\text{H}5\text{aH}5\text{b}} = 5,3$ Hz, $J_{\text{H}5\text{aH}4} = 4,6$ Hz, H-5a) ; 3,88 (1H, dt, $J_{\text{H}5\text{aH}5\text{b}} = 5,3$ Hz, $J_{\text{H}5\text{bH}4} = 4,6$ Hz, H-5b) ; 4,00 (2H, m, H-2, H-2').

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 50,29 MHz) δ (ppm) : 22,90 (q, C-3') ; 24,62 (t, C-4) ; 31,37 (t, C-3) ; 43,51 (t, C-1') ; 66,64 (d, C-2') ; 67,18 (t, C-5) ; 78,63 (d, C-2).

Spectre de masse (Impact électronique) : M^+ 130 (m/e int. rel.) : 130 (0,19) ; 112 (11) ; 97 (22) ; 71 (100) ; 68 (24) ; 67 (18) ; 45 (30) ; 43 (54) ; 42 (11) ; 39 (11).

Microanalyse calculée pour $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2$: C : 64,58 ; H : 10,84
trouvée 64,75 10,56

(-)-(5S,7R)-5,7-Isopropylidènedioxyoctanonitrile 90*



Dans un ballon monocol de 10 ml muni d'un réfrigérant ascendant terminé par une garde à chlorure de calcium, on place 250 mg (0,84 mmole) d'iodoacétonide **69*** et 100 mg (1,52 mmoles) de cyanure de potassium dans 4 ml d'acétone. On ajoute 2 ml d'eau, puis porte à reflux pendant 36 heures puis on laisse redescendre à température ambiante, évapore l'acétone et extrait 2 fois par 5 ml d'éther. On lave les phases organiques regroupées par 5 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium puis on sèche sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé et on obtient après chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane : 90/10) 124 mg (75%) de produit **90***.

Liquide incolore.

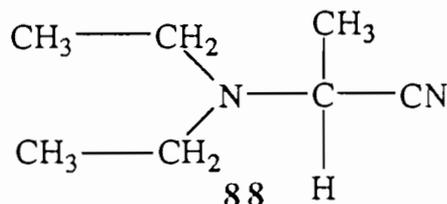
$[\alpha]_D^{25} = -15,7^\circ$ (c = 1,07 ; CH₃OH)

IR (film) (cm⁻¹) : 2940 (F) ; 2240 (f) ; 1380 (F) ; 1260 (F).

RMN ¹H (C₆D₆ ; 250 MHz) δ (ppm) : 1,18 (3H, d, J = 6,2 Hz, CH₃) ; 1,39 (3H, s, H-1') ; 1,44 (3H, s, H-3') ; 1,49 (1H, ddd, J_{H6aH6b} = 12,6 Hz, J_{H6aH5} = J_{H6aH7} = 2,5 Hz, H-6) ; 1,53 - 1,66 (3H, m, H-6b, H-4) ; 1,66 - 1,93 (1H, m, H-3) ; 2,85 (2H, td, J_{H2H3} = 7,1 Hz, H-2) ; 3,85 (1H, m, H-5) ; 3,98 (1H, m, H-7).

Spectre de masse (Impact électronique) : M⁺ 197 (m/e, int. rel.) : 182 (43) ; 122 (26) ; 120 (15) ; 81 (17) ; 59 (100) ; 43 (89) ; 41 (26).

Analyse calculée pour C₁₁H₁₉NO₂ : C : 66,97 ; H : 9,71 ; N : 7,10
trouvée 67,08 9,51 7,13

2-Diéthylaminopropiononitrile 88

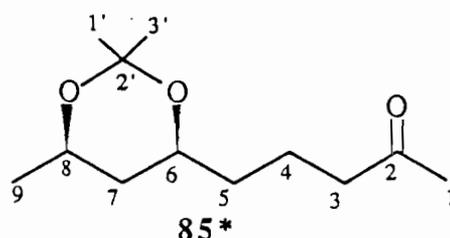
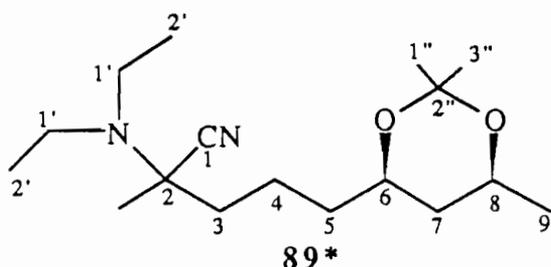
Dans un ballon bicol de 25 ml, sous atmosphère d'argon, on place 645 mg (745 µl, 5 mmoles) de diéthylaminoacétonitrile dans 8 ml de tétrahydrofurane. On ajoute 3,70 ml (5 mmoles) de butyllithium 1,35M dans l'hexane puis à 0°C on ajoute 699 mg (505 µl, 5 mmoles) de diisopropylamine et 895mg (869 µl, 5mmoles) d'hexaméthylphosphoramide. Après 15 minutes à 0°C, on refroidit à -78°C puis on ajoute 715 mg (314 µl, 5 mmoles) d'iodure de méthyle. Après une heure à -78°C, on laisse revenir à température ambiante et on maintient sous agitation pendant 24 heures. On évapore le solvant puis effectue une distillation boule à boule à 150°C (10⁻⁵ torr). On obtient 358 mg (50%) de produit **88**.

Liquide incolore.

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) δ (ppm) : 1,07 (6H, t, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ; 1,43 (3H, d, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$) ; 2,32 - 2,82 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ; 3,78 (1H, q, $J = 7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$).

(6S,8R)-2-Diéthylamino-6,8-isopropylidènedioxy-2-méthyle nonanenitrile 89*

(-)(6S,8R)-6,8-Diisopropylidènedioxynona-2-one 85*



Produit 89*

Selon le mode opératoire utilisé pour la préparation du produit **88**, à partir de 250 mg (0,84 mmole) d'iodoacétone **69*** et de 106mg de composé **88**, on recueille 215 mg de produit **89** qui est analysé par RMN du proton 250 MHz dans le deutérobenzène.

Liquide jaune.

RMN ^1H (C_6D_6 ; 200 MHz) δ (ppm) : 1,10 (6H, t, $J = 7$ Hz, H-2') ; 1,18 (3H, d, $J = 5,7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-9}$) ; 1,38 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-1''}$) ; 1,45 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-3''}$) ; 1,30 - 1,80 (6H, m, H-4, H-5, H-7) ; 2,30 - 2,80 (6H, H-3, H-1') ; 3,80 (1H, m, H-8) ; 3,95 (1H, m, H-6).

Produit 85*

La chromatographie du produit **89*** sur colonne de silice (éluant : éther/hexane : 50/50) donne 139 mg (77% à partir de l'iodoacétone **69***) de produit **85***.

Liquide incolore.

$[\alpha]_D^{25} = -11,7^\circ$ ($c = 1,5$; CH_3OH).

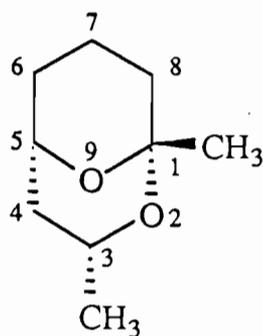
IR (film) (cm^{-1}) : 2940 (F) ; 1720 (F) ; 1380 (F).

RMN ^1H (C_6D_6 ; 250 MHz) δ (ppm) : 1,19 (3H, d, $J = 5,8$ Hz, $\text{CH}_3\text{-9}$) ; 1,29 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-3''}$) ; 1,52 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-1''}$) ; 1,62 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-C=O}$) ; 1,12 - 1,8 (6H, m, H-4, H-5, H-7) ; 1,92 (2H, t, $J_{\text{H}_3\text{H}_4} = 7,2$ Hz, H-3) ; 3,50 (1H, m, H-8) ; 3,63 (1H, m, H-6).

RMN ^{13}C (C_6D_6 ; 50,29 MHz) δ (ppm) : 19,73 (q, C-4) ; 19,86 (q, C-2') ; 22,42 (q, C-3') ; 29,32 (q, C-9) ; 30,62 (q, C-1) ; 36,16 (t, C-5) ; 39,00 (t, C-7) ; 43,19 (t, C-3) ; 65,10 (d, C-8) ; 68,95 (d, C-6) ; 98,35 (s, C-1') ; 206,40 (s, C-2).

Spectre de masse (Impact électronique) : M^+ 214 (m/e, int. rel.) : 139 (18) ; 81 (45) ; 71 (10) ; 59 (37) ; 58 (12) ; 43 (100) ; 41 (11).

(-)-(1R,3R,5S)-1,3-Diméthyl-2,9-dioxabicyclo [3.3.1] nonane 86*



86*

Dans un ballon monocol de 5 ml contenant 360 mg de silice, on ajoute 36 mg d'une solution aqueuse d'acide oxalique 10%. Après 3 minutes d'agitation toute la solution s'est adsorbée sur la silice. On ajoute alors 110 mg (0,51 mmole) de produit **85*** dans 500 μ l de chlorure de méthylène. La réaction est suivie par chromatographie sur plaque de silice, au bout de 3 heures on ajoute une petite pincée de bicarbonate de sodium et après 5 minutes, on filtre sur fritté, lave au chlorure de méthylène, sèche sur sulfate de magnésium et évapore le solvant. On recueille 61 mg (77%) de produit pur **86*** après chromatographie sur colonne de silice (éluant : pentane/éther : 95/5).

Liquide incolore.

$$[\alpha]_D^{25} = -35,7^\circ \text{ (c = 1 ; pentane)}$$

IR (film) (cm^{-1}) : 2940 (FF) ; 1375 (FF) ; 1240 (FF) ; 1160 (FF) ; 1080 (FF).

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) δ (ppm) : 1,16 (3H, d, $J = 6,1$ Hz, CH_3 -3) ; 1,23 (3H, s, CH_3 -1) ; 1,20 - 1,82 (6H, m, H-6, H-7, H-8) ; 1,95 - 2,19 (2H, m, H-4) ; 3,91 (1H, m, H-3) ; 4,23 (1H, m, H-5).

Des expériences d'irradiation sélective nous ont permis de déterminer les constantes de couplage suivantes :

$$J_{\text{H}3\text{H}4\text{a}} = 3,5 \text{ Hz} ; J_{\text{H}3\text{H}4\text{b}} = 3,9 \text{ Hz} ; J_{\text{H}4\text{aH}4\text{b}} = 10,2 \text{ Hz}$$

RMN ^{13}C (CDCl_3 ; 50,29 MHz) δ (ppm) : 14,29 (t, C-7) ; 20,83 (q, CH_3 -C-3) ; 27,31 (q, CH_3 -C-1) ; 29,68 (t, C-6) ; 34,80 (t, C-8) ; 36,94 (t, C-4) ; 61,40 (d, C-5) ; 66,80 (d, C-3) ; 97,38 (s, C-1).

Spectre de masse (Impact électronique) : M^+ 156 (m/e, int. rel.) : 156 (6) ; 114 (25) ; 113 (11) ; 87 (31) ; 81 (14) ; 71 (15) ; 68 (12) ; 58 (16) ; 43 (100) ; 55 (9) ; 41 (12).

BIBLIOGRAPHIE

- 1) S. HANESSIAN, "Total synthesis of natural products : the Chiron Approach", p. 50, Pergamon Press, Oxford 1983.
- 2) a) K. KATAGIRI, K. TORI, Y. KIMURA, T. YOSHIDA, T. NAGASAKI et H. MINATO, *J. Med. Chem.*, 1967, 10, 1149 ; b) K. KATAGIRI, U.S. Patent 1972, 3 642 985.
- 3) M.M. JOULLIE, P.C. WANG et J.E. SEMPLE, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1980, 102, 887.
- 4) R. CORBAZ, L. ETTLINGER, E. GAUMANN, W. KELLER-SCHIERLEIN, F. KRADOLFER, L. NEIPP, V. PRELOG, H. ZAHNER, *Helv. Chim. Acta*, 1955, 38, 1445.
- 5) B. LYGO, N. O'CONNOR, *Tetrahedron Lett.*, 1987, 38, 3597.
- 6) *The Chemistry of Natural Products*, p. 90, Ed. R.H. THOMSON, Blackie, Glasgow and London, 1984.
- 7) a) G. SCHMID, T. FUKUYAMA, K. AKASAKA, D.S. KARANEWSKY, Y. KISHI, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1979, 101, 259. ; b) T. FUKUYAMA, K. AKASAKA, D.S. KARANEWSKY, C.L.J. WANG, G. SCHMID, Y. KISHI, *ibid*, 1979, 101, 262.
- 8) a) Y. GUINDON, P.C. ANDERSON, C. YOAKIM, Y. GIRARD, S. BERTHIAUME, E.E. HOWARD, *Pure and Appl. Chem.*, 1988, 60, 1705 ; b) Y. GUINDON, M. THERIEN, Y. GIRARD, C. YOAKIM, *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 1680.
- 9) H. FRAUENRATH, T. PHILIPPS, *Tetrahedron*, 1986, 42, 1135.
- 10) a) J. ABECASSIS, Thèse Université de Paris-Sud, Orsay, 1985 ; b) R. BLOCH, J. ABECASSIS, *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 3277 ; c) R. BLOCH, J. ABECASSIS, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 1247
- 11) R. BLOCH, D. HASSAN, X. MANDARD, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 4691.
- 12) D. HASSAN, Thèse Université de Paris-Sud, Orsay, 1986.
- 13) a) A.J.H. KLUNDER, W.B. HUIZINGA, A.J.M. HULSHOF, B. ZWANENBURG, *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 2543 ; b) A.J.H. KLUNDER, W.B. HUIZINGA, P.J.M. SESSINK, B. ZWANENBURG, *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 357.
- 14) G. HELMCHEN, K. IHRIG, H. SCHINDLER, *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 183.
- 15) M. BECKMANN, H. HILDEBRANDT, E. WINTERFELDT, *Tetrahedron Asymmetry*, 1990, 1, 335.
- 16) L. GILBERT, Thèse Université de Paris-Sud, Orsay, 1987.
- 17) a) G. GASPARINI, Thèse Université de Paris-Sud, Orsay, 1988 ; b) R. BLOCH, M.-T. PERFETTI, *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 2577.
- 18) a) T.L.B. BOIVIN, *Tetrahedron*, 1987, 43, 3309 ; b) P.A. BARTLETT, *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, p. 411, Academic Press Inc. New York 1984 ; c) B. LYGO, N. O'CONNOR, P.R. WILSON, *Tetrahedron*, 1988, 44, 6881 ; d) R.D. WALKUP, G. PARK, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1990, 112, 1597.
- 19) T. HUDLICKY, A. FLEMING, T.C. LOVELACE, *Tetrahedron*, 1988, 45, 3021.

- 20) a) S.D. RYCHNOVSKY, P.A. BARTLETT, J. Amer. Chem. Soc., **1981**, *103*, 3963 ; b) M. LABELLE, H.E. MERTON, Y. GUINDON, J.P. SPRINGER, J. Amer. Chem. Soc., **1988**, *110*, 4533.
- 21) T. FUKUYAMA, B. VRANESIC, D.P. NEGRI, Y. KISHI, Tetrahedron Lett., **1988**, *31*, 2741.
- 22) R.L. MULHOLLAND, Jr CHAMBERLIN, A.R. CHAMBERLIN, J. Org. Chem., **1988**, *53*, 1082.
- 23) E. KLEIN, W. ROJAHN, Tetrahedron, **1965**, *21*, 2353.
- 24) D.M. WALBA, M.D. WAND, M.C. WILKES, J. Amer. Chem. Soc., **1979**, *101*, 4396.
- 25) J.E. BALDWIN, M.J. CROSSLEY, E.M.M. LEHTONEN, J.C.S. Chem. Comm., **1979**, 918.
- 26) R. AMOUROUX, F. CHASTRETTE, M. CHASTRETTE, Bull. Soc. Chim. Fr. II, **1981**, 293.
- 27) P.C. TING, P.A. BARTLETT, J. Amer. Chem. Soc., **1984**, *106*, 2668.
- 28) H. FRAUENRATH, J. RUNSINK, J. Org. Chem., **1987**, *52*, 2707.
- 29) K.T. MEAD, H.-L. YANG, Tetrahedron Lett., **1989**, *30*, 6829.
- 30) R.E. IRELAND, S. THAISRIVANGS, N. VANIER, C.S. WILCOX J. Org. Chem., **1980**, *45*, 48.
- 31) E. HARDEGGER, F. LOHSE, Helv. Chim. Acta, **1957**, *40*, 2383.
- 32) M. LABELLE, H.E. MORTEN, Y. GUINDON, J.P. SPRINGER, J. Amer. Chem. Soc., **1988**, *110*, 4533.
- 33) H. ZAK, U. SCHMIDT, Angew. Chem., **1975**, *87*, 454.
- 34) P.A. BARTLETT, J.D. MEADOWS, E. OTTOW, J. Amer. Chem. Soc., **1984**, *106*, 5304.
- 35) R.E. IRELAND, J.P. VEVERT, Can. J. Chem., **1981**, *59*, 572.
- 36) T. NAKATA, G. SCHMID, B. VRANESIC, M. OKIGAWA, T. SMITH PALMER, Y. KISHI, J. Amer. Chem. Soc., **1978**, *100*, 2933.
- 37) A. WARM, P. VOGEL, Helv. Chim. Acta, **1987**, *70*, 690.
- 38) M.T. NUNEZ, M.L. RODRIGUEZ, V.S. MARTIN, Tetrahedron Lett., **1988**, *29*, 1979.
- 39) J.A. MARSHALL, X.-J. WANG, J. Org. Chem., **1990**, *55*, 2995.
- 40) Y.A. ZHDANOV, Y.E. ALEXEEV, V.G. ALEXEEVA, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., **1972**, *27*, 227.
- 41) H. OHRUI, G.H. JONES, J.G. MOFFAT, M.L. MADDOX, A.T. CHRISTENSEN, S.K. BYRAM, J. Am. Chem. Soc., **1975**, *97*, 4602.
- 42) B.E. MARYANOFF, S.O. NORTEY, R.R. INNERS, S.A. CAMPBELL, A.B. REITZ, D. LIOTTA, Carbohydrate Research, **1987**, *171*, 259.
- 43) T.F. TAM, B. FRASER-REID, J. Org. Chem., **1980**, *45*, 1344.

- 44) S. NISHIYAMA, Y. SHIZURI, H. SHIGEMORI, S. YAMAMURA, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 723.
- 45) H. OHRUI, S. EMATO, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1951.
- 46) A.B. REITZ, A.D. JORDAN, Jr MARYANOFF, B.E. MARYANOFF, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4800.
- 47) S. TANAKO, K. OGASAWARA, *Synthesis*, **1974**, 42.
- 48) J.C. GRANDGUILLOT, F. ROUESSAC, *Bull. Soc. Chim. France*, **1979**, II-325.
- 49) J.F. KING, P. DE MAYO, C.L.; Mc INTOSCH, K PIERS, D.J.H. SMITH, *Can. J. Chem.*, **1970**, *48*, 3704.
- 50) Z. MOULOINGUI, M. DELMAS, A. GASET, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3936.
- 51) R. BLOCH, E. GUIBE-JAMPEL, C. GIRARD, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4087.
- 52) a) E. QUINOJA, E. KHO, L.V. MANES, P. CREWS, G.J. BAKUS, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4260 ; b) T. WAKABAYASHI, Y. KATO, *Heterocycles*, **1977**, *6*, 395 ; c) T. WAKABAYASHI, Y. KATO, *Synthetic. Comm.*, **1977**, *7*, 125 ; d) P. MOHR, L. ROSSLEIN, C. TAMM, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2513.; e) G. KUNESH, P. ZAGATTI, J.Y. LALLEMAND, A. DEBAL, J.P. VIGNERON, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 5271.
- 53) a) H. FIROUZABADI, A.R. SARDARIAN, H. MOOSAVIPOUR, G.M. AFSHARI, *Synthesis*, **1986**, 285 ; b) H. FRAUENRATH, T. PHILIPS, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 1135; c) J.C. COLLINS, V.W. HESS; F.J. FRANK, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, *30*, 3363.
- 54) I. UCHIDA, K. KURIYAMA, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, *43*, 3761.
- 55) a) J.P. VIGNERON, R. MERIC, M. LARCHEVEQUE, A. DEBAL, G. KUNESCH, P. ZAGATTI, M. GALLOIS, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 5051 ; b) J.P. VIGNERON, R. MERIC, M. LARCHEVEQUE, A. DEBAL, J.Y. LALLEMAND, G. KUNESCH, P. ZAGATTI, M. GALLOIS, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 3521.
- 56) a) Ref. 52e ; b) E. DZIADULEWICZ, T. GALLAGHER, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4547 ; c) J.M. FANG, B.C. HONG, *Synth. Commun.*, **1986**, *16*, 523 ; d) N.C. BARNA, R.R. SCHMIDT, *Synthesis*, **1986**, 891 ; e) H. FRAUENRATH, T. PHILIPPS, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 1135 ; f) C.W. JEFFORD, A.W. SLEDESKI; J. BOUKOUVALAS, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 949.
- 57) a) Ref. 55 ; b) T. UEMATSU, T. UMEMURA, K. MORI, *Agric. Biol. Chem.*, **1983**, *47*, 597 ; c) Y. YOKOYAMA, M. YUNOKIHARA, *Chem. Lett.*, **1983**, 1245 ; d) K. SUZUKI, T. OKUMA, G. TSUCHIHASHI, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 861 ; e) H.G. DAVIES, S.M. ROBERTS, B.J. WAKEFIELD, J.A. WINDERS, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1985**, 1166 ; f) D.S. MATTESON, SADHU, K.M., M.L. PETERSON, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 810 ; g) R.M. ORTUNO, R. MERLE, J. FONT, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 2519 ; h) R.M. ORTUNO, R. MERLE, J. FONT, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 4497.
- 58) A.J. MANCUSO, S.L. HUANG, D. SWERN, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2480.
- 59) M.V. BHATT, S.U. KULKARNI, *Synthesis*, **1983**, 249.
- 60) A. OKU, T. HARADA, K. KITA, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 681.
- 61) N. NODE, T. KOJIMOTO, K. NISHIDE, E. FUJITA, K. FUJI, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 219.

- 62) K.J. YADAV, A.G. FALLIS, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3372.
- 63) a) J.Y. GAUTHIER, Y. GUINDON, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 5985 et références citées ; b) Y. GUINDON, M. THERIEN, Y. GIRARD, C. YOAKIM, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1680.
- 64) R. AMOUROUX, M. JACTZAK, M. CHASTRETTE, *Bull. Soc. Chim. France*, **1987**, 505.
- 65) D.J. GODSMITH, E. KENNEDY, R.G. CAMPBELL, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3571.
- 66) S.V. KULKARNI, V.D. LATIL, *Heterocycles*, **1982**, *18*, 163.
- 67) I. PRI-BAR, J.K. STILLE, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1215.
- 68) J.W. FITCH, W.G. PAYNE, D. WESTMORELAND, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 751.
- 69) a) K.C. NICOLAOU, J. UENISHI, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1982**, 1292 ; b) S. MASAMUNE, G.S. BATES, J.W. CORCORAN, *Angew. Chem. Int. Engl.*, **1977**, *16*, 585.
- 70) a) P. MOHR, C. TAMM, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 391 ; b) R.E. BAI-BINE, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 5791 ; c) P.A. BARTLETT, *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 2.
- 71) a) Y. MORI, M. KUHARA, A. TAKEUCHI, M. SUZUKI, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *42*, 5419 ; b) S. ANWAR, A.P. DAVIS, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 3761 ; c) D.A. EVANS, K.T. CHAPMAN, E.M. CARREIRA, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3560 ; d) Y. MORI, M. SUZUKI, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4383 ; e) T. NAKATA, S. TAKAO, M. FUKUI, T. TANAKA, T. OISHI, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 3873 ; f) T. NAKATA, S. NAGAO, T. OISHI, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 75.
- 72) K. NARASAKA, F.C. PAI, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2233.
- 73) D.R. ADAMS, S.P. BHATNAGAR, *Synthesis*, **1977**, 661.
- 74) S. HANESSIAN, S.P. SAHOO, P.J. MURRAY, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 5631.
- 75) a) N. IKEDA, K. OMORI, H. YAMAMOTO, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *17*, 1175 ; b) Y. UKAJI, H. KANDA, K. YAMAMOTO, T. FUJISAWA, *Chem. Lett., Chem. Soc. Japan*, **1990**, 597.
- 76) T. OISHI, T. NAKATA, *Synthesis*, **1990**, 635.
- 77) L.J. REED, B.G. DE BUSK, I.C. GUN SALUS, C.S. HORNBERGER, *Sciences*, **1951**, *114*, 93.
- 78) a) M.H. BROOKES, B.T. GOLDING, A.T. HUDSON, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 1051 ; b) M.H. BROOKES, B.T. GOLDING, A.T. HUDSON, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1988**, 9.
- 79) U. SCHMIDT, P. GRAFEN, H.W. GOEDDE, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, *4*, 846.
- 80) C.V. NATRAJ, V.M. GANDHI, K.K. MENOU, G.J. BIOC, **1984**, *6*, 637.
- 81) J. STEKAR, P. HILGARD, *P. Ger Offen*, DE 3509071 ; (*Chem. Abstr.* **1986**, *104*, 136087g).

- 82) a) R.A.V. RAO, S.V. MYSOREKAR, M.K. GURJAR, J.S. YADAV, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2183 ; b) R.A.V. RAO, A.V. PURANDARE, E.R. REDDY, M.K. GURJAR, *Synth. Commun.*, **1987**, *17*, 1095.
- 83) J.D. ELLIOT, J. STEELE, W. JOHNSON, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2535.
- 84) R.B. MENON, M.A. KUMAR, T. RAVINDRANATHAN, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 5313.
- 85) a) P.C. BULMAN PAGE, C.M. RAYNER, I.O. SUTHERLAND, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1986**, 1408 ; b) P.C. BULMAN PAGE, C.M. RAYNER, I.O. SUTHERLAND, *J. Chem. Soc. Perkin trans 1*, **1990**, 1615.
- 86) D.W. BROOKS, R.P. KELLOGG, C.S. COOPER, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 192.
- 87) L. DASARADHI, N.W. FADNAVIS, U.T. BHALERO, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 729.
- 88) a) A.S. GOPALAN, H.K. JACOBS, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5705 ; b) A.S. GOPALAN, H.K. JACOBS, *J. Chem. Soc. Perkin trans 1*, **1990**, 1897.
- 89) A.P. KRAPCHO, *Synthesis*, **1982**, 805.
- 90) a) M. SCHNEIDER, N. ENGEL, H. BOENSMANN, *Angew. Chem. Int. Engl.*, **1984**, *23*, 66 ; b) F. BJORKLING, J. BOUTELJE, S. GATENBECK, K. HULT, T. NORIN, P. SZMULIK, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1347 ; c) B. DE JESO, N. BELAIR, H. DE LEUZE, M.C. RASCLE, B. MAILLARD, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 653.
- 91) V. HEEMANN, W. FRANCKE, *Naturwissenschaften*, **1976**, *63*, 344.
- 92) H. GERLACH, P. KUNZLER, *Helv. Chim. Acta*, **1977**, *60*, 638.
- 93) H. REDLICH, B. SCHNEIDER, R.W. HOFFMANN, K. GEUEKE, *Liebigs, Ann. Chem.* **1983**, 393.
- 94) a) P. MOHR, C. TAMM, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 395 ; b) B. KONGKATHIP, N. KONGKATHIP, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2175 ; c) R.L. FUNK, G.L. BOLTON, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1111 ; d) J. ADAMS, R. FRENETTE, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4773.
- 95) a) D.P. CURRAN, T.A. HEFFNER, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4585 ; b) C. MASONI, P.F. DESCHENAUX, T. KALLIMOPOULOS, A. JACOT-GUILLARMOD, *Helv. Chim. Acta*, **1989**, *72*, 1284 ; c) H. CHIKASHITA, E. KITAKA, Y. KIMURA, K. ITOH, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1989**, *62*, 833 ; d) G. DAUPHIN, A. FAUVE, H. VESCHAMBRE, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2238 ; e) T. NAKATA, S. NAGAO, S. TAKAO, T. TANAKA, T. OISHI, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 73 ; f) Y. GUINDON, Y.S. DENIS, S. DAIGNEAULT, H.E. MORTON, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1237 ; g) P.C. BULMAN PAGE, C.M. RAYNER, I.O. SUTHERLAND, *Tetrahedron*, **1986**, *27*, 3535 ; h) P.C. BULMAN PAGE, C.M. RAYNER, I.O. SUTHERLAND, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1990**, 2403 ; i) R. BERNARDI, D. GHIRINGHELLI, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 5021 ; j) T. SATO, T. ITOH, C. HATTORI, T. FUJISAWA, *Chem. Lett. Chem. Soc. Jap.*, **1983**, 1381 ; k) H. OHTA, K. OZAKI, G. TSUCHIHASHI, *Chem. Lett. Chem. Soc. Jap.*, **1987**, 2225.
- 96) R.W. HOFFMANN, U. WEIDMANN, *Chem. ber.*, **1985**, *118*, 3980.
- 97) S.I. KIYOOKA, H. KURODA, Y. SHIMASAKI, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3009.
- 98) G. STORK, A.A. OZORIO, A.Y.W. LEONG, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 5175.

- 99) F. HUET, A. LECHEVALLIER, M. PELLET, J.M. CONIA, *Synthesis*, 1978, 63.
- 100) S. TANAKO, OGASAWARA, *Synthesis*, 1974, 42.
- 101) S.F. MARTIN, S.A. WILLIAMSON, R.P. GRIST, K.M.SMITH, *J. Org. Chem.* , 1983, 48, 5170.

