



Mémoire/Full paper

Approche synthétique efficace pour l'assemblage d' α -méthylène- γ -butyrolactones diversement fonctionnalisées

A concise synthetic approach to diversely functionalized α -methylene- γ -butyrolactones

Gwenaëlle Liberge^{a,b}, Stéphane Lebrun^{a,b}, Axel Couture^{a,c}, Pierre Grandclaudon^{a,b,*}

^a Université Lille Nord de France, 59000 Lille, France

^b EA CMF 4478, USTL, laboratoire de chimie organique physique, bâtiment C3(2), 59655 Villeneuve-d'Ascq, France

^c CNRS, UMR 8181 « UCCS », 59655 Villeneuve-d'Ascq, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 25 janvier 2011

Accepté après révision le 23 mars 2011

Disponible sur internet le 19 mai 2011

Mots clés :

Lactones
Cyclisation
Transestérification
Énolate
Élimination

Keywords:

Lactones
Cyclization
Transesterification
Enolate
Elimination

RÉSUMÉ

Une voie de synthèse efficace vers une variété d' α -méthylène- γ -butyrolactones fonctionnalisées a été mise au point. Elle passe par l'élaboration initiale de l'unité lactonique munie des groupements fonctionnels aisément aménageables. L'originalité de la stratégie repose sur la séquence ultime déprotonation/méthoxyméthylation/ β -élimination permettant l'introduction tardive de l'entité méthylénique exo et facilitant ainsi la transformation préalable des groupements fonctionnels pour donner accès aux produits ciblés.

© 2011 Académie des sciences. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

A new synthetic approach for the elaboration of diversely functionalized α -methylene- γ -butyrolactones has been developed. The first step was the preliminary construction of the lactone ring system equipped with easily manageable functionalities. As the key step, the ultimate deprotonation/methoxymethylation/ β -elimination sequence allowed installation of the exocyclic olefinic moiety and then permitted chemical transformation of the above-mentioned functionalities to complete the synthesis of the title compounds.

© 2011 Académie des sciences. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Le motif α -méthylène- γ -butyrolactone [dihydro-3-méthylène-2(3H)furanone] est présent dans de nombreux produits naturels possédant une large gamme d'activités biologiques [1]. Ces dernières sont principalement asso-

ciées à la double liaison conjuguée qui agit comme un agent alkylant dans des réactions de type Michael avec des nucléophiles cellulaires biologiques ou des enzymes comportant des groupements thiols [2–5]. À titre d'exemple, la tulipaline A, la plus simple sous l'angle structural des α -méthylène- γ -butyrolactones (Fig. 1), présente comme la tulipaline B une activité antifongique [6]. D'autres modèles de structure un peu plus complexe peuvent être équipés en position β de divers groupements fonctionnels.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pierre.grandclaudon@univ-lille1.fr (P. Grandclaudon).

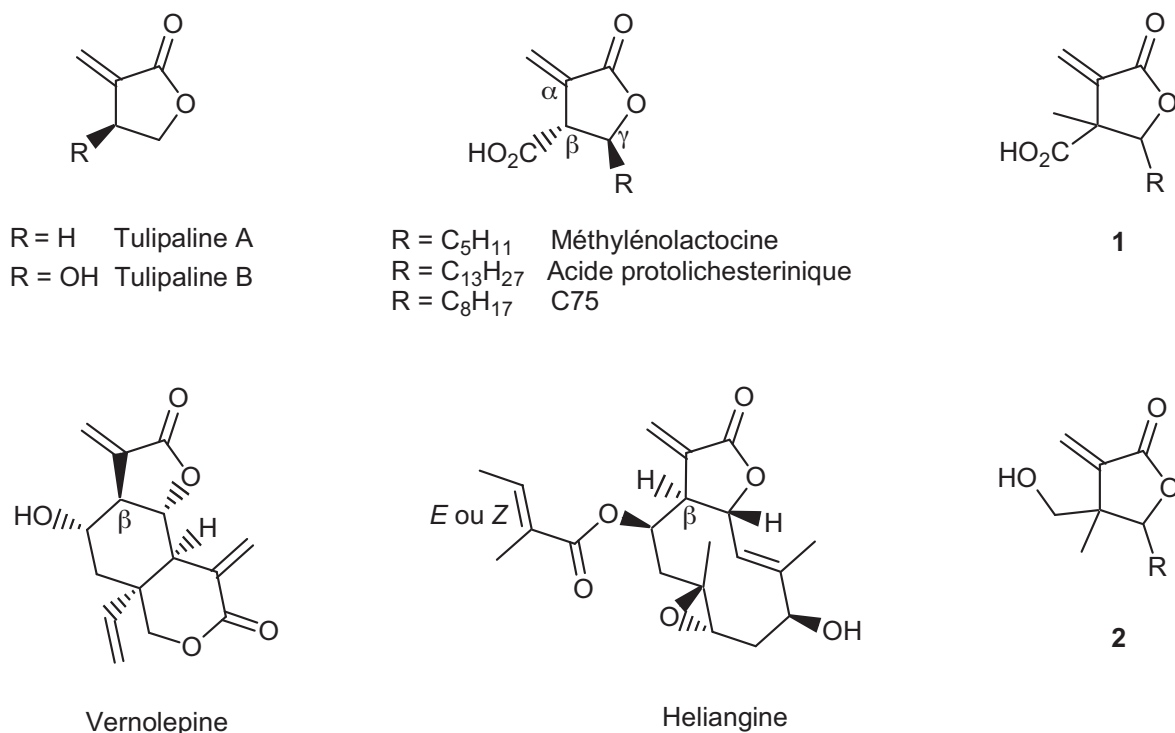


Fig. 1. Exemples d' α -méthylène- γ -butyrolactones décrites pour leurs propriétés et composés ciblés.

Une famille d' α -méthylène- γ -butyrolactones substituées en β par un groupement carboxyle et en γ par une chaîne alkyle saturée (ou insaturée ou comportant des unités aryles) a notamment vu le jour à partir de travaux s'inspirant des résultats obtenus pour la céruléine, en particulier sur ses propriétés d'inhibiteur suicide non sélectif de la *Fatty Acid Synthase* (FAS) [7]. Les principaux représentants de cette série : la méthylénolactocine (Fig. 1, R = C₅H₁₁) [7,8], l'acide protolichesterinique (Fig. 1, R = C₁₃H₂₇) [7] et le C75 (Fig. 1, R = C₈H₁₇) [7,9], ont été testés comme agents anti-obésité ou en tant que cytotoxiques. Cette classe de composés est également connue pour ses propriétés antibactériennes : l'acide protolichesterinique, par exemple, est un inhibiteur de croissance des bactéries Gram+ [10]. L'un des inconvénients liés à la structure de ces lactones provient de la double liaison exocyclique qui peut s'isomériser pour conduire à une forme conjuguée plus stable. C'est pourquoi certains auteurs ont récemment envisagé de verrouiller en quelque sorte cette position *exo* en remplaçant l'hydrogène situé en β par un groupement, le plus souvent de type alkyle [11]. Cet aménagement structural devrait empêcher tout type d'isomérisation de la double liaison *exo-endo* des composés **1** sans altérer les propriétés liées à la structure.

Un certain nombre d' α -méthylène- γ -butyrolactones intègrent en β un carbone portant une fonction alcool libre ou dérivée (Fig. 1). La vernolepine est un cytotoxique [12] alors que l'heliangine possède des propriétés phytotoxiques [13a] et bloque la croissance des plantes en se liant au groupement thiol du récepteur de l'hormone de croissance [13].

La littérature reporte un grand nombre de méthodes de synthèses d' α -méthylène- γ -butyrolactones [1,14] qui trouvent très souvent leurs applications dans la synthèse de produits naturels tels que la méthylénolactocine [14]. Si l'on se limite aux techniques permettant un accès direct aux lactones comportant un groupement méthylène exocyclique en position α ainsi qu'une fonction (acide ou alcool primaire) en position β de la lactone, elles utilisent, pour l'essentiel, l'anhydride itaconique ou des esters de l'acide itaconique comme produits de départ [9,11]. Néanmoins, un certain nombre de stratégies plus complexes et généralement adaptées aux modèles ciblés utilisent des techniques variées : à titre d'exemples, ces techniques vont de la transformation de précurseurs furaniques [14e], à la cyclisation radicalaire [14j], à l'exploitation de dérivés organométalliques [14a,k,15] ou encore à la méthylation à partir de précurseurs portant une fonction sulfure [16].

Dans cet article, nous proposons une stratégie de synthèse d' α -méthylène- γ -butyrolactones substituées en β par un groupement carboxyle **1** ou hydroxyméthyle **2** et en γ par une chaîne de type alkyle mais dont la structure est verrouillée par l'incorporation d'un groupe méthyle en position β . Contrairement aux récents travaux publiés sur la synthèse de ce type de dérivés **1** inspirés du C75 et utilisant au départ l'anhydride itaconique [11], cette approche synthétique repose sur la formation initiale du système lactonique incorporant les divers substituants ciblés **3** et propose d'incorporer la double liaison exocyclique en phase ultime de la synthèse (Schéma 1).

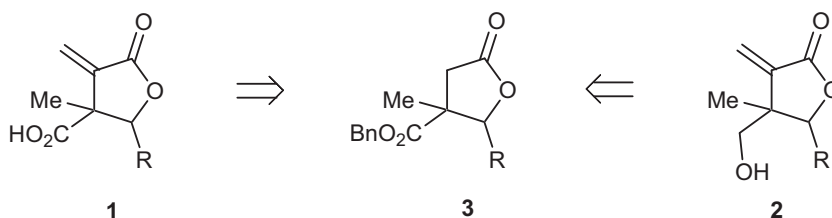


Schéma 1.

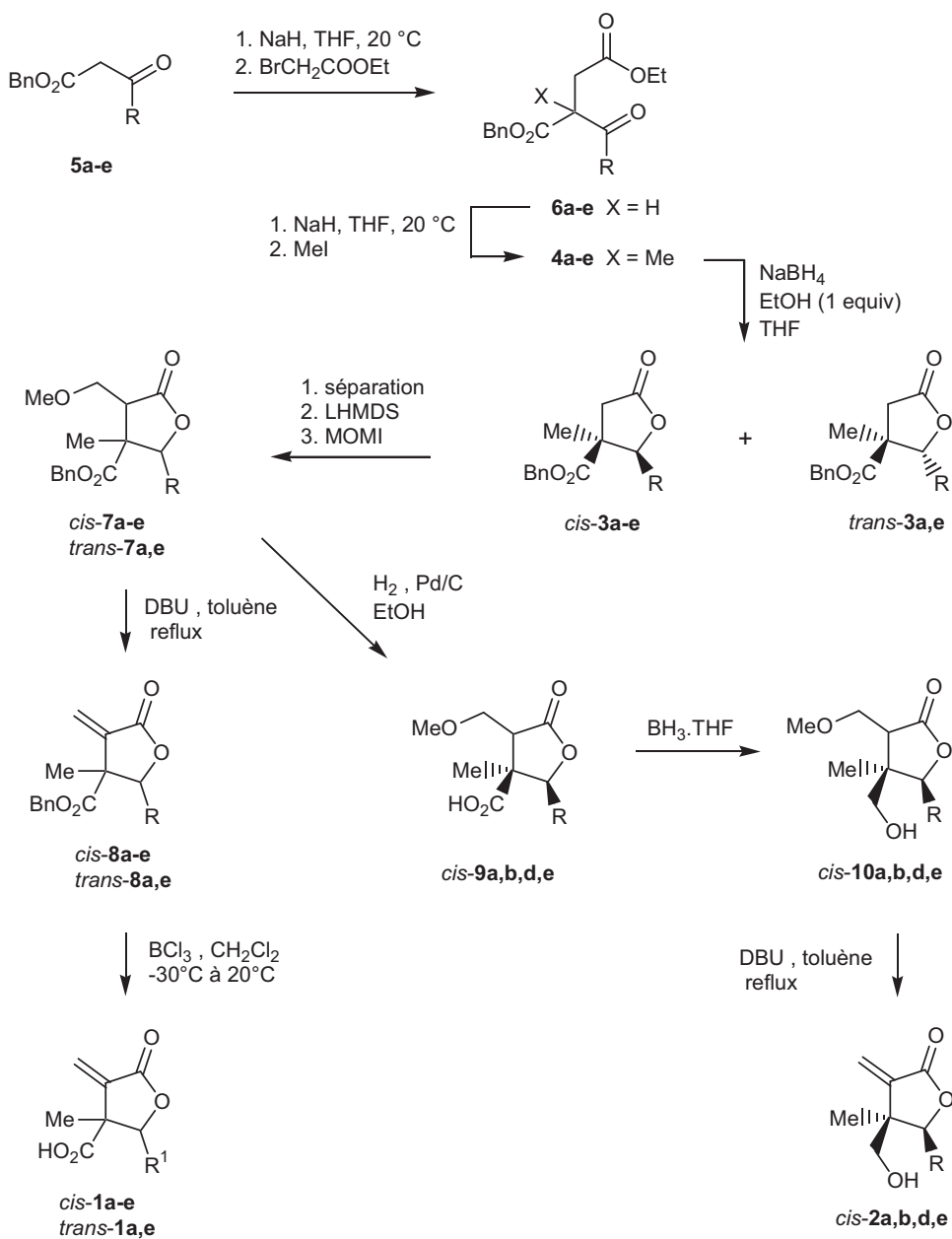


Schéma 2.

2. Résultats et discussion

La construction du système lactonique **3** [17], pré-curseur direct du composé **7**, modèle clé dans l'élaboration des deux produits ciblés **1** et **2**, représente la première phase de la synthèse. Elle passe par la préparation préalable des céto-diésters **4a–e** qui incorporent tous les substituants choisis pour les systèmes ciblés, c'est-à-dire le groupe carboxyle provisoirement masqué sous la forme d'ester benzylique ainsi que les groupes méthyle et alkyle (R). Sur la base des travaux de Bjorkquist et al. [17a], les différents β -cétoesters **5a–e** ont été, dans un premier temps, déprotonés par NaH et substitués par le bromoacétate d'éthyle pour fournir les céto-diésters **6a–e**. Une deuxième séquence déprotonation par NaH/alkylation avec CH₃I donne un accès direct aux composés dérivés **4a–e** (Schéma 2). La fonction cétone des produits **4a–e** est alors réduite par du borohydrure de sodium et l'alcoolate généré intermédiairement attaque par réaction intramoléculaire la partie ester éthylique pour donner naissance aux lactones **3a–e** (Schéma 2). Il est intéressant de noter qu'en présence d'éthanol utilisé comme solvant, on observe la formation des lactones *cis*-**3a–e** sous la forme d'un diastéréoisomère unique. L'obtention de ces composés est toutefois accompagnée de la formation d'une seconde lactone comportant une fonction ester d'éthyle qui peut s'expliquer par la présence d'éthanol qui provoque une réaction de transestérification au niveau de l'ester benzylique du diastéréoisomère minoritaire. Afin de contourner ce phénomène, des essais de cyclisation ont été effectués en utilisant le THF comme solvant et en ne conservant l'éthanol qu'en quantité stœchiométrique. Ces essais nous ont permis d'obtenir les lactones désirées **3a** et **3e** sous la forme d'un mélange des deux diastéréoisomères (séparables par chromatographie) dans lequel la forme *cis* reste largement prédominante (Schéma 2, Tableau 1). À partir de la lactone **3**, l'introduction du méthylène exocyclique peut être réalisée par la séquence réactionnelle suivante :

- déprotonation en α de la fonction carbonyle, accompagnée de l'addition d'iodométhylméthyléther (MOMI) permettant l'introduction du groupement méthoxyméthyle ;

- réaction d'élimination en milieu basique pour générer la double liaison (Schéma 2).

Cette méthode permet l'obtention du groupement méthylène exocyclique en seulement deux étapes avec de bons rendements (Tableau 1) [18]. Lors de l'introduction du groupement méthoxyméthyle, un nouveau carbone asymétrique est généré. L'examen des spectres RMN ¹H et ¹³C réalisés sur les composés **7a–e** révèle la présence d'un seul diastéréoisomère. L'addition d'iodométhylméthyléther sur l'énolate dérivant des γ -butyrolactones **3a–e** est donc diastéréosélective. Cependant, la stéréochimie du diastéréoisomère formé n'a pu être déterminée et les études n'ont pas été poussées puisque la réaction d'élimination supprime ce centre asymétrique dans les composés insaturés **8a–e**. La déprotection de l'acide est finalement réalisée par réaction de l'ester benzylique avec un excès de BCl₃ dans CH₂Cl₂ (Schéma 2). Cette stratégie originale nous a donc permis d'accéder à une série d' α -méthylène- γ -butyrolactones **1a–e** substituées en β par un groupement carboxyle et en γ par une chaîne alkyle de taille variable mais dont la structure méthylène exocyclique est verrouillée par l'incorporation du groupe méthyle en position β , parmi lesquels le composé *trans*-**1e**, équivalent méthylé du C75 [11].

La stéréochimie des divers composés cycliques synthétisés a pu être déterminée à partir de l'analyse par diffraction des rayons X de l'acide **1b** qui montre sans ambiguïté une configuration *cis* (Fig. 2). Une analyse des spectres de RMN ¹H des différents composés ne permet pas de mettre en évidence des glissements chimiques caractéristiques des diastéréoisomères hormis dans le cas des esters benzyliques **8a,e**. Dans ce cas, les protons vinyliques apparaissent sous forme de singulets, les plus déblindés présentent des glissements pratiquement identiques pour les deux diastéréoisomères ($\delta = 6,27 \pm 0,03$ ppm) alors que les plus blindés résonnent pour les dérivés *trans* à des valeurs supérieures d'environ 0,10 ppm à celles des dérivés *cis* ($\delta_{trans} = 5,73 \pm 0,03$ ppm vs $\delta_{cis} = 5,59 \pm 0,02$ ppm).

Avec les produits *cis*-**7a,b,d,e** en main, il est relativement aisé d'accéder aux α -méthylène- γ -butyrolactones *cis*-**2a,b,d,e** substituées en β par un groupement hydroxyméthyle et en γ par une chaîne alkyle mais comportant

Tableau 1
Rendements obtenus lors de la synthèse des céto-diésters et des lactones.

R	Céto-diésters, Rdt (%)		Lactones, Rdt (%)									
	8	4	3 (EtOH) ^a		3 (THF)	5	9	1	10	11	2	
a Me	85	47	<i>Cis</i> ^b <i>Trans</i> ^b	55 (1) ^c	70 (0,9) ^c (0,1) ^c	75 84	60 78	78 70	90 –	75 –	55 –	
b Pr	84	57	<i>Cis</i> ^b	44 (1) ^b	–	68	75	80	85	61	53	
c CH ₂ =CHCH ₂ CH ₂	73	60	<i>Cis</i> ^b	40 (1) ^c	–	50	44	66	–	–	–	
d <i>n</i> -C ₅ H ₁₁	75	55	<i>Cis</i> ^b	60 (1) ^c	–	80	70	79	87	54	40	
e <i>n</i> -C ₈ H ₁₇	53	52	<i>Cis</i> ^b <i>Trans</i> ^b	50 (1) ^c	57 (0,8) ^c (0,2) ^c	90 55	66 64	73 57	82 –	43 –	52 –	

^a Dans ce solvant un peu de lactone portant le groupe carboxylate d'éthyle accompagne la lactone **3**.

^b *Cis* fait référence à (2S*,3S*), *trans* à (2S*,3R*).

^c La valeur entre parenthèses indique la fraction *cis* ou *trans* dans le mélange ; 1 correspond à un isomère unique.

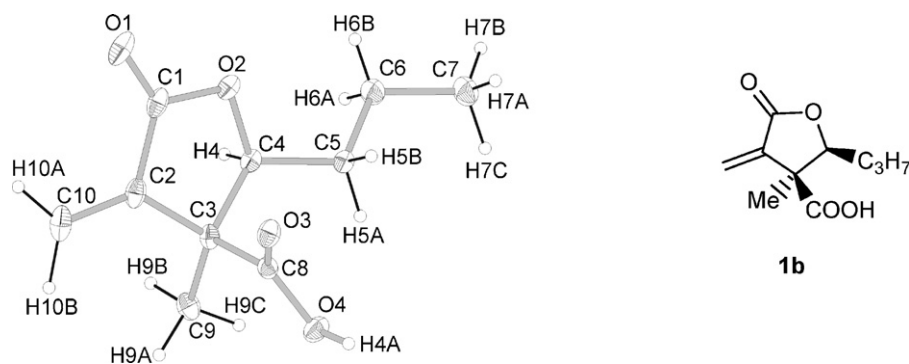


Fig. 2. Représentation ORTEP de la structure cristalline de **1b**. Sélection de données cristallographiques : $C_{10}H_{14}O_4$; $M = 198,21 \text{ g.mol}^{-1}$; $F(000) = 848$; plaquettes incolores ; $D_x = 1,312 \text{ g.cm}^{-3}$; $\mu(\text{Mo K}\alpha) = 0,101$; monoclinique $C2/c$; $a = 23,324(4) \text{ \AA}$; $b = 7,4179(13) \text{ \AA}$; $c = 11,782(2) \text{ \AA}$; $\alpha = 90,00$; $\beta = 99,999(3)$; $\gamma = 90,00$; $V = 2007,6(6) \text{ \AA}^3$; $Z = 8$; $T = 100 \text{ K}$.

toujours un groupe méthyle en position β assurant le verrouillage de la structure méthylène exocyclique. La séquence réactionnelle que nous avons employée est décrite sur le Schéma 2. La création du motif oléfinique *exo* en phase ultime du processus réactionnel se révèle ici particulièrement judicieuse et adaptée. En effet, la réduction de la fonction acide carboxylique des composés **1a,b,d,e** en alcool en présence de borane nécessiterait l'addition d'une séquence protection/déprotection de l'insaturation exocyclique pour éviter toute réaction d'hydroboration de la double liaison. C'est également le cas pour le composé *cis*-**7c** qui comporte une insaturation sur la chaîne R ($R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$) et qui de ce fait a été écarté de l'étude. Ces opérations souvent fastidieuses sont de plus préjudiciables en termes de rendement. La fonction ester de benzyle de *cis*-**7a,b,d,e** est donc tout d'abord clivée par hydrogénation catalytique en présence de palladium pour conduire aux acides *cis*-**9a,b,d,e**. La fonction acide carboxylique ainsi libérée est ensuite soumise à une réduction en présence de deux équivalents de borane afin de générer la fonction alcool (composés *cis*-**10a,b,d,e**). La double liaison exocyclique est finalement créée, comme précédemment, par élimination dans le toluène à reflux en présence de DBU. Les différents modèles synthétisés par cette méthode ainsi que les rendements obtenus lors de ces trois étapes sont regroupés dans le Tableau 1.

3. Conclusion

La stratégie que nous avons développée pour assurer l'assemblage d'un certain nombre d' α -méthylène- γ -butyrolactones révèle une intéressante potentialité. En effet, il nous a été possible, grâce à cette approche, de synthétiser toute une série de γ -butyrolactones diversement substituées en β et γ avec, pour l'essentiel, une stéréochimie *cis*. Dans cette approche, la structure de type méthylène exocyclique *a*, en outre, été verrouillée par l'incorporation d'un méthyle en position β . Le groupement fonctionnel de type ester benzylique positionné en β sur le cycle lactonique s'est prêté à différentes transformations chimiques permettant l'obtention des acides carboxyliques ou des analogues hydroxyméthylés. L'introduction tardive du groupement méthylène exocyclique en position

α sur le cycle lactonique facilite, en amont, les manipulations chimiques des groupements fonctionnels présents sur le cycle.

4. Partie expérimentale

4.1. Généralités

La silice MERCK, Geduran SI 60, 0,040–0,063 mm, a été utilisée pour les chromatographies sur colonne sous pression (chromatographie « éclair »). Le tétrahydrofurane (THF) pré-séché sur Na_2SO_4 a été distillé sur sodium benzophenone ketyl et sous atmosphère inerte (Ar) avant utilisation. Le dichlorométhane (CH_2Cl_2) et le toluène ont été distillés sur hydrure de calcium. Les spectres de RMN du proton, du carbone ont été enregistrés sur un appareil BRUKER AM 300 WB (à 300 et 75 MHz respectivement) sur des solutions dans CDCl_3 utilisant le TMS comme référence interne. Les analyses élémentaires ont été réalisées à l'aide d'un appareil Carlo Erba CHNS 11110. Pour l'analyse par diffraction des rayons X, les intensités diffractées ont été collectées à 100 K à l'aide d'un diffractomètre trois cercles Bruker AXS SMART équipé d'un détecteur bidimensionnel CCD avec la radiation $\text{K}\alpha$ du molybdène ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Les collectes ont été réalisées en balayages ω et φ . La structure a été résolue par méthodes directes et cartes de série de Fourier-différence. La suite logicielle cristallographique SHELXTL a été utilisée pour tous les calculs [19].

Les β -cétosters benzyliques **5a–e** ont été préparés selon une méthode décrite dans la littérature [20].

4.2. Synthèse des cétodiesteres **6a–e**. Procédure générale

Une suspension de NaH (35 mmol), préalablement lavé au pentane, dans le THF (80 mL) est refroidie à 0°C , puis une solution de cétostere **5a–e** (30 mmol) dans le THF (10 mL) est ajoutée goutte à goutte. L'agitation est maintenue ensuite pendant 1 h, à 20°C . Le bromoacétate d'éthyle (33 mmol) est ensuite ajouté goutte à goutte et le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 1 h avant addition d'une solution saturée en NH_4Cl (30 mL). Le THF est ensuite éliminé sous pression réduite et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle ($3 \times 50 \text{ mL}$). Les

phases organiques regroupées sont lavées à la saumure, puis séchées sur MgSO_4 . Après élimination du solvant sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexanes, 20 : 80).

4.2.1. 2-Acetylsuccinic acid 1-benzyl ester 4-ethyl ester (6a)

Huile [21]. RMN ^1H , δ (ppm) : 1,21 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz), 2,29 (s, 3 H), 2,87 (dd, 1 H, $J = 6,5, 17,3$ Hz), 2,97 (dd, 1 H, $J = 8,2, 17,3$ Hz), 3,99–4,13 (m, 3 H), 5,16 (s, 2 H), 7,25–7,40 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 14,1 (CH_3), 29,9 (CH_3), 32,4 (CH_2), 54,6 (CH), 61,0 (CH_2), 67,5 (CH_2), 128,3 (CH), 128,6 (CH), 128,7 (CH), 135,0 (C), 168,2 (CO), 171,2 (CO), 201,5 (CO).

4.2.2. 2-Butanoylsuccinic acid 1-benzyl ester 4-ethyl ester (6b)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 0,83 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz), 1,21 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz), 1,56 (sext., 2 H, $J = 7,3$ Hz), 2,46–2,64 (m, 2 H), 2,82 (dd, 1 H, $J = 6,3, 17,6$ Hz), 2,97 (dd, 1 H, $J = 8,1, 17,6$ Hz), 3,99 (dd, 1 H, $J = 6,3, 8,1$ Hz), 4,08 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 5,10–5,20 (m, 2 H), 7,27–7,38 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 13,4 (CH_3), 14,1 (CH_3), 16,8 (CH_2), 32,4 (CH_2), 44,6 (CH_2), 54,0 (CH), 60,9 (CH_2), 67,4 (CH_2), 128,3 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 135,1 (C), 168,3 (CO), 171,2 (CO), 203,6 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5$: C 66,65 ; H 7,24 ; trouvé : C 66,44 ; H 7,53 %.

4.2.3. 2-Pent-4-enoysuccinic acid 1-benzyl ester 4-ethyl ester (6c)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 1,22 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz), 2,26–2,34 (m, 2 H), 2,56–3,05 (m, 4 H), 4,02 (dd, 1 H, $J = 6,4, 8,3$ Hz), 4,10 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 4,92–5,02 (m, 2 H), 5,12–5,21 (m, 2 H), 5,66–5,79 (m, 1 H), 7,26–7,34 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 14,0 (CH_3), 27,3 (CH_2), 32,4 (CH_2), 41,9 (CH_2), 54,0 (CH), 61,0 (CH_2), 67,5 (CH_2), 115,4 (CH_2), 128,3 (CH), 128,6 (CH), 128,7 (CH), 136,6 (CH), 135,0 (C), 168,2 (CO), 171,2 (CO), 202,9 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5$: C 67,91 ; H 6,97 ; trouvé : C 68,22 ; H 7,24 %.

4.2.4. 2-Hexanoylsuccinic acid 1-benzyl ester 4-ethyl ester (6d)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 0,85 (t, 3 H, $J = 7,0$ Hz), 1,09–1,32 (m, 7 H), 1,45–1,59 (m, 2 H), 1,60–2,70 (m, 2 H), 2,88 (dd, 1 H, $J = 6,6, 17,6$ Hz), 2,99 (dd, 1 H, $J = 8,1, 17,6$ Hz), 3,99–4,15 (m, 3 H), 5,11–5,21 (m, 2 H), 7,27–7,38 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 13,8 (CH_3), 14,0 (CH_3), 22,3 (CH_2), 22,9 (CH_2), 31,0 (CH_2), 32,4 (CH_2), 42,7 (CH_2), 54,0 (CH), 60,9 (CH_2), 67,3 (CH_2), 128,3 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 135,1 (C), 168,3 (CO), 171,2 (CO), 203,7 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5$: C 68,24 ; H 7,84 ; trouvé : C 68,22 ; H 7,56 %.

4.2.5. 2-Nonanoyl-succinic acid 1-benzyl ester 4-ethyl ester (6e)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 0,88 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz), 1,16–1,29 (m, 13 H), 1,50–1,58 (m, 2 H), 2,46–2,70 (m, 2 H), 2,83 (dd, 1 H, $J = 6,4, 17,6$ Hz), 2,98 (dd, 1 H, $J = 8,1, 17,6$ Hz), 4,01 (dd, 1 H, $J = 6,4, 8,1$ Hz), 4,10 (q, 2 H, $J = 7,2$ Hz), 5,12–5,21 (m, 2 H), 7,26–7,40 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 14,1 ($2 \times \text{CH}_3$), 22,6 (CH_2), 23,3 (CH_2), 28,9 (CH_2), 29,1 (CH_2), 29,3 (CH_2), 31,8 (CH_2), 32,4 (CH_2), 42,8 (CH_2), 54,0 (CH), 61,0 (CH_2), 67,4 (CH_2), 128,3 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 135,1 (C), 168,4

(CO) 171,3 (CO) 203,8 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5$: C 70,18 ; H 8,57 ; trouvé : C 70,35 ; H 8,49 %.

4.3. Synthèse des cétodiesteres 4a-e. Procédure générale

Selon un mode opératoire identique à celui de la préparation des composés **6a–e**. Cependant, après addition de CH_3I , le milieu réactionnel est mis à reflux pendant 4 h.

4.3.1. 2-Acetyl-2-methylsuccinic acid 1-benzyl ester 4-ethyl ester (4a)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 1,16 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz), 1,47 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 2,82 (d, 1 H, $J = 16,6$ Hz), 2,93 (d, 1 H, $J = 16,6$ Hz), 4,03 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 5,09–5,18 (m, 2 H), 7,24–7,35 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 14,0 (CH_3), 20,2 (CH_3), 26,2 (CH_3), 39,9 (CH_2), 57,5 (C), 60,7 (CH_2), 67,4 (CH_2), 128,3 (CH), 128,4 (CH), 128,6 (CH), 135,2 (C), 170,7 (CO), 171,6 (CO), 204,2 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$: C 65,74 ; H 6,90 ; trouvé : C 65,48 ; H 7,02 %.

4.3.2. 2-Butanoyl-2-methylsuccinic acid 1-benzyl ester 4-ethyl ester (4b)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 0,76 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz), 1,17 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz), 1,47 (s, 3 H), 1,40–1,56 (m, 2 H), 2,30–2,48 (m, 2 H), 2,82 (d, 1 H, $J = 16,6$ Hz), 2,94 (d, 1 H, $J = 16,6$ Hz), 4,04 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 5,14 (s, 2 H), 7,26–7,39 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 13,4 (CH_3), 14,0 (CH_3), 16,9 (CH_2), 20,1 (CH_3), 39,9 (CH_2), 40,1 (CH_2), 57,4 (C), 60,7 (CH_2), 67,3 (CH_2), 128,4 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 135,2 (C), 170,8 (CO), 171,7 (CO), 206,2 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5$: C 67,48 ; H 7,55 ; trouvé : C 67,29 ; H 7,68 %.

4.3.3. 2-Methyl-2-pent-4-enoysuccinic acid 1-benzyl ester 4-ethyl ester (4c)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 1,17 (t, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 1,55 (s, 3 H), 2,20–2,27 (m, 2 H), 2,48–2,60 (m, 2 H), 2,85 (d, 1 H, $J = 16,9$ Hz), 2,94 (d, 1 H, $J = 16,9$ Hz), 4,05 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 4,88–4,97 (m, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 5,61–5,74 (m, 1 H), 7,24–7,38 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 14,0 (CH_3), 20,2 (CH_3), 27,6 (CH_2), 37,6 (CH_2), 40,0 (CH_2), 57,3 (C), 60,7 (CH_2), 67,4 (CH), 115,3 (CH_2), 128,4 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 136,8 (CH), 136,8 (C), 170,7 (CO), 171,6 (CO), 205,5 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5$: C 68,66 ; H 7,28 ; trouvé : C 68,86 ; H 7,19 %.

4.3.4. 2-Hexanoyl-2-methylsuccinic acid 1-benzyl ester 4-ethyl ester (4d)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 0,82 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz), 1,09–1,24 (m, 7 H), 1,41–1,50 (m, 2 H), 1,47 (s, 3 H), 2,37–2,49 (m, 2 H), 2,82 (d, 1 H, $J = 16,6$ Hz), 2,92 (d, 1 H, $J = 16,6$ Hz), 4,04 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 5,14 (s, 2 H), 7,25–7,36 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 13,9 (CH_3), 14,0 (CH_3), 20,1 (CH_3), 22,4 (CH_2), 23,2 (CH_2), 31,1 (CH_2), 38,2 (CH_2), 40,0 (CH_2), 57,4 (C), 60,7 (CH_2), 67,3 (CH_2), 128,4 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 135,2 (C), 170,7 (CO), 171,7 (CO), 206,3 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5$: C 68,94 ; H 8,10 ; trouvé : C 68,80 ; H 8,14 %.

4.3.5. 2-Methyl-2-nonanoylsuccinic acid 1-benzyl ester 4-ethyl ester (4e)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 0,88 (t, 3 H, $J = 6,9$ Hz), 1,10–1,32 (m, 13 H), 1,45–1,54 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 2,33–2,54 (m, 2 H), 2,85 (d, 1 H, $J = 16,7$ Hz), 2,97 (d, 1 H, $J = 16,7$ Hz),

4,07 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 5,17 (s, 2 H), 7,28–7,37 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 14,1 ($2 \times \text{CH}_3$), 20,1 (CH_3), 22,6 (CH_2), 23,6 (CH_2), 29,0 (CH_2), 29,1 (CH_2), 29,3 (CH_2), 31,8 (CH_2), 38,3 (CH_2), 39,9 (CH_2), 57,4 (C), 60,7 (CH_2), 67,3 (CH_2), 128,4 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 135,2 (C), 170,8 (CO), 171,7 (CO), 206,4 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5$: C 70,74 ; H 8,78 ; trouvé : C 70,68 ; H 8,49 %.

4.4. Synthèse des lactones 3a–e. Procédure générale

NaBH_4 (8 mmol) est ajouté par portion à une solution de cétodiester **4a–e** (8 mmol) dans EtOH (200 mL) ou dans un mélange THF (200 mL) EtOH (7 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 h. Une solution saturée en NH_4Cl (20 mL) est ajoutée puis le solvant est éliminé sous pression réduite. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3×70 mL). Les phases organiques regroupées sont lavées à la saumure, puis séchées (MgSO_4). Après élimination du solvant sous pression réduite, le brut est purifié ou fractionné (réaction dans le THF : produits *cis*-**3a** et *trans*-**3a**, *cis*-**3e** et *trans*-**3e**) par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10:90).

4.4.1. ($2S^*,3S^*$)-2,3-Dimethyl-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylic acid benzyl ester (*cis*-3a)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 1,12 (d, 3 H, $J = 6,6$ Hz), 1,33 (s, 3 H), 2,33 (d, 1 H, $J = 17,3$ Hz), 2,95 (d, 1 H, $J = 17,3$ Hz), 4,28 (q, 1 H, $J = 6,6$ Hz), 5,10 (s, 2 H), 7,20–7,44 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 15,7 (CH_3), 21,2 (CH_3), 39,5 (CH_2), 50,1 (C), 67,1 (CH_2), 82,9 (CH), 128,3 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 135,2 (C), 172,2 (CO), 174,7 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C 67,73 ; H 6,50 ; trouvé : C 67,56 ; H 6,79 %.

4.4.2. ($2S^*,3R^*$)-2,3-Dimethyl-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylic acid benzyl ester (*trans*-3a)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 1,27 (s, 3 H), 1,32 (d, 3 H, $J = 6,5$ Hz), 2,41 (d, 1 H, $J = 17,3$ Hz), 3,09 (d, 1 H, $J = 17,3$ Hz), 4,72 (q, 1 H, $J = 6,5$ Hz), 5,13 (s, 2 H), 7,28–7,34 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 15,0 (CH_3), 17,5 (CH_3), 40,6 (CH_2), 49,1 (C), 67,3 (CH_2), 80,1 (CH), 128,1 (CH), 128,6 (CH), 128,7 (CH), 135,2 (C), 172,9 (CO), 174,1 (CO).

4.4.3. ($2S^*,3S^*$)-3-Methyl-5-oxo-2-propyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid benzyl ester (3b)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 0,81 (t, 3 H, $J = 6,8$ Hz), 0,88–1,60 (m, 7 H), 2,38 (d, 1 H, $J = 17,3$ Hz), 3,01 (d, 1 H, $J = 17,3$ Hz), 4,15 (dd, 1 H, $J = 2,6, 10,0$ Hz), 5,16 (s, 2 H), 7,26–7,38 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 13,7 (CH_3), 19,6 (CH_3), 21,6 (CH_2), 32,5 (CH_2), 39,9 (CH_2), 52,4 (C), 67,2 (CH_2), 87,0 (CH), 128,5 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 135,1 (C), 172,2 (CO), 174,7 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C 69,54 ; H 7,30 ; trouvé : C 69,23 ; H 7,08 %.

4.4.4. ($2S^*,3S^*$)-2-(But-3-enyl)-3-methyl-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylic acid benzyl ester (3c)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 1-10-1,60 (m, 2 H), 1,40 (s, 3 H), 2,00–2,30 (m, 2 H), 2,39 (d, 1 H, $J = 17,3$ Hz), 3,02 (d, 1 H, $J = 17,3$ Hz), 4,17 (dd, 1 H, $J = 2,7, 10,8$ Hz), 4,93–4,95 (m, 1 H), 4,99–5,01 (m, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 5,59–5,74 (m, 1 H), 7,30–7,38 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 21,6 (CH_3), 29,7 (CH_2), 30,2

(CH_2), 39,9 (CH_2), 49,7 (C), 67,3 (CH_2), 86,2 (CH), 116,0 (CH_2), 128,4 (CH), 128,6 (CH), 128,7 (CH), 136,6 (CH), 135,0 (C), 172,2 (CO), 174,7 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C 70,81 ; H 6,99 ; trouvé : C 70,55 ; H 7,08 %.

4.4.5. ($2S^*,3S^*$)-3-Methyl-5-oxo-2-pentyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid benzyl ester (3d)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 0,82 (t, 3 H, $J = 6,6$ Hz), 1,13–1,68 (m, 8 H), 1,41 (s, 3 H), 2,39 (d, 1 H, $J = 17,3$ Hz), 3,02 (d, 1 H, $J = 17,3$ Hz), 4,14 (dd, 1 H, $J = 2,4, 10,0$ Hz), 5,16 (s, 2 H), 7,26–7,38 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 14,0 (CH_3), 21,5 (CH_3), 22,3 (CH_2), 26,0 (CH_2), 30,4 (CH_2), 31,3 (CH_2), 40,0 (CH_2), 49,8 (C), 67,2 (CH_2), 87,4 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 128,7 (C), 135,1 (C), 172,4 (CO), 175,2 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4$: C 71,03 ; H 7,95 ; trouvé : C 69,90 ; H 7,7 %.

4.4.6. ($2S^*,3S^*$)-3-Methyl-2-octyl-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylic acid benzyl ester (*cis*-3e)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 0,88 (t, 3 H, $J = 6,8$ Hz), 1,12–1,32 (m, 12 H), 1,38–1,54 (m, 2 H), 1,43 (s, 3 H), 2,40 (d, 1 H, $J = 17,1$ Hz), 3,05 (d, 1 H, $J = 17,1$ Hz), 4,16 (dd, 1 H, $J = 2,4, 10,0$ Hz), 5,18 (s, 2 H), 7,31–7,39 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 14,1 (CH_3), 21,7 (CH_3), 22,6 (CH_2), 26,3 (CH_2), 29,1 ($2 \times \text{CH}_2$), 29,2 (CH_2), 30,6 (CH_2), 31,8 (CH_2), 39,9 (CH_2), 49,7 (C), 67,2 (CH_2), 87,2 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 128,7 (CH), 135,1 (C), 172,2 (CO), 174,7 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$: C 72,80 ; H 8,73 ; trouvé : C 72,59 ; H 8,90 %.

4.4.7. ($2S^*,3R^*$)-3-Methyl-2-octyl-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylic acid benzyl ester (*trans*-3e)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 0,80–0,90 (m, 3 H), 1,10–1,60 (m, 14 H), 1,28 (s, 3 H), 2,42 (d, 1 H, $J = 17,2$ Hz), 3,11 (d, 1 H, $J = 17,2$ Hz), 4,53–4,58 (m, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 7,28–7,40 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 14,1 (CH_3), 17,3 (CH_3), 22,6 (CH_2), 26,2 (CH_2), 29,2 (CH_2), 29,3 (CH_2), 29,4 (CH_2), 29,8 (CH_2), 31,8 (CH_2), 41,4 (CH_2), 49,1 (C), 67,4 (CH_2), 84,3 (CH), 128,2 (CH), 128,6 (CH), 128,7 (CH), 135,2 (C), 172,9 (CO), 174,2 (CO).

4.5. Synthèse des éthers 7 par alkylation des lactones 3. Procédure générale

Une solution de LHMDs (1,1 équivalent ; 1 M dans le THF) est ajoutée goutte à goutte, sous azote et à -78°C , à une solution de lactone **3** (1 mmol) dans le THF (30 mL). Après agitation pendant 1 h à -78°C , l'iodométhylméthyléther (MOMI, 2 mmol) est ajouté et la solution est maintenue sous agitation à -78°C pendant 1 h. Une solution saturée en NH_4Cl (10 mL) est ajoutée et après retour à 20°C , le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle (3×20 mL). Les phases organiques regroupées sont lavées à la saumure puis séchées (MgSO_4). Après évaporation des solvants sous pression réduite, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20:80).

4.5.1. ($2S^*,3S^*$)-4-(Methoxymethyl)-2,3-dimethyl-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylic acid benzyl ester (*cis*-7a)

F = 62–63 °C. RMN ^1H , δ (ppm) : 1,17 (d, 3 H, $J = 6,6$ Hz), 1,40 (s, 3 H), 3,25 (dd, 1 H, $J = 3,4, 5,6$ Hz), 3,31 (s, 3 H), 3,64

(dd, 1 H, $J = 3,4, 10,0$ Hz), 3,71 (dd, 1 H, $J = 5,6, 10,0$ Hz), 4,42 (q, 1 H, $J = 6,6$ Hz), 5,18 (s, 1 H), 7,19–7,37 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 15,9 (CH₃), 16,1 (CH₃), 47,5 (CH), 52,1 (C), 59,0 (CH₃), 67,2 (CH₂), 68,9 (CH₂), 82,6 (CH), 128,3 (CH), 128,4 (CH), 128,6 (CH), 135,1 (C), 172,4 (CO), 175,8 (CO). Analyse, calculé pour C₁₆H₂₀O₅ : C 65,74 ; H 6,90 ; trouvé : C 66,00,59 ; H 6,69 %.

4.5.2. (2*S**,3*R**)-4-(Methoxymethyl)-2,3-dimethyl-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylic acid benzyl ester (trans-7a)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 1,25–1,35 (m, 6 H), 2,52–2,60 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,58–3,67 (m, 2 H), 4,99 (q, 1 H, $J = 6,5$ Hz), 5,15 (s, 2H), 7,24–7,40 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 15,0 (CH₃), 19,7 (CH₃), 50,5 (C), 52,7 (CH), 58,9 (CH₃), 66,9 (CH₂), 69,9 (CH₂), 79,3 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 128,7 (CH), 135,3 (C), 172,3 (CO), 175,6 (CO).

4.5.3. (2*S**,3*S**)-4-(Methoxymethyl)-3-methyl-5-oxo-2-propyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid benzyl ester (7b)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 0,82 (t, 3 H, $J = 6,8$ Hz), 1,20–1,60 (m, 4 H), 1,40 (s, 3 H), 3,21 (dd, 1 H, $J = 3,4, 5,6$ Hz), 3,30 (s, 3 H), 3,64 (dd, 1 H, $J = 3,4, 10,0$ Hz), 3,71 (dd, 1 H, $J = 5,6, 10,0$ Hz), 4,19–4,23 (m, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 7,30–7,40 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 13,7 (CH₃), 16,2 (CH₃), 19,7 (CH₂), 32,7 (CH₂), 47,9 (CH), 51,8 (C), 59,0 (CH₃), 67,1 (CH₂), 69,0 (CH₂), 86,6 (CH), 128,4 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 135,2 (C), 172,5 (CO), 176,0 (CO). Analyse, calculé pour C₁₈H₂₄O₅ : C 67,48 ; H 7,55 ; trouvé : C 67,22 ; H 7,39 %.

4.5.4. (2*S**,3*S**)-2-(But-3-enyl)-4-(methoxymethyl)-3-methyl-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylic acid benzyl ester (7c)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 1,10–1,60 (m, 2 H), 1,37 (s, 3 H), 1,99–2,16 (m, 1 H), 2,18–2,55 (m, 1 H), 3,18 (dd, 1 H, $J = 3,3, 5,2$ Hz), 3,27 (s, 3 H), 3,60 (dd, 1 H, $J = 3,3, 10,0$ Hz), 3,68 (dd, 1H, $J = 5,2, 10,0$ Hz), 4,20 (dd, 1 H, $J = 3,5, 10,3$ Hz), 4,91–4,96 (m, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 5,57–5,73 (m, 1 H), 7,20–7,40 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 14,1 (CH₃), 29,9 (CH₂), 30,5 (CH₂), 48,0 (CH), 51,7 (CH), 59,0 (CH₃), 67,2 (CH₂), 69,0 (CH₂), 85,9 (CH), 115,7 (CH₂), 128,4 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 135,1 (C), 136,8 (CH), 172,4 (CO), 175,9 (CO). Analyse, calculé pour C₁₉H₂₄O₅ : C 68,66 ; H 7,28 ; trouvé : C 68,69 ; H 7,54 %.

4.5.5. (2*S**,3*S**)-4-(Methoxymethyl)-3-methyl-5-oxo-2-pentyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid benzyl ester (7d)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 0,79 (t, 3 H, $J = 6,8$ Hz), 1,02–1,56 (m, 8H), 1,34 (s, 3 H), 3,13 (dd, 1 H, $J = 3,2, 5,4$ Hz), 3,24 (s, 3 H), 3,55–3,65 (m, 2 H), 4,12–4,16 (m, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 7,22–7,34 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 13,9 (CH₃), 16,1 (CH₃), 22,3 (CH₂), 26,1 (CH₂), 30,5 (CH₂), 31,3 (CH₂), 48,0 (CH), 51,7 (C), 58,9 (CH₃), 67,0 (CH₂), 69,0 (CH₂), 86,8 (CH), 128,4 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 135,2 (C), 172,5 (CO), 175,9 (CO). Analyse, calculé pour C₂₀H₂₈O₅ : C 68,94 ; H 8,10 ; trouvé : C 69,20 ; H 8,21 %.

4.5.6. (2*S**,3*S**)-4-(Methoxymethyl)-3-methyl-5-oxo-2-octyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid benzyl ester (cis-7e)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 0,88 (t, 3 H, $J = 6,8$ Hz), 1,12–1,54 (m, 14 H), 1,40 (s, 3 H), 3,20 (dd, 1 H, $J = 3,3, 5,6$ Hz), 3,31 (s, 3 H), 3,64 (dd, 1 H, $J = 3,3, 10,0$ Hz), 3,71 (dd, 1 H,

$J = 5,6, 10,0$ Hz), 4,20 (dd, 1 H, $J = 3,2, 9,3$ Hz), 5,17 (s, 2 H), 7,30–7,40 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 14,1 (CH₃), 16,2 (CH₃), 22,6 (CH₂), 26,4 (CH₂), 29,1 (CH₂), 29,2 (CH₂), 29,3 (CH₂), 30,7 (CH₂), 31,8 (CH₂), 48,0 (C), 51,8 (C), 59,0 (CH₃), 67,1 (CH₂), 69,0 (CH₂), 86,9 (CH), 128,4 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 135,2 (C), 172,5 (CO), 176,0 (CO). Analyse, calculé pour C₂₂H₃₀O₄ : C 73,71 ; H 8,44 ; trouvé : C 73,50 ; H 8,69 %.

4.5.7. (2*S**,3*R**)-4-(Methoxymethyl)-3-methyl-5-oxo-2-octyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid benzyl ester (trans-7e)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 0,86 (t, 3 H, $J = 6,7$ Hz), 1,10–1,45 (m, 14 H), 1,32 (s, 3 H), 2,58 (t, 1 H, $J = 4,2$ Hz), 3,07 (s, 3 H), 3,62 (d, 2 H, $J = 4,2$ Hz), 4,79–4,84 (m, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 7,28–7,40 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 14,1 (CH₃), 19,8 (CH₃), 22,6 (CH₂), 26,6 (CH₂), 29,2 (CH₂), 29,4 (2 × CH₂), 30,0 (CH₂), 31,8 (CH₂), 50,4 (C), 53,1 (CH), 58,9 (CH₃), 66,9 (CH₂), 69,9 (CH₂), 83,5 (CH), 128,4 (CH), 128,5 (CH), 128,7 (CH), 135,3 (C), 172,3 (CO), 175,6 (CO).

4.6. Synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactones 8a-e. Procédure générale

Un mélange de lactone **7a-e** (2 mmol) et DBU (2 mmol) dans le toluène (30 mL) est porté à reflux pendant 4 h. Après refroidissement à température ambiante, le toluène est éliminé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20:80).

4.6.1. (2*S**,3*S**)-2,3-Dimethyl-4-methylidene-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylic acid benzyl ester (cis-8a)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 1,24 (d, 3 H, $J = 6,6$ Hz), 1,45 (s, 3 H), 4,24 (q, 1 H, $J = 6,6$ Hz), 5,08–5,18 (m, 2 H), 5,61 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 7,22–7,37 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 15,4 (CH₃), 20,0 (CH₃), 53,0 (C), 67,1 (CH₂), 81,6 (CH), 122,1 (CH₂), 128,1 (CH), 128,4 (CH), 128,6 (CH), 135,0 (C), 140,4 (C), 169,0 (CO), 170,8 (CO). Analyse, calculé pour C₁₅H₁₆O₄ : C 69,22 ; H 6,20 ; trouvé : C 69,07 ; H 6,49 %.

4.6.2. (2*S**,3*R**)-2,3-Dimethyl-4-methylidene-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylic acid benzyl ester (trans-8a)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 1,31 (d, 3 H, $J = 6,5$ Hz), 1,38 (s, 3 H), 4,98 (q, 1 H, $J = 6,5$ Hz), 5,15 (s, 2 H), 5,76 (s, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 7,20–7,35 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 16,0 (CH₃), 19,4 (CH₃), 51,9 (C), 67,6 (CH₂), 78,5 (CH), 123,8 (CH₂), 128,1 (CH), 128,6 (CH), 128,7 (CH), 135,1 (C), 139,6 (C), 168,4 (CO), 171,7 (CO).

4.6.3. (2*S**,3*S**)-3-Methyl-4-methylidene-5-oxo-2-propyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid benzyl ester (8b)

Huile. RMN ^1H , δ (ppm) : 0,82 (t, 3 H, $J = 7,0$ Hz), 1,30–1,70 (m, 4 H), 1,47 (s, 3 H), 4,07 (dd, 1 H, $J = 3,4, 9,0$ Hz), 5,10 (d, 1 H, $J = 12,2$ Hz), 5,18 (d, 1 H, $J = 12,2$ Hz), 5,59 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 7,25–7,40 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 13,7 (CH₃), 19,6 (CH₂), 20,1 (CH₃), 32,2 (CH₂), 52,5 (C), 67,1 (CH₂), 85,6 (CH), 121,6 (CH₂), 128,2 (CH), 128,4 (CH), 128,5 (CH), 135,0 (C), 140,7 (C), 169,1 (CO), 170,9 (CO). Analyse, calculé pour C₁₇H₂₀O₄ : C 70,81 ; H 6,99 ; trouvé : C 70,76 ; H 6,80 %.

4.6.4. (2S*,3S*)-2-(But-3-enyl)-3-methyl-4-methylidene-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylic acid benzyl ester (8c)

Huile. RMN ¹H, δ (ppm) : 1,15–1,60 (m, 2 H), 1,45 (s, 3 H), 2,03–2,15 (m, 1 H), 2,20–2,31 (m, 1 H), 4,08 (dd, 1H, J = 3,4, 9,8 Hz), 4,93–4,98 (m, 2 H), 5,07–5,18 (m, 2 H), 5,55–5,70 (m, 1 H), 5,59 (s, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 7,20–7,35 (m, 5 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 20,1 (CH₃), 29,4 (CH₂), 30,1 52,5 (C), (CH₂), 67,1 (CH₂), 84,5 (CH), 116,0 (CH₂), 121,9 (CH₂), 128,2 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 136,5 (CH), 135,0 (C), 140,5 (C), 169,0 (CO), 170,9 (CO). Analyse, calculé pour C₁₈H₂₀O₄ : C 71,98 ; H 6,71 ; trouvé : C 72,22 ; H 6,67 %.

4.6.5. (2S*,3S*)-3-Methyl-4-methylidene-5-oxo-2-pentyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid benzyl ester (8d)

Huile. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,81 (t, 3 H, J = 6,8 Hz), 1,08–1,60 (m, 8 H), 1,44 (s, 3 H), 4,03 (dd, 1 H, J = 2,9, 9,3 Hz), 5,06 (d, 1 H, J = 12,3 Hz), 5,14 (d, 1 H, J = 12,3 Hz), 5,57 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 7,22–7,36 (m, 5 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 13,9 (CH₃), 20,2 (CH₃), 22,3 (CH₂), 25,9 (CH₂), 30,1 (CH₂), 31,3 (CH₂), 52,5 (C), 67,1 (CH₂), 85,8 (CH), 121,6 (CH₂), 128,3 (CH), 128,4 (CH), 128,6 (CH), 135,0 (C), 140,7 (C), 169,1 (CO), 170,9 (CO). Analyse, calculé pour C₁₉H₂₄O₄ : C 72,13 ; H 7,65 ; trouvé : C 71,85 ; H 7,38 %.

4.6.6. (2S*,3S*)-3-Methyl-4-methylidene-5-oxo-2-octyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid benzyl ester (cis-8e)

Huile. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,88 (t, 3 H, J = 6,7 Hz), 1,10–1,64 (m, 14 H), 1,47 (s, 3 H), 4,06 (dd, 1 H, J = 2,8, 9,2 Hz), 5,09 (d, 1 H, J = 12,2 Hz), 5,18 (d, 1 H, J = 12,2 Hz), 5,60 (s, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 7,22–7,38 (m, 5 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 14,0 (CH₃), 20,1 (CH₃), 22,6 (CH₂), 26,2 (CH₂), 29,1 (2 × CH₂), 29,2 (CH₂), 30,2 (CH₂), 31,8 (CH₂), 52,5 (C), 67,1 (CH₂), 85,8 (CH), 121,6 (CH₂), 128,2 (CH), 128,4 (CH), 128,5 (CH), 135,0 (C), 140,7 (C), 169,0 (CO), 170,9 (CO). Analyse, calculé pour C₂₃H₃₄O₅ : C 70,74 ; H 8,78 ; trouvé : C 70,79 ; H 8,54 %.

4.6.7. (2S*,3R*)-3-Methyl-4-methylidene-5-oxo-2-octyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid benzyl ester (trans-8e)

Huile. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,86 (t, 3H, J = 6,6 Hz), 1,20–1,60 (m, 14 H), 1,37 (s, 3 H), 4,76–4,81 (m, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 5,70 (s, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 7,26–7,40 (m, 5 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 14,1 (CH₃), 19,4 (CH₃), 22,6 (CH₂), 25,9 (CH₂), 29,2 (CH₂), 29,3 (CH₂), 29,4 (CH₂), 30,5 (CH₂), 31,8 (CH₂), 52,0 (C), 67,9 (CH₂), 82,3 (C), 123,1 (CH₂), 128,1 (CH), 128,6 (CH), 128,7 (CH), 135,1 (C), 140,3 (C), 168,4 (CO), 171,7 (CO).

4.7. Synthèse des β-carboxy-α-méthylène-γ-butyrolactones 1a–e. Procédure générale

Une solution de BCl₃ (1,84 mmol, 1,84 mL, 1 M dans CH₂Cl₂) est ajoutée à une solution de lactone d'ester **8a–e** (0,56 mmol) dans CH₂Cl₂ (10 mL) à –30 °C. Le mélange réactionnel est ramené à température ambiante et l'agitation est maintenue pendant une nuit. Après addition d'eau glacée (5 mL), la phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). Les phases organiques regroupées sont extraites par une solution saturée en NaHCO₃ (3 × 20 mL). Les phases aqueuses regroupées et acidifiées (HCl, pH = 1) sont extraites à l'acétate d'éthyle (3 × 10 mL). Après séchage sur Na₂SO₄ et élimination du solvant sous pression

réduite, les acides bruts **1a–e** sont recristallisés dans un mélange hexane/toluène.

4.7.1. (2S*,3S*)-2,3-Dimethyl-4-methylidene-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylic acid (cis-1a)

Cristaux blancs, F = 98–99 °C. RMN ¹H, δ (ppm) : 1,44 (d, 3 H, J = 6,4 Hz), 1,48 (s, 3 H), 4,31 (q, 1 H, J = 6,4 Hz), 5,72 (s, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 10,75 (br s, 1 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 15,6 (CH₃), 20,0 (CH₃), 52,9 (C), 81,4 (CH), 123,0 (CH₂), 139,9 (C), 168,9 (CO), 176,0 (CO). Analyse, calculé pour C₈H₁₀O₄ : C 56,47 ; H 5,92 ; trouvé : C 56,39 ; H 5,78 %.

4.7.2. (2S*,3R*)-2,3-Dimethyl-4-methylidene-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylic acid (trans-1a)

Solide amorphe. RMN ¹H, δ (ppm) : 1,34 (d, 3 H, J = 6,5 Hz), 1,39 (s, 3 H), 4,97 (q, 1 H, J = 6,5 Hz), 5,88 (s, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 9,48 (br s, 1 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 15,9 (CH₃), 19,4 (CH₃), 52,1 (C), 79,8 (CH), 124,0 (CH₂), 139,6 (C), 168,6 (CO), 173,0 (CO).

4.7.3. (2S*,3S*)-3-Methyl-4-methylidene-5-oxo-2-propyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid (1b)

Cristaux blancs, F = 126–127 °C. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,93 (t, 3 H, J = 6,6 Hz), 1,30–1,90 (m, 7 H), 4,09–4,13 (m, 1 H), 5,67 (s, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 10,83 (br s, 1 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 13,7 (CH₃), 19,6 (CH₂), 19,8 (CH₃), 32,2 (CH₂), 52,5 (C), 85,4 (CH), 122,6 (CH₂), 140,3 (C), 169,4 (CO), 176,5 (CO). Analyse, calculé pour C₁₀H₁₄O₄ : C 60,59 ; H 7,12 ; trouvé : C 60,38 ; H 7,01 %.

4.7.4. (2S*,3S*)-2-But-3-enyl-3-methyl-4-methylidene-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylic acid (1c)

Cristaux blancs, F = 92–93 °C. RMN ¹H, δ (ppm) : 1,47 (s, 3 H), 1,70–1,85 (m, 2 H), 2,14–2,26 (m, 1 H), 2,32–2,44 (m, 1 H), 4,14 (dd, 1 H, J = 3,7, 9,5 Hz), 5,01–5,10 (m, 2 H), 5,70 (s, 1 H), 5,72–5,84 (m, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 8,21 (br s, 1 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 19,9 (CH₃), 29,5 (CH₂), 30,2 (CH₂), 52,4 (C), 84,5 (CH), 116,3 (CH₂), 122,8 (CH₂), 136,5 (CH), 140,1 (C), 169,2 (CO), 176,1 (CO). Analyse, calculé pour C₁₁H₁₄O₄ : C 62,85 ; H 6,71 ; trouvé : C 63,14 ; H 6,57 %.

4.7.5. (2S*,3S*)-3-Methyl-4-methylidene-5-oxo-2-pentyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid (1d)

Solide amorphe. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,86 (t, 3 H, J = 7,1 Hz), 1,22–1,72 (m, 8 H), 1,46 (s, 3 H), 4,09–4,13 (m, 1 H), 5,67 (s, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 10,79 (br s, 1 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 13,9 (CH₃), 19,9 (CH₃), 22,4 (CH₂), 26,0 (CH₂), 30,2 (CH₂), 31,4 (CH₂), 52,5 (C), 85,6 (CH), 122,7 (CH₂), 140,2 (C), 169,2 (CO), 176,5 (CO). Analyse, calculé pour C₁₂H₁₈O₄ : C 63,70 ; H 8,02 ; trouvé : C 63,41 ; H 7,84 %.

4.7.6. (2S*,3S*)-3-Methyl-4-methylidene-2-octyl-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylic acid (cis-1e)

Cristaux blancs, F = 94–95 °C. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,88 (t, 3 H, J = 6,6 Hz), 1,20–1,74 (m, 14 H), 1,49 (s, 3 H), 4,12–4,16 (m, 1 H), 5,71 (s, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 10,72 (br s, 1 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 14,1 (CH₃), 19,9 (CH₃), 22,6 (CH₂), 26,3 (CH₂), 29,1 (CH₂), 29,2 (CH₂), 29,3 (CH₂), 30,3 (CH₂), 31,8 (CH₂), 52,5 (C), 85,6 (CH), 122,6 (CH₂), 140,2 (C), 169,2 (CO), 176,5 (CO). Analyse, calculé pour C₁₅H₂₄O₄ : C 67,14 ; H 9,01 ; trouvé : C 67,25 ; H 8,74 %.

4.7.7. (2S*,3S*)-3-Methyl-4-methylidene-2-octyl-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylic acid (*trans*-1e)

Solide amorphe. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,80–0,90 (m, 3 H), 1,20–1,60 (m, 14 H), 1,42 (s, 3 H), 4,78–4,90 (m, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 8,70 (brs, 1 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 14,1 (CH₃), 19,5 (CH₃), 22,6 (CH₂), 25,9 (CH₂), 29,2 (CH₂), 29,3 (CH₂), 29,4 (CH₂), 30,5 (CH₂), 31,8 (CH₂), 51,8 (C), 82,2 (CH), 123,9 (CH₂), 139,6 (C), 168,4 (CO), 172,7 (CO).

4.8. Synthèse des acides carboxyliques 9a,b,d,e. Procédure générale

Une solution des esters **7a,b,d,e** (2 mmol) dans EtOH (50 mL) contenant Pd/C (5–10 mg, 10 %) est agitée sous atmosphère d'H₂ (1 atm) pendant 12 h. Le mélange réactionnel est ensuite dilué par addition d'Et₂O (100 mL) et filtré sur Celite[®]. Les solvants sont éliminés sous pression réduite et le résidu est dissous dans une solution saturée en NaHCO₃ (30 mL). La solution est lavée par extraction par Et₂O (2 × 10 mL), puis acidifiée (HCl, pH = 1). La phase aqueuse est ensuite extraite par CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). Les phases organiques regroupées sont lavées à la saumure et séchées (MgSO₄), puis le solvant est éliminé sous pression réduite pour fournir les acides **9a,b,d,e**.

4.8.1. (2S*,3R*)-4-(Methoxymethyl)-2,3-dimethyl-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylic acid (9a)

Cristaux blancs, F = 76–77 °C. RMN ¹H, δ (ppm) : 1,34 (m, 6 H), 3,10–3,40 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,60–3,80 (m, 2 H), 4,35–3,50 (m, 1 H), 10,68 (brs, 1 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 15,9 (2 × CH₃), 59,1 (CH₃), 47,4 (CH), 52,1 (C), 68,9 (CH₂), 82,5 (CH), 175,9 (CO), 177,9 (CO). Analyse, calculé pour C₉H₁₄O₅ : C 53,46 ; H 6,98 ; trouvé : C 53,28 ; H 7,05 %.

4.8.2. (2S*,3S*)-4-(Methoxymethyl)-3-methyl-5-oxo-2-propyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid (9b)

Huile. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,93–0,96 (m, 3 H), 1,40–1,70 (m, 4 H), 1,41 (s, 3 H), 3,22–3,24 (m, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,68 (dd, 1 H, J = 3,2, 10,0 Hz), 3,75 (dd, 1 H, J = 5,4, 10,0 Hz), 4,27–4,32 (m, 1 H), 10,99 (brs, 1 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 13,7 (CH₃), 15,7 (CH₃), 19,7 (CH₂), 32,5 (CH₂), 47,9 (CH), 51,6 (C), 58,9 (CH₃), 68,9 (CH₂), 86,5 (CH), 176,5 (CO), 177,8 (CO). Analyse, calculé pour C₁₁H₁₈O₅ : C 57,38 ; H 7,88 ; trouvé : C 57,43 ; H 7,59 %.

4.8.3. (2S*,3S*)-4-(Methoxymethyl)-3-methyl-5-oxo-2-pentyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid (9d)

Huile. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,80–0,90 (m, 3 H), 1,10–1,60 (m, 8 H), 1,37 (s, 3 H), 3,17–3,20 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,63–3,71 (m, 2 H), 4,19–4,26 (m, 1 H), 10,38 (brs, 1 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 13,9 (CH₃), 16,0 (CH₃), 22,4 (CH₂), 26,2 (CH₂), 30,6 (CH₂), 31,4 (CH₂), 47,9 (CH), 51,8 (C), 59,1 (CH₃), 68,9 (CH₂), 86,6 (CH), 176,0 (CO), 178,2 (CO). Analyse, calculé pour C₁₃H₂₂O₅ : C 60,45 ; H 8,58 ; trouvé : C 60,17 ; H 8,42 %.

4.8.4. (2S*,3S*)-4-(Methoxymethyl)-3-methyl-2-octyl-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylic acid (9e)

Cristaux blancs, F = 57–58 °C. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,75–0,90 (m, 3 H), 1,10–1,60 (m, 14 H), 1,36 (s, 3 H), 3,10–3,20 (m, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 3,61–3,68 (m, 2 H), 4,12–4,24 (m, 1 H), 10,31 (brs, 1 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 14,1 (CH₃), 15,9 (CH₃), 22,6 (CH₂), 26,5 (CH₂), 29,1 (CH₂), 29,3 (CH₂), 29,4 (CH₂),

30,6 (CH₂), 31,8 (CH₂), 47,9 (CH), 51,8 (C), 59,0 (CH₃), 68,9 (CH₂), 86,7 (CH), 176,2 (CO), 178,2 (CO). Analyse, calculé pour C₁₆H₂₈O₅ : C 63,97 ; H 9,40 ; trouvé : C 64,23 ; H 9,17 %.

4.9. Synthèse des alcools 10a,b,d,e. Procédure générale

Une solution de BH₃.THF (1,6 mmol, 1,6 mL, 1 M dans le THF) est ajoutée, goutte à goutte, à température ambiante et sous atmosphère de N₂, à une solution de lactone **9a,b,d,e** (0,8 mmol) dans le THF (30 mL). L'agitation est maintenue 12 h puis l'excès de borane est neutralisé par addition de MeOH (5 mL). Les solvants sont éliminés sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexanes, 50:50).

4.9.1. (4R*,5S*)-4-(Hydroxymethyl)-3-(methoxymethyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydrofuran-2(3H)-one (10a)

Huile. RMN ¹H, δ (ppm) : 1,31 (m, 6 H), 2,75 (dd, 1 H, J = 3,3, 8,1 Hz), 3,20–3,73 (m, 4 H), 3,32 (s, 3 H), 4,10 (q, 1 H, J = 6,6 Hz). RMN ¹³C, δ (ppm) : 15,9 (CH₃), 17,0 (CH₃), 45,9 (C), 48,0 (CH), 59,0 (CH₃), 66,2 (CH₂), 68,8 (CH₂), 87,6 (CH), 176,4 (CO). Analyse, calculé pour C₉H₁₆O₄ : C 57,43 ; H 8,57 ; trouvé : C 57,64 ; H 8,71 %.

4.9.2. (4R*,5S*)-4-(Hydroxymethyl)-3-(methoxymethyl)-4-methyl-5-propyl-4,5-dihydrofuran-2(3H)-one (10b)

Huile. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,86 (t, 3 H, J = 6,7 Hz), 1,04 (s, 3 H), 1,20–1,60 (m, 4 H), 2,72 (dd, 1 H, J = 3,4, 7,6 Hz), 3,17–3,65 (m, 4 H), 3,28 (s, 3 H), 4,09 (dd, 1 H, J = 3,9, 9,3 Hz). RMN ¹³C, δ (ppm) : 13,8 (CH₃), 16,8 (CH₃), 19,7 (CH₂), 31,1 (CH₂), 45,8 (C), 48,0 (CH), 59,0 (CH₃), 66,1 (CH₂), 68,8 (CH₂), 87,5 (CH), 176,5 (CO). Analyse, calculé pour C₁₁H₂₀O₄ : C 61,09 ; H 9,32 ; trouvé : C 61,28 ; H 9,07 %.

4.9.3. (4R*,5S*)-4-(Hydroxymethyl)-3-(methoxymethyl)-4-methyl-5-pentyl-4,5-dihydrofuran-2(3H)-one (10d)

Huile. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,82–0,92 (m, 3 H), 1,13 (s, 3 H), 1,10–1,60 (m, 8 H), 2,84 (dd, 1 H, J = 3,4, 8,8 Hz), 3,31–3,77 (m, 4 H), 3,38 (s, 3 H), 4,08–4,14 (m, 1 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 13,9 (CH₃), 16,8 (CH₃), 22,4 (CH₂), 26,2 (CH₂), 29,0 (CH₂), 31,5 (CH₂), 45,8 (C), 48,0 (CH), 59,0 (CH₃), 66,1 (CH₂), 68,8 (CH₂), 87,9 (CH), 176,6 (CO). Analyse, calculé pour C₁₃H₂₄O₄ : C 63,91 ; H 9,90 ; trouvé : C 63,78 ; H 9,81 %.

4.9.4. (4R*,5S*)-4-(Hydroxymethyl)-3-(methoxymethyl)-4-methyl-5-octyl-4,5-dihydrofuran-2(3H)-one (10e)

Huile. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,80–0,90 (m, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 1,18–1,58 (m, 14 H), 2,81 (dd, 1 H, J = 3,2, 8,3 Hz), 3,30–3,74 (m, 4 H), 3,35 (s, 3 H), 4,05–4,13 (m, 1 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 14,1 (CH₃), 17,3 (CH₃), 22,6 (CH₂), 26,4 (CH₂), 29,2 (CH₂), 29,3 (CH₂), 29,4 (2 × CH₂), 31,8 (CH₂), 46,1 (C), 48,1 (CH), 59,1 (CH₃), 66,4 (CH₂), 68,5 (CH₂), 87,7 (CH), 176,0 (CO). Analyse, calculé pour C₁₆H₃₀O₄ : C 67,10 ; H 10,56 ; trouvé : C 66,89 ; H 10,32 %.

4.10. Génération de la double liaison : synthèse des composés 2a,b,d,e. Procédure générale

Un mélange de lactone **10a,b,d,e** (1 mmol) et de DBU (1 mmol) dans du toluène (30 mL) est porté à reflux pendant 4 h. Après refroidissement à température

ambiante, le solvant est éliminé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexanes, 50:50).

4.10.1. (4*R**,5*S**)-4-(Hydroxyméthyl)-4,5-diméthyl-3-méthylidène-4,5-dihydrofuran-2(5*H*)-one (2a)

Huile. RMN ¹H, δ (ppm) : 1,33 (m, 6 H), 2,53 (brs, 1 H), 3,47–3,56 (m, 2 H), 4,04 (q, 1 H, *J* = 6,5 Hz), 5,52 (s, 1 H), 6,19 (s, 1 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 15,7 (CH₃), 17,3 (CH₃), 46,7 (C), 65,3 (CH₂), 86,7 (CH), 121,7 (CH₂), 142,7 (C), 170,6 (CO). Analyse, calculé pour C₈H₁₂O₃ : C 61,52 ; H 7,74 ; trouvé : C 61,19 ; H 7,89 %.

4.10.2. (4*R**,5*S**)-4-(Hydroxyméthyl)-4-méthyl-3-méthylidène-5-propyl-4,5-dihydrofuran-2(5*H*)-one (2b)

Huile. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,95 (t, 3 H, *J* = 6,8 Hz), 1,20 (s, 3 H), 1,30–1,70 (m, 4 H), 2,17 (brs, 1 H), 3,49–3,58 (m, 2 H), 4,07–4,12 (m, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 13,9 (CH₃), 19,8 (CH₃), 20,0 (CH₂), 30,8 (CH₂), 46,6 (C), 65,5 (CH₂), 86,7 (CH), 121,7 (CH₂), 142,7 (C), 170,4 (CO). Analyse, calculé pour C₁₀H₁₆O₃ : C 65,19 ; H 8,75 ; trouvé : C 65,48 ; H 8,54 %.

4.10.3. (4*R**,5*S**)-4-(Hydroxyméthyl)-4-méthyl-3-méthylidène-5-pentyl-4,5-dihydrofuran-2(5*H*)-one (2d)

Huile. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,75–0,90 (m, 3 H), 1,15 (s, 3 H), 1,10–1,70 (m, 8 H), 2,82 (brs, 1 H), 3,43–3,52 (m, 2 H), 4,01–4,06 (m, 1 H), 5,49 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 13,9 (CH₃), 19,8 (CH₃), 22,4 (CH₂), 26,4 (CH₂), 28,7 (CH₂), 31,5 (CH₂), 46,6 (C), 65,4 (CH₂), 87,2 (CH), 121,8 (CH₂), 142,7 (C), 170,7 (CO). Analyse, calculé pour C₁₂H₂₀O₃ : C 67,89 ; H 9,50 ; trouvé : C 68,02 ; H 9,28 %.

4.10.4. (4*R**,5*S**)-4-(Hydroxyméthyl)-4-méthyl-3-méthylidène-5-octyl-4,5-dihydrofuran-2(5*H*)-one (12e)

Huile. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,82–0,90 (m, 3 H), 1,22 (s, 3 H), 1,20–1,80 (m, 14 H), 3,51–3,59 (m, 2 H), 4,07–4,11 (m, 1 H), 5,55 (s, 1 H), 6,27 (s, 1 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 14,1 (CH₃), 19,7 (CH₃), 22,6 (CH₂), 26,8 (CH₂), 28,8 (CH₂), 29,2 (CH₂), 29,4 (2 × CH₂), 31,8 (CH₂), 46,7 (C), 65,5 (CH₂), 86,9 (CH), 121,7 (CH₂), 142,7 (C), 170,2 (CO). Analyse, calculé pour C₁₅H₂₆O₃ : C 70,83 ; H 10,30 ; trouvé : C 70,59 ; H 10,26 %.

CCDC 807939 contient les détails supplémentaires de la résolution structurale pour cet article. Ils peuvent être obtenus sans frais sur demande au Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request.cif.

Remerciements

Ce travail a bénéficié de l'aide financière de ADIR (Laboratoires Servier) et du programme PRIM (Région Nord-Pas-de-Calais). Les auteurs tiennent à remercier le Pr G. Nowogrocki (UCCS-UMR 8181-UST Lille 1) pour la détermination de la structure cristalline.

Références

- [1] (a) R.R.A. Kitson, A. Millemaggi, J.K. Taylor, *Angew. Chem.* 121 (2009) 9590 ; *Angew. Chem. Int. Ed.* 48 (2009) 9426 ; (b) M. Seitz, O. Reiser, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 9 (2005) 285 ; (c) J. C. Sarma, R.P. Sharma, *Heterocycles* 24 (1986) 441 ; (d) N. Petraghani, H.M. C. Ferraz, G.V. J. Silva, *Synthesis* 157 (1986) ; (e) H.M.R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem.* 97 (1985) 96 ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 94 ; (f) I. Collins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1998) 1869 ; (g) P.A. Grieco, *Synthesis* 67 (1975).
- [2] H.N. Pati, U. Das, R.K. Sharma, J.R. Dimmock, *Mini-Rev. Med. Chem.* 7 (2007) 131.
- [3] P.G. Baraldi, M.C. Nunez, M.A. Tabrizi, E. De Clercq, J. Balzarini, J. Bermejo, F. Estévez, R. Romagnoli, *J. Med. Chem.* 47 (2004) 2877.
- [4] B.B. Patel, T.G. Waddell, R.M. Pagni, *Fitoterapia* 72 (2001) 511.
- [5] K.H. Lee, I.H. Hall, E.C. Mar, C.O. Starnes, S.A. El Gebaly, T.G. Waddell, R.I. Hadgraft, C.G. Ruffner, I. Weidner, *Science* 196 (1977) 533.
- [6] B.H.H. Bergman, J.C.M. Beijersbergen, J.C. Overeem, A. Kaars Sijpesteijn, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 86 (1967) 709.
- [7] (a) R. Bandichhor, B. Nosse, O. Reiser, *Top. Curr. Chem.* 243 (2005) 43 ; (b) M. Loftus, D.E. Jaworski, G.L. Townsend, C.A. Townsend, G.V. Ronnett, M.D. Lane, F.P. Kuhajda, *Science* 288 (2000) 2379.
- [8] B.K. Park, M. Nakagawa, A. Hirota, M. Nakayama, *J. Antibiotics* 41 (1988) 751.
- [9] (a) J.N. Thupari, L.E. Landree, G. Ronnett, F.P. Kuhajda, *U.S. Pat. Appl.* (2005), US 20050106217 ; *Chem. Abstr.* 142 (2005) 457105 ; (b) E.S. Pizer, J. Thupari, W.F. Han, M.L. Pinn, F.J. Chrest, G.L. Frehywot, C.A. Townsend, F.P. Kuhajda, *Cancer Res.* 60 (2000) 213 ; (c) F.P. Kuhajda, *Nutrition* 16 (2000) 202 ; (d) E.S. Pizer, F.J. Chrest, J.A. DiGiuseppe, W.F. Han, *Cancer Res.* 58 (1998) 4611.
- [10] C.J. Cavallito, D.M. Fruehauf, J.H. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.* 70 (1948) 3724.
- [11] (a) S. Li, J. Kang, X. Wang, L. Wang, H. Liu, *PCT Int. Appl.* (2007), WO 2007085204 ; *Chem. Abstr.* 147 (2007) 845687 ; (b) J. Kang, Z. Zheng, L. Wang, X. Wang, S. Li, *Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi (Chinese J. Med. Chem.)* 20 (2010) 81 ; *Chem. Abstr.* 153 (2010) 580012.
- [12] R.L. Hanson, H.A. Lardy, S.M. Kupchan, *Science* 168 (1970) 378.
- [13] (a) J. Huo, S.P. Yang, J. Ding, J.M. Yue, *J. Nat. Prod.* 67 (2004) 1470 ; (b) H. Shibaoka, M. Shimokoriyama, S. Iriuchijima, S. Tamura, *Plant Cell Physiol.* 8 (1967) 297.
- [14] (a) S. Saha, S.C. Roy, *Tetrahedron* 66 (2010) 4278 ; (b) M. Ghosh, S. Bose, S. Maity, S. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 7102 ; (c) S. Hajra, A. Karmakar, K. Giri, S. Hazra, *rahedron Lett.* 49 (2008) 3625 ; (d) D. Blanc, J. Madec, T. Popowyc, T. Ayad, P. Phansavath, V.R. Vidal, J.P. Genêt, *Adv. Synth. Catal.* 349 (2007) 943 ; (e) S. Gowrisankar, S.J. Kim, J.N. Kim, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 289 ; (f) S. Braukmüller, R. Brückner, *Eur. J. Org. Chem.* 2110 (2006) ; (g) Y.S. Hon, C.H. Hsieh, Y.W. Liu, *Tetrahedron* 61 (2005) 2713 ; (h) R.B. Chhor, B. Nosse, S. Sörgel, C. Böhm, M. Seitz, O. Reiser, *Chem. Eur. J.* 9 (2003) 260 ; (i) P. Kongsaree, P. Meepowpan, Y. Thebtaranonth, *Tetrahedron* 12 (2001) 1913 ; (j) J.E. Forbes, R.N. Saicic, S.Z. Zard, *Tetrahedron* 55 (1999) 3791 ; (k) M. Chandrasekharan, R.S. Liu, *J. Org. Chem.* 63 (1998) 9122 ; (l) G. Maiti, S.C. Roy, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* (1996) 403 ; (m) S. Sarkar, S. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* 37 (1996) 4809 ; (n) H. Takahata, Y. Uchida, T. Momose, *J. Org. Chem.* 60 (1995) 5628 ; (o) G. Zhu, X. Lu, *J. Org. Chem.* 60 (1995) 1087 ; (p) H.C. Brown, S.V. Kulkarni, U.S. Racherla, *J. Org. Chem.* 59 (1994) 365 ; (q) T. Honda, N. Kimura, *J. Chem. Soc.* 77 (1994) ; (r) M.M. Murta, M.B. de Azevedo, A.E. Greene, *J. Org. Chem.* 58 (1993) 7537 ; (s) M. Murta, M.B. de Azevedo, A.E. Greene, *Synth. Commun.* 23 (1993) 495 ; (t) M.B. de Azevedo, M.M. Murta, A.E. Greene, *J. Org. Chem.* 57 (1992) 4567.
- [15] (a) L.H. Shiu, S.L. Wang, R.S. Liu, M.J. Wu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1997) 2055 ; (b) A. Sidduri, M.J. Rozema, P. Knochel, *J. Org. Chem.* 58 (1993) 2694.
- [16] S.D. Burke, G.J. Pacofsky, A.D. Piscopio, *J. Org. Chem.* 57 (1992) 2228.
- [17] D.W. Bjorkquist, R.D. Bush, F.S. Ezra, T. Keough, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 3192 ; (b) M.G. Zalinyan, V.S. Arutyunyan, A.M. Torgomyan, M.T. Dangyan, *Armianskii Khim. Z.* 26 (1973) 1015 ; *Chem. Abstr.* 81 (1974) 3701.
- [18] L.A. Paquette, C.F. Sturino, X. Wang, J.C. Prodder, D. Koh, *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 5620.
- [19] G.M. Sheldrick, *SHELXTL Program for Crystal Structure Solution and Refinement*, Bruker AXS Inc, Madison, WI, 1997.
- [20] Y. Oikawa, K. Sugano, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 2087.
- [21] R. Mitschka, J. Oehldrich, K. Takahashi, J.M. Cook, U. Weiss, J.V. Silverton, *Tetrahedron* 37 (1981) 4521.