



Mémoire/Full paper

Techniques d'assemblage de systèmes bislactones, poly et diversement substitués

Synthetic approach to poly and diversely substituted bislactone systems

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 12 avril 2011

Accepté après révision le 6 juillet 2011

Disponible sur internet le 19 août 2011

Mots clés :

Lactones

Bislactones

Cyclisation

Transesterification

Énolate

Keywords:

Lactones

Bislactones

Cyclization

Transesterification

Enolate

R É S U M É

Différentes approches synthétiques vers une variété de systèmes bislactones (tétrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-diones) diversement substitués ont été développées. Elles reposent sur l'élaboration préalable d'une γ -lactone équipée de groupements fonctionnels qui, sur la base de transformations chimiques simples, peuvent être engagés dans la création de la seconde unité lactone fusionnée.

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

A B S T R A C T

Different synthetic approaches to a variety of diversely substituted bislactone compounds (tetrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-diones) have been developed. They are based upon the preliminary elaboration of a γ -lactone template equipped with appropriate functionalities that serve as key branching point for the creation of an additional fused lactone through rather simple chemical manipulation.

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

1. Introduction

Les bislactones **1** se trouvent au cœur d'un certain nombre de produits naturels, dotés notamment d'activité biologique, et certaines d'entre elles sont reconnues en tant que modulateurs de fonctions du système nerveux central, notamment par inhibition de la catéchol-O-méthyltransférase [1]. Cependant elles sont essentiellement mentionnées en tant que précurseurs des furofuranes **2** (Schéma 1), composés classés dans la

famille des lignanes [2]. Par voie de conséquence, si des efforts particuliers ont été consacrés au développement de méthodes synthétiques pour accéder aux furofuranes, peu de travaux ont été consacrés au sous-groupe de leurs précurseurs potentiels, les bislactones [2,3]. Les différents schémas réactionnels décrits dans la littérature sont principalement axés sur la synthèse de bislactones symétriques **1** comportant deux unités aryles identiques (Schéma 1, Ar¹ = Ar²) sur les positions 3 et 6. Les bislactones sont alors obtenues par diverses dimérisations oxydatives de dérivés de l'acide cinnamique [4]. Néanmoins, un certain nombre de travaux orientés vers la synthèse de dérivés dissymétriques (Schéma 1, Ar¹ ≠ Ar²) proposent une construction s'appuyant sur des

* Auteur correspondant.

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

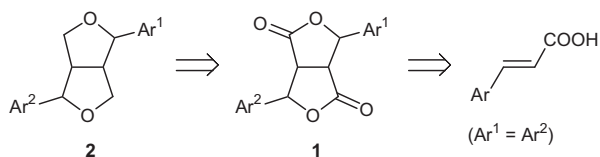


Schéma 1.

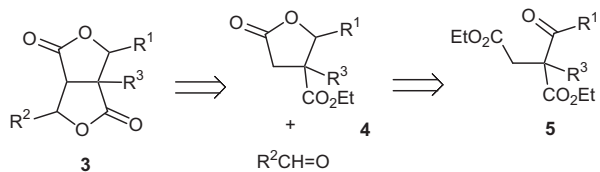


Schéma 2.

dérivés de l'anhydride maléique en tant qu'intermédiaires clés [5].

L'intérêt lié à la synthèse du (\pm)-gmelinol a conduit quelques équipes à envisager la synthèse de composés du type **3** (Schéma 2) comportant trois substituants dont un ($R^3 = \text{SMe, OH, Me}$) à la jonction des cycles en supplément des deux groupes aryles caractéristiques des lignanes (R^1 et R^2). La première unité lactonique peut être construite à partir du bisanion dérivant d'un 1,4-diester. Elle conserve alors une fonction ester qui peut ensuite être engagée dans la cyclisation du second cycle lactone par une réaction de transestérification soit à l'aide d'un alcool généré par addition nucléophile sur un aldéhyde et traitement au TFA [6] soit par réduction d'une fonction cétone préexistante et cyclisation acido-catalysée [7]. Enfin un exemple permettant l'accès à des bislactones indifféremment substituées (R^1, R^2, R^3) par des groupes aryles ou alkyles repose sur l'addition, avec réarrangement, d'aldéhydes sur les énolates de β -lactones substituées par un ester [8]. En règle générale, l'obtention des bislactones, ainsi que leur structure, est fortement conditionnée par la stéréochimie des composés de départ.

Nous avons récemment montré l'intérêt des lactones de type **4** en tant que base de départ pour la synthèse d' α -méthylène- γ -butyrolactones [9]. En prolongement de cette étude, nous avons envisagé une adaptation de la stratégie proposée comme moyen d'accès aisé et efficace aux bislactones **3** avec une grande latitude quant à la nature des substituants R^1, R^2, R^3 (Schéma rétrosynthétique 2). Les lactones **4** resteraient construites par transestérification de l'un des esters du cétodiester de diéthyle **5** par un alcoolate généré par réduction du carbonyle [10]. La présence d'un centre carboné quaternaire en β sur **4** limitant la déprotonation à la position α , la seconde cyclisation pourrait se réaliser également par transestérification intramoléculaire directe de l'ester résiduel à l'aide de l'alcoolate intermédiaire résultant d'une addition nucléophile d'un aldéhyde sur cette position.

2. Résultats et discussion

La préparation préalable des cétodiester parents **5a–c** qui incorporent deux des substituants choisis pour les systèmes ciblés (R^1 et R^3) est réalisée à partir des β -

cétoesters **6** et **7** selon une double séquence déprotonation/substitution par le bromoacétate d'éthyle, puis MeI ou BnBr. La réduction de la fonction cétone par NaBH_4 dans EtOH se traduit par la formation concomitante des lactones **4a–c** (Schéma 3) [9,10]. Il est intéressant de noter que le remplacement de l'ester benzylique par son équivalent éthylique modifie la stéréosélectivité de la réaction de cyclisation. Alors que la présence d'un ester benzylique orientait la synthèse vers la formation exclusive du diastéréoisomère *cis* [9], ces essais, conduits dans les mêmes conditions, nous ont fourni les lactones désirées **4a–c** sous forme d'un mélange des deux diastéréoisomères *cis* et *trans*, séparables, de composition variable mais dans lequel aucune des deux formes n'est réellement prépondérante (Schéma 3, Tableau 1).

L'addition des différents aldéhydes a été réalisée sur l'énolate dérivé de chacun des deux diastéréoisomères obtenus lors de la formation des γ -butyrolactones **4a–c** et généré par traitement au LHMDS à basse température. Les résultats obtenus diffèrent selon le diastéréoisomère utilisé. L'addition d'un aldéhyde sur l'anion des diastéréoisomères *trans*-**4** (le groupement R^1 se trouvant du côté opposé à la fonction ester) conduit à l'obtention d'une bislactone alors que la réaction d'un aldéhyde avec le diastéréoisomère *cis*-**4** aboutit à la formation de l'alcool ouvert (Schéma 3, Tableau 1). Il est probable que le système anionique formé lors de l'étape de déprotonation attaque l'aldéhyde de façon à ce que l'alcoolate **9** ainsi généré se trouve du côté le moins encombré de la lactone. Dans le cas des diastéréoisomères *trans*-**4**, cette fonction alcoolate se trouve alors du même côté que la fonction ester permettant ainsi la cyclisation sous forme de bislactone.

L'alcool **8** obtenu lors de l'addition du *para*-anisaldéhyde sur le diastéréoisomère *cis*-**4a** a été soumis à une réaction de transestérification acido catalysée (APTS) à reflux dans le toluène. Si cette technique s'était révélée fructueuse dans le cas d'une lactone non substituée sur le carbone portant l'ester [6], malheureusement, même à une température plus élevée (reflux de toluène vs température ambiante), le composé s'est révélé réfractaire à ce processus de cyclisation, aucune bislactone n'étant obtenue dans ces conditions.

Si l'on excepte le cas de la réaction avec le *para*-anisaldéhyde, les bislactones **3aa–ac** comportant un groupe $R^3 = \text{Me}$ ont été obtenues sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans lequel le diastéréoisomère (*3a,6*)-*cis* est largement prédominant. Pour les bislactones possédant un groupement $R^3 = \text{Bn}$ (**3ba–bd** et **3cc, 3ce**), ce diastéréoisomère (*3a,6*)-*cis* est obtenu exclusivement. La stéréochimie des divers composés cycliques synthétisés a pu être déterminée à partir de l'analyse par diffraction des rayons X de **3ad** qui montre sans ambiguïté une configuration (*3a,6*)-*cis* (Fig. 1).

La synthèse de bislactones présentant un groupement méthylène non substitué en position 6 a été envisagée initialement par addition de paraformaldéhyde selon la méthode employée précédemment pour la formation des bislactones **3**. Cette voie de synthèse ne donnant que de très mauvais rendements en raison, vraisemblablement, de la nature hétérogène du milieu, une méthode alternative

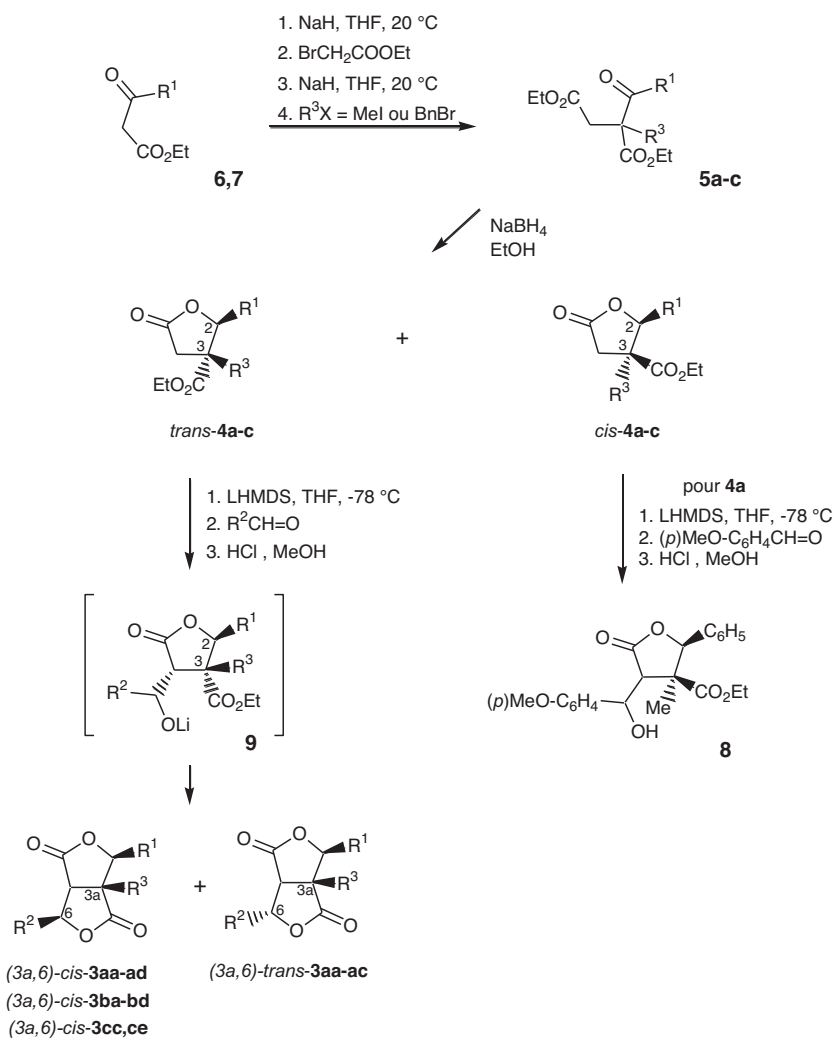


Schéma 3.

Tableau 1

Rendements obtenus lors de la synthèse des lactones **4** et des bislactones **3**.

	R ¹	R ³	4		R ²	3		
			Rdt (%)	cis/trans ^a		Rdt (%)	cis/trans ^b	
a	Ph	Me	69	71/29	aa	Et	80	83/17
					ab	C ₆ H ₁₃	78	85/15
					ac	C ₈ H ₁₇	70	73/27
					ad	(p)MeO-C ₆ H ₄	83	cis
b	Ph	Bn	61	59/41	ba	Et	73	cis
					bb	C ₆ H ₁₃	78	cis
					bc	C ₈ H ₁₇	65	cis
					bd	(p)MeO-C ₆ H ₄	42	cis
c	Me	Bn	63	40/60	cc	C ₈ H ₁₇	75	cis
					ce	2,3,4-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂	80	cis

^a Cis fait référence à (2S*,3S*), trans à (2S*,3R*).^b Cis fait référence à (3aR*,6R*), trans à (3aR*,6S*).

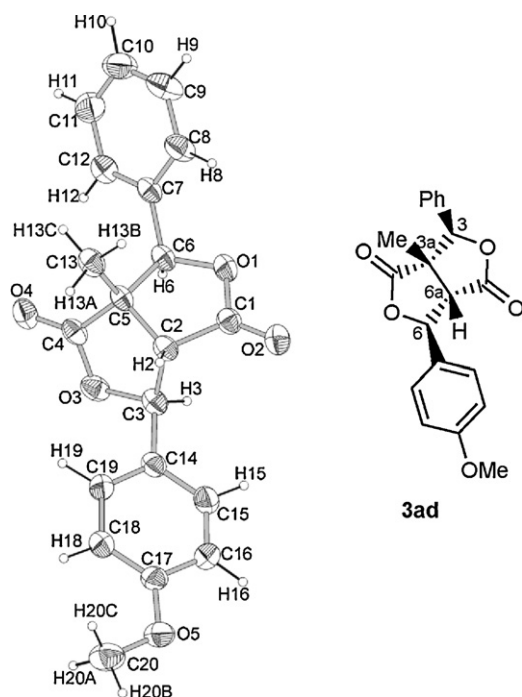


Fig. 1. Représentation ORTEP de la structure cristalline de **3ad**. Sélection de données cristallographiques : $C_{20}H_{18}O_5$; $M = 338,34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; $F(000) = 712$; cristaux incolores ; $D_x = 1,314 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$; $\mu(\text{Mo K}\alpha) = 0,094$; monoclinique $P2(1)/c$; $a = 10,225(2) \text{ \AA}$; $b = 6,3779(13) \text{ \AA}$; $c = 26,233(5) \text{ \AA}$; $\alpha = 90,00$; $\beta = 90,948(4)$; $\gamma = 90,00$; $V = 1710,5(6) \text{ \AA}^3$; $Z = 4$; $T = 293(2) \text{ K}$.

d'introduction de la fonction alcool primaire a du être envisagée. La stratégie choisie consiste en l'introduction préalable de la fonction alcool sous une forme masquée par substitution de l'anion dérivant d'une lactone **4**. Puis, après déprotection, l'alcool primaire ainsi généré devrait permettre la cyclisation par transestérification acido catalysée [6]. Notre choix quant à l'électrophile s'est porté sur l'éther iodométhylbenzyle, généré *in situ* [11], pour sa réactivité ainsi que pour la facilité de la déprotection du groupe benzyle. Cette technique a donc été mise en œuvre

sur les lactones *trans*-**4a** et *cis*-**4a** pour délivrer les composés désirés *trans*-**10a** et *cis*-**10a** avec de bons rendements (Schéma 4). La déprotection de l'alcool par hydrogénolyse catalysée au Pd/C donne accès aux alcools *trans*-**11a** et *cis*-**11a**. Le traitement dans le toluène à reflux en présence d'une quantité catalytique d'APTS conduit à la bislactone **3af** dans le cas du composé *trans*-**11a** alors que le dérivé *cis*-**11a** conduit à l' α -méthylène- γ -butyrolactone **12** par déshydratation (Schéma 4).

3. Conclusion

Les butyrolactones polysubstituées, généralement obtenues sous forme de deux diastéréoisomères séparables lors de l'étape de purification, se sont avérées être une plate-forme intéressante pour la synthèse d'une variété de systèmes mono- ou bicycliques. En particulier le groupement fonctionnel de type ester positionné en β sur le cycle lactone peut se prêter à différentes transformations chimiques. La présence d'un groupement méthyle libre et déprotonable en position α sur le cycle lactone rend possible, par addition d'un aldéhyde sur l'énolate, l'échafaudage direct de systèmes bicycliques fusionnés, de type bislactone, et polysubstitués de manière dissymétrique. Dans le cas où une addition de l'aldéhyde se révèle peu rentable, l'introduction d'une fonction alcool masquée peut palier cette carence mais la cyclisation en bislactone nécessite une étape supplémentaire de transestérification acido-catalysée. Dans tous les cas les contraintes stériques liées à la présence des substituants sur le premier système lactonique imposent la présence du groupe carboxylate sur la face la moins encombrée du cycle condition pour assurer la fermeture ultime du second cycle lactonique.

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

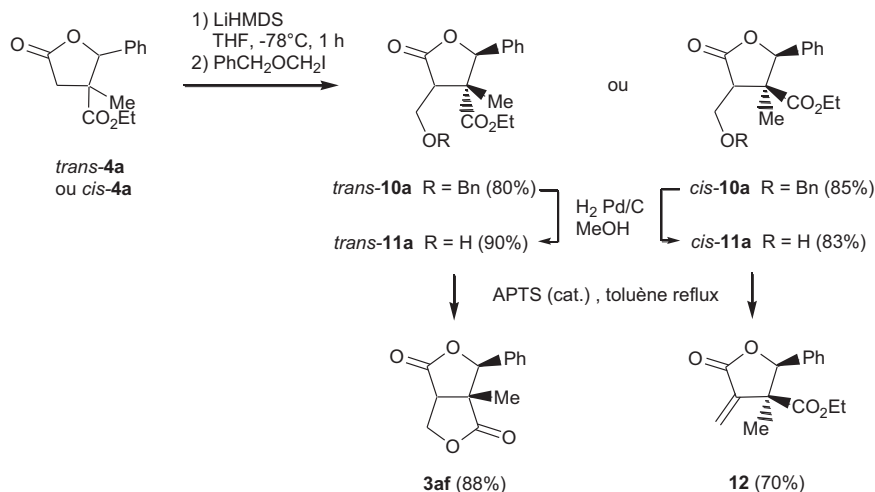


Schéma 4.

(THF) préséché sur Na₂SO₄ a été distillé sur sodium/benzophénone et sous atmosphère inerte (Ar) avant utilisation. Le toluène a été distillé 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 CDCl₃ 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 K α 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 transformée de Fourier. La suite logicielle cristallographique SHELXTL a été utilisée pour tous les calculs [12].

4.2. Synthèse des cétodiesteres 5a–c

Les β -cétodiesteres **5a–c** ont été préparés en suivant la méthode développée dans la littérature [9,10] au départ de benzoylacétate d'éthyle (**6**) ou d'acétoacétate d'éthyle (**7**).

4.2.1. 2-Benzoyl-2-méthylsuccinate de diéthyle (5a)

Huile (50 % sur deux étapes). RMN ¹H, δ (ppm) : 1,12 (t, 3 H, $J = 7,1 \text{ Hz}$), 1,22 (t, 3 H, $J = 7,1 \text{ Hz}$), 1,67 (s, 3 H), 3,06 (s, 2 H), 4,10 (q, 2 H, $J = 7,1 \text{ Hz}$), 4,17 (q, 2 H, $J = 7,1 \text{ Hz}$), 7,39–7,44 (m, 2 H), 7,50–7,55 (m, 1 H), 7,81–7,84 (m, 2 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 13,7 (CH₃), 14,0 (CH₃), 21,2 (CH₃), 41,6 (CH₂), 55,8 (C), 60,7 (CH₂), 61,8 (CH₂), 128,4 (CH), 128,5 (CH), 132,5 (CH), 135,7 (C), 170,5 (2 \times CO), 196,6 (CO). Analyse, calculé pour C₁₆H₂₀O₅ : C 65,74 ; H 6,90 ; trouvé : C 65,48 ; H 7,02 %.

4.2.2. 2-Benzoyl-2-benzylsuccinate de diéthyle (5b)

F = 74–75 °C (38 % sur deux étapes). RMN ¹H, δ (ppm) : 1,12 (t, 3 H, $J = 7,1 \text{ Hz}$), 1,20 (t, 3 H, $J = 7,1 \text{ Hz}$), 3,01 (s, 2 H), 3,49 (d, 1 H, $J = 14,2 \text{ Hz}$), 3,60 (d, 1 H, $J = 14,2 \text{ Hz}$), 4,09 (q, 2 H, $J = 7,1 \text{ Hz}$), 4,16 (q, 2 H, $J = 7,1 \text{ Hz}$), 6,99–7,02 (m, 2 H), 7,20–7,28 (m, 3 H), 7,40–7,45 (m, 2 H), 7,52 (t, 1 H, $J = 7,3 \text{ Hz}$), 7,84 (d, 2 H, $J = 7,3 \text{ Hz}$). RMN ¹³C, δ (ppm) : 13,7 (CH₃), 14,1 (CH₃), 37,9 (CH₂), 39,2 (CH₂), 60,6 (CH₂), 60,8 (CH₂), 61,9 (C), 127,1 (CH), 128,3 (CH), 128,4 (CH), 128,5 (CH), 130,3 (CH), 132,5 (CH), 135,6 (C), 136,6 (C), 170,6 (CO), 171,5 (CO) 195,9 (CO). Analyse, calculé pour C₂₂H₂₄O₅ : C 71,72 ; H 6,57 ; trouvé : C 71,99 ; H 6,48 %.

4.2.3. 2-Acétyle-2-benzylsuccinate de diéthyle (5c)

Huile (45 % sur deux étapes) [13].

4.3. Synthèse des lactones 4a–c. Procédure générale

Les lactones **4a–c** ont été préparées par réduction/cyclisation à partir des β -cétodiesteres **5a–c** selon la méthode décrite dans un article précédent [9]. Le brut est fractionné par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole, 10/90). Les diastéréoisomères de la lactone **4c** n'ont pu être parfaitement

isolés mais le dérivé *trans*-**4c** a été obtenu dans un état de pureté suffisant pour être engagé dans l'étape suivante.

4.3.1. (2*S**,3*R**)-3-Méthyl-5-oxo-2-phényltétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (*trans*-4a)

Huile. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,97 (s, 3 H), 1,32 (t, 3 H, $J = 7,1 \text{ Hz}$), 2,58 (d, 1 H, $J = 17,1 \text{ Hz}$), 3,25 (d, 1 H, $J = 17,1 \text{ Hz}$), 4,27 (q, 2 H, $J = 7,1 \text{ Hz}$), 5,88 (s, 1 H), 7,26–7,29 (m, 2 H), 7,34–7,40 (m, 3 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 14,1 (CH₃), 18,8 (CH₃), 41,2 (CH₂), 50,6 (C), 62,0 (CH₂), 84,8 (CH), 125,8 (CH), 128,4 (CH), 128,6 (CH), 134,7 (C), 173,2 (CO), 174,1 (CO). Analyse, calculé pour C₁₄H₁₆O₄ : C 67,73 ; H 6,50 ; trouvé : C 67,56 ; H 6,79 %.

4.3.2. (2*S**,3*S**)-3-Méthyl-5-oxo-2-phényltétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (*cis*-4a)

Huile. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,92 (t, 3 H, $J = 7,1 \text{ Hz}$), 1,58 (s, 3 H), 2,55 (d, 1 H, $J = 17,3 \text{ Hz}$), 3,21 (d, 1 H, $J = 17,3 \text{ Hz}$), 3,65–3,82 (m, 2 H), 5,27 (s, 1 H), 7,25–7,28 (m, 2 H), 7,33–7,38 (m, 3 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 13,5 (CH₃), 21,8 (CH₃), 39,9 (CH₂), 52,3 (C), 61,4 (CH₂), 87,9 (CH), 125,6 (CH), 128,3 (CH), 128,9 (CH), 134,8 (C), 171,6 (CO), 174,7 (CO). Analyse, calculé pour C₁₄H₁₆O₄ : C 67,73 ; H 6,50 ; trouvé : C 67,76 ; H 6,61 %.

4.3.3. (2*S**,3*R**)-3-Benzyl-5-oxo-2-phényltétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (*trans*-4b)

Huile. RMN ¹H, δ (ppm) : 1,26 (t, 3 H, $J = 7,1 \text{ Hz}$), 2,18 (d, 1 H, $J = 13,7 \text{ Hz}$), 2,71 (d, 1 H, $J = 17,7 \text{ Hz}$), 2,86 (d, 1 H, $J = 13,7 \text{ Hz}$), 3,13 (d, 1 H, $J = 17,7 \text{ Hz}$), 4,22 (q, 2 H, $J = 7,1 \text{ Hz}$), 5,74 (s, 1 H), 6,96 (d, 2 H, $J = 4,9 \text{ Hz}$), 7,16–7,29 (m, 3 H), 7,34–7,44 (m, 5 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 14,0 (CH₃), 35,6 (CH₂), 38,9 (CH₂), 56,1 (C), 62,2 (CH₂), 85,8 (CH), 126,5 (CH), 127,2 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 128,8 (CH), 129,6 (CH), 134,4 (C), 137,7 (C), 172,5 (CO), 174,6 (CO). Analyse, calculé pour C₂₀H₂₀O₄ : C 74,06 ; H 6,21 ; trouvé : C 73,84 ; H 6,48 %.

4.3.4. (2*S**,3*S**)-3-Benzyl-5-oxo-2-phényltétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (*cis*-4b)

Huile. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,92 (t, 3 H, $J = 7,1 \text{ Hz}$), 2,70 (d, 1 H, $J = 17,5 \text{ Hz}$), 2,96 (d, 1 H, $J = 13,7 \text{ Hz}$), 3,07 (d, 1 H, $J = 17,5 \text{ Hz}$), 3,61–3,71 (m, 2 H), 3,75–3,86 (m, 1 H), 5,43 (s, 1 H), 7,11–7,17 (m, 2 H), 7,27–7,38 (m, 8 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 13,6 (CH₃), 35,9 (CH₂), 40,9 (CH₂), 61,5 (CH₂), 57,9 (C), 87,2 (CH), 126,1 (CH), 127,4 (CH), 128,5 (CH), 128,7 (CH), 129,1 (CH), 129,9 (CH), 135,0 (C), 135,7 (C), 170,5 (CO), 174,9 (CO). Analyse, calculé pour C₂₀H₂₀O₄ : C 74,06 ; H 6,21 ; trouvé : C 73,97 ; H 6,40 %.

4.3.5. (2*S**,3*R**)-3-Benzyl-2-méthyl-5-oxotétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (*trans*-4c)

Huile. RMN ¹H, δ (ppm) : 1,21 (t, 3 H, $J = 7,1 \text{ Hz}$), 1,53 (d, 3 H, $J = 6,6 \text{ Hz}$), 2,57 (d, 1 H, $J = 17,8 \text{ Hz}$), 2,63 (d, 1 H, $J = 13,7 \text{ Hz}$), 2,97 (d, 1 H, $J = 17,8 \text{ Hz}$), 3,31 (d, 1 H, $J = 13,6 \text{ Hz}$), 4,14–4,20 (m, 2 H), 4,69 (q, 1 H, $J = 6,6 \text{ Hz}$), 7,00–7,12 (m, 2 H), 7,20–7,29 (m, 3 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 14,1 (CH₃), 15,0 (CH₃), 35,5 (CH₂), 36,4 (CH₂), 54,8 (C), 61,7 (CH₂), 80,8 (CH), 127,3 (CH), 128,6 (CH), 129,7 (C), 135,6 (C), 172,0 (CO), 174,3 (CO).

4.3.6. (2S*,3S*)-3-Benzyl-2-méthyl-5-oxotétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (cis-4c)

Huile. RMN ¹H, δ (ppm) : 1,26 (t, 3 H, J = 7,1 Hz), 1,33 (d, 3 H, J = 6,6 Hz), 2,52 (d, 1 H, J = 17,3 Hz), 2,78 (d, 1 H, J = 13,7 Hz), 2,87 (d, 1 H, J = 17,3 Hz), 3,38 (d, 1 H, J = 13,7 Hz), 4,15–4,20 (m, 2 H), 4,51 (q, 1 H, J = 6,6 Hz), 7,02–7,10 (m, 2 H), 7,21–7,30 (m, 3 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 14,0 (CH₃), 16,3 (CH₃), 35,8 (CH₂), 40,5 (CH₂), 55,6 (C), 61,8 (CH₂), 81,8 (CH), 127,4 (CH), 128,7 (CH), 129,8 (C), 135,5 (C), 171,3 (CO), 174,4 (CO).

4.4. Synthèse des bislactones 3. Procédure générale

Une solution de LHMDs (1,1 mmol ; 1,1 mL, 1 M dans le THF) est ajoutée goutte à goutte, sous N₂ et à –78 °C, à une solution de lactone **4** (1 mmol) dans le THF (30 mL). Après agitation pendant une heure à –78 °C, l'aldéhyde (1,1 mmol) est ajouté et la solution est maintenue sous agitation à cette température pendant 1 h. Le milieu réactionnel est ensuite acidifié par addition d'une solution HCl dans MeOH. Après retour à 20 °C et addition d'eau (20 mL), le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle (3 × 30 mL). Les phases organiques regroupées sont lavées à la saumure, puis séchées (MgSO₄). Après évaporation des solvants sous pression réduite, le brut est fractionné ou purifié par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80). Les bislactones **3** sont ensuite recristallisées dans un mélange hexane/toluène.

4.4.1. (3S*,3aR*,6aR*,6S*)-6-Ethyl-3a-méthyl-3-phényltétrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-dione (cis-3aa)

Cristaux blancs, F = 98–99 °C. RMN ¹H, δ (ppm) : 1,01 (s, 3 H), 1,10 (t, 3 H, J = 7,3 Hz), 1,71–1,92 (m, 2 H), 2,99 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 4,69–4,75 (m, 1 H), 5,71 (s, 1 H), 7,20–7,23 (m, 2 H), 7,38–7,42 (m, 3 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 9,7 (CH₃), 19,6 (CH₃), 29,4 (CH₂), 51,5 (CH), 51,7 (C), 82,3 (CH), 85,2 (CH), 126,0 (CH), 128,9 (CH), 129,3 (CH), 134,8 (C), 175,3 (CO), 178,2 (CO). Analyse, calculé pour C₁₅H₁₆O₄ : C 69,22 ; H 6,20 ; trouvé : C 69,07 ; H 5,95 %.

4.4.2. (3S*,3aR*,6aR*,6R*)-6-Ethyl-3a-méthyl-3-phényltétrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-dione (trans-3aa)

Solide amorphe. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,99 (s, 3 H), 1,15 (t, 3 H, J = 7,3 Hz), 1,76–2,15 (m, 2 H), 3,14 (d, 1 H, J = 6,6 Hz), 4,55–4,62 (m, 1 H), 5,70 (s, 1 H), 7,18–7,22 (m, 2 H), 7,38–7,41 (m, 3 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 10,6 (CH₃), 17,3 (CH₃), 24,1 (CH₂), 48,6 (CH), 53,7 (C), 80,6 (CH), 84,3 (CH), 126,0 (CH), 129,0 (CH), 129,3 (CH), 135,1 (C), 172,5 (CO), 178,2 (CO). Analyse, calculé pour C₁₅H₁₆O₄ : C 69,22 ; H 6,20 ; trouvé : C 69,16 ; H 6,13 %.

4.4.3. (3S*,3aR*,6aR*,6S*)-Hexyl-3a-méthyl-3-phényltétrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-dione (cis-3ab)

Cristaux blancs, F = 78–79 °C. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,88 (t, 3 H, J = 6,6 Hz), 1,01 (s, 3 H), 1,24–1,90 (m, 10 H), 2,98 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 4,76–4,82 (m, 1 H), 5,71 (s, 1 H), 7,20–7,24 (m, 2 H), 7,39–7,43 (m, 3 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 14,0 (CH₃), 19,7 (CH₃), 22,5 (CH₂), 25,3 (CH₂), 28,7 (CH₂), 31,5 (CH₂), 36,3 (CH₂), 51,7 (CH), 51,7 (C), 81,1 (CH), 85,2 (CH), 126,0 (CH), 128,9 (CH), 129,3 (CH), 134,8 (C), 175,3 (CO), 178,2

(CO). Analyse, calculé pour C₁₉H₂₄O₄ : C 72,13 ; H 7,65 ; trouvé : C 72,15 ; H 7,86 %.

4.4.4. (3S*,3aR*,6aR*,6R*)-6-Hexyl-3a-méthyl-3-phényltétrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-dione (trans-3ab)

Solide amorphe. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,90 (t, 3 H, J = 6,5 Hz), 1,00 (s, 3 H), 1,22–2,12 (m, 10 H), 3,15 (d, 1 H, J = 6,6 Hz), 4,64–4,70 (m, 1 H), 5,71 (s, 1 H), 7,20–7,23 (m, 2 H), 7,34–7,44 (m, 3 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 14,0 (CH₃), 17,3 (CH₃), 22,5 (CH₂), 26,1 (CH₂), 28,9 (CH₂), 30,7 (CH₂), 31,6 (CH₂), 48,8 (CH), 53,5 (C), 79,3 (CH), 84,3 (CH), 126,0 (CH), 129,0 (CH), 129,3 (CH), 135,2 (C), 172,5 (CO), 178,2 (CO). Analyse, calculé pour C₁₉H₂₄O₄ : C 72,13 ; H 7,65 ; trouvé : C 72,27 ; H 7,59 %.

4.4.5. (3S*,3aR*,6aR*,6S*)-3a-Méthyl-6-octyl-3-phényltétrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-dione (cis-3ac)

Cristaux blancs, F = 80–81 °C. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,89 (t, 3 H, J = 6,6 Hz), 1,03 (s, 3 H), 1,16–1,92 (m, 14 H), 2,99 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 4,78–4,83 (m, 1 H), 5,73 (s, 1 H), 7,22–7,27 (m, 2 H), 7,41–7,46 (m, 3 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 14,1 (CH₃), 19,7 (CH₃), 22,6 (CH₂), 25,3 (CH₂), 29,0 (CH₂), 29,1 (CH₂), 29,3 (CH₂), 31,8 (CH₂), 36,3 (CH₂), 51,7 (CH), 51,7 (C), 81,2 (CH), 85,2 (CH), 126,0 (CH), 128,9 (CH), 129,3 (CH), 134,8 (C), 175,3 (CO), 178,2 (CO). Analyse, calculé pour C₂₁H₂₈O₄ : C 73,23 ; H 8,19 ; trouvé : C 71,97 ; H 8,33 %.

4.4.6. (3S*,3aR*,6aR*,6R*)-3a-Méthyl-6-octyl-3-phényltétrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-dione (trans-3ac)

Cristaux blancs, F = 98–99 °C. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,86 (t, 3 H, J = 6,6 Hz), 0,97 (s, 3 H), 1,20–1,60 (m, 12 H), 1,84–1,93 (m, 1 H), 1,98–2,08 (m, 1 H), 3,13 (d, 1 H, J = 6,6 Hz), 4,61–4,68 (m, 1 H), 5,69 (s, 1 H), 7,17–7,20 (m, 2 H), 7,38–7,41 (m, 3 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 14,1 (CH₃), 17,3 (CH₃), 22,6 (CH₂), 26,2 (CH₂), 29,2 (CH₂), 29,3 (CH₂), 29,4 (CH₂), 30,7 (CH₂), 31,8 (CH₂), 48,8 (CH), 53,5 (C), 79,3 (CH), 84,3 (CH), 126,0 (CH), 129,0 (CH), 129,3 (CH), 135,1 (C), 172,5 (CO), 178,2 (CO). Analyse, calculé pour C₂₁H₂₈O₄ : C 73,23 ; H 8,19 ; trouvé : C 73,46 ; H 8,48 %.

4.4.7. (3S*,3aR*,6aR*,6R*)-6-(4-Méthoxyphényl)-3a-méthyl-3-phényltétrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-dione (cis-3ad)

Cristaux blancs, F = 142–143 °C. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,84 (s, 3 H), 3,33 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 3,80 (s, 3 H), 5,78 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 6,93 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,21–7,24 (m, 2 H), 7,31 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,39–7,45 (m, 3 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 18,8 (CH₃), 53,8 (CH), 55,3 (CH₃), 80,3 (CH), 85,4 (CH), 114,4 (CH), 121,4 (C), 125,7 (CH), 126,0 (CH), 128,9 (CH), 129,3 (CH), 129,7 (C), 134,7 (C), 159,8 (C), 175,0 (CO), 178,4 (CO). Analyse, calculé pour C₂₀H₁₈O₅ : C 71,00 ; H 5,36 ; trouvé : C 70,89 ; H 5,57 %.

4.4.8. (3S*,3aR*,6aR*,6S*)-3a-Benzyl-6-éthyl-3-phényltétrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-dione (cis-3ba)

Cristaux blancs, F = 160–162 °C. RMN ¹H, δ (ppm) : 0,69 (t, 3 H, J = 7,1 Hz), 0,76–0,92 (m, 2 H), 2,08 (d, 1 H, J = 13,8 Hz), 2,83 (d, 1 H, J = 13,8 Hz), 3,09 (d, 1 H, J = 4,9 Hz), 4,48 (q, 1 H, J = 6,0 Hz), 5,81 (s, 1 H), 7,01–7,07 (m, 2 H), 7,24–7,27 (m, 3 H), 7,40–7,47 (m, 5 H). RMN ¹³C, δ (ppm) : 8,6 (CH₃), 27,8 (CH₂), 37,7 (CH₂), 49,5 (CH), 58,5 (C), 81,4 (CH), 85,1 (CH), 126,0 (CH), 127,8 (CH), 128,9 (CH), 129,0

(CH), 129,2 (CH), 129,9 (CH), 134,1 (C), 135,2 (C), 174,7 (CO), 177,3 (CO). Analyse, calculé pour $C_{21}H_{20}O_4$: C 74,98 ; H 5,99 ; trouvé : C 75,19 ; H 5,90 %.

4.4.9. ($3S^*$, $3aR^*$, $6aR^*$, $6S^*$)-3a-Benzyl-6-hexyl-3-phényltétrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-dione (cis-3bb)

Cristaux blancs, F = 119–121 °C. RMN 1H , δ (ppm) : 0,66–0,77 (m, 2 H), 0,85 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz), 1,10–1,34 (m, 8 H), 2,06 (d, 1 H, $J = 13,7$ Hz), 2,80 (d, 1 H, $J = 13,7$ Hz), 3,08 (d, 1 H, $J = 4,6$ Hz), 4,54 (q, 1 H, $J = 6,6$ Hz), 5,80 (s, 1 H), 7,01–7,06 (m, 2 H), 7,23–7,33 (m, 3 H), 7,38–7,45 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 14,0 (CH₃), 22,4 (CH₂), 24,2 (CH₂), 28,5 (CH₂), 31,3 (CH₂), 34,8 (CH₂), 37,9 (CH₂), 49,7 (CH), 58,4 (C), 80,6 (CH), 85,2 (CH), 126,0 (CH), 127,8 (CH), 128,9 (CH), 129,0 (CH), 129,2 (CH), 129,9 (CH), 134,3 (C), 135,3 (C), 174,9 (CO), 177,6 (CO). Analyse, calculé pour $C_{25}H_{28}O_4$: C 76,50 ; H 7,19 ; trouvé : C 76,26 ; H 7,43 %.

4.4.10. ($3S^*$, $3aR^*$, $6aR^*$, $6S^*$)-3a-Benzyl-6-octyl-3-phényltétrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-dione (cis-3bc)

Cristaux blancs, F = 85–87 °C. RMN 1H , δ (ppm) : 0,66–0,79 (m, 2 H), 0,88 (t, 3 H, $J = 13,7$ Hz), 1,20–1,36 (m, 12 H), 2,08 (d, 1 H, $J = 13,7$ Hz), 2,82 (d, 1 H, $J = 13,7$ Hz), 3,11 (d, 1 H, $J = 4,6$ Hz), 4,55 (q, 1 H, $J = 6,6$ Hz), 5,81 (s, 1 H), 7,01–7,06 (m, 2 H), 7,22–7,26 (m, 3 H), 7,39–7,45 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 14,1 (CH₃), 22,6 (CH₂), 24,2 (CH₂), 28,9 (CH₂), 29,1 (CH₂), 29,2 (CH₂), 31,8 (CH₂), 34,8 (CH₂), 37,9 (CH₂), 49,7 (CH), 58,4 (C), 80,5 (CH), 85,2 (CH), 126,1 (CH), 127,8 (CH), 128,8 (CH), 129,0 (CH), 129,2 (CH), 129,9 (CH), 134,3 (C), 135,3 (C), 174,9 (CO), 177,5 (CO). Analyse, calculé pour $C_{27}H_{32}O_4$: C 77,11 ; H 7,67 ; trouvé : C 77,36 ; H 7,79 %.

4.4.11. ($3S^*$, $3aR^*$, $6aR^*$, $6R^*$)-3a-Benzyl-6-(4-méthoxyphényl)-3-phényltétrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-dione (cis-3bd)

Cristaux blancs, F = 200–202 °C. RMN 1H , δ (ppm) : 2,18 (d, 1 H, $J = 13,8$ Hz), 2,82 (d, 1 H, $J = 13,8$ Hz), 3,45 (d, 1 H, $J = 6,3$ Hz), 3,75 (s, 3 H), 5,53 (d, 1 H, $J = 6,3$ Hz), 5,91 (s, 1 H), 6,48 (d, 2 H, $J = 8,8$ Hz), 6,64 (d, 2 H, $J = 8,8$ Hz), 6,99–7,01 (m, 2 H), 7,17–7,26 (m, 3 H), 7,42–7,49 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 36,9 (CH₂), 53,8 (CH), 55,3 (CH₃), 59,0 (C), 79,7 (CH), 84,2 (CH), 114,2 (CH), 126,0 (CH), 126,6 (CH), 127,6 (CH), 128,8 (CH), 129,1 (CH), 129,2 (CH), 129,5 (C), 130,1 (CH), 133,6 (C), 134,8 (C), 159,9 (C), 173,7 (CO), 176,3 (CO). Analyse, calculé pour $C_{26}H_{22}O_5$: C 75,35 ; H 5,35 ; trouvé : C 75,08 ; H 5,33 %.

4.4.12. ($3S^*$, $3aR^*$, $6aR^*$, $6S^*$)-3a-Benzyl-3-méthyl-6-octyltétrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-dione (cis-3cc)

Cristaux blancs, F = 85–86 °C. RMN 1H , δ (ppm) : 0,68–0,79 (m, 2 H), 0,86 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz), 0,96–1,37 (m, 12 H), 1,56 (d, 3 H, $J = 6,6$ Hz), 2,75 (d, 1 H, $J = 13,3$ Hz), 2,96 (d, 1 H, $J = 4,6$ Hz), 3,35 (d, 1 H, $J = 13,3$ Hz), 4,42 (q, 1 H, $J = 6,6$ Hz), 4,85 (q, 1 H, $J = 6,6$ Hz), 7,11–7,19 (m, 2 H), 7,23–7,38 (m, 3 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 14,1 (CH₃), 16,4 (CH₃), 22,6 (CH₂), 24,1 (CH₂), 28,8 (CH₂), 29,0 (CH₂), 29,1 (CH₂), 31,8 (CH₂), 34,7 (CH₂), 34,9 (CH₂), 50,0 (CH), 57,5 (C), 80,3 (CH), 80,9 (CH), 128,0 (CH), 129,2 (CH), 130,1 (CH), 135,0 (C), 174,6 (CO), 177,2 (CO). Analyse, calculé pour $C_{22}H_{30}O_4$: C 73,71 ; H 8,44 ; trouvé : C 73,58 ; H 8,59 %.

4.4.13. ($3S^*$, $3aR^*$, $6aR^*$, $6R^*$)-3a-Benzyl-6-(3,4,5-triméthoxyphényl)-3-méthyltétrahydrofuro[3,4-c]furan-1,4-dione (cis-3ce)

Cristaux blancs, F = 208–209 °C. RMN 1H , δ (ppm) : 1,60 (d, 3 H, $J = 6,6$ Hz), 2,74 (d, 1 H, $J = 13,3$ Hz), 3,36 (d, 1 H, $J = 13,3$ Hz), 3,37 (d, 1 H, $J = 6,2$ Hz), 3,66 (s, 6 H, $2 \times CH_3$), 3,77 (s, 3 H), 4,95 (q, 1 H, $J = 6,6$ Hz), 5,42 (d, 1 H, $J = 6,2$ Hz), 5,98 (s, 2 H), 7,05–7,08 (m, 2 H), 7,16–7,18 (m, 3 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 15,7 (CH₃), 34,3 (CH), 54,1 (CH₃), 56,1 ($2 \times CH_3$), 57,9 (C), 60,7 (CH₂), 79,3 (CH), 80,2 (CH), 101,4 (CH), 127,8 (CH), 128,9 (CH), 130,2 (CH), 130,2 (C), 132,9 (C), 134,3 (C), 153,4 (C), 173,5 (CO), 175,8 (CO). Analyse, calculé pour $C_{23}H_{24}O_7$: C 66,98 ; H 5,87 ; trouvé : C 66,70 ; H 5,72 %.

4.5. Synthèse de la bislactone 3af

4.5.1. Addition de l'éther iodométhylbenzylique sur les lactones trans-4a et cis-4a

Formation du dérivé iodé [11] : de l'iodotriméthylsilane (0,48 g, 2,43 mmol) est additionné, à 0 °C, sous N₂ et sous agitation, à du di(benzyloxy)méthane (0,55 g, 2,43 mmol). Après agitation (30 min) à 0 °C, le mélange est dilué dans du THF (1 mL). Séparément, une solution de LHMDS (0,90 mL, 0,90 mmol, 1 M dans le THF) est ajoutée à une solution de lactone **4a** (200 mg, 0,81 mmol) dans le THF (5 mL) à –78 °C. Après agitation à –78 °C (1 h), le dérivé iodé précédemment formé est transféré goutte à goutte à la seringue sur la solution contenant l'énolate. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 30 minutes supplémentaires à –78 °C puis ramené à température ambiante et neutralisé à l'aide d'une solution aqueuse saturée en NH₄Cl. La phase aqueuse est ensuite extraite à Et₂O (3 \times 10 mL), les phases organiques regroupées sont lavées à l'eau (10 mL) et à la saumure (10 mL), puis séchées (Na₂SO₄). Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80).

4.5.2. ($2S^*$, $3R^*$)-4-Benzylloxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-phényltétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (trans-10a)

Au départ de trans-**4a**. Huile. RMN 1H , δ (ppm) : 1,02 (s, 3 H), 1,18 (t, 3 H, $J = 7,2$ Hz), 2,81 (t, 1 H, $J = 3,9$ Hz), 3,89 (d, 2 H, $J = 3,9$ Hz), 4,07–4,14 (m, 2 H), 4,42–4,52 (m, 2 H), 6,14 (s, 1 H), 7,26–7,43 (m, 10 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 14,0 (CH₃), 21,3 (CH₃), 52,2 (C), 52,8 (CH), 61,4 (CH₂), 67,9 (CH₂), 73,6 (CH₂), 83,6 (CH), 126,5 (CH), 127,7 (CH), 127,8 (CH), 128,2 (CH), 128,3 (CH), 128,4 (CH), 135,4 (C), 137,3 (C), 172,2 (CO), 175,4 (CO). Analyse, calculé pour $C_{22}H_{24}O_5$: C 71,72 ; H 6,57 ; trouvé : C 72,01 ; H 6,38 %.

4.5.3. ($2S^*$, $3S^*$)-4-Benzylloxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-phényltétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (cis-10a)

Au départ de cis-**4a**. Huile. RMN 1H , δ (ppm) : 0,88 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz), 1,54 (s, 3 H), 3,32–3,37 (m, 1 H), 3,62–3,75 (m, 2 H), 3,81 (dd, 1 H, $J = 2,5, 9,9$ Hz), 3,91 (dd, 1 H, $J = 4,9, 9,9$ Hz), 4,54 (s, 2 H), 5,38 (s, 1 H), 7,20–7,40 (m, 10 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 13,5 (CH₃), 16,1 (CH₃), 48,3 (CH), 54,3 (C), 61,3 (CH₂), 67,0 (CH₂), 73,5 (CH₂), 87,5 (CH), 125,6 (CH), 127,5 (CH), 127,8 (CH), 128,3 (CH), 128,5 (CH), 128,7 (CH),

135,2 (C), 137,5 (C), 172,0 (CO), 176,3 (CO). Analyse, calculé pour $C_{22}H_{24}O_5$: C 71,72 ; H 6,57 ; trouvé : C 71,70 ; H 6,66 %.

4.5.4. Hydrogénolyse des protections benzyliques

Une solution de lactone (*trans*-**10a** ou *cis*-**10a**) (0,5 mmol) dans EtOH (20 mL) en présence de Pd/C (5 mg, 10 %) est agitée sous atmosphère d' H_2 (1 atm) pendant 12 h. Après filtration du catalyseur, le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole, 40/60).

4.5.5. (2*S**,3*R**)-4-Hydroxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-phényltétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (*trans*-**11a**)

Huile. RMN 1H , δ (ppm) : 0,96 (s, 3 H), 1,26 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz), 2,72 (t, 1 H, $J = 4,6$ Hz), 3,12–3,18 (m, 1 H), 3,97 (t, 2 H, $J = 4,6$ Hz), 4,22 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 6,03 (s, 1 H), 7,22–7,36 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 14,0 (CH₃), 20,5 (CH₃), 52,3 (C), 53,8 (CH), 60,2 (CH₂), 61,9 (CH₂), 84,0 (CH), 126,1 (CH), 128,4 (CH), 128,5 (CH), 135,1 (C), 172,6 (CO), 176,3 (CO). Analyse, calculé pour $C_{15}H_{18}O_5$: C 64,74 ; H 6,52 ; trouvé : C 64,49 ; H 6,22 %.

4.5.6. (2*S**,3*S**)-4-Hydroxyméthyl-3-méthyl-5-oxo-2-phényltétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (*cis*-**11a**)

Huile. RMN 1H , δ (ppm) : 0,91 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz), 1,58 (s, 3 H), 2,76–2,82 (m, 1 H), 3,40 (t, 1 H, $J = 4,9$ Hz), 3,65–3,78 (m, 2 H), 3,92–4,04 (m, 2 H), 5,34 (s, 1 H), 7,20–7,36 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 13,5 (CH₃), 17,4 (CH₃), 48,4 (CH), 54,3 (C), 59,3 (CH₂), 61,5 (CH₂), 87,6 (CH), 125,8 (CH), 128,3 (CH), 128,9 (CH), 135,0 (C), 171,8 (CO), 177,1 (CO). Analyse, calculé pour $C_{15}H_{18}O_5$: C 64,74 ; H 6,52 ; trouvé : C 64,67 ; H 6,78 %.

4.5.7. Traitement des alcools en présence d'acide

Une solution d'alcool (*trans*-**11a** ou *cis*-**11a**) (0,5 mmol) et d'acide *para*-toluènesulfonique (APTS, 1–2 mg) dans le toluène (20 mL) est portée à reflux pendant quatre heures. Après refroidissement, le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/éther de pétrole, 20/80).

4.5.8. (3*S**,3*aR**,6*aR**)-3*a*-Méthyl-3-phényltétrahydrofuro[3,4-*c*]furan-1,4-dione (**3af**)

Au départ de *trans*-**11a**. Cristaux blancs, $F = 137$ – 138 °C. RMN 1H , δ (ppm) : 1,00 (s, 3 H), 3,20 (d, 1 H, $J = 6,7$ Hz), 4,51 (dd, 1 H, $J = 6,7, 9,5$ Hz), 4,77 (d, 1 H, $J = 9,5$ Hz), 5,75 (s, 1 H), 7,19–7,22 (m, 2 H), 7,41–7,43 (m, 3 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 17,4 (CH₃), 46,3 (CH), 51,3 (C), 67,7 (CH₂), 85,3 (CH), 126,0 (CH), 129,1 (CH), 129,5 (CH), 134,9 (C), 175,1 (CO), 178,9 (CO). Analyse, calculé pour $C_{13}H_{12}O_4$: C 67,23 ; H 5,21 ; trouvé : C 66,98 ; H 5,38 %.

4.5.9. (2*S**,3*S**)-3-Méthyl-4-méthylèn-5-oxo-2-phényltétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (**12**)

Au départ de *cis*-**11a**. Huile. RMN 1H , δ (ppm) : 0,88 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz), 1,64 (s, 3 H), 3,56–3,74 (m, 2 H), 5,20 (s, 1 H), 5,66 (s, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 7,29 (s, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm) : 13,4 (CH₃), 20,9 (CH₃), 54,7 (C), 61,3 (CH₂), 85,9 (CH), 122,4 (CH₂), 125,6 (CH), 128,2 (CH), 128,8 (CH), 134,8 (C), 140,2 (C), 168,9 (CO), 170,1 (CO). Analyse, calculé pour $C_{15}H_{16}O_4$: C 69,22 ; H 6,20 ; trouvé : C 69,05 ; H 6,51 %.

CCDC 811701 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 <http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html>.

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 et le Pr. E. Deniau pour ses commentaires avisés.

Références

- [1] (a) Y. Kumada, H. Naganawa, H. Imura, M. Matsuzaki, T. Takeuchi, H. Umezawa, *J. Antibiot.* (1976) 882 ;
(b) A. Yazaki, A. Hirata, K. Yoshimura, N. Takasugi, M. Ushijima, Y. Hirose, *Jpn Patent* (1990) JP 02174779, *Chem. Abstr.* 114 (1991) 122339.
- [2] Voir, par exemple :
(a) R.S. Ward, *Chem. Soc. Rev.* 11 (1982) 75 ;
(b) R.C.D. Brown, N.A. Swain, *Synthesis* (2004) 811.
- [3] (a) P. Brownbridge, T.H. Chan, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3427 ;
(b) K.K. Mahalanabis, M. Mumtaz, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3975 ;
(c) W. Rzehak, G. Simchen, *Liebigs Ann. Chem.* (1992) 615.
- [4] (a) A. Pelter, R.S. Ward, D.J. Watson, P. Collins, I.T. Kay, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1982) 175 ;
(b) E.C. Taylor, J.G. Andrade, G.J.H. Rall, K. Steliou, G.E. Jagdmann Jr., A. McKillop, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 3078 ;
(c) O.S. Yuzikhin, A.V. Vasil'ev, A.P. Rudenko, *Russ. J. Org. Chem.* 36 (2000) 1743.
- [5] S.I. Yoshida, T. Ogiku, H. Ohmizu, T. Iwasaki, *J. Org. Chem.* 62 (1997) 1310.
- [6] A. Pelter, R.S. Ward, P. Collins, R. Venkateswarlu, I.T. Kay, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1985) 587.
- [7] M. Pohmakotr, A. Pinsa, T. Mophuang, P. Tuchinda, S. Prabpai, P. Kongsaree, V. Reutrakul, *J. Org. Chem.* 71 (2006) 386.
- [8] J. Mulzer, P. de Lasalle, A. Chucholowski, U. Blaschek, G. Brüntrup, I. Jibril, G. Huttner, *Tetrahedron* 40 (1984) 2211.
- [9] G. Liberge, S. Lebrun, A. Couture, P. Grandclaoudon, *C.R. Chimie*, doi:10.1016/j.crci.2011.03.006.
- [10] D.W. Bjorkquist, R.D. Bush, F.S. Ezra, T. Keough, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 3192.
- [11] (a) A.R.A.S. Deshmukh, V.K. Gumaste, B.M. Bhawal, *Synth. Commun.* 25 (1995) 3939 ;
(b) K. Ditrach, R.W. Hoffmann, *Liebigs Ann. Chem.* (1990) 15.
- [12] G.M. Sheldrick, SHELXTL, program for crystal structure solution and refinement, Bruker AXS Inc, Madison, WI, 1997.
- [13] A.S. Kende, J.L. Belletire, E. Hume, *Tetrahedron Lett.* 15 (1974) 2117.