

THESE

présentée

A L'UNIVERSITE DE TLEMCEN
INSTITUT DES SCIENCES EXACTES

pour l'obtention du

DOCTORAT D'ETAT

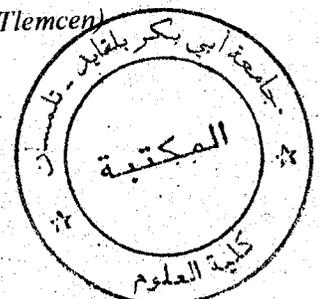
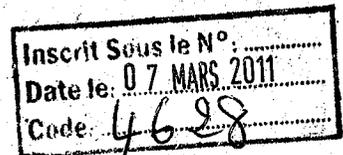
SPECIALITE: CHIMIE ORGANIQUE

REACTIONS DE DIELS-ALDER ENTRE DES
DIENES LACTONIQUES ET DES DIENOPHILES
SOUFRES DANS LE CADRE DE LA SYNTHESE
DE SECO-1,10 EUDES MONOLIDES

par **BOUFELDJA TABTI**

Soutenue en 1995 devant la commission d'examen :

- | | |
|--------------|---|
| MM A. MESLI, | professeur (université de Sidi-Bel-Abbes) |
| M. HAMDI, | professeur (université de Bab-Ezzouar) |
| H. AICHAOUI, | professeur (université de Annaba) |
| M. KAJIMA, | professeur (université de Tlemcen) |



Ce travail a été réalisé en grande partie au laboratoire de synthèse organique de l'université du Maine sous la direction du professeur F. ROUESSAC. Qu'il me soit permis de lui exprimer mes remerciements pour m'avoir accueilli dans son laboratoire.

je remercie vivement le professeur M. KAJIMA qui m'a accepté dans son équipe de recherche du laboratoire de chimie organique appliquée et de m'avoir guidé, avec ses conseils précieux dans la réalisation de cette thèse.

Que Monsieur C. ALEXANDRE trouve ici l'expression de ma profonde considération pour m'avoir proposé ce sujet, pour ses nombreux conseils et encouragements.

Je tiens très sincèrement à remercier monsieur le professeur M. MESLI de l'université de Sidi-Bel-Abbes pour m'avoir fait le plaisir de présider ce jury.

Mes remerciements vont également au Professeur H. AICHAOUI de l'université de Annaba et au Professeur M. HAMDI de l'université de Bab-Ezzouar qui ont aimablement accepté de juger ce travail.

J'exprime tous mes remerciements et mes sincères amitiés à toute l'équipe du laboratoire de synthèse organique de l'université du Maine et les chercheurs du laboratoire de chimie organique appliquée et tous les enseignants du département de chimie de l'institut des sciences exactes de l'université de Tlemcen.

*A mes parents, mes frères et soeurs, à ma femme
et à mes 4 enfants : Leila; Hicham; Djamilia et Malika*

TABLES DES MATIERES

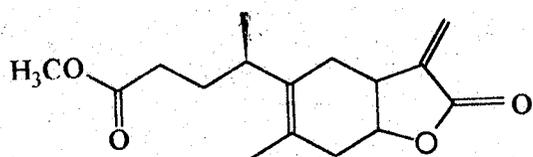
	page
INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I : PREPARATION DES SULFOXYDES ETHYLENIQUES FONCTIONNALISES	5
I- INTRODUCTION	5
II- PREPARATION DES SULFINYL CETONES ETHYLENIQUES	8
II-1- Utilisation de la méthode de Jones	9
II-2- Utilisation de la méthode I (méthode de MIGNAN)	11
II-3- Utilisation de la méthode II	15
a) Préparation de (-)-(S)-p-toluènesulfinate de menthyle	15
b) Préparation de (+)-(R)-p-tolylvinylsulfoxyde	16
c) Préparation de (+)-(R)-p-tolyl α -hydroxyéthylvinylsulfoxyde	16
d) Préparation de (+)-(R)-p-tolyl vinylméthylcétone	17
III- PREPARATION DES SULFOXYDES DE TYPE I	18
III-1- α et β sulfinyl acrylate d'éthyle	18
a) Préparation de l' α -sulfinyl acrylate d'éthyle et l' α -sulfonyl acrylate d'éthyle	18
b) Préparation des β -sulfinyl acrylates d'éthyle Z et E	19
CHAPITRE II : SYNTHÈSE DES LACTONES DIENIQUES	20
I- INTRODUCTION	20
II- α -ALCENYL β,γ -BUTENOLIDES	22
II-1- Préparation du γ -hydroxycrotonaldéhyde bloqué	22
II-2- Préparation cyclohexène carboxylaldéhyde	23
II-3- Condensation avec le propiolate d'éthyle	24
II-4- Hydrogénation de la triple liaison	24
II-5- Isomérisation des lactones de type B	25
III- PREPARATION DES LACTONES DIENIQUES α -SUBSTITUEES	26
III-1- Préparation à partir d'une lactone diénique	27
III-2- Préparation à partir d'une lactone éthylénique	27

CHAPITRE IV : REACTIONS DE DIELS-ALDER	31
I-INTRODUCTION	31
II-REACTIONS DE DIELS-ALDER DES 5-ALCENYL(3H)FURAN-2-ONE	33
II-1- Réaction avec l'anhydride maléique	33
II-2- Réaction avec les diénophiles sulfurés	37
III-MODIFICATION DES SULFOXYDES LACTONIQUES	41
III-1- Elimination du groupement sulfoxyde	41
III-2- Préparation des hexhydrofurannones	42
a) Par réduction directe	42
b) Par ouverture temporaire du cycle lactonique	43
c) Introduction du groupement vinyle et transformation du groupement acétyle en groupement isopropényle	48
CONCLUSION	54
TECHNIQUES EXPERIMENTALES	56
PARTIE EXPERIMENTALE	58
BIBLIOGRAPHIE	120

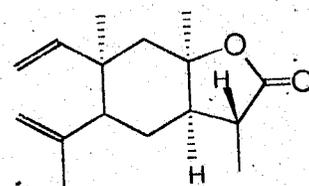
INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

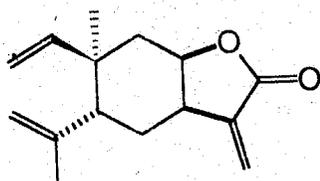
Le motif lactonique correspond à une partie structurale très fréquemment rencontrée dans les produits naturels, en particulier dans les sesquiterpènes dont certains ont des activités biologiques variées (1-5). On peut citer à titre d'exemple l'ivanguline 1, la callitrine 2, l'igalane 3, l'ériolanine 4, et l'eriolangine 5. Ces deux dernières structures possèdent une très forte activité antitumorale.



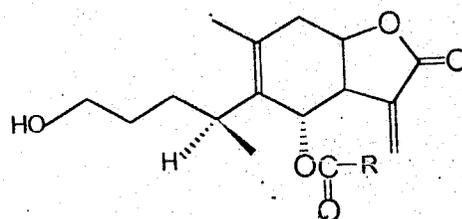
Ivanguline 1



Callitrine 3

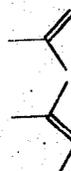


Igalane 5

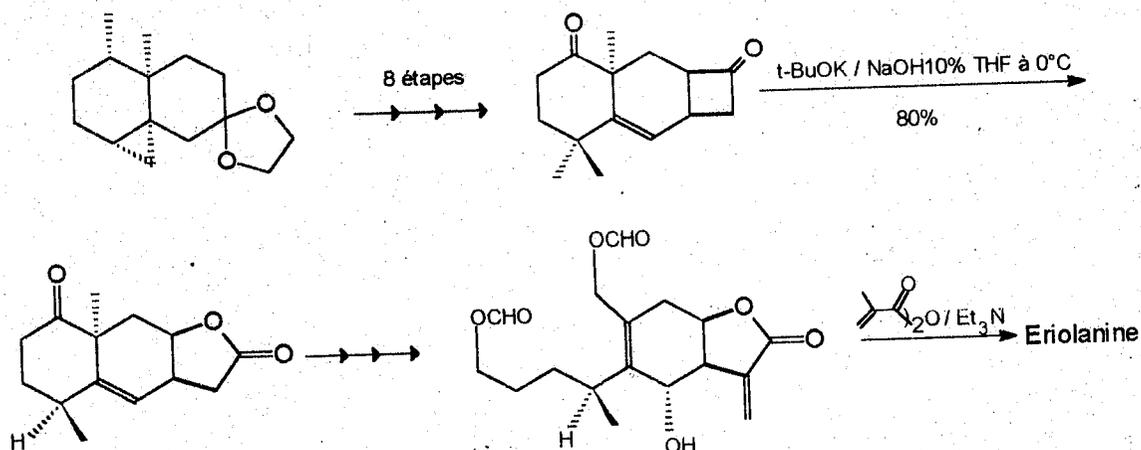
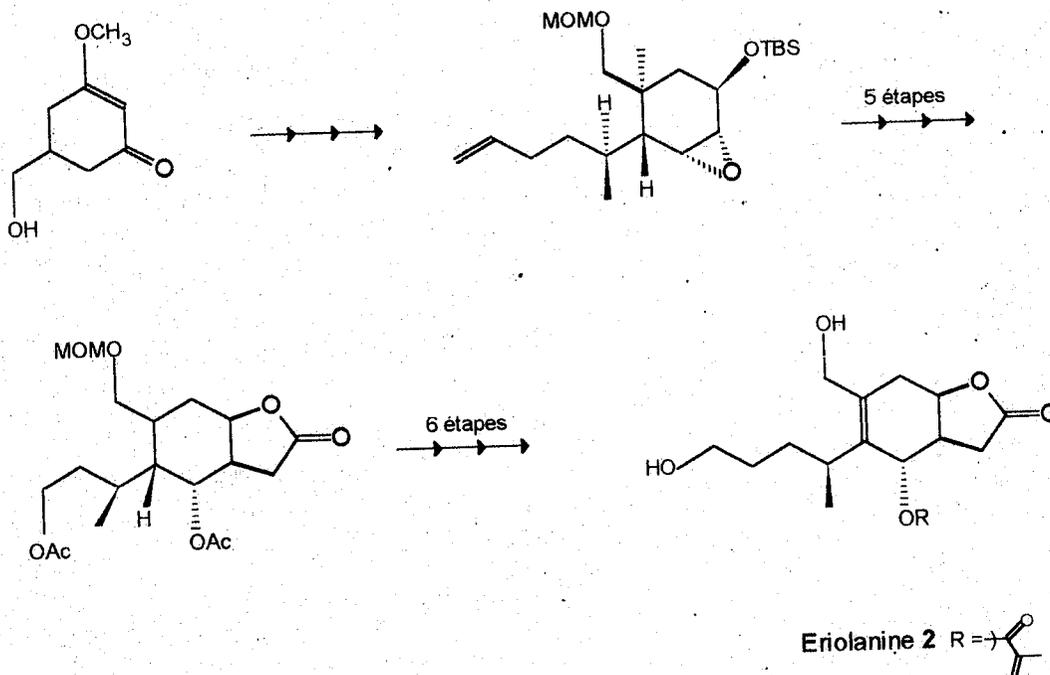


Eriolanine 3

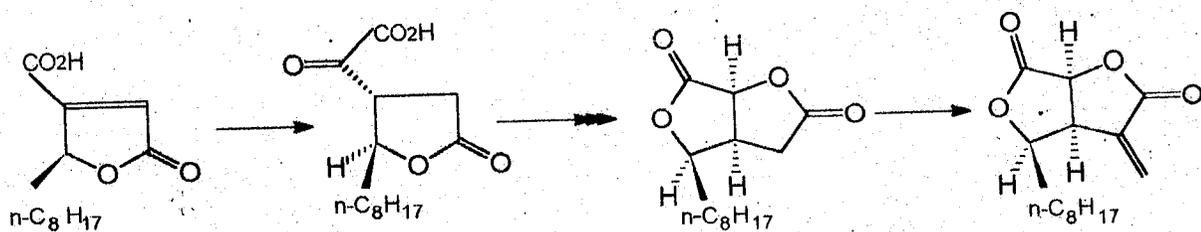
Eriolangine 4



La complexité de ces molécules polyfonctionnelles a stimulé les chimistes organiciens dans la recherche de nouvelles voies de synthèse. En examinant les séquences réactionnelles qui ont été suivies dans la littérature pour accéder à des composés de ce type, on s'aperçoit que, dans la majorité des cas, la formation du cycle lactonique intervient en fin de synthèse. Il en est ainsi par exemple pour les deux synthèses de l'ériolanine, l'une due à GRIECO (6) et l'autre à SCHLESSINGER (7).

-GRIECO:-SCHLESSINGER:

Afin de trouver d'autres méthodes d'accès à ce type de composés, nous avons cherché à obtenir des structures de ce type en partant d'un synthon lactonique. Ceci constitue une approche peu courante, bien qu'il ait eu quelques précédents utilisant cette stratégie dans la synthèse de produits naturels voisins, tel que le travail de YAMADA sur l'avénaciolide (8).



En ce qui nous concerne, nous avons cherché à appliquer la réaction de Diels-Alder entre un diène lactonique (type B), et un diénophile (type A) suffisamment réactif.

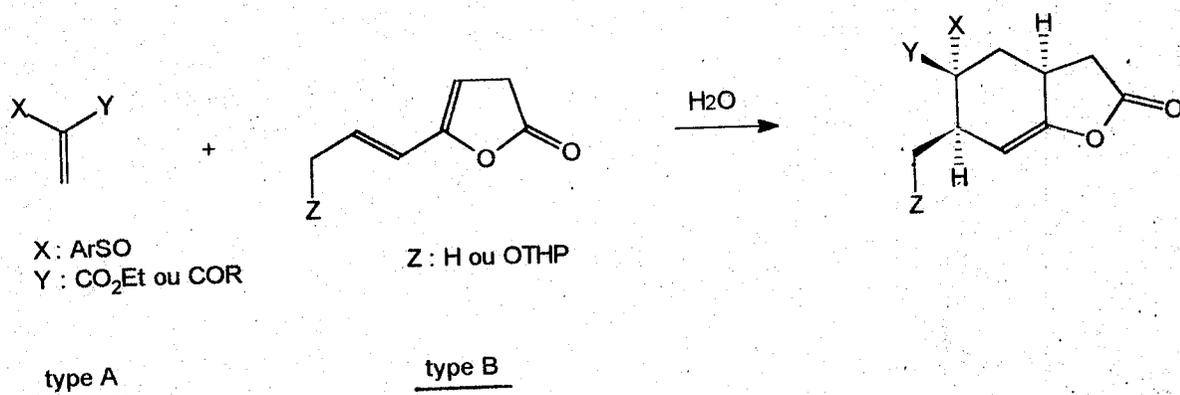


Schéma I

On notera en particulier les conditions douces de cette réaction, son excellent rendement, sa rapidité et sa stéréosélectivité. L'adduit formé cristallise directement dans le milieu réactionnel et peut donc être isolé facilement par une simple filtration.

Dans ce mémoire, nous décrivons successivement la préparation de diénophiles, de diènes lactoniques, la réaction de Diels-Alder entre ces molécules et, enfin, l'aménagement fonctionnel des produits obtenus. Le but final est d'aboutir à des composés présentant la structure du type C, aptes à conduire à des intermédiaires du type D et, pour finir, à diverses lactones sesquiterpéniques naturelles.

CHAPITRE I

PREPARATION DES SULFOXYDES ETHYLENIQUES FONCTIONNALISES

PREPARATION DES SULFOXYDES ETHYLENIQUES FONCTIONNALISES

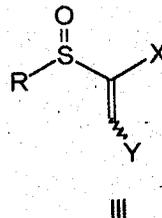
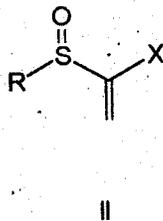
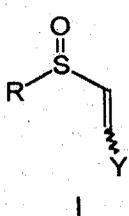
I- INTRODUCTION

L'emploi des sulfoxydes éthyléniques dans la synthèse organique s'est fortement développé il ya une dizaine d'années dans les réactions de Diels-Alder (9-13). La présence de deux groupements électroattracteurs liés à la double liaison carbone-carbone, confère à cette dernière une grande réactivité.

Plus récemment, il a été montré qu'ils peuvent servir de vecteur chiral, ce qui a accru leurs utilisations dans différentes synthèses organiques.

Enfin, nous pouvons noter que les sulfoxydes ont la propriété de réagir comme un accepteur de Michael, comme en témoignent les travaux de POSNER (14).

Les sulfoxydes cités dans la littérature peuvent être classés en trois groupes (I à III) comme en témoignent les exemples suivants.



Les sulfoxydes du groupe I sont préparés, par l'addition conjuguée d'un sulfure chiral sur le propiolate d'éthyle suivie de l'oxydation douce (15) (schéma II). Ceux du groupe II, à partir d'un sulfinyl phosphonate (12) (schéma III). Enfin les sulfoxydes du groupe III sont obtenus par l'addition conjuguée de la mercaptopyridine sur le propiolate d'éthyle suivie d'une oxydation (16) (schéma IV).

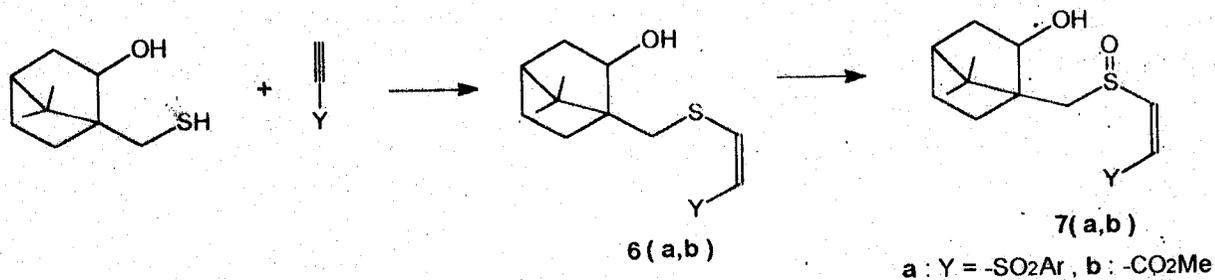


Schéma II

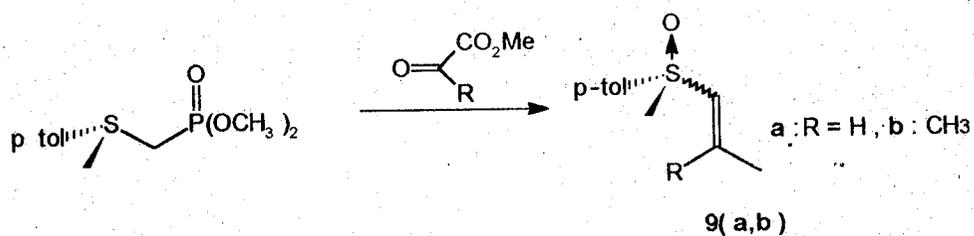


Schéma III

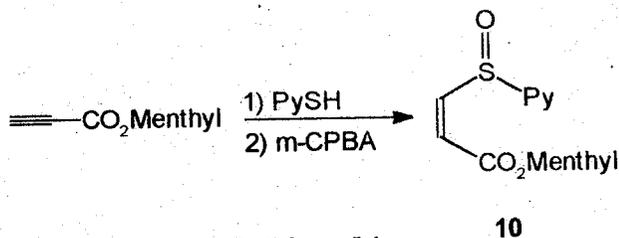


Schéma IV

Dans les sulfoxydes du groupe II, le groupement X peut être un ester 11 (13,17), une cétone 12, 13 (14, 18), une lactone 14 (19), un sulfoxyde 15 (20) ou une sulfone 16 (21).

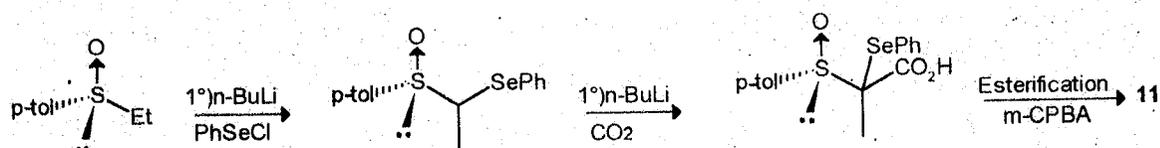


Schéma IV

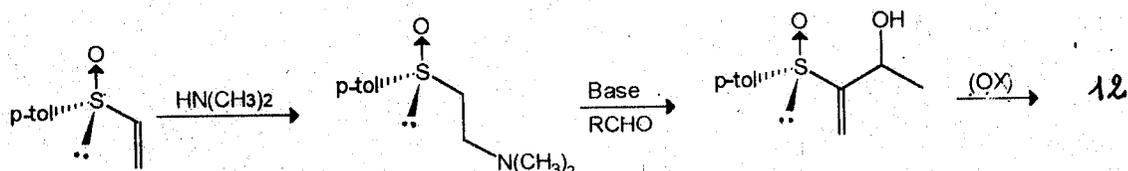


Schéma IV

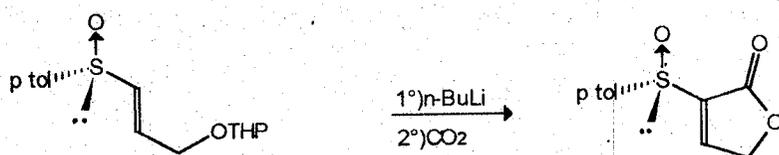
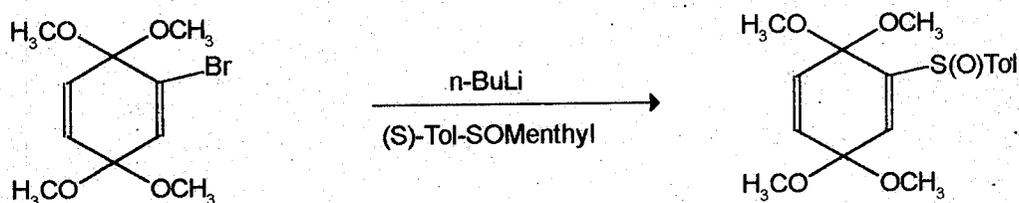


Schéma III

Les composés III qui représente les sulfoxydes α et β substitués, sont préparés par des méthodes voisines de celles utilisées précédemment (schéma IX).



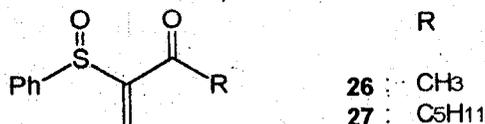
19

Schéma IX

II- PREPARATION DES SULFINYL CETONES ETHYLENIQUES (type II)

Les cétones de ce type ont été décrites récemment dans la littérature. Deux méthodes de synthèse sont décrites (21, 22), l'une permettant la préparation de

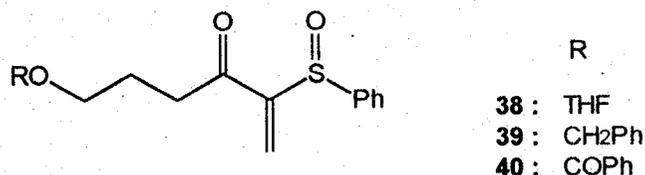
plusieurs cétones de type I, l'autre décrivant uniquement la préparation de l' α -sulfinyl méthyl vinyl cétone **25**.



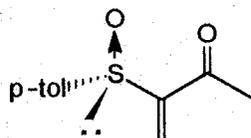
type II

Pour préparer les cétones **25** et **26**, nous avons utilisé essentiellement la méthode de JONES (21).

Par ailleurs, pendant le déroulement de nos travaux, deux nouvelles méthodes de synthèse des sulfoxydes éthyléniques, racémiques et optiquement actifs, ont été mises au point dans notre laboratoire (23, 24). L'une des deux méthodes (méthode I) nous a permis l'accès aux sulfoxydes suivants.



L'autre méthode (méthode II) nous a conduit au sulfoxyde chiral suivant.



12

1-Utilisation de la méthode de JONES.

Les alcools acétyléniques subissent aisément l'addition de l'acide benzène sulfénique (25). Le groupement sulfoxyde est ainsi directement fixé sur la double liaison résultante. Le sulfoxyde α -hydroxylé est facilement oxydé en cétone (schéma X).

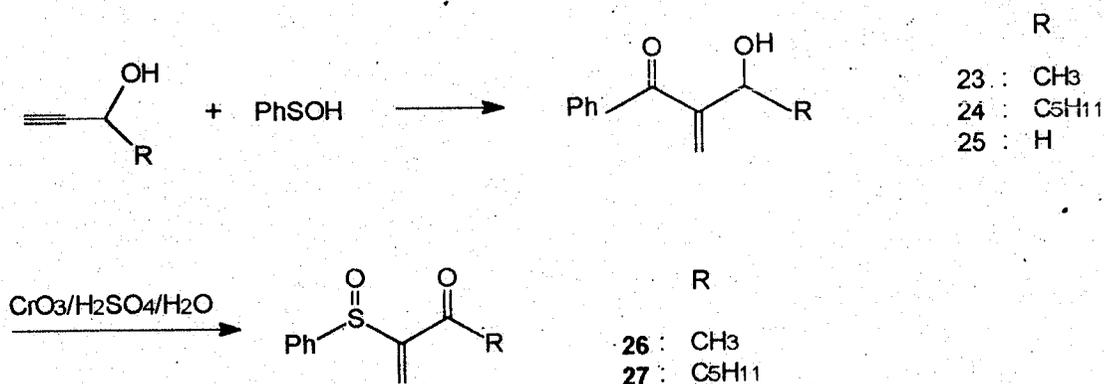


schéma X

L'acide benzène sulfénique **22** est formé "in situ" par thermolyse du 3-sulfinyl propionitrile à 80°C-100°C, qui est obtenu par action du thiophénol sur l'acrylonitrile suivie de l'oxydation du 1-cyano-2-phénylthioéthane **20** par le periodate de sodium, pour donner le 1-cyano-2-phénylsulfinyléthane (schéma XI).

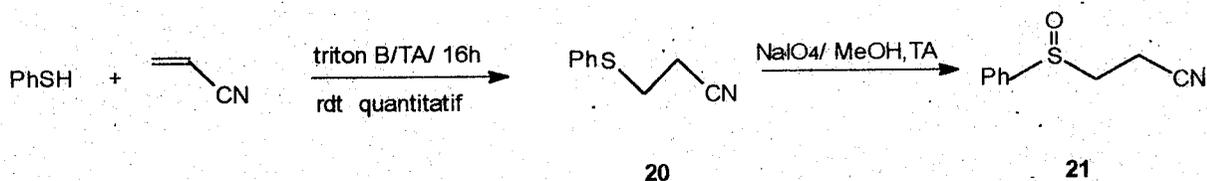


Schéma XI

La facilité de l'addition de l'acide benzène sulfénique sur la triple liaison peut être expliquée par la présence de groupements hydroxyl, acétal, ester etc... dans les alcynes.

JONES et coll (21) ont expliqué que l'addition de l'acide benzène sulfénique **22** sur les alcynes est plus régiosélective que l'addition de l'acide méthanesulfénique par suite de la stabilisation provoquée par le noyau aromatique lors de l'étape de transition [A] (schéma XII).

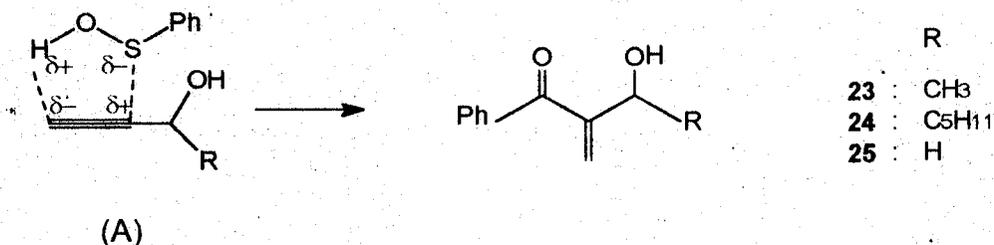


Schéma XII

Dans le cas de **23**, le dépouillement du spectre de RMN ^1H révèle la présence de deux diastéréoisomères dont les signaux des méthyles apparaissent à 1,20 et 1,35 ppm. Le rapport de ces deux isomères est de 66/34.

L'oxydation des composés **23** et **24** selon la méthode classique de JONES donne respectivement le 2-phénylsulfinyl-1-butène-3-one **26** et le 2-phénylsulfinyl oct-1-ène-3-one **27** (schéma XIII).

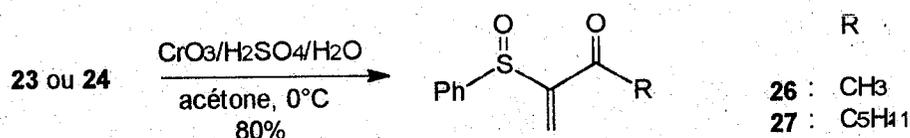


Schéma XIII

L'oxydation douce de **25** effectuée avec le chlorochromate de pyridinium (PCC), sous atmosphère inerte, aurait dû conduire au 2-phénylsulfényl propyne-2-al. Dans ce cas nous avons isolé un produit cristallisé, probablement un dimère, dont la structure **29** est justifiée par un travail de LENYENDECKER (22) (schéma XIV).

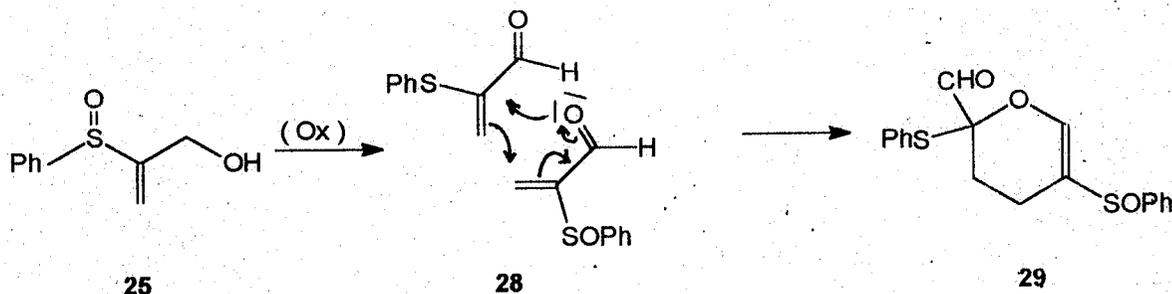


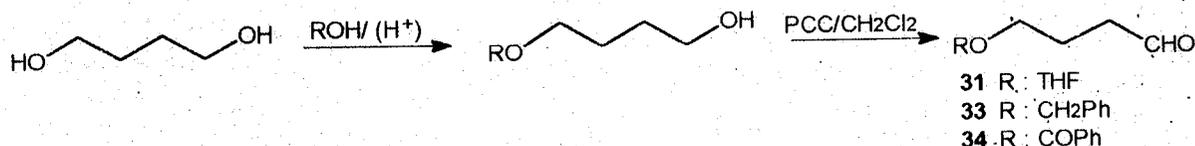
Schéma XIV

2 Utilisation de la méthode I (méthode de MIGNAN)(18)

MAIGNAN et coll ont mis au point une méthode de synthèse des sulfényl-cétones éthyléniques optiquement actives au départ du (R)_S p-tolyvinylsulfoxyde.

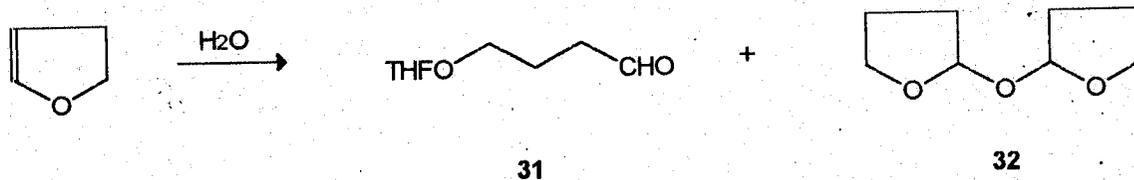
L'addition de Michael de la diméthylamine en solution aqueuse à 20% sur le sulfoxyde éthylénique se fait très facilement. Ceci permet ensuite la formation d'un anion en α du sulfoxyde, en présence du méthyllithium. Cet anion réagit ensuite sur différents aldéhydes **31**, **33**, **34** pour donner un alcool secondaire.

Les aldéhydes **31**, **33** et **34** ont été préparés par protection d'une seule des deux fonctions alcool du 1,4-butanediol (**26**) suivie d'oxydation avec le PCC.

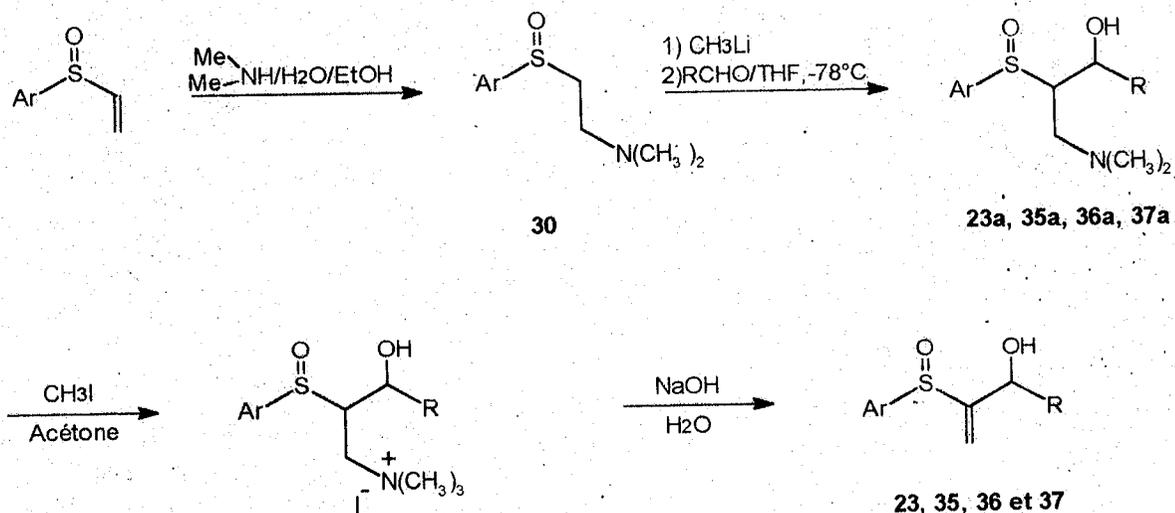


Le gros désavantage de ce procédé est la formation d'un mélange de produits mono et dibloqués qui implique une séparation laborieuse par distillation et donc un rendement médiocre.

Nous nous sommes également tournés vers la préparation directe de l'aldéhyde **31** à partir du dihydrofuranne (**27**). Mais cette méthode conduit également à un mélange peu utilisable dans la pratique.

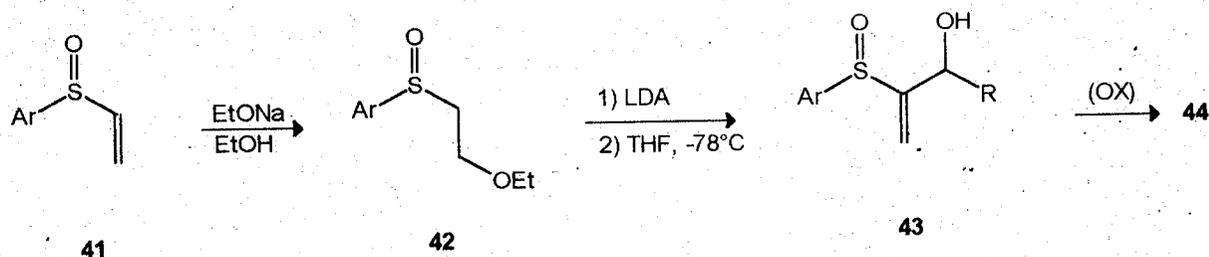


Les aminosulfoxydes **23a**, **35a**, **36a** et **37a** se présentent sous forme de diastéréoisomères qui peuvent être observés en RMN du ¹H par l'apparition de quatre signaux entre 2,00 et 2,50 ppm dûs au méthyles fixés sur l'atome d'azote. La double liaison est régénérée par une simple réaction d'élimination de type Hoffman, en présence d'un excès de CH₃I pour former l'ammonium qui réagit ensuite dans la soude aqueuse pour former le sulfoxyde.



Les réactions se déroulent de la même manière dans le cas de l'utilisation du phénylvinyldisulfoxyde racémique commercial ($\text{Ar} = -\text{C}_6\text{H}_5$) et dans le cas de l'utilisation du p-tolyldisulfoxyde optiquement actif que nous avons préparé au laboratoire (voir page 14).

Notons enfin que la protection de la double liaison du phénylvinyldisulfoxyde peut être effectuée avec l'éthylate de sodium dans l'éthanol. Dans ce cas, après condensation de l'anion formé en α du sulfoxyde sur les aldéhydes, l'élimination d'une molécule d'éthanol se fait spontanément en régénérant la double liaison.



Le tableau ci-dessous résume les divers essais de condensation effectués sur l'aminosulfoxyde **30** dans le THF à -78°C .

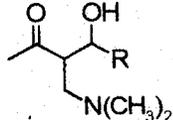
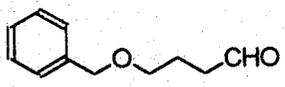
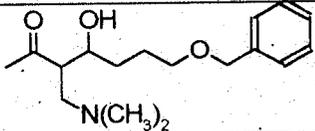
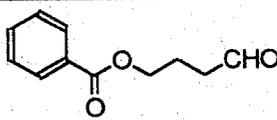
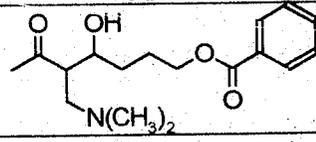
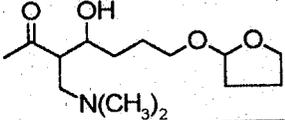
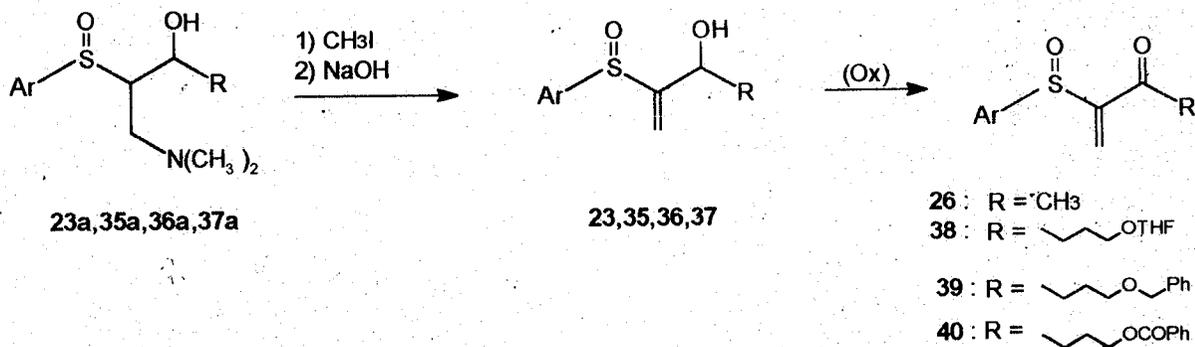
	RCHO		Rdt (%)
1	CH_3CHO	23a 	83
2	33 	37a 	32
3	34 	36a 	20
4	31 $\text{THFO}(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$	35a 	30

Tableau I : condensation de l'aminosulfoxyde **30** sur divers aldéhydes.

La dernière étape de cette méthode est identique à celle de la méthode de Jones, mais avec les composés **35** et **37**, elle est plus délicate à cause de la présence d'une fonction alcool protégée. Lors de l'oxydation (milieu très acide), le groupement protecteur peut être enlevé, libérant ainsi une deuxième fonction alcool. Le γ -diol formé réagissant aussitôt pour former un γ -butyrolactone. Cette réaction secondaire est très observée avec les composés **35** et **37** même si l'oxydation se fait au PCC. Seul le composé **36** donne la cétone **39** avec un rendement satisfaisant.



3-Utilisation de la méthode II:

Cette méthode nous a permis l'obtention des sulfényles éthyléniques chiraux.

a) Préparation de (-)-(S)-p-toluènesulfinate de menthyle 46.

Parmi les différentes méthodes connues pour préparer le sulfinate de menthyle (28, 29, 30), nous avons retenu celle qui a été décrite par GARY et coll (26). Selon ces auteurs, l'action de trois équivalents de chlorure de thionyle sur le p-toluènesulfinate de sodium conduit au chlorure de l'acide p-toluènesulfonique **45** avec un bon rendement. Ce dernier, après réaction sur le (-)-menthol, fournit un mélange de deux sulfmates diastéréoisomères.

La séparation de ces deux diastéréoisomères se fait par recristallisation à -20°C dans l'acétone anhydre où seul le (S)-sulfmate précipite. Les eaux mères sont alors concentrées et le résidu huileux est redissous dans l'acétone, dans laquelle on barbote du HCl gazeux pendant une minute. Ce qui a pour effet d'épimériser partiellement le (R)-sulfmate et de donner le mélange R/S d'origine.

Ainsi on peut récupérer une nouvelle fraction de (S)-sulfmate par cristallisation. L'opération peut être répétée plusieurs fois (30) (schéma XVIII).

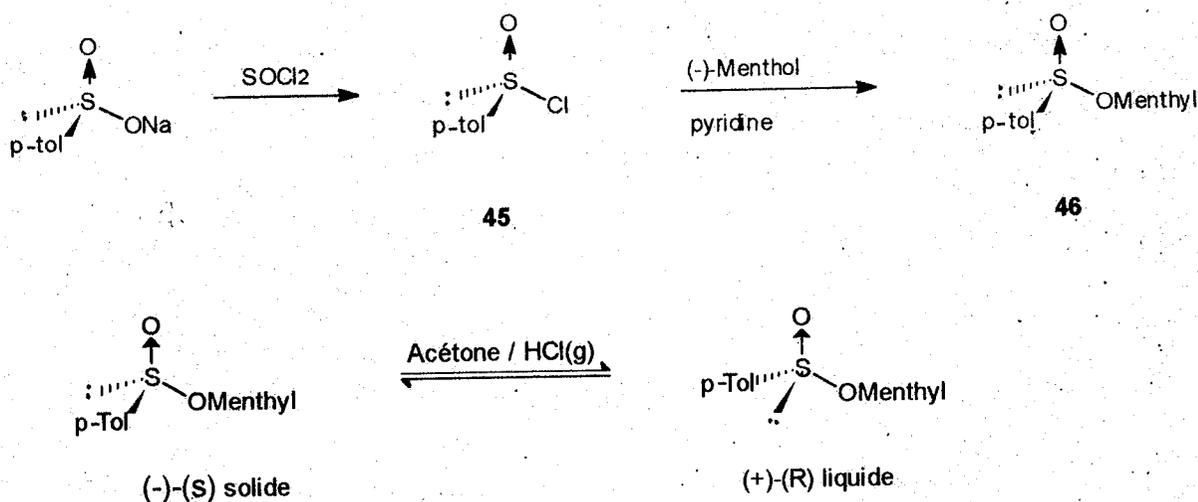


Schéma XVIII

b) Préparation de (+)-(R)-p-tolylvinylsulfoxyde 47

Le magnésien du chlorure de vinyle commercial (Aldrich) provoque un déplacement du groupement O-menthyle du (-)-(S)-p-toluènesulfinate de menthyle. Cette réaction se fait avec une inversion de configuration au niveau de l'atome de soufre et conduit au (+)-(R)-p-tolylvinylsulfoxyde 47 (schéma XIX)

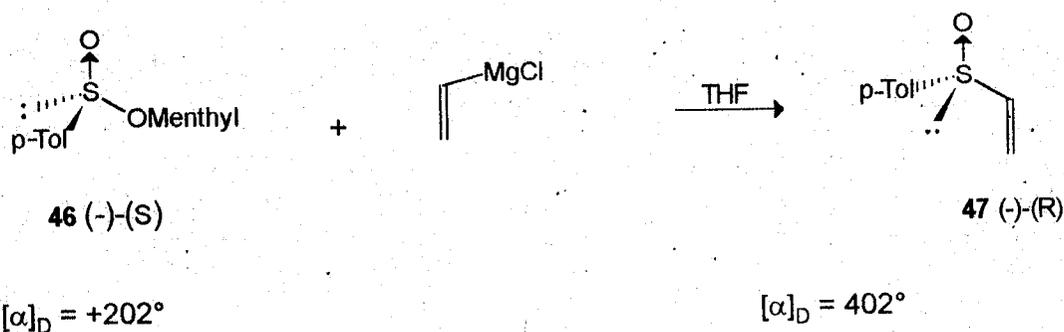


Schéma XIX

La purification de ce dernier se fait par distillation sous pression réduite en faisant circuler dans le réfrigérant, au début, de l'eau chaude (40-50°C), jusqu'à l'élimination du menthol.

c) Préparation de (+)-(R)-p-tolyl α -hydroxyéthylvinylsulfoxyde 48

Ce composé peut être préparé directement, par condensation de l'anion du (+)-(R)-p-tolyl-vinylsulfoxyde 47 sur un aldéhyde, selon la méthode de SOLLADIE et coll (31). Cette méthode donne de faibles rendements suite à la faible stabilité de l'anion formé, qui se polymérise même à basse température.

La préparation indirecte se fait par l'intermédiaire d'éther sulfoxydes. En effet les sulfoxydes éthyléniques sont de bons accepteurs de Michael. Plusieurs exemples d'addition d'alcoolates sur ces sulfoxydes ont été mentionnés dans la littérature. La base utilisée étant soit l'éthylate (32) ou le méthylate de sodium (33), soit l'hydrure de sodium accompagné d'une trace d'hydrure de potassium (34).

Ainsi, l'addition de 1,5 équivalents d'éthylate de sodium sur un vinyl sulfoxyde dans l'éthanol comme solvant, à température ambiante, donne avec un très bon rendement l'éther sulfoxyde correspondant.

L'éther sulfoxyde 50 est ensuite condensé, après traitement avec deux équivalents de LDA à -78°C, sur un aldéhyde.

L'analyse spectrale des composés, après purification sur silice, montre l'absence totale des signaux correspondants au groupement éthoxy et l'apparition

d'une double liaison caractérisée par les protons éthyléniques à 5,82; 6,02 et 6,12 ppm et la bande à 1594 cm^{-1} en IR.

Dans ce cas l'élimination du groupement éthoxy est spontanée, ce qui a pour avantage d'éviter l'étape d'élimination. Le spectre RMN du produit brut montre la présence de la double liaison avant la chromatographie, ce qui permet de conclure que l'élimination a bien lieu au cours de l'étape même de condensation.

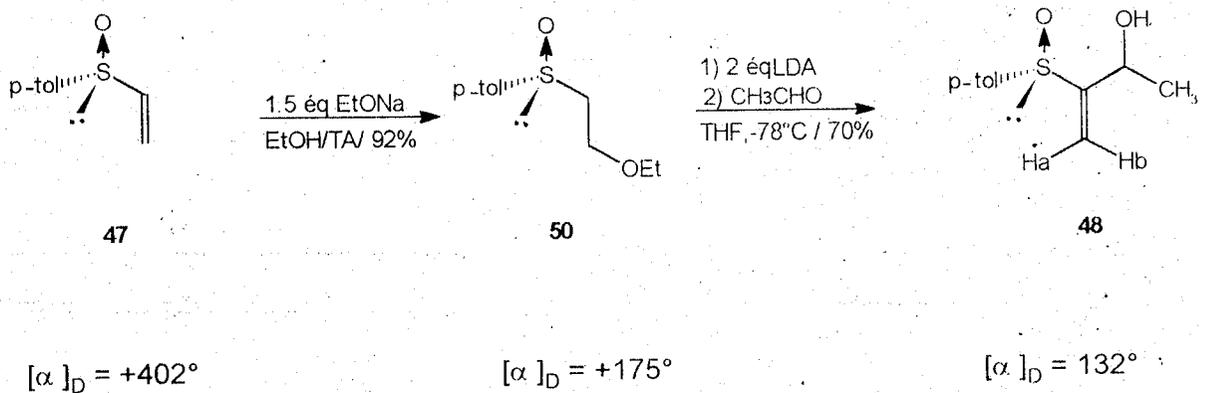


Schéma XX

d) Préparation du (+)-(R)-p-tolyl vinylméthylcétone 49

Ce composé peut être obtenu par oxydation du sulfonamide 48, au moyen du réactif de Jones dans l'acétone à 0°C pendant 15 mn de réaction. Le paramètre temps est très important car s'il est très long, une dégradation du composé se produit et dans le cas inverse la réaction d'oxydation est incomplète.

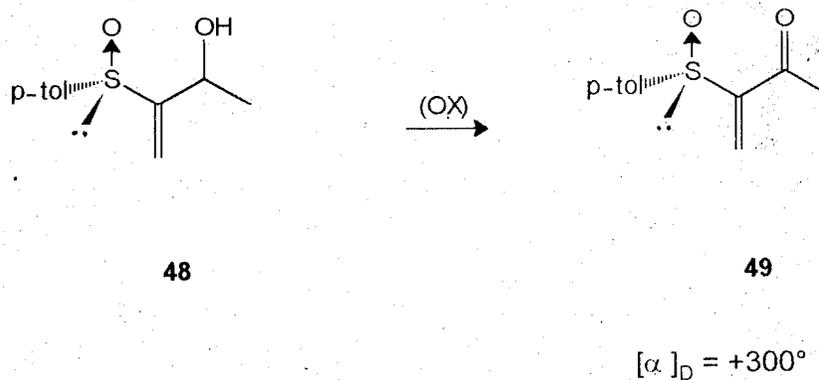


Schéma XXI

III-Préparation des sulfoxydes de type I.

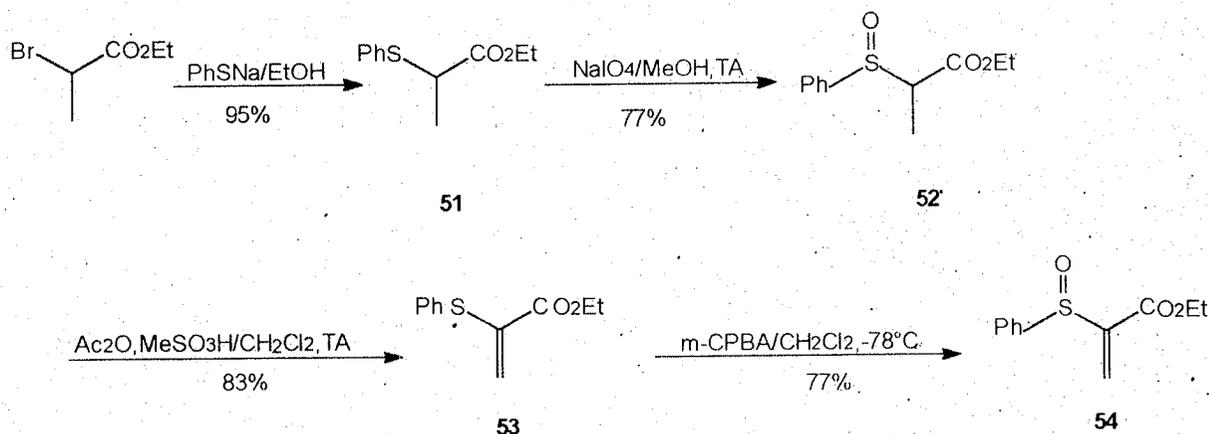
1- α et β -sulfinyl acrylates d'éthyle.

Ces esters, bien que de structure simple, n'ont été décrits que récemment. Ainsi l' α -sulfinyl acrylate d'éthyle a été synthétisé peu de temps avant le début de nos travaux (35). Nous avons utilisé les méthodes décrites dans la littérature pour préparer ces α et β -sulfinyl acrylates d'éthyle.

a) Préparation de l' α -sulfinyl acrylate d'éthyle 54 et l' α -sulfonyl acrylate d'éthyle 55.

Le composé **54** a été préparé en utilisant la méthode de G. SAMMES (35) au départ du 2-bromo propionate d'éthyle selon le schéma ci-dessous:

L'introduction du groupement sulfuré se fait par réaction du bromure de départ avec le thiophénate de sodium. Le sulfure obtenu est alors oxydé par du periodate de sodium dans le méthanol à 0°C. Il apparaît à ce stade deux dia-stéréoisomères dus au sulfoxyde qui se distinguent nettement en RMN du proton par la position de l'hydrogène tertiaire qui, pour l'un des isomères, résonne à 3,60 ppm et, pour l'autre, à 3,90 ppm. Sur ce mélange brut, on fait réagir de l'acide méthane sulfonique dans l'anhydride acétique, ce qui provoque tout d'abord un réarrangement de PUMMERER (23) puis une élimination d'acide acétique conduisant au sulfure **53**. Le sulfoxyde correspondant **54** est finalement obtenu par oxydation ménagée du sulfure **53** au moyen d'acide métachloroperbenzoïque à -78°C. Une oxydation plus poussée, avec deux équivalents de péricarboxyle, permet de préparer l' α -sulfonyl acrylate d'éthyle **55**.



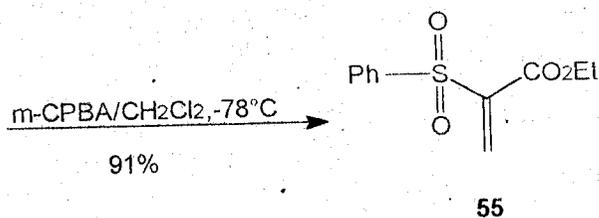


schéma XXII

b) Préparation des β -sulfinyl acrylates d'éthyle Z et E 58 et 59.

Ces deux composés ont été étudiés de manière plus approfondie que leurs isomères α . Plusieurs publications décrivent des méthodes de préparation dont celle utilisée dans ce travail, due à RIDLEY (10), qui fait intervenir l'addition du thiophénol sur le propiolate d'éthyle suivie de son oxydation par l'acide *m*-chloro-perbenzoïque suivant le schéma XXIII.

En utilisant un excès de thiophénol dans cette réaction, on obtient, en plus du sulfure 56, le disulfure 57. L'oxydation du mélange (56+57) permet d'obtenir simultanément les deux isomères Z et E du β -sulfinyl acrylate d'éthyle, l'isomère E se formant par l'élimination d'un des deux groupements sulfoxydes de 57.

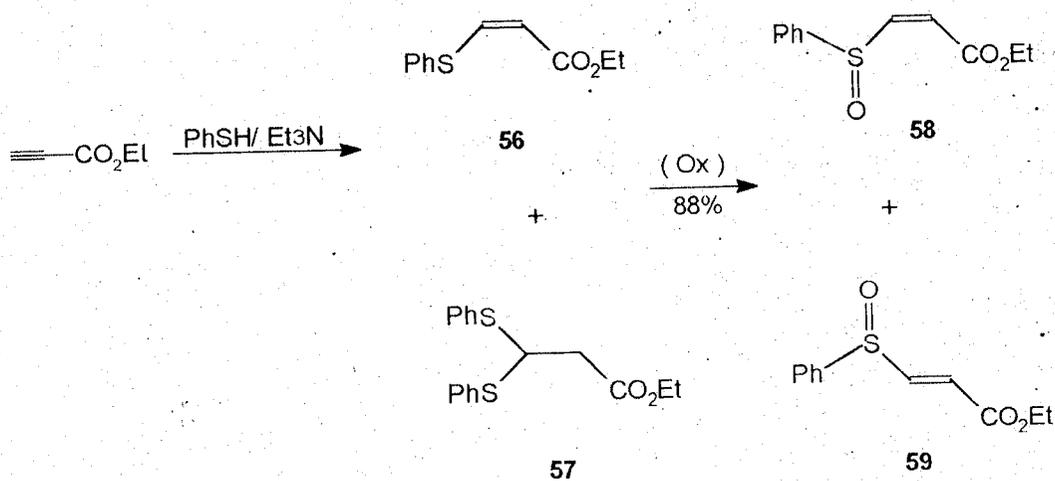


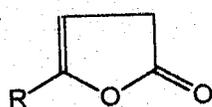
Schéma XXIII

CHAPITRE II
SYNTHÈSE DES LACTONES
DIENIQUES

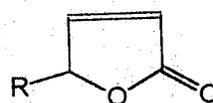
SYNTHESE DES LACTONES DIENIQUES.

I INTRODUCTION.

Les lactones diéniques de type A nécessaires à nos travaux sont assez rarement citées dans la littérature, à l'inverse de leurs homologues de type B.



type A



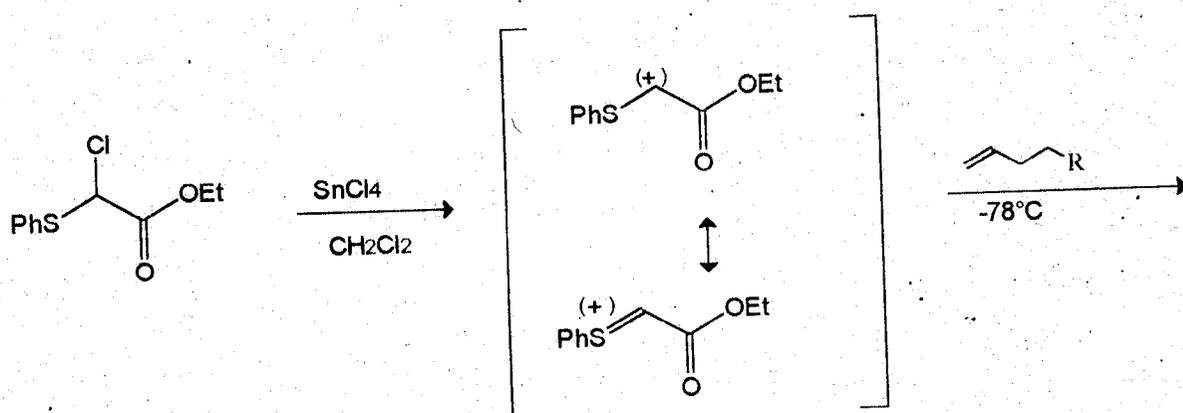
type B

R = alcényl

Au laboratoire, on avait remarqué que ces lactones β,γ insaturées étaient accessibles à partir de leurs isomères α,β par traitement en milieu basique, suivi d'acidification (36).

II γ -ALCENYL β,γ -BUTENOLIDES.

En 1985 AKIBA (37) a synthétisé une lactone, de type B, que nous étions en train de préparer, selon le schéma XXIV.



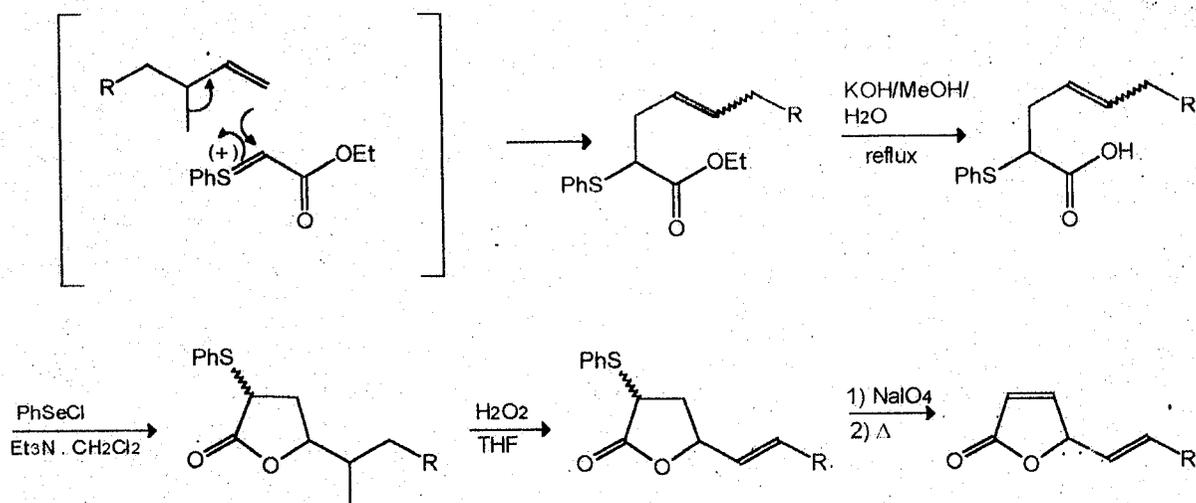


schéma XXIV

Pour préparer ce type de lactone, nous avons tout d'abord synthétisé des γ -alcényl α,β -buténolides afin de les isomériser de façon subséquente en β,γ -buténolides.

La méthode utilisée à cette fin est celle décrite par SCHLESSINGER (38) (schéma XXV).

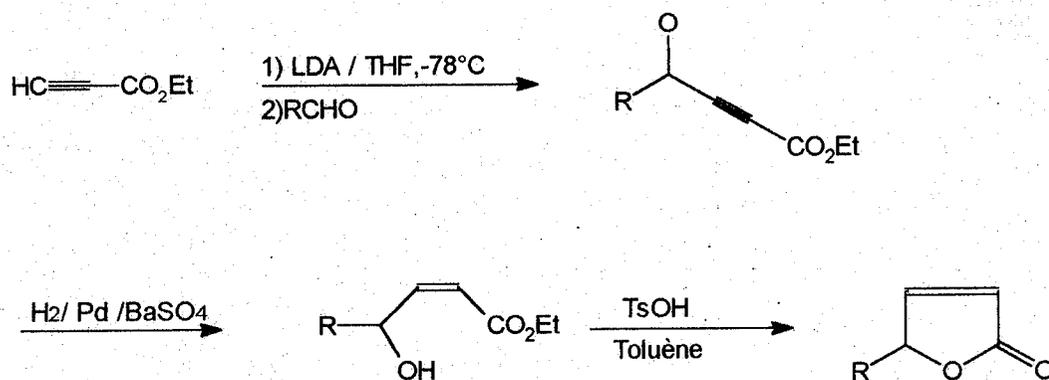


schéma XXV

Le sel de lithium du propiolate d'éthyle, préparé à -78°C avec de la diisopropylamidure de lithium, s'additionne rapidement sur les aldéhydes avec de bons rendements. L'hydrogénation ménagée de la triple liaison en présence de palladium sur sulfate de barium à 10% conduit à un hydroxyester qui se cyclise en milieu acide (TsOH/toluène ou $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{MeOH}$). Cette "cyclofonctionnalisation" est rendue possible par la présence de l'hydroxyle qui joue le rôle d'un nucléophile interne.

1-Préparation du γ -hydroxycrotonaldéhyde bloqué.

Cet aldéhyde déjà préparé par WEGER (39) en utilisant une voie assez longue a été obtenu par une méthode différente à partir du 1,4-butèndiol. Une des fonctions de ce diol est protégée au moyen d'un groupement tétrahydropyrannyle et l'intermédiaire obtenu est oxydé par le PCC. L'aldéhyde **62b** est purifié par filtration sur colonne de silice.

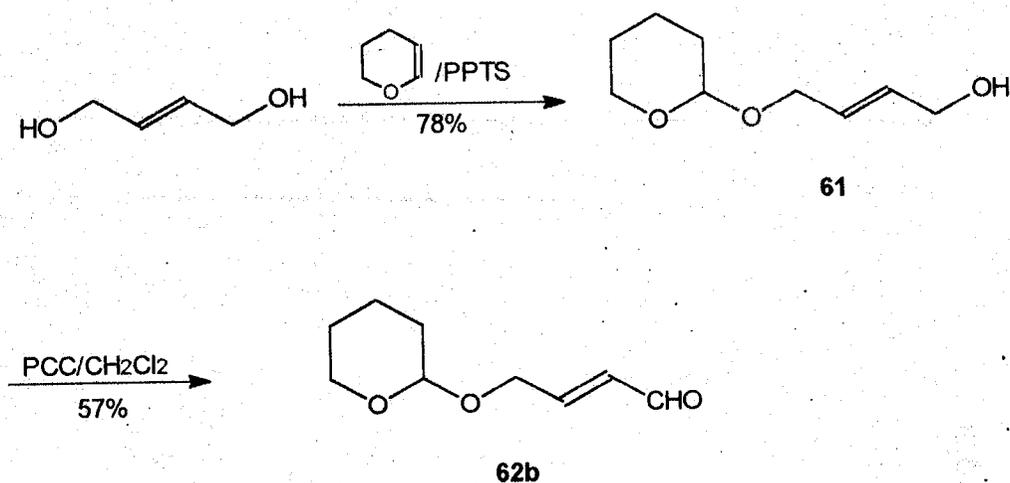


schéma XXVI

2-Préparation du cyclohexène carboxylaldéhyde

Ce composé est préparé selon la méthode de SEIFERT (40).

La cyclohexanone carboxylaldéhyde **59** est issue de la cyclohexanone traitée en milieu basique par le formiate d'éthyle. Cet aldéhyde forme avec l'isobutanol dans le toluène à reflux, l'éther d'énol isobutylique correspondant qui est successivement réduit par l'hydrure de lithium aluminium, hydrolysé et enfin déshydraté avec de l'acide sulfurique concentré pour donner après distillation le cyclohexène carboxylaldéhyde **59** (schéma XXVII).

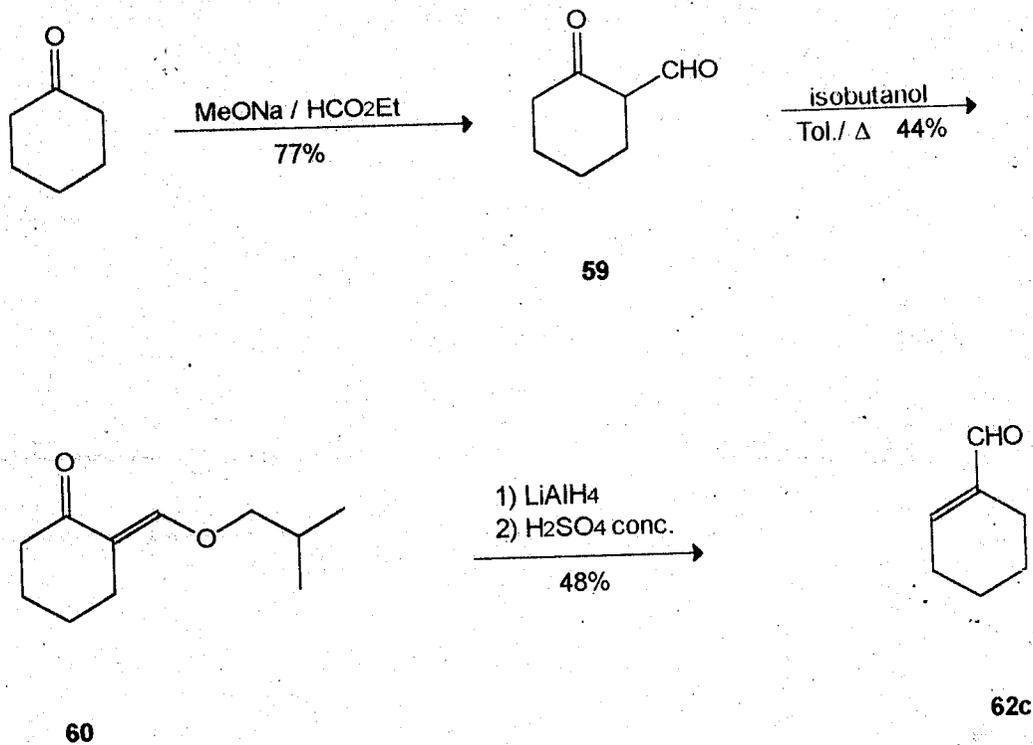


schéma XXVII

3-Condensation avec le propionate d'éthyle.

Le propionate d'éthyle donne un anion stable à basse température quand il est traité soit par la diisopropylamide de lithium soit directement par le butyllitium. Dans ce deuxième cas, la réaction est plus délicate car elle doit être conduite à plus basse température, cet anion ne résistant pas à une température supérieure à -60°C . La réaction des deux aldéhydes est rapide (15 mn) et les rendements sont excellents.

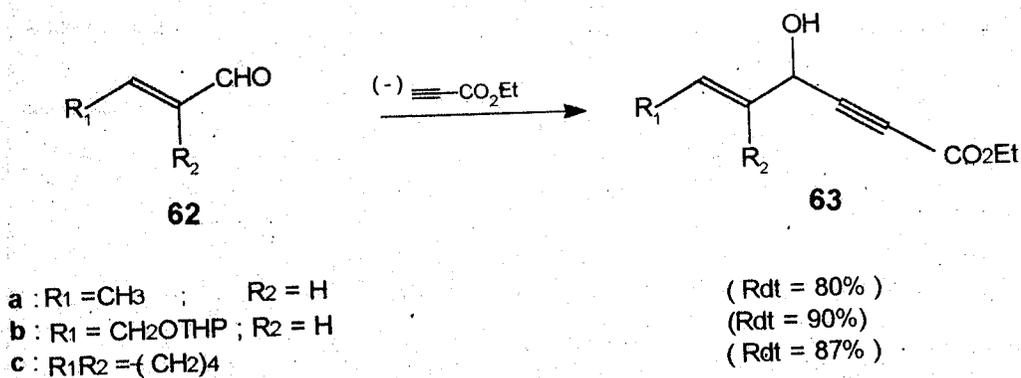


schéma XXVIII

4-Hydrogénation de la triple liaison et cyclisation

La réduction de la triple liaison est effectuée par une cis hydrogénation sous pression atmosphérique en présence de palladium sur sulfate de barium. La quantité d'hydrogène absorbée est soigneusement contrôlée et la réaction est arrêtée lorsque cette quantité atteint la valeur théorique (1 équivalent molaire).

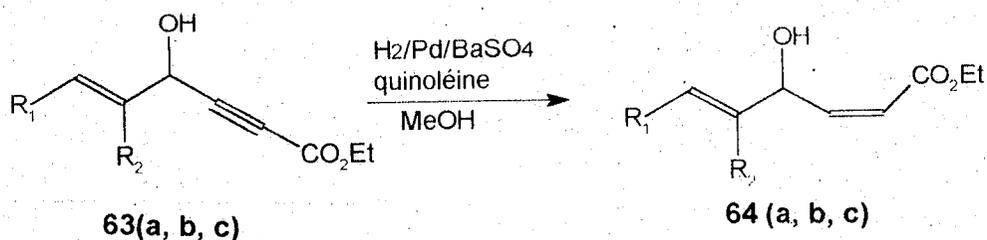
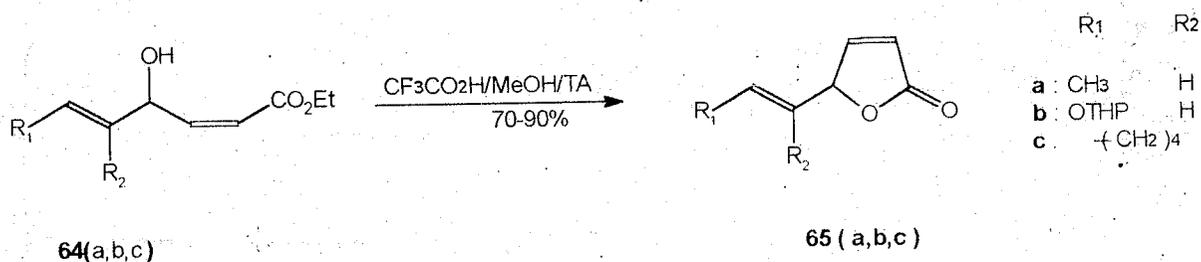


schéma XXIX

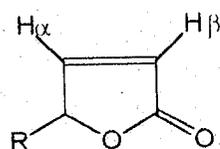
Les hydroxy esters obtenus peuvent se cycliser spontanément mais lentement en lactones. Cependant il est nécessaire de les traiter en milieu acide pour que la réaction soit complète. Une première tentative effectuée avec l'acide trifluoroacétique dans le méthanol à température ambiante conduit avec **64a**, soit à une transposition allylique de l'alcool, soit à une estérification de celui-ci.



schémaXXX

Par contre, le traitement des trois hydroxy esters **64a**, **64b** et **64c** dans le toluène à reflux pendant 2 heures, en présence d'une quantité catalytique d'acide paratoluène sulfonique conduit aux buténolides **65a**, **65b** et **65c**. **65a** est purifié par distillation, tandis que **65b** et **65c** sont purifiés par chromatographie sur gel de silice.

Ces composés se caractérisent facilement par leurs spectres de RMN ¹H ou le système buténolide est aisément reconnaissable.



H α : 6,20 ppm

H β : 7,60 ppm

Le spectre infrarouge présente quant à lui deux bandes d'absorption à 1758 cm⁻¹ pour le carbonyle et à 1600 cm⁻¹ pour la double liaison carbone-carbone.

On note également pour **65a** un début d'isomérisation en lactone de type A.

5- Isomérisation des lactones de type B

Les structures diéniques recherchées comportant une insaturation sur le substituant en position 5 du cycle nécessitent une isomérisation conduisant à un système conjugué de deux doubles liaisons. Lors de la chromatographie de **65b**, nous avons déjà observé un début d'isomérisation. Pour essayer de rendre totale cette réaction, nous avons agité **65a** plusieurs heures en présence de gel de silice, mais le pourcentage de **66a** n'a pu dépasser 30-40%.

Par contre, il est connu (41) que l'utilisation d'une base obtenue à basse température, suivie d'une hydrolyse douce de l'anion formé, permet d'accéder à des esters β,γ insaturés bien que dans ce cas la réaction ne soit que partielle.

Nous avons repris ces conditions opératoires. Après l'hydrolyse effectuée par addition à -78°C d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, on obtient avec de bons rendements les lactones **66a**, **66b** et **66c** qui présentent des caractéristiques spectrales très différentes de celles des produits de départ (schéma XXXI).

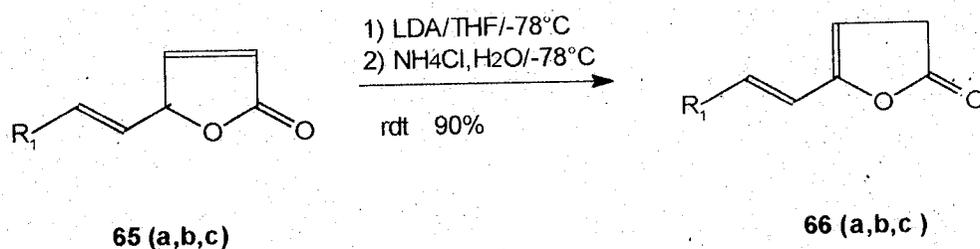


schéma XXXI

On note en particulier le déplacement en infrarouge de la bande d'absorption du carbonyle de 1758 cm⁻¹ à 1802 cm⁻¹, position très caractéristique d'une γ -lactone β,γ insaturée. On observe par ailleurs en RMN ¹H, un massif (δ = 3,30 ppm) correspondant au méthylène du cycle lactonique de **66a**, **66b** et **66c**.

III PREPARATION DES LACTONES DIENIQUES α -SUBSTITUEES

Dans pratiquement tous les exemples, les γ -lactones naturelles possèdent en α soit un substituant, en général un méthylène, soit une double liaison exocyclique (α -méthylène γ -lactone). Nous avons donc cherché à introduire divers substituants en α des lactones diéniques de manière à rendre notre méthode de synthèse plus convergente.

1-Préparation à partir d'une lactone diénique

Dans le chapitre précédent, nous avons décrit l'isomérisation alcaline d'alcényl (5H) furan-2-ones en alcényl (3H)furan-2-ones. L'anion intermédiaire impliqué dans cette isomérisation devrait pouvoir être utilisé pour introduire un substituant en α du groupement lactone. Ainsi l'addition d'iodure de méthyle sur l'anion **42i** conduit à une lactone dialkylée **68** qui se caractérise aisément en infrarouge par la bande à 1805 cm^{-1} et, en RMN ^1H , par la présence d'un singulet à $\delta = 1,33\text{ ppm}$ correspondant à deux groupements méthyles (schéma XXXII).

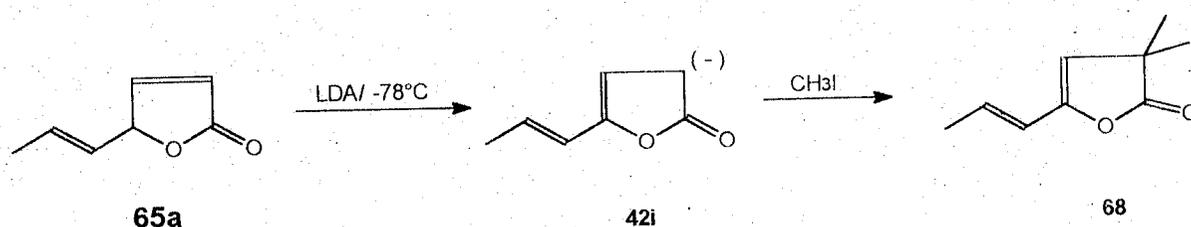
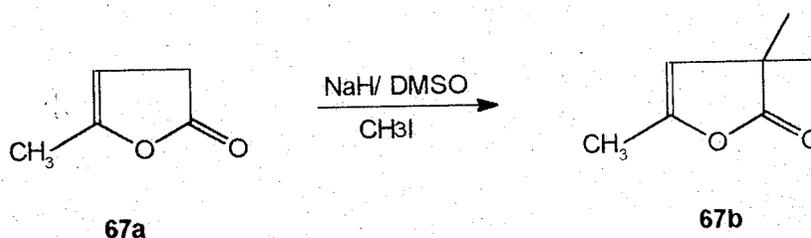


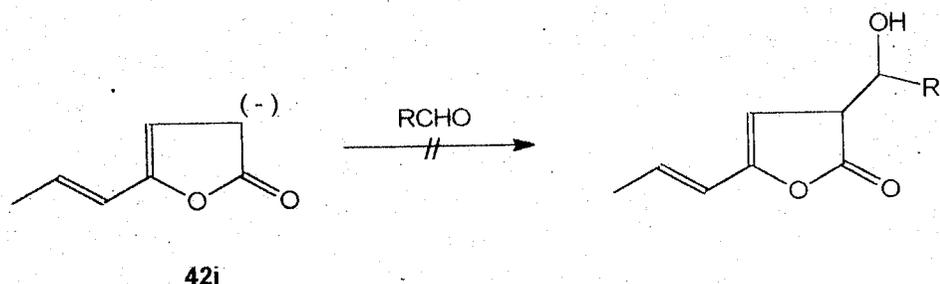
schéma XXXII

Nous n'avons observé dans cette réaction aucune trace de produit monoalkylé et ce, quelles que soient les conditions employées. Ce résultat prévisible est en accord avec les travaux concernant l'alkylation de **67a** (42).



Bien que nos conditions opératoires soient beaucoup plus douces, le résultat est identique.

Par contre, l'addition sur le même anion d'acétaldéhyde ou de formol ne conduit pas aux composés attendus, mais à un mélange d'au moins une dizaine de produits qui n'ont pas été identifiés.



2-Préparation à partir d'une lactone éthylénique

Devant l'impossibilité d'introduire un radical en α du carbonyle lactonique en fin de séquence, nous avons modifié notre stratégie de manière à introduire le substituant en α avant la double liaison. La préparation de la lactone **69a** nous a servi de modèle.

Nous avons donc repris la méthode utilisée par DANISHEFSKY (43) qui décrit très sommairement, sans aucun détail, le schéma suivant.

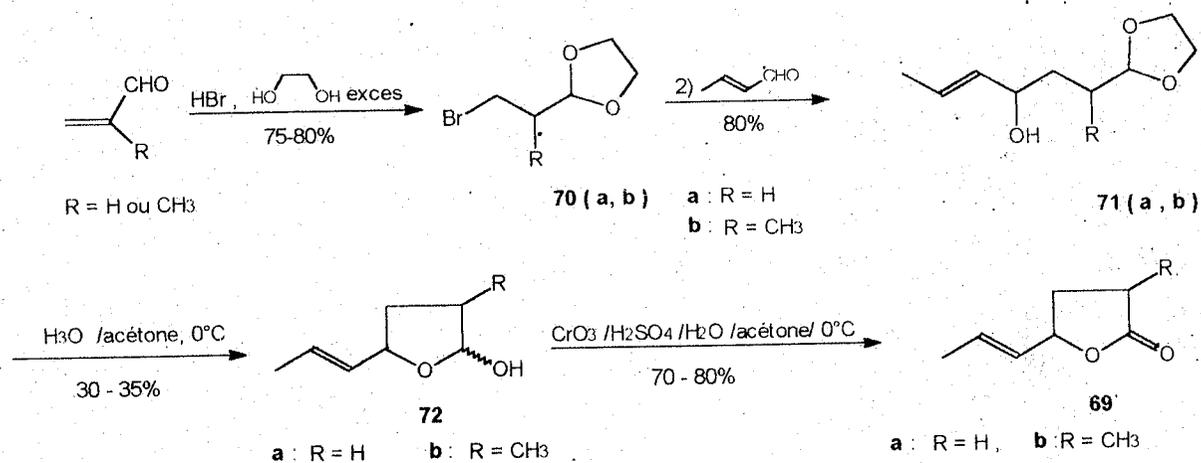


schéma XXXIII

La préparation des bromoacétals **70a** et **70b**, maintenant classique, se fait avec un bon rendement. Le magnésien de ce bromure facilement préparé, dans le THF comme solvant, réagit avec le crotonaldéhyde sans difficultés particulières.

Par contre, le déblocage de **71a** et **71b** est difficile. En effet, la méthode classique utilisant l'acide chlorhydrique dans l'acétone à 0°C ne conduit aux lactols **72a** et **72b** qu'avec un rendement de 25% et l'utilisation de la méthode utilisant de la silice imprégnée

d'une solution aqueuse d'acide oxalique dans le chlorure de méthylène(44) donne un rendement à peine supérieur (30%). L'examen du mélange par CCM indique dans ce dernier cas la présence de nombreux produits en plus du lactol **72**. Le mélange brut est donc oxydé par le réactif de Jones en lactone **69** qui est purifiée par chromatographie liquide.

Les difficultés de préparation de **69a** nous ont incité, pour continuer à mettre au point la suite de la synthèse, à préparer les lactones **75a** à **75c** par la séquence suivante (schéma XXXIV).

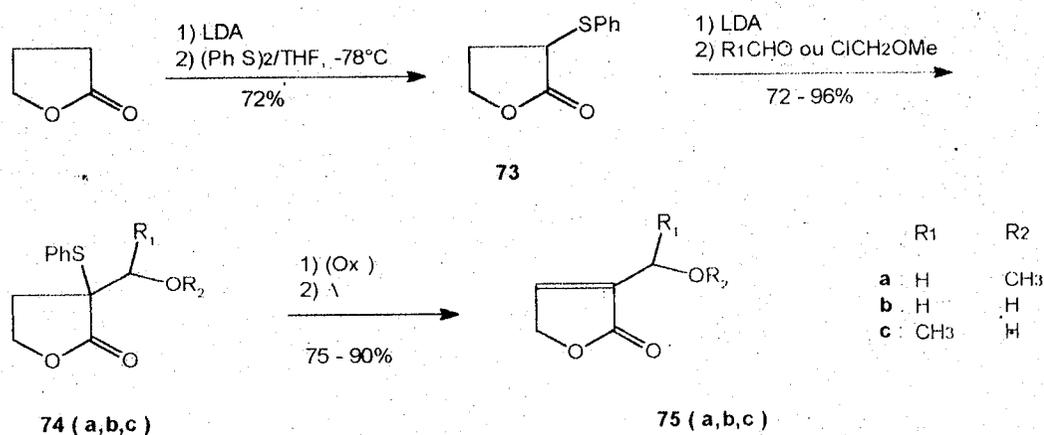


schéma XXXIV

Le traitement de l'anion dérivé de la butyrolactone par le diphenyldisulfure conduit à l' α -thiophényl butyrolactone **73** (45). L'anion de celle-ci se montre très réactif, ce qui permet de le faire réagir avec de nombreux électrophiles (CH_2O , $\text{ClCH}_2\text{OCH}_3$, CH_3CHO) avec de très bons rendements. Dans le cas de la condensation avec l'acétaldéhyde, on obtient des mélanges de diastéréoisomères (érythro et thréo) dans le rapport 6/4. En RMN ^1H , on observe en effet deux doublets de méthylènes, l'un à 1,20 ppm, l'autre à 1,35 ppm, tous les deux avec une constante de couplage de 6Hz. La séparation et l'identification stéréochimique de ces deux isomères n'ont pas été poursuivies.

L'oxydation des lactones **74a** - **74c** au moyen de l'acide m-chloroperbenzoïque suivie de la thermolyse (1 heure dans le chlorure de méthylène) conduit facilement aux buténolides **45a** - **45c**.

Les trois lactones α,β -insaturées ont été caractérisées par leurs spectres de RMN ^1H , en particulier par la position du proton éthylénique à 7,53 ppm pour les composés **75a** et **75b** et 7,42 ppm pour le composé **75c**.

Après avoir mis au point la réaction d'alkylation des lactones sur la γ -butyrolactone, nous avons appliqué le même procédé aux lactones **69a** et **69b**.

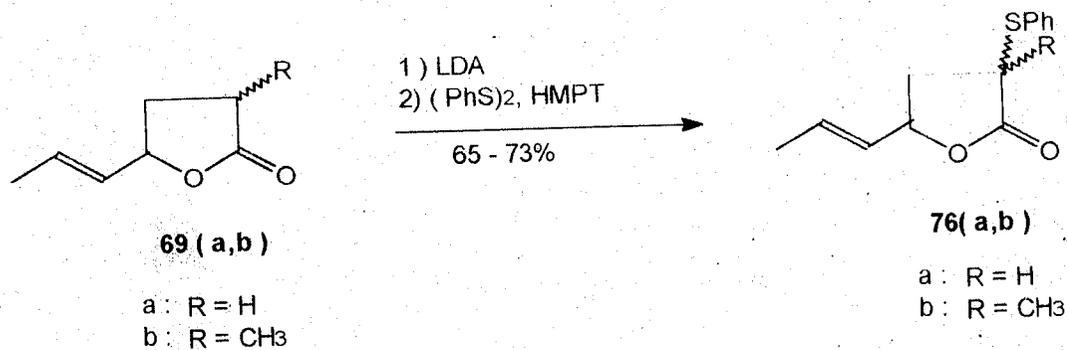


schéma XXXV

L'oxydation du composé **76b** par l'acide m-chloroperbenzoïque suivie de la thermolyse du sulfoxyde ainsi obtenu conduisent à la lactone diénique **77** qui, par action de la diisopropylamide de lithium, est isomérisée en **78** qui présente en IR une bande d'absorption à 1802 cm⁻¹.

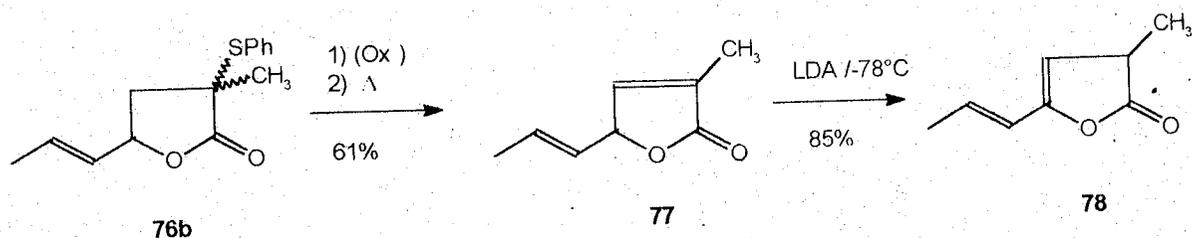


schéma XXXVI

Lorsque la lactone **76a** est opposée à divers agents alkylants (ClCH₂OMe, CH₃CHO, HCHO), on obtient les lactones **79a**, **79b** et **79c**. Le composé **79c** est obtenu sous forme de mélange de deux diastéréoisomères érythro et thréo dans le rapport de 8/2.

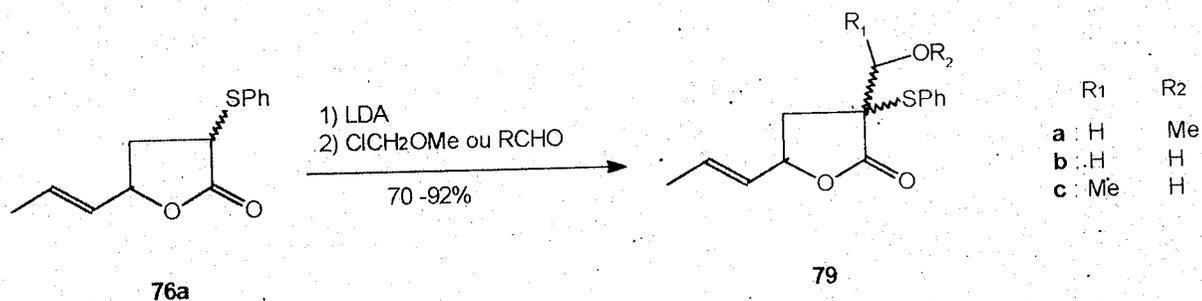


schéma XXXVII

Les trois lactones **79a**, **79b** et **79c** traitées comme précédemment (oxydation au moyen de l'acide m-chloroperbenzoïque et thermolyse des trois sulfoxydes obtenus dans le chlorure de méthylène) conduisent aux buténolides **80a**, **80b** et **80c**. La purification de ces composés est possible par filtration sur gel de silice.

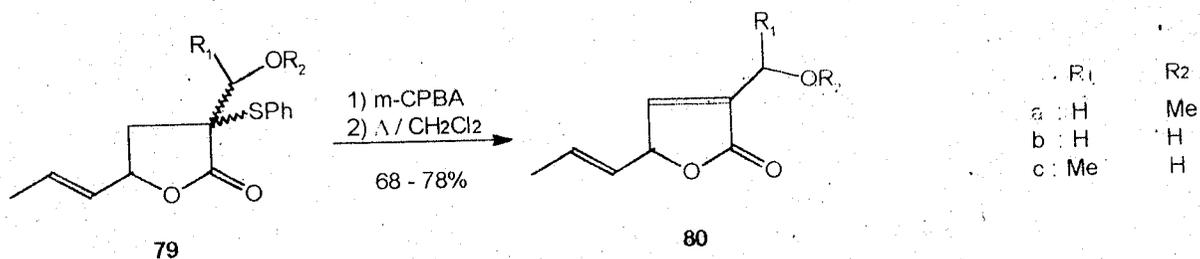


schéma XXXVIII

Seul le buténolide **80a** est isomérisé en buténolide **81** au moyen de la diisopropylamidure de lithium.

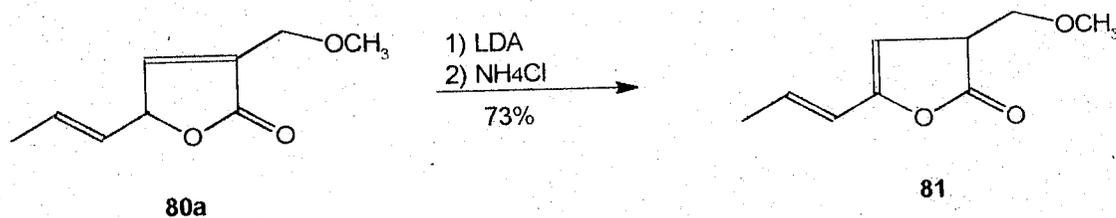


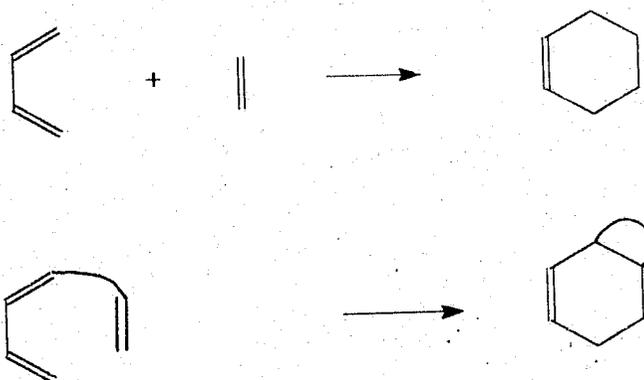
schéma XXXIX

CHAPITRE III
REACTION DE DIELS-ALDER

REACTION DE DIELS-ALDER

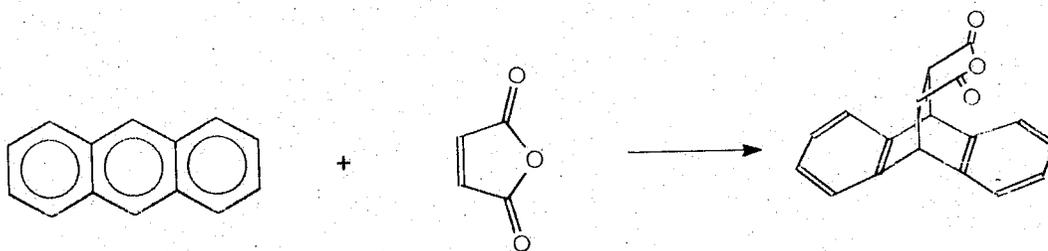
I INTRODUCTION.

Les cycloadditions de Diels-Alder sont très souvent utilisées lors de la synthèse de substances naturelles. Elles permettent, en particulier, la formation (par réaction bimoléculaire ou intramoléculaire) d'un cycle à six atomes de manière régiosélective, tout en autorisant la présence de nombreux groupes fonctionnels



Il est facile de réaliser une réaction de cycloaddition lorsque diène et diénophile sont activés par des substituants appropriés mais assez souvent, cette réaction nécessite des conditions de température et de pression plus rigoureuses qui provoquent la dégradation des produits de départ ou celle de l'adduit formé. En effet, dans le cas où le diénophile est peu réactif, il est souvent nécessaire d'effectuer cette réaction à des températures assez élevées.

Depuis longtemps de nombreuses équipes ont cherché les moyens de réaliser cette condensation dans des conditions de température moins rigoureuses, en particulier par l'utilisation de catalyseurs de type acides de Lewis (les plus fréquemment utilisés étant ZnCl_2 , AlCl_3 , BF_3 , OEt_2 , SnCl_4 , EtAlCl_2 , et TiCl_2).



CH₂Cl₂ 20°C

95% en 4800h

(résultat obtenu par extrapolation)

CH₂Cl₂ 20°C AlCl₃

100% en 1.5 min



150°C sans solvant

59

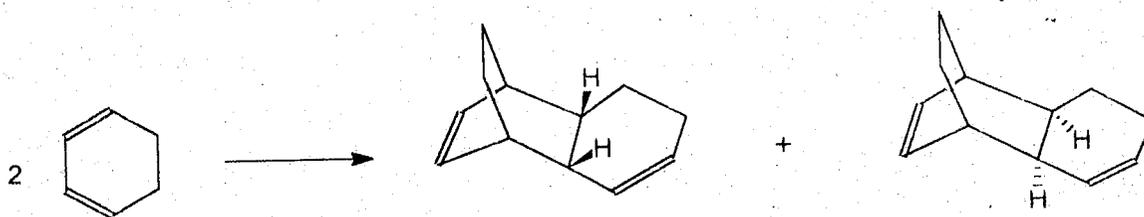
41

25°C benzène SnCl₄ 5H₂O

96

4

Les catalyseurs type acide de Lewis sont efficaces si le diénophile possède une fonction oxygénée. Dans le cas de diénophiles peu activés, BAULD (46) a mis au point un système de catalyse par radical-cation de la réaction de Diels- Alder. Ce système met en oeuvre un sel d'ammonium activant le diénophile par formation de radical cation correspondant. D'autre part LAZLO (47) a démontré l'efficacité équivalente du système bentonite K-10 échangé au fer (III).



20 h 200°C

Rdt (%)

endo / exo

30

4 : 1

CH₂Cl₂ Ar₃N .SbCl₆, 0°C, 1h

70

5 : 1

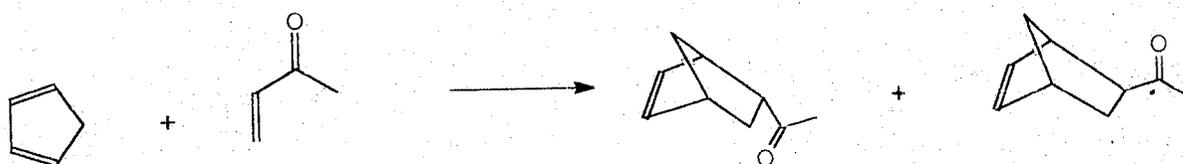
CH₂Cl₂ K-10 Fe /*t*-Butyl-phénol

77

4 : 1

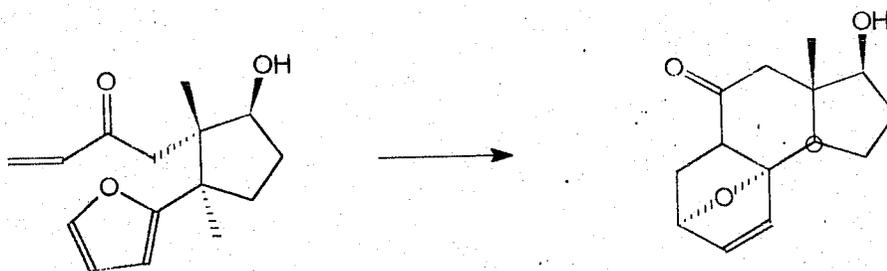
0°C 1h

Plus récemment BRESLOW (49) a montré que des réactions de Diels-Alder peuvent être réalisées dans un milieu aqueux. Ces conditions opératoires permettent une accélération, due apparemment à une association hydrophobe du diène avec le diénophile, et une stéréosélectivité remarquable. Cet auteur a montré d'autre part que la polarité ne justifiait pas ces résultats puisque d'autres solvants polaires comme l'éthanol ralentissent la réaction. Une catalyse acide peut aussi être associée au milieu aqueux diminuant le temps de réaction sans perte de stéréosélectivité (47, 48, 49).



	Temps	Rdt (%)	endo / exo
sans solvant 25°C	10h	80	4 : 1
H ₂ O 20°C	3h	80	21 : 1
H ₂ O K-10-Fe ³⁺ 20°C	0.3h	95	19 : 1

L'exemple de la synthèse totale de la (+)adrénostérone (50) permet de constater l'accélération produite par le milieu aqueux.



H₂O froide 10 min

CH₂Cl₂ jours TA

Rdt (%)

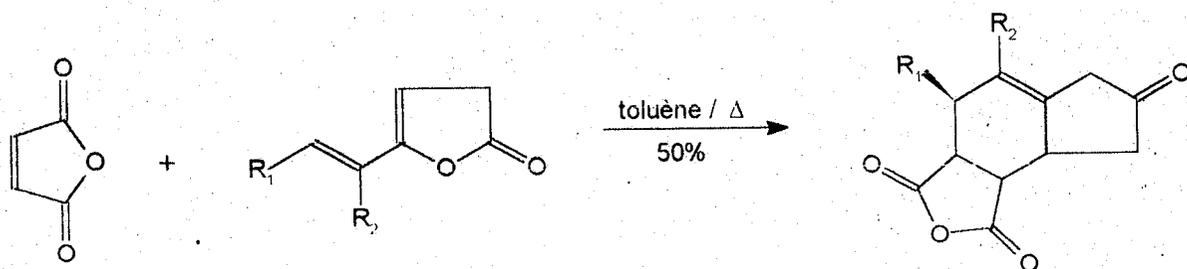
75

10

II REACTIONS DE DIELS-ALDER DES 5-ALCENYL (3H) FURAN-2-ONE.

1-Réaction avec l'anhydride maléique.

Des essais préliminaires sont effectués pour tester la réactivité du diène lactonique vis à vis de l'anhydride maléique. Cette dernière et la lactone **66a**, dans le toluène à reflux, pendant 24 heures, donnent l'adduit **82** cristallisé, avec un rendement de 50%.

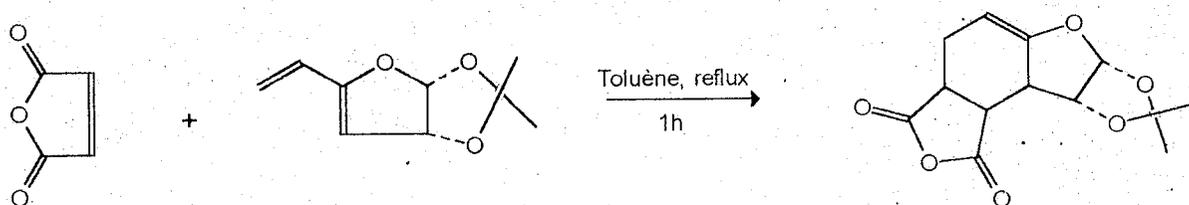


82a : R₁ = CH₃ , R₂ = H

82b : R₁R₂ = -(CH₂)₄

Le faible rendement de la réaction est dû à une dégradation partielle de la lactone **66a** dans le toluène à reflux.

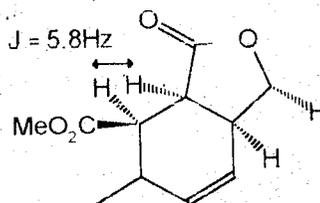
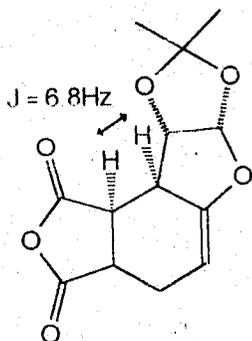
FRASER REID (53) a obtenu l'adduit **83** par une réaction de Diels-Alder et dont la stéréochimie est analogue à celle de **82**.



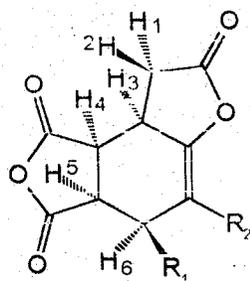
83

L'étude des couplages sur un spectre de résonance magnétique nucléaire haute résolution (400 MHz) ainsi que l'examen d'un modèle moléculaire confirme cette stéréochimie. En effet les protons 4 et 5 sont tous les deux sous forme de doublet et avec des constantes de couplage $J_{45} = 8,50\text{Hz}$, $J_{56} = 7,30\text{ Hz}$ et $J_{34} = 6,70\text{ Hz}$.

Ces valeurs sont du même ordre que celles observées dans des systèmes voisins dans deux exemples récents (51, 52).



En IR, **82** présente une bande d'absorption à 1775 cm^{-1} et en RMN ^1H , on observe un pic à $5,14\text{ ppm}$ dû au proton éthylénique ainsi qu'un doublet de méthyle à $1,29\text{ ppm}$ ($J = 7,30\text{ Hz}$).



82a : $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$

82b : $R_1 R_2 = (\text{CH}_2)_4$

TABLEAU II

Déplacements chimiques

δ (ppm)	H1	H2	H3	H4	H5	H6
82a	3.04	3.21	3.28	3.85	3.46	2.69
82b	3.05	3.46	3.51	4.07	3.75	2.69

Constantes de couplages

J (Hz)	1-2	1-3	2-3	3-4	4-5	5-6
82a	18.9	6.1	11.6	6.7	8.5	7.3
82b	*	*	*	6.7	8.8	7.6

* Le système 1-2-3-4 est fortement couplé ce qui rend impossible l'observation des constantes de couplages.

Tout montre ici que l'approche de l'anhydride maléique se fait de manière endo, suivant la règle pour ce type de cycloaddition lorsqu'elle est thermodynamiquement contrôlée.

Enfin nous avons amélioré le rendement de cette réaction (79%) en utilisant l'eau comme solvant, bien qu'un tel milieu ne soit pas idéal pour un anhydride.

2-Réaction avec les diénophiles sulfurés.

Nous avons fait réagir plusieurs diénophiles avec les lactones **66a** et **66b** dans l'eau. La réaction, 12 heures à TA, du plus simple des diénophiles, l' α -sulfinylacrylate d'éthyle **54**, sur la lactone **66a** conduit à un seul adduit qui cristallise dans le milieu réactionnel, d'où son isolation facile par une simple filtration (schéma XXXX).

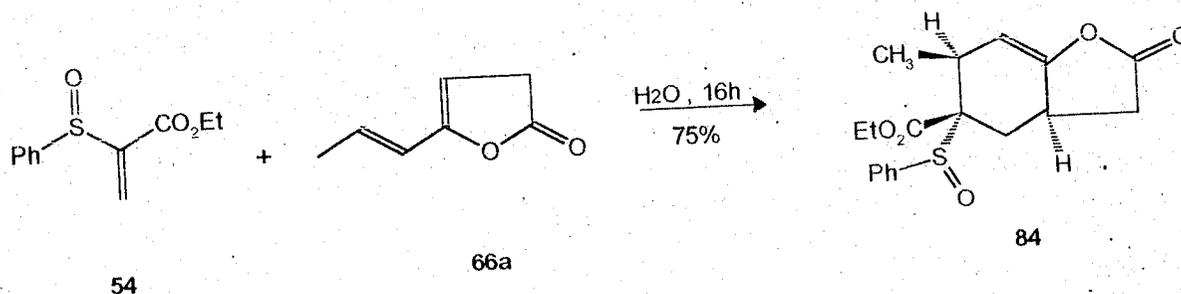
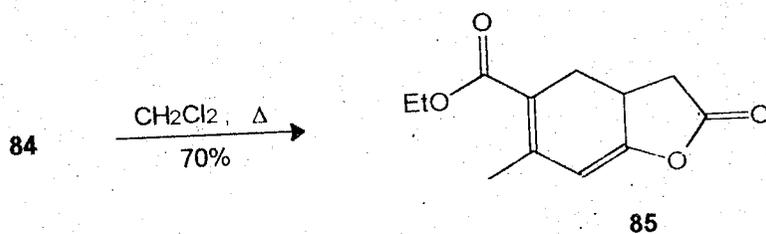


schéma XXXX

Les examens spectroscopiques montrent qu'il s'agit bien d'un produit unique. Le traitement classique de la phase aqueuse ne permet pas de mettre en évidence la présence d'un autre adduit.

Le composé **84** est caractérisé par une bande d'absorption en IR à 1809 cm^{-1} et, en RMN ^1H , un signal à 5,23 ppm et un doublet à 1,13 ppm ($J = 6,4\text{ Hz}$).

La stéréochimie du composé **84** a été confirmée par voie chimique de deux manières différentes.



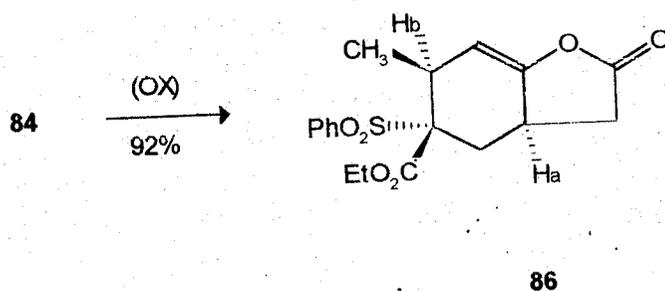
Le composé **85** est obtenu par un simple reflux, du composé **84**, dans le chlorure de méthylène.

L'élimination thermique facile est nécessairement de type syn, ce qui prouve que l'hydrogène H₆ est situé de manière cis par rapport au groupement sulfoxyde.

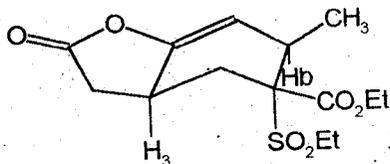


Dans certains cas, la réaction d'élimination se produit même à température ambiante.

D'autre part l'oxydation du sulfoxyde **84** au moyen de l'acide m-CPBA conduit à la sulfone **86**

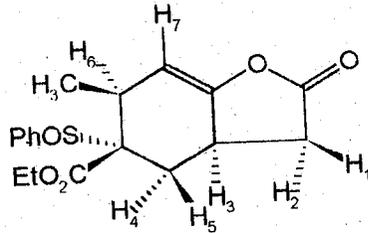


caractérisée par son spectre RMN ¹H qui présente des signaux correspondants aux hydrogènes H₃ et H₆ respectivement à 3,80 et 3,20 ppm. Les signaux de ces hydrogènes ont été nettement déplacés par rapport à ceux des hydrogènes analogues du composé **84**. Ceci ne peut se comprendre que par la proximité dans l'espace de ces hydrogènes.



La réaction de Diels-Alder entre les autres diènes et diénophiles, dans les mêmes conditions, donne le même type de résultats, exception faite pour les diénophiles **58** et **59** ou on a isolé les produits de départ. Cette absence de réactivité des diénophiles **58** et **59**.

demeure inexplicable, car ces mêmes sulfoxydes réagissent normalement avec le cyclopentadiène (10).



84

H	δ (ppm)	m	J (Hz)
H ₁	1,87	dd	$J_{12} = 14,6$ $J_{13} = 9,9$
H ₂	2,93	dd	$J_{23} = 7,3$
H ₃	3,57	m	
H ₅	2,44	dd	$J_{53} = 12$
H ₄	2,86	dd	$J_{45} = 16,8$
H ₆	2,70	m	$J_{43} = 8,6$
H ₇	5,23	m	
CH ₃	1,13	d	$J_{CH_3-6} = 6,4$

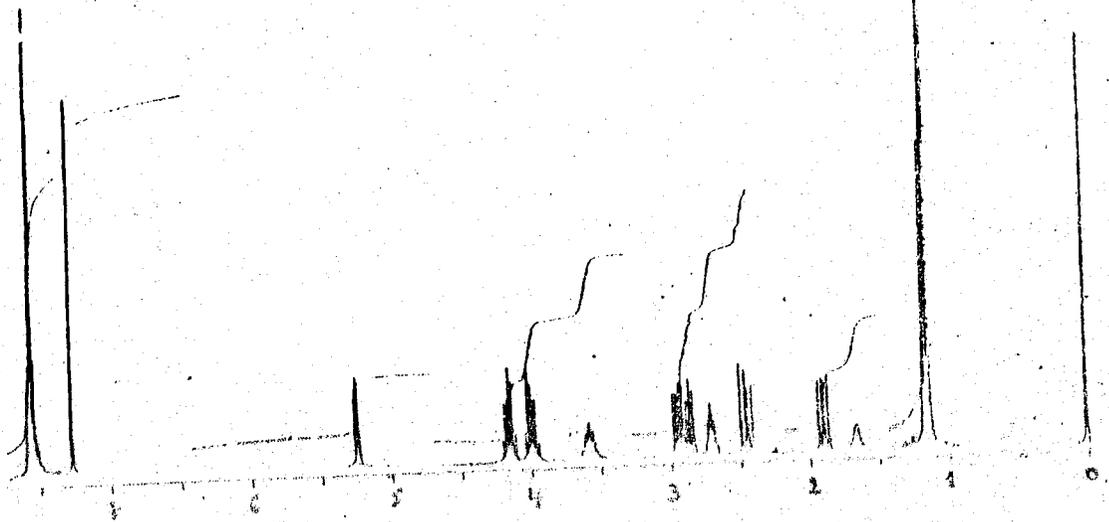
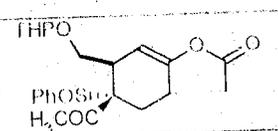
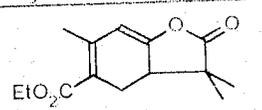
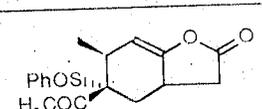
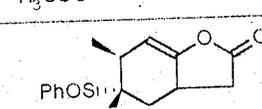
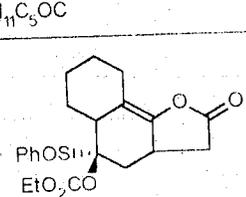
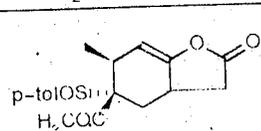
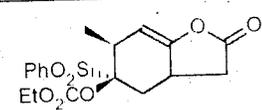
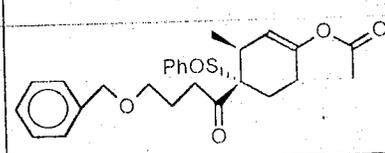
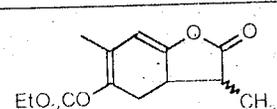
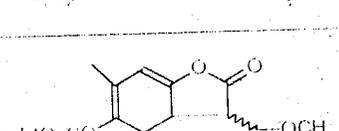
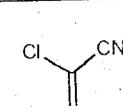
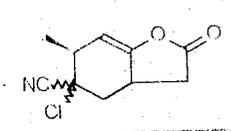


TABLEAU II Réactions de Diels-Alder dans l'eau, à TA, 12 heures.

entrée	lactone diénique	diénophile	adduit	rdt (%)	
1	66b	54		87	70
2	68	54		88	65
3	66a	26		89a	90
4	66a	27		90	85
5	66c	54		121	80
6	66a	49		89b	80
7	66a	58	pas de réaction		
8	66a	59	pas de réaction		
9	66a	55		86	70
10	66a	39		92	25
11	69b	54		93	30
12	81	54		94	25
13	66a			91	60

V-MODIFICATION DES SULFOXYDES LACTONIQUES.

1-Elimination du groupement sulfoxyde.

Nous avons remarqué une élimination facile du groupement sulfoxyde sur la majorité des adduits. Cette élimination peut, du moins partiellement, se produire spontanément à TA (cas de **88**) ou de façon systématique par chromatographie sur gel de silice (tableau III).

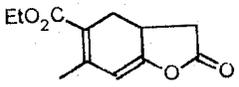
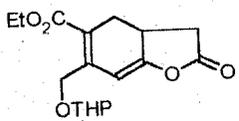
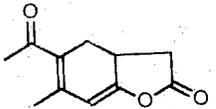
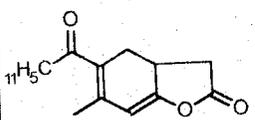
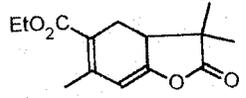
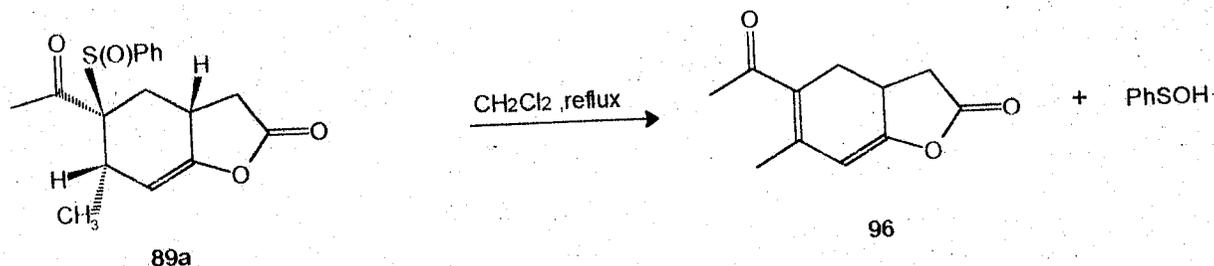
Sulfoxyde	Diène	δ H éthylénique en ppm	δ H, CH ₃ ou CH ₂ OTHP (cas de 95)	Rdt (%)	F(°C)
84	 85	5,65	2,25	70	44
87	 95	6,18	3,73	60	60-61
89(a,b)	 96	5,65	2,25	62	38
90	 97	5,68	2,15	65	59-60
	 88	5,65	2,23	60	39

Tableau III : thermolyse des sulfoxydes au reflux de CH₂Cl₂.

Il est à noter que cette réaction doit être menée dans un milieu très dilué afin que l'acide sulfénique libéré ne vienne pas se réadditionner sur le diène formé.

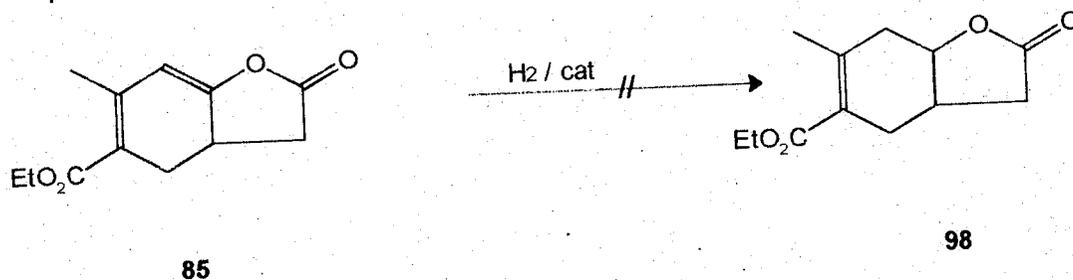
Nous avons observé un tel comportement lors de la thermolyse de **97** en solution à 0,20 mol/l, alors que cette réaction secondaire est inexistante à la concentration de 0,06 mol/l.



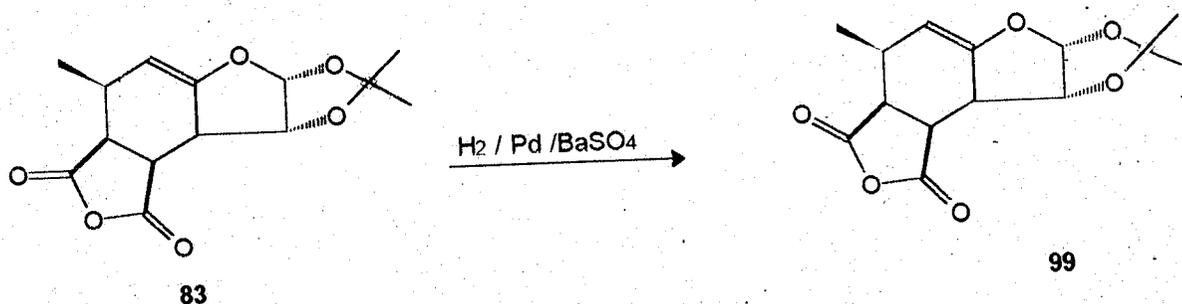
2-Préparation des hexahydrofurannones.

a)-par réduction directe

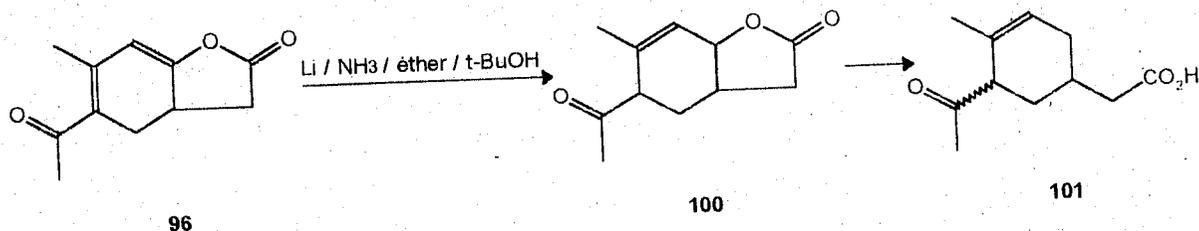
Pour préparer les lactones bicycliques recherchées, nous avons envisagé, en premier lieu, une hydrogénation catalytique sélective de l'une des doubles liaisons éthyléniques. Malheureusement les divers essais effectués avec plusieurs catalyseurs (Pd/C, Pd/BaSO₄, Pd-Pt/C) et dans des solvants tels que le méthanol, l'éthanol, l'acétate d'éthyle ou l'éther ne nous ont pas permis d'isoler le produit attendu. Dans pratiquement tous les cas, le produit de départ est récupéré intact, et ce malgré, dans certains essais, une pression d'hydrogène allant jusqu'à six bars.



Ces premiers essais avaient été effectués par comparaison avec un travail de FRASER REID (53) qui décrit un cas comparable d'hydrogénation de **83** en **99** facilement réalisable.

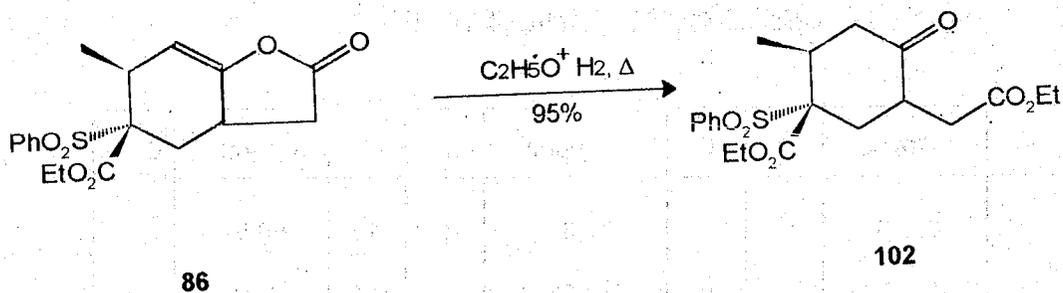


Nous avons tenté, sans succès, une réduction de Birch sur le diène **86**. Nous observons bien la disparition du produit de départ mais aussi de la fonction lactone du produit final par réduction du système diénique, suivie de celle de la fonction oxygénée allylique.

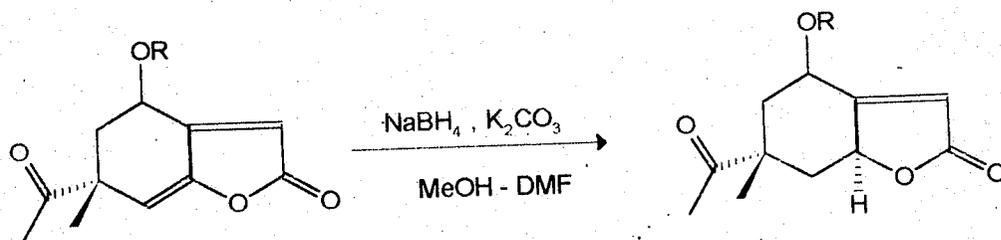


b) Par ouverture temporaire du cycle lactonique.

L'hydrogénation directe de la lactone **85** ou de son précurseur **84** n'étant pas possible, nous avons envisagé la réduction de la double liaison excédentaire via son produit d'hydrolyse.



Une telle séquence a été décrite par YOSHIKOSHI (45) lors de la synthèse des panaculides en utilisant un traitement au borohydrure de sodium en présence de carbonate de potassium.



Devant la très faible stabilité thermique de **84**, nous avons utilisé la sulfone **86** thermiquement stable. Cette sulfone traitée au reflux dans l'éthanol contenant une trace d'acide chlorhydrique concentré, permet d'obtenir facilement la cétone **102**.

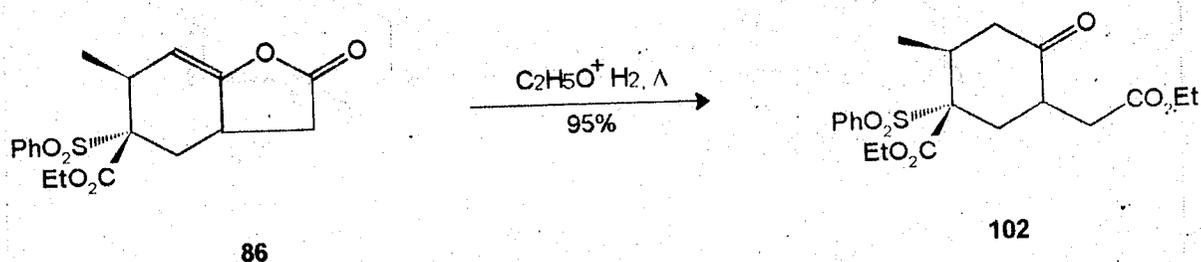


Schéma XXXXIII

L'examen des spectres de **102** et en particulier celui de RMN ^{13}C montre que nous sommes en présence d'un isomère unique.

La réduction de **102** par le borohydrure de sodium à -15°C dans l'éthanol conduit à un mélange de deux hydroxyesters **103** et **104** dont l'isomère cis-**103**, se lactonise spontanément en **75**. La séparation de ces composés se fait facilement par chromatographie sur gel de silice. L'isomère **74** traité dans le toluène à reflux en présence d'acide paratoluènesulfonique se lactonise facilement.

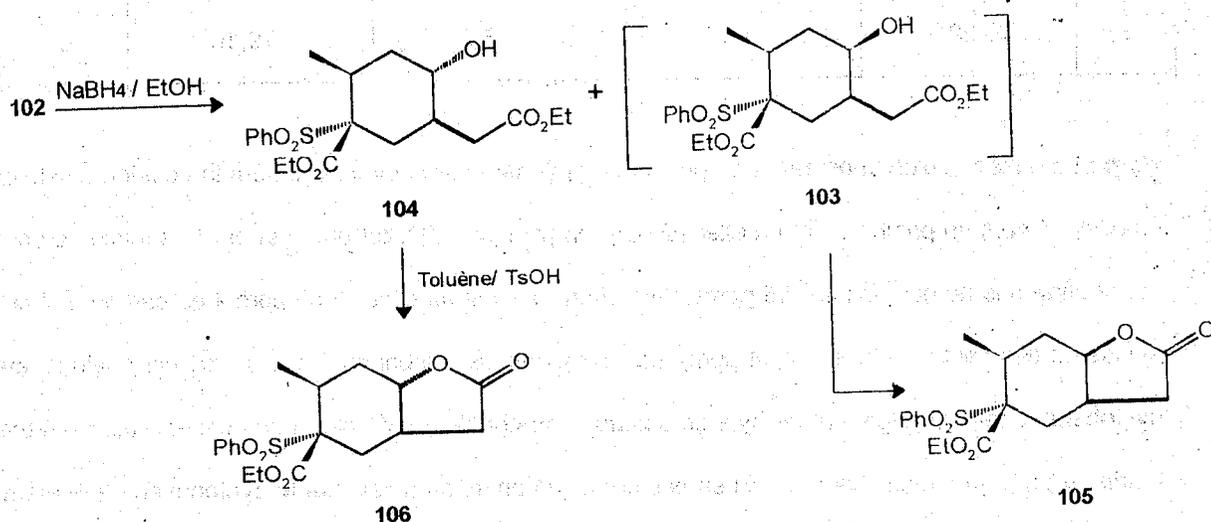
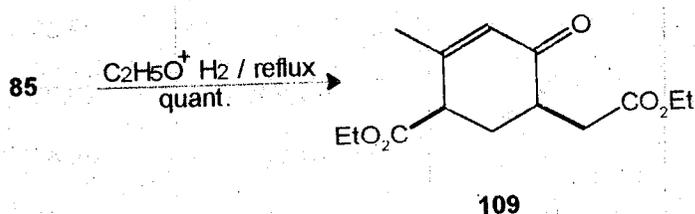


Schéma XXXXIV

Une comparaison des spectres de résonance magnétique nucléaire ^{13}C des composés **75** et **76** avec ceux des deux lactones **107** et **108** préparées à partir d'une autre séquence permet de confirmer les stéréochimies proposées. Les résultats sont regroupés dans les tableaux V et VI.

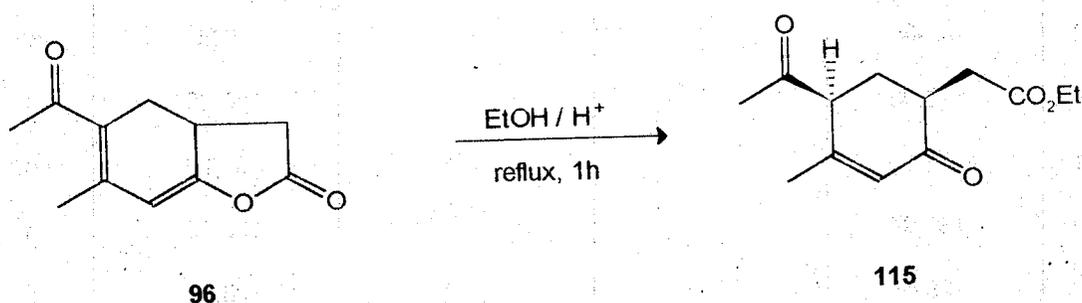
L'élimination du groupement sulfone dans le composé **104** devait nous conduire au produit attendu. Les différents essais d'élimination faits sur la sulfone **86**, à reflux dans le CH_2Cl_2 ou le DMSO en présence de pyridine ou de triéthylamine, donnent toujours le produit de départ. Cette voie a été donc abandonnée et nous avons repris cette séquence à partir de la lactone **85**.

De même que la sulfone **86**, la lactone **85** s'ouvre très facilement au reflux de l'éthanol contenant une trace d'HCl. On obtient quantitativement la cétone **109**.



Au cours de cette réaction, la double liaison vient se conjuguer avec la fonction cétone, comme en témoigne l'absorption en infrarouge à 1675 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$) ainsi que le signal à 6,10 ppm en RMN ^1H (proton éthylénique en α du carbonyle).

La réaction d'ouverture, en milieu acide chlorhydrique, du composé **96** nous conduit au dicétoester **115**



Les deux réactions de thermolyse du sulfoxyde et d'ouverture de la lactone se déroulant dans des conditions pratiquement identiques, nous avons testé le passage direct du sulfoxyde **84** au cétoester **109**. Le chauffage du sulfoxyde **84** dans l'éthanol à reflux

avec une trace d'acide permet effectivement de réaliser les deux réactions, mais le produit isolé correspond au cétoester **110**.

En RMN ^1H , on observe que le proton éthylénique est à 6,80 ppm (au lieu de 6,10 ppm) et on note l'apparition d'un doublet de méthyle à 1,13 ppm ($J = 6 \text{ Hz}$).

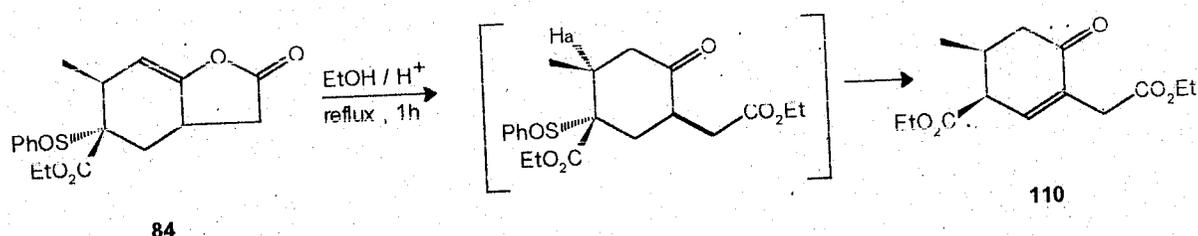
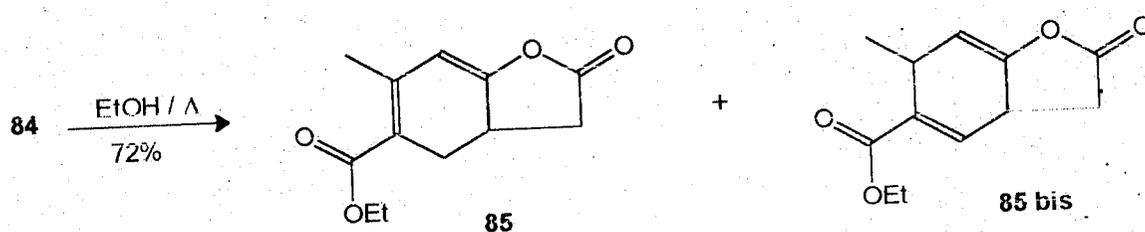


Schéma XXXV

Il est probable que dans ce cas, l'ouverture de la lactone a lieu avant l'élimination du sulfoxyde. Ceci s'accompagne de la formation de la double liaison dans une autre position. Cette nouvelle orientation peut être due à la disparition du caractère allylique du proton H_a ainsi qu'à la modification de la géométrie du cycle.

Nous avons vérifié que ce n'est pas la nature du solvant qui est en cause en réalisant la thermolyse de **84** dans l'éthanol pur.



95 : 5

De même l'élimination de **84** conduite dans le chlorure de méthylène en présence de traces d'acide ne donne que **85**. Ces deux étapes doivent donc être réalisées distinctement pour obtenir **109**.

La migration de la double liaison en position α, β de la fonction cétone complique singulièrement la suite de la séquence. En effet, la réduction d'une cétone α, β insaturée est plus délicate que celle d'une cétone saturée et d'autre part, il faut que cette double liaison reprenne sa position initiale

Nous avons utilisé plusieurs agents réducteurs (NaBH_4 , L. sélectride, $\text{LiAlH}(\text{Ot-Bu})_3$) pur réduire le carbonyle. Tous, à l'exception de NaBH_4 conduisent à un mélange de produits. Ces mélanges s'expliquent par des réductions compétitives 1,2 et 1,4, une isomérisation de la double liaison et une lactonisation partielle de certains composés du mélange.

Par contre, l'action du borohydure de sodium dans l'éthanol à -15°C permet de n'obtenir que la réduction 1,2.

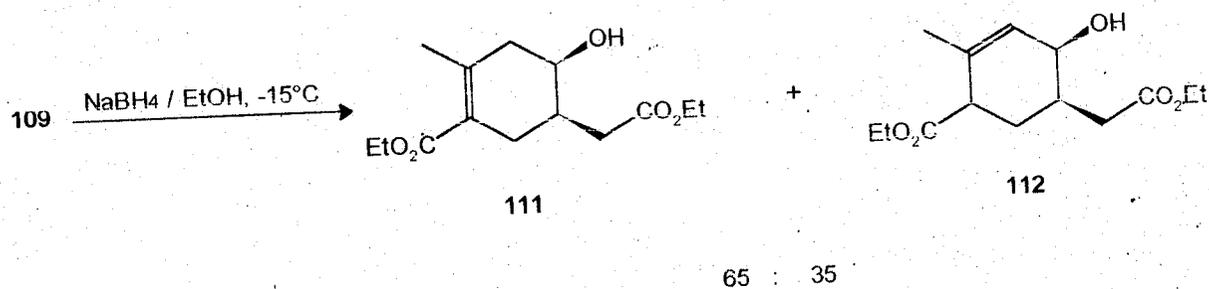


schéma XXXXVI

Le rapport entre les deux isomères a été obtenu en se référant à l'intégration du spectre de résonance magnétique nucléaire du mélange. Les signaux des méthyles de **111** et **112** apparaissent respectivement à 1,7 ppm et 2,0 ppm et le signal du proton éthylénique de **112** apparaît à 5,63 ppm.

Le mélange **111+112**, difficilement séparable, est porté au reflux dans le toluène en présence d'une trace d'acide p-toluènesulfonique pendant 1 heure.

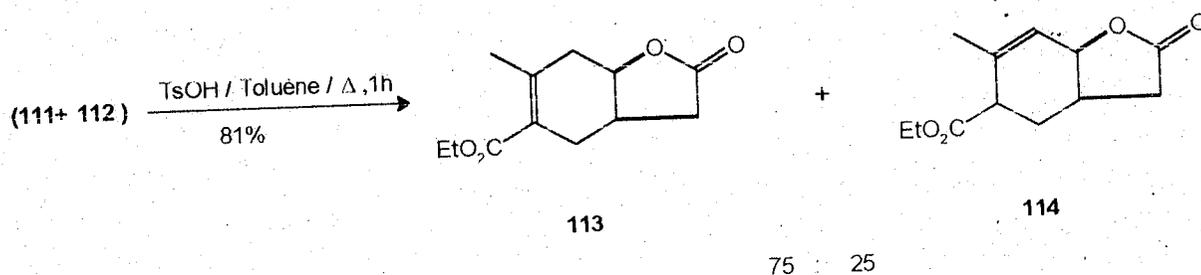


schéma XXXXVII

En résumé, nous remarquons que devant l'impossibilité de réduire directement la double liaison trisubstituée de la structure **96**, l'ouverture du cycle lactonique n'a pu être évitée, ce qui représente un inconvénient dans la mesure où cela se traduit par une

augmentation du nombre d'étapes et d'isomères obtenus. Néanmoins, les réactions utilisées sont simples, reproductibles et donnent de bons rendements.

Pour obtenir la structure recherchée il reste à réaliser deux étapes: l'introduction du groupement vinyle et la transformation de la méthylcétone en groupement isoprényle.

La mise au point de ces réactions va être réalisée sur le produit d'ouverture racémique **112** avant d'être réalisée sur la même structure optiquement active

c)-Introduction du groupement vinyle et transformation du groupement acétyle en groupement isoprényle

Pour réaliser la dernière étape, nous avons d'abord tenté cette réaction sur la méthylcétone **115** par le biais d'une réaction de Wittig. De tels exemples sur les dicétones dont l'une est conjuguée à une double liaison existent dans littérature (54). Mais ici, quelles que soient les conditions utilisées (55), dans aucun des essais, nous n'avons pu isoler le cétoester **116**, le produit de départ demeurant intact. Ce manque de réactivité est du probablement à l'énolisation facile de la méthylcétone.

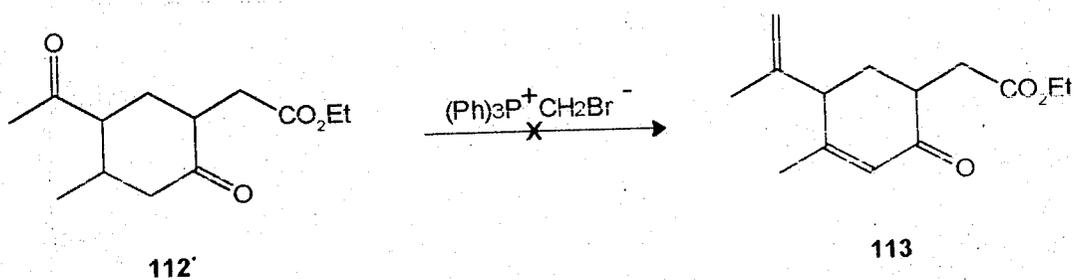
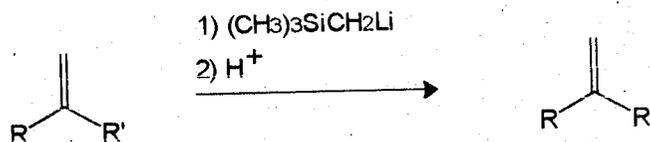


schéma XXXXVIII

Devant cet échec, nous avons cherché à appliquer une autre méthode pour effectuer cette réaction en utilisant la réaction de Peterson (56).



Le réactif étant ici un lithien, son action sur la dicétone **115** pouvait conduire à un mélange résultant du manque de régiosélectivité possible de cette réaction. Il était donc préférable de neutraliser temporairement le carbonyle du cycle de **115**.

L'addition conjuguée du vinyle suivie du piégeage de l'énolate intermédiaire par le chlorotriméthylsilane nous offrait la possibilité de réaliser cette protection tout en introduisant le dernier substituant.

Récemment sont parues dans la littérature des méthodes pour obtenir l'addition conjuguée d'un organométallique sur un système conjugué. Il était connu en effet que dans le cas du bromure de vinyle, ce type de réaction était difficile malgré que plusieurs solutions aient été proposées.

Nous avons surmonté cette difficulté en utilisant le magnésien du chlorure de vinyle commercial et en introduisant le chlorotriméthylsilane dans le milieu réactionnel. Ce dernier a pour effet de favoriser et d'accélérer l'addition conjuguée (**58**).

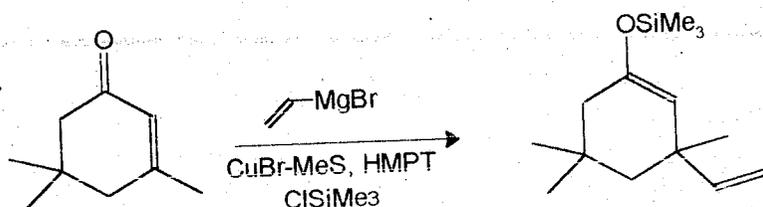
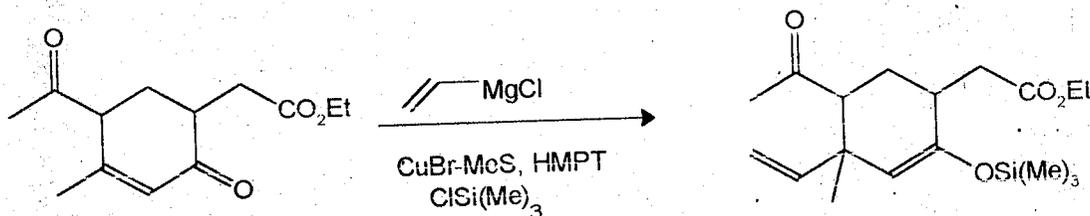


Schéma XXXXIX

Ainsi, sur la dicétone **115**, cette réaction donne d'excellents résultats et nous permet d'obtenir la cétone **117** dans laquelle la deuxième fonction cétone est protégée sous forme d'éther d'enol silylé.

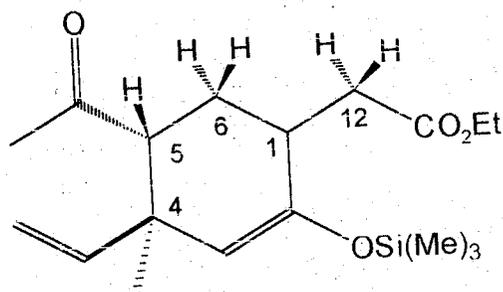


115

117

schéma XXXXX

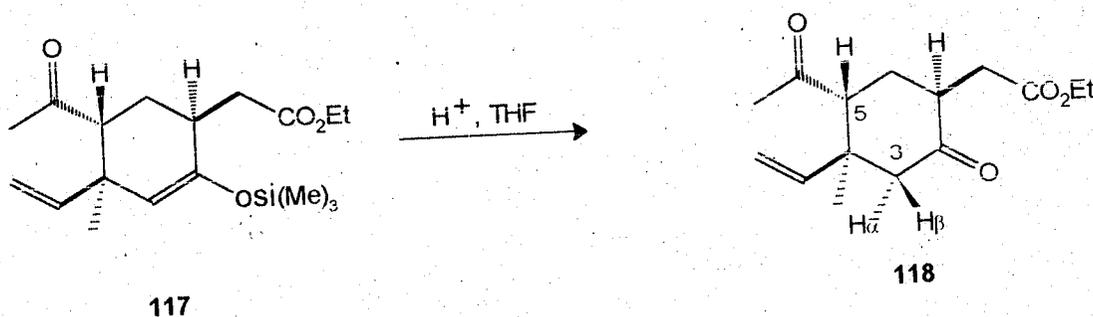
L'examen du spectre de RMN ^1H (400 MHz) du produit chromatographié révèle la présence d'un signal à 1,04 ppm dû au méthyle sur le carbone C_4 et un singulet à 4,48 ppm propre à l'hydrogène sur le carbone C_3 . De plus, des expériences de découplage ont confirmé la structure proposée ci-après.



117

La chromatographie sur colonne de silice nous a permis d'isoler un produit secondaire dicétonique **118** résultant de l'hydrolyse de l'éther silylé **117**.

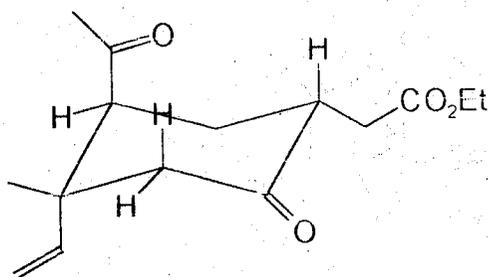
La constante de couplage observée pour $\text{H}_{6\beta}$ H_5 (6,3 Hz) est beaucoup plus faible que celle de $\text{H}_{6\beta}$ H_1 (11Hz) ce qui implique une géométrie trans pour $\text{H}_{6\beta}$ H_1 et cis pour $\text{H}_{6\beta}$ H_5 . Ceci est confirmé par voie chimique en effectuant l'hydrolyse de cet éther d'énol dans le THF contenant de l'acide chlorhydrique. La cétone formée **118** présente dans son spectre RMN ^1H une constante de couplage de type W entre les protons $\text{H}_{3\beta}$ et H_5 .



117

118

Ceci n'est possible que si les substituants acétyle et ester sont en position trans-cyclanique (un tel couplage W ne serait possible dans l'autre isomère que si les deux substituants étaient en position axiale).



A ce stade, nous possédons donc des informations sur les positions respectives de l'acétyle et de l'ester mais pas sur celles du méthyle et du vinyle. Nous verrons plus loin comment celles-ci ont pu être déterminées *a posteriori* (voir tableau de comparaison). On note également pour le composé **117**, la présence d'un signal à 4.48 ppm pour l'hydrogène énolique.

Finalement, la réaction de Peterson sur la cétone **117** conduit au cétoester **119** accompagné de la cétone **120**, bien que nous ayons utilisé 1,5 équivalents de lithien pour cette réaction.

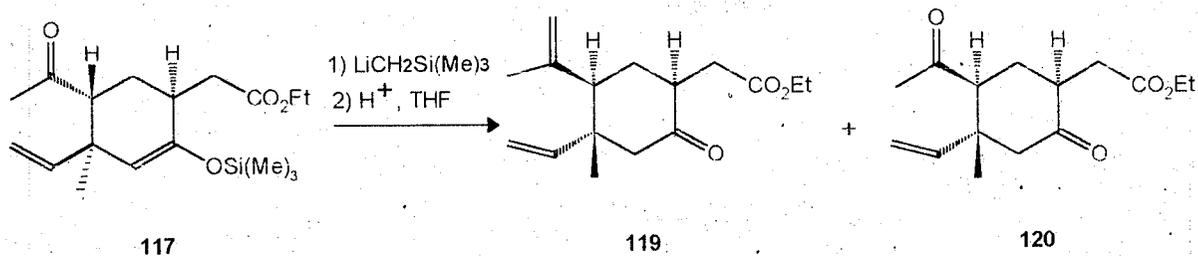


schéma XXXXXI

On remarque qu'à la fin de cette réaction la dicétone **120** obtenue est isomère de celle qui provient directement de l'hydrolyse de l'énol silylé **117**.

BOHLMANN ayant montré qu'il était facile d'isomériser la cétone **118** en son isomère **120** en milieu basique, ceci nous a permis de comparer les données spectrales ^{13}C et ^1H du produit **119** obtenu au laboratoire et celles des deux isomères données par cet auteur, en particulier les positions du méthyle et du vinyle.

Spectres de RMN¹H (400 MHz)

H		isomère I	isomère II	119	multiplicité
H(7)		5,85	5,72	5,86	dd
H(8)	E	4,98	4,96	4,98	d
	Z	4,91	5,00	4,91	d
H(9)		0,96	0,96	0,95	s
H(11)		1,77	1,77	1,76	s
H(16)	E	4,92	5,03	4,92	s
	Z	4,66	4,91	4,65	s

Valeur de δ et de constante de couplage J

	δ en ppm(CDCl ₃)			J en Hz	
	H(5)	H(6 α)	H(6 β)	J _{5-6α}	J _{5-6β}
isomère I	2,55	2,00	1,81	3,5	12,5
isomère II	2,31	2,04	1,82	5,5	5,0
119	2,55	2,00	1,81	3,4	12,5
multiplicité	dd	ddd	ddd		

Spectres de RMN¹³C

n°(C)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
isomère I	46,6	209,4	53,4	44,8	51,7	34,7	146,5	111,1	17,2	145	24,9	33,6	113
isomère II	43,5	210,8	48,5	44,3	48,0	34,8	147,0	112,8	23,9	145,6	26,0	32,8	113
119	47,1	209,4	53,4	44,9	51,9	34,9	146,7	111,1	17,3	145,2	24,9	33,8	113

Après cette étape, une réduction analogue à celle réalisée sur le composé **116** devrait nous conduire à la structure **118**. Cette même structure, en série racémique a été obtenue par BOHLMANN et coll.(59), qui décrivent succinctement les étapes de réduction et de cyclisation.

CONCLUSION

Dans ce travail, nous avons décrit la préparation de différents synthons en vue d'aboutir à la synthèse totale de lactones sesquiterpéniques.

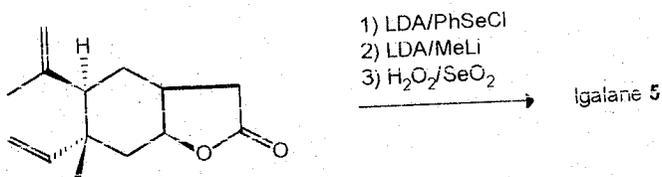
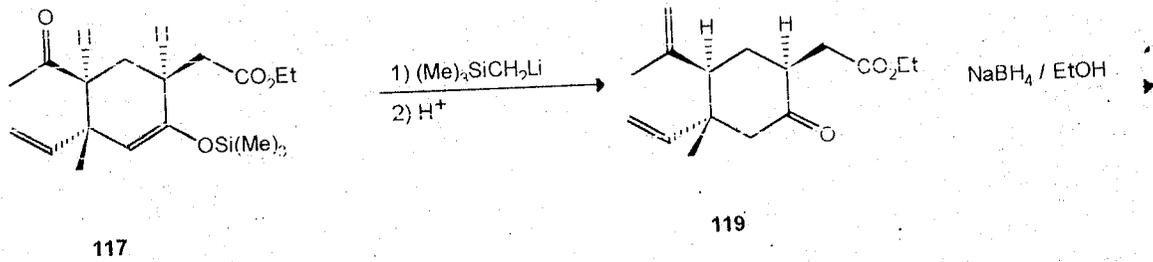
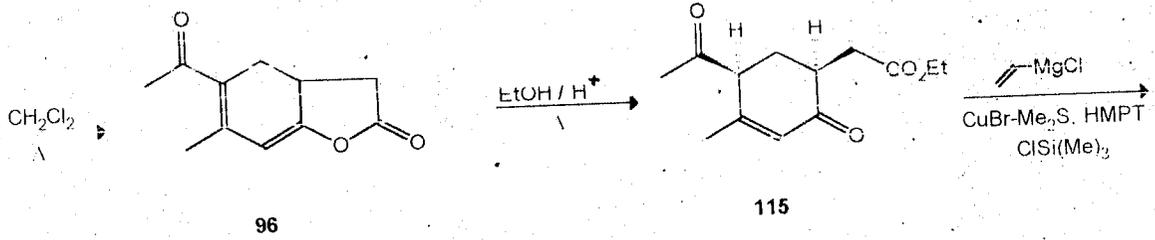
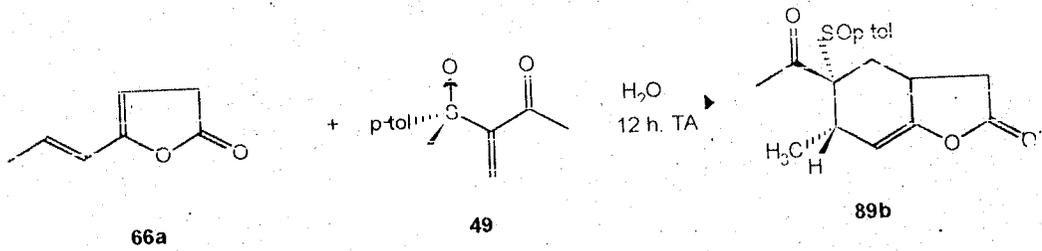
la réaction de Diels-Alder représente l'étape clé de cette synthèse. Elle fait intervenir un diène lactonique et un diénophile doublement activé par un groupement sulfoxyde et un groupement ester ou acyle. Ce type de sulfoxyde présente à la fois régiosélectivité et grande réactivité. D'autre part la fonction sulfoxyde peut être éliminée facilement par thermolyse modérée.

Dans la première partie de ce travail nous avons décrit différentes méthodes de préparation des diènes lactoniques tels que le prop-2-ène-5-yl(3H)dihydrofuran-2-one et quelques analogues substituées, par un procédé original.

Dans la deuxième partie, nous avons mis au point la synthèse d'une variété de sulfoxydes éthyléniques, en particulier le sulfoxyde **49**, optiquement actif, qui nous a conduit à la structure **119**, apte à donner l'igalane **5**.

L'originalité de ce travail réside dans l'utilisation de l'eau comme solvant dans les réactions de Diels-Alder, ce qui montre le grand intérêt de ce procédé qui évite le chauffage prolongé des réactifs puisque la réaction s'effectue à température ambiante. Ces caractéristiques devraient permettre, dans l'avenir, d'utiliser pleinement toutes les possibilités de cette réaction.

Le choix du diène et du diénophile, pour réaliser la réaction de Diels-Alder, devrait se faire en fonction de la structure naturelle cible. Nous proposons à titre d'exemple une voie de synthèse possible pour aboutir à l'igalane **5**.



PARTIE EXPERIMENTALE

TECHNIQUES EXPERIMENTALES

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ont été enregistrés sur VARIAN EM 390 et BRUKER 300 avec des échantillons en solution dans le chloroforme deutéré. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm, le TMS servant de référence. La multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes: s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet, quintuplet ; m, multiplet, massif. Les données spectrales en RMN ^1H sont présentées dans l'ordre : déplacement chimique, nombre de protons, multiplicité, constantes de couplage en Hertz et attribution.

les spectres RMN ^{13}C sont réalisés sur VARIAN FT 80A avec les échantillons en solution dans le chloroforme deutéré, le TMS servant de référence.

Les spectres d'absorption dans l'infrarouge (IR) ont été enregistrés au moyen d'un spectrophotomètre NICOLET 5DX sur film liquide ou, dans certains cas, en solution dans le nujol. Seules les bandes d'absorption caractéristiques sont mentionnées.

Les spectres de masse (SM) ont été effectués par le service central d'analyse du CNRS de LYON-VERNAISON (FRANCE) ou par le service de spectrographie de RENNES (FRANCE) ou par le centre de microanalyse de GIF-SUR-YVETTE (FRANCE).

La chromatographie analytique sur couche mince (CCM) est faite sur plaques MERCK réf. 5735. Les chromatographies sur colonne utilisent la silice MERCK 230-400 mesh (40-63 μm). L'éluant utilisé, généralement cyclohexane/AcOEt, est injecté sous moyen pression (1 à 2 bars).

Les points de fusion ont été enregistrés au moyen d'un microscope à platine chauffante REICHERT.

Abréviations utilisées:

CCM, chromatographie sur couche mince ; DMSO, diméthyle sulfoxyde ; LDA, diisopropylamide de lithium ; THF, tétrahydrofuranne ; THP, tétrahydropyranne ; TMS, triméthylsilane ; PPTS, p-

toluènesulfonate de pyridinium ; PCC, chlorochromate de pyridinium ; m-CPBA, acide m-chloroperbenzoïque ; TA, température ambiante ; TsOH, acide p-toluène sulfonique ; Rdt, rendement ; Calc., calculé ; Tr., trouvé ; Ph, phényle ; arom., aromatique ; PR, pression réduite.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un micropolarimètre PERKIN-ELMER 241

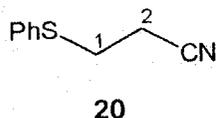
$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{C \times l}$$

α : rotation observée en millidegrés
C : concentration en g/100 ml
l : longueur de cellule en cm

PARTIE EXPERIMENTALE

2-Phénylthio acrylonitrile 20

60,6 g (1,16 mol) d'acrylonitrile technique sont ajoutés lentement à une solution de 41,7 g (0,38 mol) de benzénethiol et de 1,5 ml de triton B, obtenu par évaporation du triton B dans le MeOH à 40% et addition d'eau (solution à 40% dans l'eau), la température est maintenue en dessous de 45°C. Après agitation pendant une nuit, le mélange est dilué avec 500 ml de CH₂Cl₂, la solution est lavée à l'eau (3 x 50 ml), séchée sur MgSO₄, évaporée puis distillée sous PR (Eb_{0,3} = 120-122°C). On obtient 151 g (80%) d'un produit liquide.

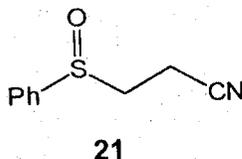


RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 2,60 (2H, t, J₁₂ = 7,5 Hz) H₁ ; 3,15 (2H, J₂₁ = 7,5 Hz) H₂ ; 7,50 (5H, m) H arom.

IR ν_{max} (film) : 2253 (C≡N) et 1586 (C=C arom) cm⁻¹.

2-Phénylsulfinyl acrylonitrile 21

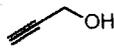
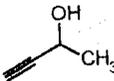
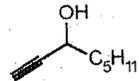
28 g (172 mmol) du composé **20** dans 150 ml de MeOH sont ajoutés rapidement à une solution de 36,8 g (172 mmol) de NaIO₄ dans 150 ml d'eau. La solution est agitée pendant une nuit à température ambiante, puis diluée avec 500 ml de CH₂Cl₂ et 200 ml d'eau, puis filtrée sur laine de verre. Après séparation des phases, extraction par 3 x 300 ml de CH₂Cl₂ de la phase aqueuse, lavage à l'eau de la phase organique, séchage et évaporation du solvant, nous obtenons ainsi 30 g (97%) de produit cristallisé (F = 49-51°C).

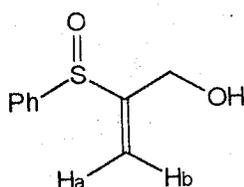


RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 2,30 à 3,50 (4H, massif) 2 CH₂ ; 7,70 (5H, m) H arom.

Mode opératoire général des alcényl sulfoxydes 23, 24 et 25

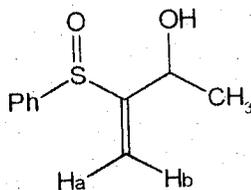
Une solution de 150 mmol d'alcyne-2-ol et 5,4 g (30 mmol) de 1-cyano-2-phénylsulfinyl éthane **21** est portée à reflux. Après refroidissement, la solution est évaporée sous PR, le résidu est ensuite chromatographié sur silice. Les temps de réaction, les températures de chauffage ainsi que les rendements sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Composé de départ	température en °C	temps en h	alcène obtenu	rdt (%)
	114	2	25	85
	107	3	23	88
	126	0,5	24	94

**25**

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 3,40 à 3,60 (1H, massif) OH ; 3,95 et 4,30 (2H, 2m) H₁ ; 5,93 (1H, s) H_b ; 6,10 (1H, s) H_a ; 7,50 à 7,80 (5H, m) H arom.

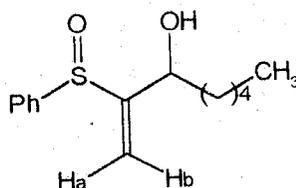
IR ν_{\max} (film) : 3350 (OH), 1682 (C=C), 1582 (C=C arom.) et 1038 (S=O) cm⁻¹.



23

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,13 (3H, d, $J = 6,5$ Hz) et 1,29 (3H, d, $J = 6,50$ Hz) CH_3 ; 4,20 (1H, q, $J = 6,5$ Hz) et 4,45 (1H, q, $J = 6,5$ Hz) H tertiaire; 3,60 (1H, massif) OH ; 5,95 (1H, 2s) H_b ; 6,12 (1H, s) H_a ; 7,70 (5H, massif) H arom.

IR ν_{max} (film) : 3360 (OH), 3069 (C=C) et 1032 (S=O) cm^{-1} .



24

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 0,81 (3H, m) CH_3 ; 1,05 à 1,68 (8H, m) 4 CH_2 ; 3,30 (1H, m) OH ; 4,16 (1H, m) H tertiaire; 5,94 (1H, 2s) H_b ; 6,13 (1H, s) H_a ; 7,50 à 8,00 (5H, m) H arom.

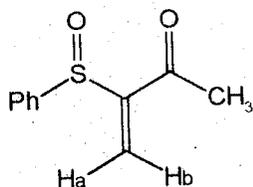
IR ν_{max} (film) : 3370 (OH), 3061 (C=C) et 1034 (S=O) cm^{-1} .

Mode opératoire général d'oxydation des alcools secondaires en cétones

50 mmol d'alcool dans 100 ml d'acétone sont refroidies à 0°C par un bain de glace et de sel, puis une solution de 20 ml (39 mmol) du réactif de Jones est ajoutée au mélange en maintenant la température inférieure à 0°C pendant 15 min. On ajoute quelques ml d'isopropanol puis on filtre; le filtrat est concentré puis dilué avec 80 ml d'éther. La phase aqueuse est extraite (3 x 50 ml) avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO_4 et évaporation, on obtient un résidu qui est chromatographié sur silice.

α -Phénylsulfinyl méthyl vinyl cétone 26

A partir de 5,4 g (27,5 ml) d'alcool **23** et après chromatographie sur 100 g de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt 8/2), on obtient 4,27 g (80%) de cétone **26**.

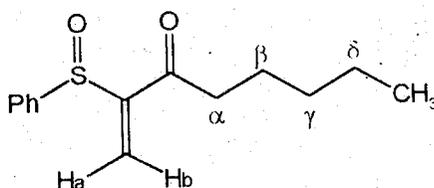
**26**

RMN (CDCl₃) : 2,30 (3H, s) CH₃ ; 6,77 (1H, d, J = 1,5 Hz) H_b ; 6,98 (1H, d, J = 1,5 Hz) H_a ; 7,50 à 8,00 (5H, m) H arom.

IR ν_{\max} (film) : 1675 (C=O), 1619 (C=C), 1580 (C=C arom.) et 1044 (S=O) cm⁻¹

2-Phénylsulfinyl oct-1-ène 3-one 27

A partir de 6,60 g (30 mmol) d'alcool **24** et après chromatographie sur 100g de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt 9/1), on obtient 5,25 g (80%) de cétone **27**.

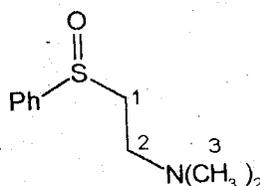
**27**

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 0,80 (3H, t, J = 7 Hz) CH₃ ; 1,00 à 1,75 (6H, m) 3 CH₂ en β , γ et δ de CO ; 2,50 à 2,70 (2H, m) CH₂ en α de CO ; 6,73 (1H, s) H_b ; 6,94 (1H, s) H_a ; 7,50 à 8,00 (5H, m) H arom.

IR ν_{\max} (film) : 1678 (C=O), 1612 (C=C), 1585 (C=C arom.) et 1049 (S=O) cm⁻¹.

2-Diméthylamino 1-phénylsulfinyl éthane 30

15,2 g (0,1 mol) de phénylvinylsulfoxyde sont dissous dans 75 ml d'éthanol à 95% puis agités à TA. La diméthylamine (24,8 g, 0,11 mol) en solution dans l'eau à 20% est alors ajoutée lentement. Après 1h d'agitation, la solution est concentrée sous vide et le résidu est dilué avec 100 ml de CH_2Cl_2 , puis lavé avec 4 x 30 ml d'une solution de NaCl demi-saturée et séché sur MgSO_4 . Après évaporation du solvant, on obtient 17,68 g (89%) d'un produit cristallisé ($F = 23-24^\circ\text{C}$).



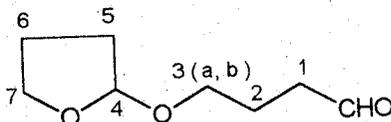
30

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 2,28 (6H, s) H_3 , 2,40 à 2,85 (2H, massif) et 2,90 à 3,10 (2H, m) H_1 et H_2 ; 7,50 à 7,85 (5H, m) H arom.

IR ν_{max} (film) : 1582 (C = C arom.) et 1044 (S=O) cm^{-1} .

Tétrahydrofuranyl 4-oxbutanal 31

Dans un ballon de 100 ml, muni d'un réfrigérant, sont placés 21 g (0,3 mol) de dihydrofuranne et 2,7 ml (0,15 mol) d'eau. Le mélange est porté à 80°C . A cette température, on ajoute une pointe de spatule d'acide p-toluènesulfonique, ce qui déclenche une réaction violente. Le mélange est agité pendant 15 min à 80°C puis refroidi à TA, dilué avec 50 ml d'éther, lavé avec une solution saturée de NaHCO_3 (3 x 20 ml), séché sur MgSO_4 et le solvant est évaporé. Le produit obtenu (17 g) est chromatographié sur 200 g de silice (éluant : éther/ éther de pétrole 1/1) pour donner 7 g (30%) d'aldéhyde et 4 g (17%) de dihydrofuranyl éther 31.



31

RMN(CDCl₃)(δ ppm) : 1,90 (6H, m) H₂, H₅ et H₆ ; 2,50 (2H, t, J₁₂=7,5 Hz) H₁ ; 3,41 (1H, dd, J_{3a3b}= 10 Hz, J_{3a2} = 6Hz) et 3,65 (1H, dd, J_{3b3a} = 10 Hz, J_{3b2} = 4 Hz) H₃ ; 3,90 (2H, massif) H₇ . 5,10 (1H, m) H₄ ; 9,90 (1H, t, J = 2 Hz) CHO.

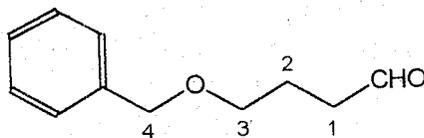
IR ν_{\max} (film) : 2724 (C-H) et 1728 (C=O) cm⁻¹

Mode opératoire d'oxydation des alcools primaires par le PCC

Dans un erlen muni d'un agitateur et d'une garde à CaCl₂, sont placées 100 mmol d'alcool monobloqué dans 400 ml de CH₂Cl₂ anhydre. On ajoute 66 g (300 mmol) de PCC. Le mélange est agité pendant 5h à TA. L'addition d'éther (1l) provoque la précipitation des sels de chrome qui sont alors filtrés. Le filtrat est concentré sous PR, le résidu obtenu est passé sur 100 g de silice (éluant éther). Après évaporation de l'éther, on obtient un produit brut qui est utilisé tel quel.

4-Benzoyloxy butanal 33

On procède suivant le mode opératoire ci-dessus. A partir de 5 g (27 mmol) de 4-benzoyloxy butane 1-ol, on obtient 4,4 g (90%) d'aldéhyde 33.



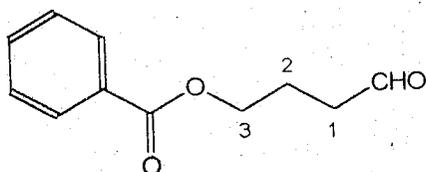
33

RMN (CDCl₃)(δ ppm) : 1,95 (2H, quintuplet, J₂₁ = J₂₃ = 6,5 Hz) H₂ ; 3,60 (2H, t, J₁₂ = 6,5 Hz) H₁ ; 4,40 (2H, t, J₃₂ = 6,5 Hz) H₃ ; 7,58 (3H, m) et 8,10 (2H m) H arom. ; 9,98 (1H, s) CHO.

IR ν_{\max} (film) : 2745 (C-H), 1717 (C=O) et 1601 (C=C) cm⁻¹.

5-Benzoate du 4-hydroxy butanal 34

A partir de 30 g (154 mmol) de 4-benzoyl butanol et selon le mode opératoire ci-dessus, on obtient 22 g (73%) d'aldéhyde 34.



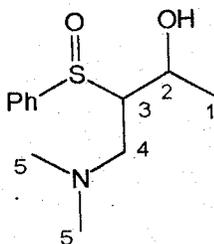
34

Mode opératoire général de la condensation de l'aminosulfoxyde 30 sur les aldéhydes.

Dans un tricol de 250 ml muni d'une agitation magnétique, d'un thermomètre à basse température, d'une entrée d'argon et d'un septum, sont placés à l'aide d'une seringue, 2 g (10 mmol) d'aminosulfoxyde 30 dans 60 ml de THF. Après refroidissement à -80°C , on ajoute 18,2 ml (20 mmol) d'une solution 1,1 M de MeLi dans l'éther. Après 2 h d'agitation à -80°C (formation d'un précipité blanc), on ajoute 22 mmol d'aldéhyde dans 50 ml de THF et on continue l'agitation pendant 3 h, la température monte graduellement à -50°C . A cette température, on hydrolyse avec 60 ml d'une solution saturée de NH_4Cl . La phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 50 ml) et la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl (3 x 30 ml), et puis séchée sur MgSO_4 . Le résidu obtenu après évaporation est filtré sur 10 g de silice.

N,N-Diméthyl 4-amino 3-phénylsulfinyl 2-butanol 23a

Le composé 23a est obtenu selon le mode opératoire ci-dessus.
A partir de 2 g (10 mmol) d'aminosulfoxyde 30, on obtient 2,2 g (83%) d'hydroxy-aminosulfoxyde 23a.



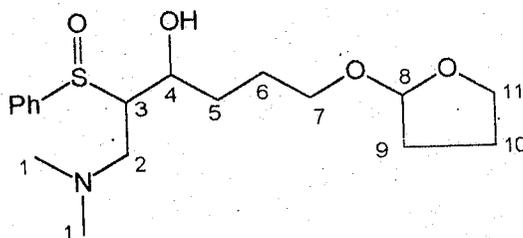
23a

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,21; 1,30; 1,38 et 1,58 (3H, 4d, $J_{12} = 6$ Hz) H_1 ; 2,07 ; 2,13 ; 2,17 et 2,22 (6H, 4s) H_5 . 4,25 (2H, m) H_2 , H_3 ; 4,85 (1H, massif) OH ; 7,68 (5H, m) H arom.

IR ν_{max} (film) : 3380 (OH), 1581 (C=C) et 1052 (S=O) cm^{-1} .

N,N-Diméthyl 1-amino 2-phénylsulfinyl 6-tétrahydrofurannyloxy hexane 3-ol 35a

Le composé **35a** est obtenu selon le mode opératoire ci-dessus.
A partir de 2 g d'aminosulfoxyde **30**, on obtient 1,05 g (30%) du composé **35a**.



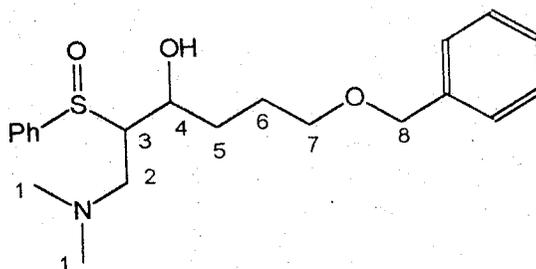
35a

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,55 à 1,90 (8H, massif) H_5 , H_6 , H_9 et H_{10} ; 2,14; 2,17 et 2,20 (6H, 3s) H_1 ; 2,50 à 2,6 (2H, m) H_2 ; 3,7 à 4,2 (6H, massif) H_3 , H_4 , H_7 et H_{11} ; 4,50 (1H, massif) OH ; 5,20 (1H, m) H_8 ; 7,70 (5H, m) H arom.

IR ν_{max} (film) : 3460 (OH), 1582 (C=C) et 1038 (S=O) cm^{-1} .

6-Benzoyloxy N,N-diméthyl 1-amino 2-phénylsulfinyl hexane 3-ol 36a.

Le composé **36a** est préparé suivant le mode opératoire général de la condensation de l'aminosulfoxyde **30** sur les aldéhydes. A partir de 2 g (10 mmol) d'aminosulfoxyde **30**, on obtient 1,22 g (30%) du composé **36a**.



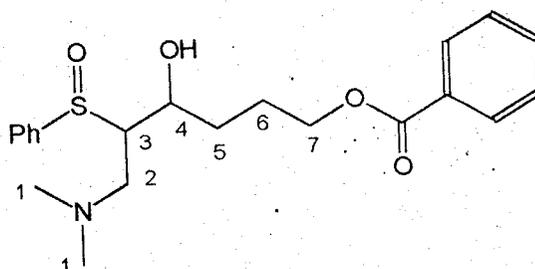
36a

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,50 à 1,70 (4H, m) H_5 , H_6 ; 2,33 (6H, s) H_1 ; 2,50 à 2,80 (2H, m) H_2 ; 3,20 à 3,50 (2H, m) H_7 ; 4,00 à 4,30 (2H, m) H_3 , H_4 ; 4,50 (2H, s) H_8 ; 7,40 (5H, s) H benzyl. ; 7,70 (5H, m) arom.en α du S.

IR ν_{max} (film) : 3353 (OH), 1590 et 1585 (C=C) et 1043 (S=O) cm^{-1} .

Benzoate de diméthyl 6-amino 5-phénylsulfinyl hexane 1,4-diol 37a.

Le composé **37a** est préparé selon le mode opératoire ci-dessus.
A partir de 2 g (10 mmol) d'aminosulfoxyde **30**, on obtient 786 mg (20%) du composé **37a**.



37a

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 0,85 à 1,10 (4H, m) H_5 , H_6 ; 2,00 (6H, s) H_1 ; 2,90 à 3,30 (2H, m) H_2 ; 3,67 (2H, m) H_3 ; 4,30 à 4,50 (3H, m) H_4 , H_7 ; 7,60 et 8,15 (10H, m) H arom.

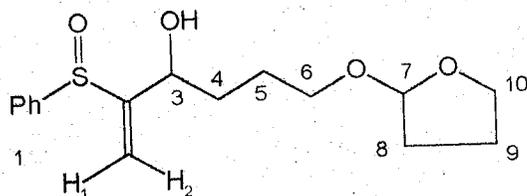
IR ν_{max} (film) : 3386 (OH), 1721 (CO), 1599 et 1585 (C=C) et 1044 (S=O) cm^{-1} .

Mode opératoire général pour la préparation des sulfoxydes éthyléniques

Dans un tricol de 25 ml muni d'une agitation magnétique, d'un thermomètre et d'un septum, sous balayage d'argon, on introduit 4 mmol d'aminosulfoxyde dans 10 ml d'acétone sèche. L'ensemble est refroidi à 0°C et l'iodure de méthyle (0,75 ml, 12 mmol) est ajoutée à l'aide d'une seringue; on laisse agiter pendant 1 h à 0°C , puis 3 h à TA. L'acétone est éliminée sous PR et le résidu sous forme de sel est dissous dans 4 ml d'eau aux quels on ajoute goutte à goutte 10 ml d'une solution 4 N de NaOH. L'ensemble est agité pendant une nuit avant d'être extrait au CH_2Cl_2 (3 x 25 ml). La phase organique est lavée avec une solution d'HCl (2 x 20 ml) et avec de l'eau (2 x 20 ml), séchée sur MgSO_4 et concentrée.

2-Phénylsulfinyl 6-tétrahydrofurannyloxy hexène 1-ol 35

Le composé **35** est préparé suivant le mode opératoire général.
A partir de 1,05 g (3,3 mmol) de **35a**, on obtient 583 mg (57%) du composé **35**.



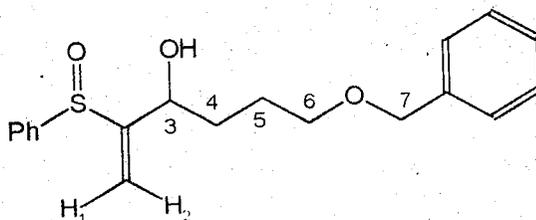
35

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,30 à 2,00 (8H, massif) H₄, H₅, H₈, H₉ ; 3,10 à 3,70 (2H, massif) H₆ ; 3,70 à 4,00 (2H, m) H₁₀ ; 4,25 (1H, massif) H₃ ; 5,10 (1H, large) H₇; 5,90 à 6,40 (2H, massif) H₁, H₂ ; 7,50 à 7,90 (5H, m) H arom.

IR ν_{\max} (film) : 3380 (OH), 1625 (C=C), 1582 (C=C arom.) et 1038 (S=O) cm⁻¹.

6-Benzoyloxy 2-phénylsulfinyl hexene 3-ol 36

36 est préparé selon le mode opératoire général. A partir de 1,22 g (3,2 mmol) de 36a, on obtient 908 mg (86%) du composé 36.



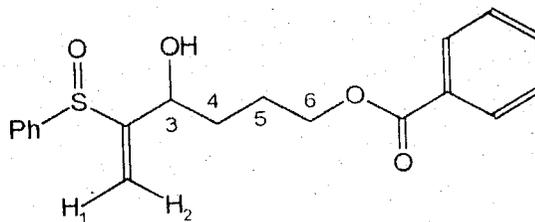
36

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,50 à 1,80 (4H, m) H₄, H₅ ; 3,40' (2H, m) H₆ ; 4,00 à 4,30 (1H, massif) H₃ ; 4,50 (2H, 2s) H₇ ; 5,90 et 5,96 (2H, 2s) H₂ ; 6,14 (1H, s) H₁ ; 7,40 à 7,80 (10H, m) H arom.

IR ν_{\max} (film) : 3331 (OH), 1654 (C=C), 1581 (C=C arom.) et 1030 (S=O) cm⁻¹.

Benzoate de 5-phénylsulfinyl hexane 1,4-diol 37

37 est préparé selon le mode opératoire des sulfoxydes éthyléniques. A partir de 720 mg (1,8 mmol) de 37a, on obtient 458 mg (74%) du composé 37.



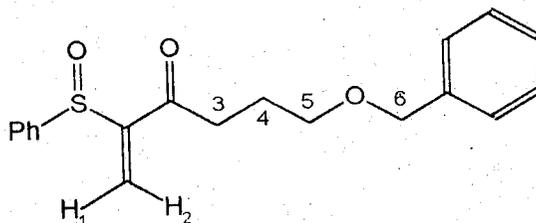
37

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,40 à 1,75 (4H, m) H_4 , H_5 ; 4,10 à 4,30 (1H, m) H_3 ; 4,40 à 4,60 (2H, m) H_6 ; 5,90 et 6,00 (1H, 2s) H_2 ; 6,20 (1H, s) H_1 ; 7,60 à 8,20 (10H, m) H arom.

IR ν_{max} (film) : 3350 (OH), 1721 (C=O), 1602 (C=C), 1585 (C=C arom.) et 1041 (S=O) cm^{-1} .

6-Benzyloxy-2-phénylsulfinyl hexene-3-one 39

L'oxydation de **36** se fait suivant le mode opératoire d'oxydation des alcools secondaires. A partir de 900 mg (2,7 mmol) d'alcool **36**, on obtient 750 mg (83%) de cétone **39**.



39

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,80 (2H, m) H_4 ; 2,40 (2H, m) H_3 ; 3,30 à 3,60 (2H, m) H_5 ; 4,40 (2H, s) H_6 ; 6,70 (1H, s) H_2 ; 6,90 (1H, s) H_1 ; 7,30 à 7,80 (10H, m) H arom.

IR ν_{max} (film) : 1675 (C=O), 1612 (C=C), 1582 (C=C arom.) et 1048 (S=O) cm^{-1} .

(S)-(-)-p-toluènesulfinate de (-)-menthyle 46

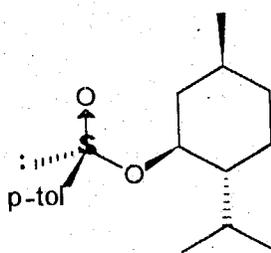
Dans un tricol de 1 l muni d'une bonne agitation magnétique, d'un thermomètre et d'une entrée de gaz, on introduit 140 ml de SOCl_2 . A 0°C ; on ajoute par petites quantités 126 g de p-toluènesulfinate de sodium (séché par distillation azeotropique dans le toluène)

en 45 mn, sous une légère surpression d'azote. Au 3/4 de l'addition, on ajoute 100 ml de benzène anhydre. La température est maintenue vers 5°C pendant l'addition. Après avoir ajouté 50 ml de benzène supplémentaire, le mélange est agité pendant 1 h à 5°C, puis évaporé sous pression réduite. L'excès de SOCl_2 est éliminé au rotavapor par distillations azéotropiques successives (500 ml de benzène à chaque fois). Après évaporation sous vide poussé (pompe à palettes), le résidu est dissous dans l'éther anhydre (600 ml) et transféré dans une ampoule à rétablissement de pression.

Dans un tricol de 2 l, muni d'une bonne agitateur, d'un thermomètre et d'une entrée de gaz, on introduit le (-)-menthol (109,4 g) et 100 ml de pyridine anhydre. A une température de 5°C, on ajoute en 1 h la solution étherée de chlorure de p-toluènesulfinyle précédemment préparée. Le mélange est alors agité pendant 30 mn à 5°C et 1 h 30 mn à température ambiante. Après addition d'eau (350 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther (2x250 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution chlorhydrique à 20% (2x150 ml), séchées sur MgSO_4 , filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu pâteux est dissous dans 20 ml d'acétone chaude, puis placé au congélateur (-20°C).

Les cristaux blancs obtenus sont isolés par filtration sur buchner et rincés avec de l'éther de pétrole froid (on isole 69 g). Le filtrat est évaporé sous PR et le résidu dissous dans 130 ml d'acétone chaude. Après barbotage d'HCl gazeux pendant 1 mn, la solution est placée de nouveau au congélateur. Les cristaux obtenus sont filtrés et lavés avec de l'éther de pétrole froid (masse: 61,2 g). L'opération est répétée plusieurs fois.

Les différentes récoltes sont recristallisées dans l'acétone. Masse finale : 141,9 g (Rdt : 68%).



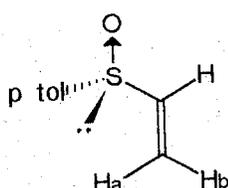
46

$[\alpha]_D = -201^\circ$ (c=2.00, acétone) ; (litt : $[\alpha]_D = -202^\circ$, c= 2.1 acétone).

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 0,72 (3H, d, J= 7 Hz) CH_3 ; 0,86 et 0,96 (6H, 2d, J= 7 Hz et J= 6,5 Hz) 2 CH_3 ; 1,02 à 1,70 (8H, m) H sur le cyclohexane; 2,41 (3H, s) $\text{CH}_3\text{-Ar}$; 4,12 (1H, dt, $J_1 = 6,5$ Hz et $J_2 = 11$ Hz) CH-O ; 7,31 et 7,62 (4H, 2d, J= 8Hz) H arom.

(+)-(R)-p-tolylvinylsulfoxyde 47

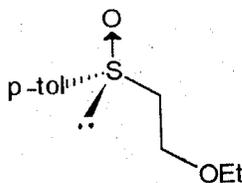
Dans un tricol de 2 l, muni d'une agitation magnétique, surmonté d'un réfrigérant efficace d'une entrée de gaz, d'une ampoule à rétablissement de pression et d'un septum, on introduit , 50 g de sulfinate de menthyle et 500 ml d'éther anhydre. Après refroidissement(5-10°C), on ajoute rapidement 100 ml d'une solution du chlorure de vinyle (Aldrich). On observe un léger reflux de l'éther. Après 10 mn de réaction, on ajoute 600 ml d'une solution demi-saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est ensuite extraite à l'éther (4x200 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées sous PR.



47

2-Ethoxyéthyl-p-tolylsulfoxyde 50

Dans un ballon de 500 ml, muni d'une agitation magnétique, on place 1,5 g de Na dans 30 ml d'EtOH, une fois que le sodium a totalement réagi, on ajoute goutte à goutte pendant 30 mn, 5 g (30 mmol)de vinylsulfoxyde **47** en solution dans 20 ml d'EtOH. Après 2 h d'agitation à T.A, le mélange est concentré au rotavapor, le résidu obtenu est dilué dans 50 ml d'eau puis extrait à l'éther (3x30 ml), la phase organique est ensuite lavée avec une solution saturée de NaCl (3x50 ml), séchée sur MgSO₄ et évaporée sous P.R. Le produit brut obtenu est filtré sur 20 g de silice (éther/cyclohexane, 2:8) pour obtenir 5,9 g (Rdt: 92%) d'éthoxysulfoxyde **50**.



50

$[\alpha]_D = + 175^\circ$ (c=1,7 EtOH).

RMN ^1H (CDCl_3) (δ ppm): 1,20 (3H, t, $J=7,5$ Hz) CH_3 ester; 2,42 (3H, s) $\text{CH}_3\text{-Ar}$; 3,00 (2H, t, $J=6$ Hz) $\text{CH}_2\text{-S}$; 3,65 et 3,90 (2H, 2m) $\text{CH}_2\text{-O}$; 3,55 (2H, q) CH_2 ester; 7,55 (4H, 2d) H arom.

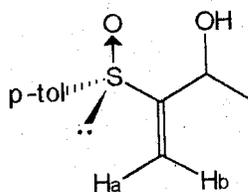
SM ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$): Calc. 212,08709 Tr. 212,0885

m/e(%) : 212 (1,65); 197 (2,20); 151 (14,49); 140 (34); 92 (39); 45 (100).

Analyse ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$): Calc (%) : C 62,22 H 7,59 O 15,10 S 15,07
Tr. 62,38 7,75 15,75 14,53.

(S)-3-p-tolylsulfinylbut-3-ène-2-ol 48

Dans un tricol de 250 ml, muni d'une agitation magnétique, d'un thermomètre, d'une entrée d'argon et d'un septum sont placés 4 ml (28,5 mmol) de diisopropylamine dans 100 ml de THF fraîchement distillé, et 18 ml (29 mmol) de solution 1,6 M de n-BuLi dans l'hexane et on laisse agiter 30 mn à -50°C , on refroidit ensuite à -78°C et on ajoute goutte à goutte 14 mmol d'éther sulfoxyde **50**, suivies après 2 h d'agitation de 1,5 ml (28 mmol) d'acétaldéhyde dans 30 ml de THF et on laisse réagir 3 h à -78°C . La réaction est achevée par hydrolyse avec une solution saturée de NH_4Cl (50 ml) et on laisse revenir à TA. Après extraction à l'éther (3x40 ml) les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl (3x50 ml) puis séchées sur MgSO_4 et évaporées sous PR. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (1/20), éluant (éther / cyclohexane : 5/5). On obtient 3,09 g d'alcool allylique (Rdt : 49%), sous forme de mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport 60/40.



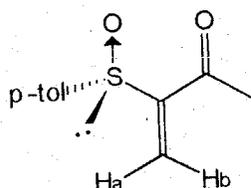
48

RMN ^1H (CDCl_3) (δ (ppm) : 1,08 et 1,28 (3H, 2d, $J=6$ Hz) CH_3 ; 2,42 (3H, s) $\text{CH}_3\text{-Ar}$; 4,00 à 4,60 (2H, m) CH-OH ; 4,82 et 6,05 (1H, 2s) H_b ; 6,12 et 6,18 (1H, 2s) H_a ; 7,35 et 7,75 (4H, 2d) H arom.

IR ν_{max} (film) : 2925 et 1594 (C=C); 3368(OH); 1042 (S \rightarrow O) cm^{-1} .

(+)-(R)-3-p-tolylsulfinylbut-3-èn-one 49.

A partir de 1,5 g (7,14 mmol) d'alcool allylique 48 et 2,7 ml (10,8 mmol) de réactif de Jones, on obtient 1,2 g de cétone 49 (Rdt : 83%).



49

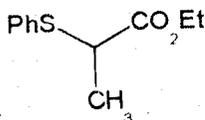
$[\alpha] = +300^\circ$ (c = 0,64 acétone); (litt. +298, c = 0,64 acétone).

RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 2,34 (3H, s) CH₃-CO; 2,40 (3H, s) CH₃-Ar; 6,80 (1H, d, J=1,5 Hz) H_a; 6,96 (1H, d, J=1,5 Hz) H_b; 7,35 et 7,65 (4H, 2d) Harom.

IR ν_{\max} (film) : 2927 et 1598 (C=C); 1676 (C=O); 1284 et 1050 (S→O) cm⁻¹.

2-Phénylthio propionate d'éthyle 51

Dans un tricol de 1 l, sous balayage d'azote, sont placés 6,90 g (0,3 mol) de Na et 250 ml d'éthanol. Après disparition totale du sodium, on ajoute 33 g (0,3 mol) de benzénethiol et 54,2 g (0,3 mol) de 2-bromo propionate d'éthyle. Le mélange est porté à reflux pendant 6 h. L'éthanol est évaporé sous vide, le résidu est dilué dans 250 ml d'éther puis lavé avec 3x50 ml d'une solution 2 N de NaOH et 2x50 ml d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et l'éther est éliminé pour obtenir 60 g d'une huile (95%).



51

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,15 (3H, t, J=7,5 Hz) CH₃ ester; 1,45 (3H, d, J=6 Hz) CH₃; 3,83 (1H, q, J=6 Hz) H tertiaire; 4,13 (2H, q, J=7,5 Hz) CH₂ ester; 7,25-7,70 (5H, m) H arom.

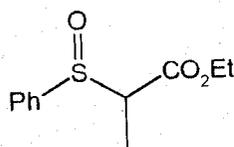
IR ν_{\max} (film) : 1732 (C=O) et 1585 (C=C arom.) cm^{-1} .

Mode opératoire de l'oxydation des sulfures en sulfoxydes au moyen de NaIO_4

Dans un ballon de 1 l, sont placés 200 mmol de sulfure dans 300 ml de MeOH, puis le mélange est refroidi à 0°C . Par une ampoule à addition, sont ajoutés 46 g de NaIO_4 dans 300 ml d'eau. Après 2 h d'agitation, le mélange est filtré et le filtrat est concentré sous PR puis extrait à l'éther (3x150 ml). La phase organique est lavée avec une solution de Na_2SO_3 (3x50 ml) et une solution saturée de NaCl (3x50 ml), séchée sur MgSO_4 et concentrée.

2-Phénylsulfinyl propionate d'éthyle 52

Le composé **52** est obtenu par oxydation du composé **51** par NaIO_4 selon le mode opératoire général. A partir de 42 g (200 mmol) de sulfure **51**, on obtient 35 g de sulfoxyde **52** (Rdt : 77%).



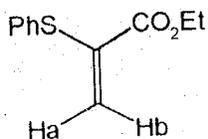
52

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 3,50 (3H, t, $J=7,5$ Hz) CH_3 ester ; 1,33 et 1,47 (3H, 2d, $J=7$ Hz) CH_3 ; 3,60 et 3,90 (1H, 2q, $J=7$ Hz) H tertiaire ; 4,17 (2H, q, $J=7,5$ Hz) CH_2 ester ; 7,65 (5H, m) H arom.

IR ν_{\max} (film) : 1733 (C=O), 1580 (C=C arom.) et 1005 (S=O) cm^{-1} .

2-Phénylthio acrylate d'éthyle 53

A partir du sulfoxyde **52** (0,15 mol) dans 750 ml de CH_2Cl_2 sec, sous balayage d'azote à TA, sont additionnés 16,7 ml d'anhydride acétique et 1,35 ml d'acide méthanesulfonique. La solution est agitée pendant une nuit avant d'être lavée avec 2 fois 30 ml d'eau et séchée sur MgSO_4 . Le solvant est éliminé et le résidu (31 g) chromatographié sur 300 g de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt 9/1). On obtient 26 g (83%) de 2-phénylthio acrylate d'éthyle.



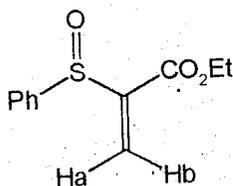
53

RMN (CDCl_3) (δ_{max} ppm) : 1,23 (3H, t, $J=7$ Hz) CH_3 ester ; 4,26 (2H, q, $J=7$ Hz) CH_2 ester ; 5,30 (1H, s) H_b ; 6,36 (1H, s) H_a ; 7,43 (5H, m) H arom.

IR ν_{max} (film) : 1717 (C=O) et 1587 (C=C arom.) cm^{-1} .

2-Phénylsulfinyl acrylate d'éthyle 54

L'ester acrylique **53** (25,6 g, 125 mmol) est refroidi à -78°C dans 250 ml de CH_2Cl_2 , puis sont ajoutés 25,6 g (125 mmol) d'acide *m*-chloroperbenzoïque à 85%, dans 250 ml de CH_2Cl_2 , goutte à goutte. La solution est agitée pendant 2 h à cette température, puis lavée après retour à TA avec 4x100 ml d'une solution saturée de NaHCO_3 et 3x50 ml d'une solution saturée de NaCl et séchée sur MgSO_4 . Après élimination du solvant sous vide, on obtient 26,2 g (95%) de produit brut que l'on chromatographie sur 300 g de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt 9/1), on obtient ainsi 21,1 g (77%) de composé **54**.



54

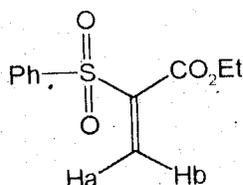
RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,13 (3H, t, $J=7,5$ Hz) CH_3 ester ; 4,16 (2H, q, $J=7,5$ Hz) CH_2 ester ; 6,83 (1H, s) et 6,90 (1H, s) H_a et H_b ; 7,5 (3H, massif) et 7,8 (2H, massif) H arom.

IR ν_{max} (film) : 1713 (C=O) , 1620 (C=C) , 1584 (C=C arom.) et 1051 (S=O) cm^{-1} .

2-Phénylsulfonyl acrylate d'éthyle 55

A 2,25 g (10 mmol) de sulfoxyde **54** dans 20 ml de CH_2Cl_2 sec, refroidis à 0°C , on ajoute en une seule fois 2 g d'acide *m*-chloroperbenzoïque à 85%, dans 20 ml de CH_2Cl_2 , puis on agite le mélange pendant une nuit. On lave avec une solution saturée de NaHCO_3

(4x30 ml) et une solution saturée de NaCl (3x30 ml). Après séchage sur MgSO₄, le solvant est évaporé donnant 2,20 g (91%) d'un produit liquide.



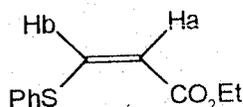
55

RMN (CDCl₃) (δ ppm) 1,20 (3H, t, J=7,5 Hz) CH₃ ester ; 4,26 (2H, q, J=7,5 Hz) CH₂ ester ; 7,10 (1H, s) et 7,23 (1H, s) H_a, H_b ; 7,70 (3H, massif) et 8,10 (2H, massif) H arom.

IR ν_{max} (film) : 1725 (C=O) , 1620 (C=C) , 1584 (C=C arom.) et 1157 () cm⁻¹.

3-Phénylthio acrylate d'éthyle 56

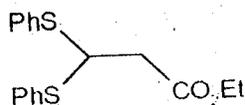
A 9,8 g (0,1 mol) de propionate d'éthyle dans 80 ml d'EtOH à -15°C, on ajoute goutte à goutte un mélange de 13,75 g (0,125 mol) de thiophénol et de 0,2 ml de pyrrolidine dans 80 ml d'EtOH. La température est maintenue à -15°C pendant l'addition puis la solution est ramenée à TA. Le solvant est éliminé sous PR, le résidu dilué avec 150 ml d'éther est lavé avec 3x50 ml d'une solution 3M de NaOH et 3x50 ml d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis concentrée. On obtient 15,7 g de produit brut (mélange de deux composés **56** et **57**, 4/3) que l'on utilise directement dans l'étape suivante.



56

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,20 (3H, t, J=7,5 Hz) CH₃ ester ; 4,20 (2H, q, J=7,5 Hz) CH₂ ester ; 5,95 (1H, d, J=9 Hz) H_a ; 7,30 à 7,70 (6H, m) H_b + H arom.

IR ν_{max} (film) : 1723 (C=O) , 1608 (C=C) et 1585 (C=C arom.) cm⁻¹.



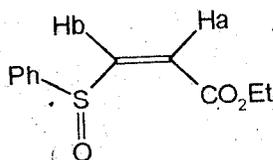
57

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,20 (3H, t, J=7,5 Hz) CH₃ ester ; 2,80 (2H, d, J=7 Hz) H₁ ; 4,20 (2H, q, J=7,5 Hz) CH₂ ester ; 4,87 (1H, t, J=7 Hz) H₂ ; 7,30 à 7,70 (10H, m) H arom.

IR ν_{max} (film) : 1730 (C=O) cm⁻¹.

2-Phénylsulfinyl acrylate d'éthyle Z et E 58 et 59

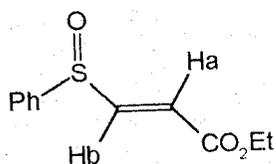
Le mélange précédent (15,6 g) dans 100 ml de CH₂Cl₂ anhydre est refroidi à 0°C puis on ajoute goutte à goutte 18 (0,1 mol) d'acide m-chloroperbenzoïque dans 100 ml de CH₂Cl₂ anhydre. Le mélange est agité pendant 1 h à 0°C. La réaction est arrêtée par addition de 60 ml d'une solution saturée de Na₂SO₃ et 3x50 ml d'une solution saturée de NaHCO₃ puis séchée sur MgSO₄ et concentrée. Le résidu (16 g) est chromatographié sur 200 g de silice (éluant : cyclohexane-AcOEt 9/1). On récupère 7,5 g (40%) du composé **58** et 4,5 g (28%) du composé **59**.



58

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,30 (3H, t, J=7 Hz) CH₃ ; 4,32 (2H, q, J=7 Hz) CH₂ ester ; 6,27 (1H, d, J_{ab}=9 Hz) H_a ; 6,85 (1H, d, J_{ba}=9 Hz) H_b ; 7,50 à 8,10 (5H, 2m) H arom.

IR ν_{max} (film) : 1717 (C=O) , 1619 (C=C) , 1583 (C=C arom.) et 1036 (S=O) cm⁻¹.



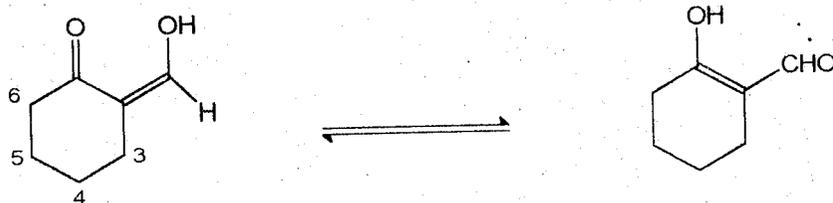
59

RMN (CDCl₃) : 1,27 (3H, t, J=7 Hz) CH₃ ; 4,23 (2H, q, J=7 Hz) CH₂ ester ; 6,80 (1H, d, J_{ab}=15 Hz) H_a ; 7,40 à 7,85 (6H, m) H_b et H arom.

IR ν_{\max} (film) : 1723 (C=O) , 1619 (C=C) , 1585 (C=Carom.) , et 1042 (S=O) cm^{-1} .

Cyclohexanone carboxylaldéhyde 60a

Dans un ballon de 500 ml muni d'un réfrigérant surmonté d'une garde à CaCl_2 , balayé par un courant d'azote, on place 15,7 g (0,68 mol) de sodium dans 250 ml de MeOH anhydre. Après disparition totale du sodium, le MeOH est évaporé. Le résidu blanc obtenu est mis en suspension dans 250 ml de toluène et on refroidit le tout à 0°C . On ajoute alors 30 g (0,34 mol) de cyclohexanone et 50,3 g (0,68 mol) de formiate d'éthyle. On laisse le mélange réagir pendant une nuit à TA. De l'eau glacée est ensuite ajoutée, la phase aqueuse est décantée et la phase organique est lavée avec une solution de KOH 5% à froid. Les phases aqueuses réunies sont lavées à l'éther (élimination des impuretés basiques) puis acidifiées par HCl 3 N et extraites à nouveau à l'éther. La phase étherée est ensuite lavée à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl (3x50 ml), et séchée sur MgSO_4 . Après filtration, l'évaporation du solvant laisse 33,1 g (263 mmol) de produit brut (Rdt: 77%).



60a

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,47 à 1,93 (4H, massif) CH_2 (4,5) ; 2,20 à 2,50 (2H, massif) CH_2 (3,6) ; 8,73 (1H, s) H éthylénique ; 16,5 à 17,3 (1H, massif) OH.

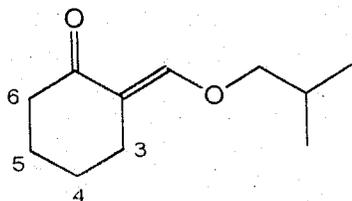
IR ν_{\max} (film) : 3250 (OH) , 1638 (C=O) et 1594 (C=C) cm^{-1} .

Isobutyl-2-oxyméthylène cyclohexanone 60b

Ce composé est préparé selon la méthode de SEIFERT et SCHINZ (40).

Dans un ballon de 250 ml surmonté d'un réfrigérant muni d'une garde à CaCl_2 , 48,8 g (390 mmol) de cyclohexanone carboxylaldéhyde 60a sont portés à reflux pendant 4 h dans 150 ml de toluène avec 58,7 g (780 mmol) d'isobutanol et 50 mg de TsOH. Le mélange est ensuite lavé successivement à la soude 2 N, à l'eau et puis avec une solution saturée de NaCl. Après décantation, la phase organique est séchée sur MgSO_4 ,

filtrée et le solvant est évaporé sous PR. Le résidu donne après distillation 30,85 g de cétone **60b** (0,17 mol; Rdt : 44%) $Eb_{0,5} = 108^{\circ}C$.

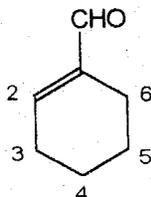
**60b**

RMN ($CDCl_3$) (δ ppm) : 0,96 (6H, d, $J=6$ Hz) CH_3 isobutyl ; 1,50 à 2,20 (5H, massif) CH_2 (4,5) et H tertiaire ; 2,20 à 2,70 (4H, massif) CH_2 (3,6) ; 3,83 (2H, d, $J=6$ Hz) CH_2-O ; 7,45 (1H, m) H éthylénique.

IR ν_{max} (film) : 1594 (C=C) et 1675 (C=O) cm^{-1} .

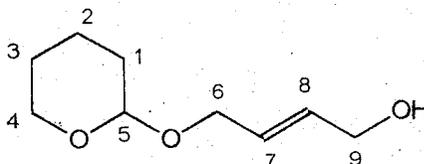
Cyclohexène carboxaldéhyde 61

Le montage comportant un tricol muni d'un réfrigérant surmonté d'une garde à $CaCl_2$, d'une ampoule à addition et d'un thermomètre est balayé par un courant d'azote. Une solution de 30,85 g de cétone **60b** dans 50 ml d'éther anhydre est ajoutée goutte à goutte, à 5,5 g (145 mmol) de $LiAlH_4$ dans 200 ml d'éther sec sous agitation. Pour compléter la réaction, le mélange est porté à reflux pendant 1/4 h. On détruit l'excès de l'hydrure à $-10^{\circ}C$ avec 22 ml d'eau froide que l'on ajoute goutte à goutte, puis avec 63 g de glace. Pour effectuer l'hydrolyse du groupement éther et déshydratation on ajoute, 85 ml d' H_2SO_4 concentré à $-10^{\circ}C$, goutte à goutte de façon à ce que la température du mélange ne dépasse pas $5^{\circ}C$. Ensuite, on agite fortement le mélange pendant 1/2 h. Après décantation, la phase étherée est lavée avec une solution de Na_2CO_3 saturée et à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ et filtrée. Le solvant est évaporé sous PR puis le résidu est distillé sous PR pour donner 8,89 g d'aldéhyde (81 mmol ; Rdt : 48%), $Eb_{13} = 65-69^{\circ}C$.

**62c**

4-Tétrahydropyrannyloxybut-2-ène 1-ol 61

Dans un bicol de 1 l sont placés 22,5 g (267 mmol) de dihydropyranne, 22,5 g (255 mmol) de but-2-ène diol et 500 ml de CH_2Cl_2 . Le mélange est refroidi à 0°C puis 2 g (8 mmol) de PPTS sont additionnés à cette température ; au bout de 4 h, la solution devient limpide. Après agitation pendant 24 h à TA, la solution est diluée avec 200 ml d'éther, puis lavée avec 2 x 50 ml d'une solution saturée de NaCl, séchée sur MgSO_4 et évaporée. Le résidu est distillé sous PR ($\text{Eb}_{0,1} = 89-90^\circ\text{C}$) pour donner 35 g (78%) d'alcool monobloqué.



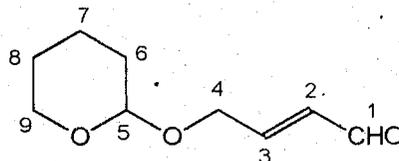
61

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,60 (6H, m) 3 CH_2 (1, 2, 3); 3,40 à 4,10 (3H, m) CH_2 (4), OH ; 4,60 (4H, m) CH_2 (6, 9) ; 4,70 (1H, s) H_5 ; 5,80 (2H, m) H_7, H_8 .

IR ν_{max} (film) : 3418 (OH) et 3025 ($\text{C}=\text{CH}$) cm^{-1} .

4-Tétrahydropyrannyloxycrotonaldéhyde 62b

Selon le mode opératoire général pour les oxydations avec le PCC, à partir de 26 g (150 mmol) d'alcool **61** et après chromatographie sur 300 g de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt 9 / 1), on isole 15 g (57%) d'aldéhyde **62b**.



62b

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,40 à 2,00 (6H, m) $\text{H}_6, \text{H}_7, \text{H}_8$; 3,40 à 4,00 (2H, 2m) H_9 ; 4,10 à 4,55 (2H, 2m) H_4 . 4,70 (1H, s) H_5 ; 6,25 à 6,65 (1H, m) H_2 ; 6,87 et 7,07 (1H, 2t, $J = 4,5 \text{ Hz}$) H_3 ; 9,70 (1H, d, $J = 7 \text{ Hz}$) H_1 .

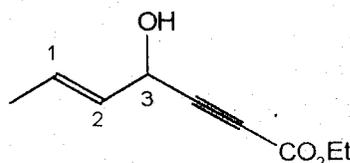
IR ν_{\max} (film) : 2727 et 1690 (C=O), 1643 (C=C) cm^{-1} .

Mode opératoire de la condensation du propiolate d'éthyle sur les aldéhydes

Le montage, comportant un tricol de 250 ml muni d'un thermomètre à basse température, d'une entrée d'azote, d'une garde à CaCl_2 et d'un septum, est séché par balayage d'azote. On place, à l'aide d'une seringue, 6,9 ml (50 mmol) de diisopropylamine dans 100 ml de THF fraîchement distillé. L'ensemble est refroidi à -50°C , puis sont ajoutés 31 ml (52 mmol) d'une solution 1,6 M de n-BuLi dans l'hexane. Après 10 mn, on refroidit à -78°C et on ajoute 4,9 g (50 mmol) de propiolate d'éthyle suivis, 30 mn après, par 50 mmol d'aldéhyde. Après 3 h d'agitation à -78°C , on hydrolyse avec 60 ml d'une solution saturée de NH_4Cl puis on laisse le mélange revenir à TA. Après décantation, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3 x 60 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de NaCl (3 x 50 ml), séchées sur MgSO_4 et évaporées.

4-Hydroxy hept-5-ène 2-yne oate d'éthyle 63a

Selon le mode opératoire général, à partir de 3,5 g (50 mmol) de crotonaldéhyde, on obtient 6,7 g (80%) d'acétylénique 63a.



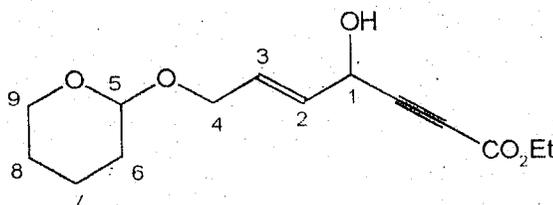
63a

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,30 (3H, t, $J = 7,5$ Hz) CH_3 ester ; 1,76 (3H, d, $J = 5$ Hz) CH_3 — ; 2,80 (1H, s large) OH ; 4,30 (2H, q, $J = 7,5$ Hz) CH_2 ester ; 5,01 (1H, d, $J = 6$ Hz) H_3 ; 5,60 à 6,20 (2H, m) H_1 et H_2 .

IR ν_{\max} (film) : 3420 (OH), 2250 (C—C) et 1718 (C=O) cm^{-1} .

4-Tétrahydropyranyloxy hept-5-ène 2-yne oate d'éthyle 63b

Selon le mode opératoire général, à partir de 8,5 g (50 mmol) de 4-tétrahydropyranyloxy crotonaldéhyde 62b, on obtient 12 g (90%) d'acétylénique 63b.



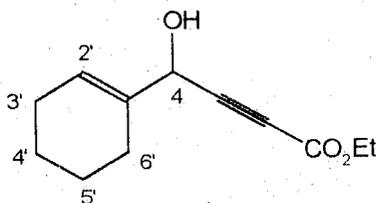
63b

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,30 (3H, t, $J = 7,5$ Hz) CH_3 ester ; 1,60 (6H, m) H_6 , H_7 , H_8 ; 3,00 (1H, m) H_1 ; 3,30 à 4,50 (6H, m) H_4 , H_9 et CH_2 ester ; 4,75 (1H, m) H_5 ; 5,10 (1H, m) H_2 ; 6,00 (1H, m) H_3 .

IR ν_{max} (film) : 3380 (OH) , 2238 (C \equiv C) , 1730 (C=O) et 1638 (C=C) cm^{-1} .

1-Cyclohexène-4-yl-4-hydroxybut-2-yne-oate d'éthyle 63c

D'après le mode opératoire général de la condensation, à partir de 8,83 g (80,3 mmol) de cyclohexène carboxyaldéhyde **60c**, on obtient 14,5 g (69,7 mmol) d'acétylénique (Rdt : 87%).



63c

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,30 (3H, t, $J = 7,5$ Hz) CH_3 ester ; 1,50 à 1,90 (4H, massif) CH_2 (4',5') ; 2,00 à 2,40 (4H, massif) CH_2 (3', 6') ; 3,50 (1H, s large) OH ; 4,30 (2H, q, $J = 7,5$ Hz) CH_2 ester ; 4,93 (1H, s large) ; H(4) ; 6,02 (1H, s large) H(2).

IR ν_{max} (film) : 3400 (OH) , 2232 (C \equiv C) et 1713 (C=O) cm^{-1} .

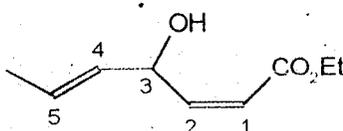
Mode opératoire général de l'hydrogénation de la triple liaison

Dans un erlen rodé de 500 ml, sont placés 750 mg de Pd/ BaSO_4 à 20 % dans 150 ml de MeOH puis agités pendant 10 min sous pression normale d'hydrogène. On introduit 2 ml de quinoléine suivis de 30 mmol d'acétylénique et on agite jusqu'à absorption de 635 ml.

d'hydrogène (28,5 mmol). Le catalyseur est filtré, lavé plusieurs fois à l'éther et le filtrat est lavé avec (3 x 60 ml) d'une solution de HCl 1N puis avec de l'eau (3 x 60 ml). La phase organique est séchée sur MgSO_4 puis évaporée.

4-Hydroxy hepta-2,5-diène oate d'éthyle 64a

Selon le mode opératoire général, à partir de 5 g d'acétylénique **63a**, on obtient 4,3 g (87%) de diène **64a**.



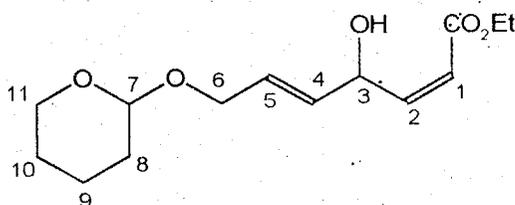
64a

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,26 (3H, t, $J = 7,5$ Hz) CH_3 ester ; 1,66 (3H, d, $J = 7$ Hz) CH_3 sur C=C ; 3,80 (1H, m) OH ; 4,20 (2H, q, $J = 7,5$ Hz) CH_2 ester ; 5,50 à 6,00 (4H, m) H_1 , H_3 , H_4 , H_5 ; 6,32 (1H, dd, $J_{21} = 7,5$ Hz, $J_{23} = 15$ Hz) H_2 .

IR ν_{max} (film) : 3340 (OH), 1718 (C=O) 1604 (C=C) cm^{-1} .

4-Tétrahydropyranyloxy hepta-2,5-diène oate d'éthyle 64b

Selon le mode opératoire général, à partir de 8 g (30 mmol) d'acétylénique **63b**, on obtient 5,7 g (71%) de diène **64b**.



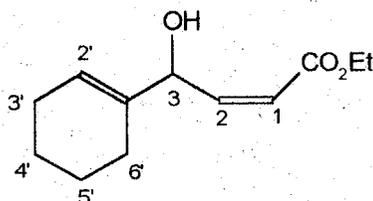
64b

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,30 (3H, t, $J = 7,5$ Hz) CH_3 ester ; 1,63 (6H, m) H_8 , H_9 , H_{10} ; 3,40 à 4,50 (7H, m) H_3 , H_6 , H_{11} , et CH_2 ester ; 4,70 (1H, s) H_7 ; 5,50 à 6,50 (4H, m) H_1 , H_2 , H_4 , H_5 .

IR ν_{max} (film) 3419 (OH) et 1719 (C=O) cm^{-1} .

1-Cyclohexène-4-yl but-2-ène (Z) oate d'éthyle 64c

D'après le mode opératoire général des hydrogénations, à partir de 14,5 g (69,7 mmol) d'acétylénique **63c**, on obtient 12,5 g de diène **64c** (Rdt : 86%).



64c

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,33 (3H, t, J = 7,5 Hz) CH₃ ester ; 1,52 à 1,86 (4H, massif) CH₂ (4', 5') ; 2,04 à 2,40 (4H, massif) CH₂ (3', 6') ; 3,5 (1H, s large) OH ; 4,35 (2H, q, J = 7,5 Hz) CH₂ ester ; 5,20 à 6,00 (4H, m) H(1), H(3), H(4), H(2') ; 6,38 (1H, m) H(2).

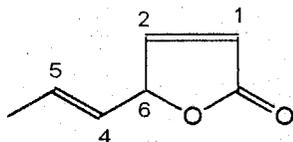
IR ν_{max} (film) : 3420 (OH) et 1718 (C=O) cm⁻¹.

Mode opératoire général des réactions de cyclisation

35 mmol d'hydroxy ester et 500 mg d'acide p-TsOH dans 120 ml de toluène sont portés à reflux pendant 2 h. Le mélange est dilué dans 100 ml d'éther puis lavé avec une solution de NaHCO₃ (3 x 30 ml) et une solution saturée de NaCl (3 x 30 ml). La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis l'éther est évaporé.

(Prop-1-ène)5-yl(5H)dihydrofuran-2-one 65a

Selon le mode opératoire général, à partir de 6 g (35 mmol) d'heptadiène **64a**, on obtient 2,85 g (65%) de lactone **65a**.



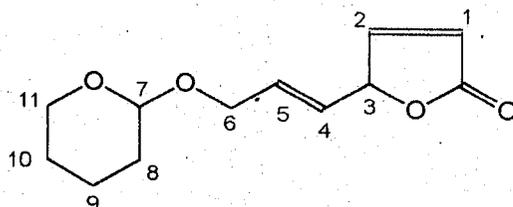
65a

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,75 (3H, d, J = 7 Hz) CH₃ ; 5,40 (1H, m) H₄ ; 5,50 (1H, s) H₄ ; 5,95 (1H, q, J = 7 Hz) H₅ ; 6,20 (1H, d, J₁₂ = 6 Hz) H₁ ; 7,60 (1H, d, J₂₁ = 6 Hz) H₂.

$\underline{\text{IR}} \nu_{\text{max}}$ (film) : 1758 (C=O) et 1604 (C=C) cm^{-1} .

(2-Tétrahydropyranyloxy prop-1-ène)-5-yl (5H) dihydrofuran-2-one 65b

Selon le mode opératoire général, à partir de 9,5 g (35 mmol) de diène **64b**, on obtient après chromatographie sur 100 g de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt 95 / 5) 5,5 g (70%) de lactone **65b**.



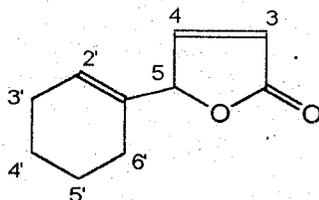
65b

$\underline{\text{RMN}}$ (CDCl_3) (δ ppm) : 1,60 (6H, m) $\text{H}_8, \text{H}_9, \text{H}_{10}$; 3,60 et 3,90 (2H, 2m) H_{11} ; 4,25 (2H, m) H_6 ; 4,70 (1H, s large) H_7 ; 5,60 (1H, m) H_3 ; 5,70 à 6,10 (2H, m) H_4, H_5 ; 6,30 (1H, d, $J_{12} = 6$ Hz) H_1 ; 7,50 (1H, d, $J_{21} = 6$ Hz) H_2 .

$\underline{\text{IR}} \nu_{\text{max}}$ (film) : 1757 (C=O), 1641 et 1600 (C=C) cm^{-1} .

Cyclohex-1-ène-5-yl(5H)furan-2-one 65c

Selon le mode opératoire général des cyclisations et à partir de 10,40 g (50 mmol) de **64c** on obtient 6,97 g (42,5 mmol) de lactone **65c** (rdt : 85%).



65c

$\underline{\text{RMN}}$ (CDCl_3) (δ ppm) : 1,63 (4H, m) CH_2 ($3', 6'$) ; 1,73 à 2,23 (4H, massif) CH_2 ($4', 5'$) ; 5,43 (1H, s) H tertiaire ; 5,97 (1H, m) $\text{H}(2')$; 6,22 (1H, dd, $J_{34} = 6$ Hz, $J_{35} = 1,5$ Hz) $\text{H}(3)$; 7,52 (1H, dd, $J_{43} = 6$ Hz, $J_{45} = 1,5$ Hz) $\text{H}(4)$.

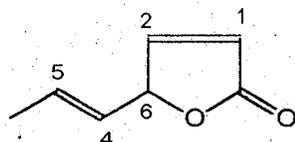
IR ν_{\max} (film) : 1757 (C=O) et 1600 (C=C) cm^{-1} .

Mode opératoire de l'isomérisation des (5H)dihydrofuran-2-ones en (3H)dihydrofuran-2-ones

Le montage comportant un tricol, un thermomètre à basse température, une entrée d'azote et un agitateur, est séché à la flamme puis 2,7 ml (20 mmol) de diisopropylamine sont ajoutés dans 50 ml de THF fraîchement distillé, suivis de 12,4 ml d'une solution 1,6 M de n-BuLi dans l'hexane à -50°C . Après 15 mn on ajoute la lactone (20 mmol) à -78°C . Après 2 h d'agitation à cette température, la réaction est achevée par protonation avec 2 ml d'acide acétique et 60 ml d'une solution saturée de NH_4Cl . Le mélange, après retour à TA, est décanté et la phase aqueuse extraite à l'éther (3 x 50 ml). La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl (3 x 40 ml) puis séchée sur MgSO_4 . Les solvants sont éliminés sous PR et le résidu est chromatographié sur 60 g de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt 95 / 5).

Prop-1-ène 5-yl (3H)dihydrofuran-2-one 66a

Selon le mode opératoire général, à partir de 2,5 g (20 mmol) de lactone 65a, on obtient 1,55 g (62%) de lactone 66a.



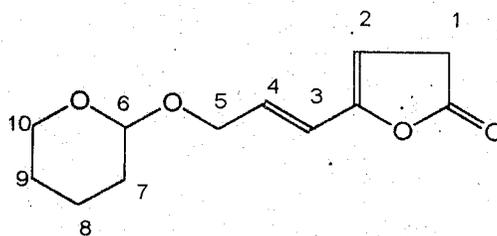
66a

RMN (CDCl_3) : (δ ppm) : 1,85 (3H, d, $J = 7$ Hz) CH_3 ; 3,31 (2H, m) H_1 ; 5,33 (1H, m) H_2 ; 5,80 à 6,50 (2H, m) H_3, H_4 .

IR ν_{\max} (film) : 1802 (C=O) et 1611 (C=C) cm^{-1} .

5-(3-Tétrahydropyranyloxy prop-1-ényl) dihydrofuran-2-one 66b

Selon le mode opératoire général, à partir de 4,5 g (20 mmol) de lactone 65b, on obtient 2,6 g (58%) de lactone 66b.

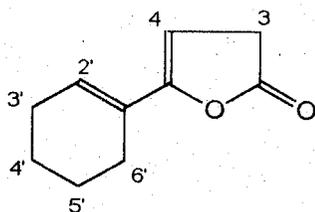
**66b**

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,66 (6H, m) $\text{H}_7, \text{H}_8, \text{H}_9$; 3,33 (2H, m) H_1 ; 3,66 et 3,90 (2H, 2m) H_{10} ; 4,28 et 4,40 (2H, 2m) H_5 ; 4,70 (1H, m) H_6 ; 5,50 (1H, m) H_2 ; 6,10 à 6,40 (2H, m) H_3, H_4 .

IR ν_{max} (film) : 1802 (C=O) et 1614 (C=C) cm^{-1} .

Cyclohex-1-ène-5-yl(3H)furan-2-one 66c

D'après le mode opératoire général de l'isomérisation des (5H) furannones en (3H)furannones, à partir de 5,45 g (33,2 mmol) de lactone **65c**, on obtient 5,75 g de lactone **65c** brute qui est chromatographiée sur 100g de SiO_2 (éluant : cyclohexane / AcOEt 9/1) donne 3,17 g (19,3 mmol) de cristaux blancs (Rdt : 58%) ; F = 76-78°C.

**66c**

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,46 à 1,87 (4H, massif) CH_2 (4', 5') ; 1,93 à 2,32 (4H, massif) CH_2 (3', 6') ; 3,30 (2H, s large) CH_2 (3) ; 5,27 (1H, t, J = 1,5 Hz) $\text{H}(4)$; 6,33 (1H, s large) $\text{H}(2)$.

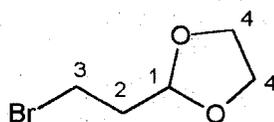
IR ν_{max} (KBr) : 1800(C=O) , 1657 (C=C) et 1613 (C=C) cm^{-1} .

SM ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$) Calc. : 164,0837 ; Tr. : 164,0843 ; $\text{M}^+ = 164(100)$.

2-(2-Bromoethyl) 1,3-oxolanne 70a

Dans un tricol de 500 ml, on place 248 g (4 mol) d'éthylène glycol puis par barbotage de HBr gazeux, on condense 100 g d'HBr (1,25 mol). Le mélange est refroidi à 0°C dans un bain de glace puis 56 ml (0,84 mol) d'acroléine sont additionnés goutte à goutte de façon à garder la température inférieure à 10°C.

Le mélange est ensuite agité 2 h à TA puis extrait au pentane (3 x 100 ml), les extraits sont lavés avec une solution saturée de NaHCO₃ (3 x 40 ml) puis séchés sur MgSO₄ et évaporés. Le résidu est distillé sous vide (Eb₁₈ = 65-66°C) pour donner 130 g de produit incolore (83%).



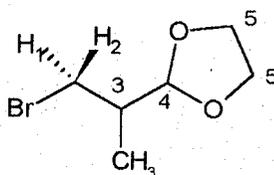
70a

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 2,23 (2H, dt, J₂₃ = 7,5 Hz, J₂₁ = 4,5 Hz) H₂ ; 3,50 (2H, t, J₃₂ = 7,5) H₃ ; 4,00 (4H, m) H₄ ; 5,08 (1H, t, J₁₂ = 4,5 Hz) H₁.

IR v_{max}(film) : 1139 (-C-O-) cm⁻¹.

2-(2-Bromo 1-méthyl éthyl)-1,3-dioxolanne 70b

70b est obtenu avec un rendement de 75% selon le mode opératoire précédent.



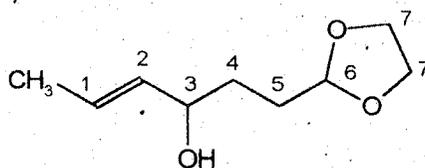
70b

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,13 (3H, d, J = 7,5 Hz) CH₃ ; 2,23 (1H, m) H₃ ; 3,37 (1H, dd, J₁₂ = 10 Hz, J₁₃ ou J₂₃ = 7,5 Hz) et 3,60 (1H, dd, J₂₁ = 10 Hz, J₂₃ ou J₁₃ = 5 Hz) H₁, H₂ ; 3,97 (4H, m) H₅ ; 4,90 (1H, d, J₄₃ = 5,5 Hz) H₄.

IR v_{max}(film) : 1139 (-C-O-) cm⁻¹.

Ethylène 7,7-dioxy hept-2-ène-3-ol 71a

Dans un tricol de 1 l muni d'une garde, d'une entrée d'azote et d'une ampoule à addition, on ajoute goutte à goutte 60 g de bromure **70a** (0,32 mol) dans 150 ml de THF fraîchement distillé à 7,4 g (0,32 mol) de Mg dans 10 ml de THF. Après la fin de l'addition, on agite pendant 30 mn puis on ajoute 23 g (0,30 mol) de crotonaldéhyde dans 100 ml de THF. Après 2 h d'agitation, on hydrolyse avec 200 ml d'une solution saturée de NH_4Cl et la phase aqueuse est extraite avec 4 fois 100 ml d'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 3 fois 100 ml d'une solution saturée de NaCl puis séchées sur MgSO_4 . Après évaporation des solvants, on obtient 50 g d'un liquide jaune (87%).

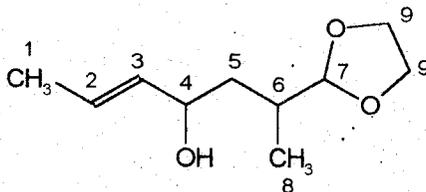
**71a**

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,70 (3H, d, $J = 6\text{Hz}$) CH_3 ; 1,50 à 2,10 (4H, m) H_4 , H_5 ; 2,45 (1H, massif) OH ; 3,95 (5H, m) H_7 , H_3 ; 4,98 (1H, t, $J_{65} = 4,5\text{ Hz}$) H_6 ; 5,40 à 6,00 (2H, m) H_1 , H_2 .

IR ν_{max} (film) : 3388 (OH) et 1635 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

Ethylène-7,7-dioxy 5-méthyl hept-2-ène 3-ol 71b

Le composé **71b** est obtenu avec 80% de rendement à partir de **70b** selon le mode opératoire précédent.

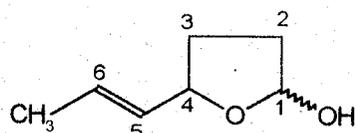
**71b**

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 0,93 (3H, d, $J_{86} = 7\text{ Hz}$) H_8 ; 1,70 (3H, d, $J_{12} = 6\text{ Hz}$) H_1 ; 1,50 à 2,00 (3H, m) H_5 , H_6 ; 3,80 à 4,10 (5H, m) H_9 , H_4 ; 4,80 (1H, m) H_7 ; 5,20 à 6,00 (2H, m) H_2 , H_3 .

IR ν_{\max} (film) : 3451 (OH) et 1675 (C=C) cm^{-1} .

Prop-1-ène 5-yl tétrahydrofuran-2-ol 72a

Dans un ballon de 50 ml, sont placés 12 g de silice, 15 ml de CH_2Cl_2 , 1,5 ml d'eau et 500 mg d'acide oxalique, le mélange est agité jusqu'à homogénéisation. 4 g (25 mmol) de dioxolanne **71a** sont dilués dans 20 ml de CH_2Cl_2 puis ajoutés d'un seul coup au mélange. L'ensemble est agité pendant 4 jours à TA. Après filtration sur buchner, la silice est lavée plusieurs fois au CH_2Cl_2 , le filtrat (2 g) est concentré puis chromatographié sur 50 g de silice (éluant : cyclohexane / AcOEt 8 / 2). On récupère 950 mg (30%) de lactol **72a**.



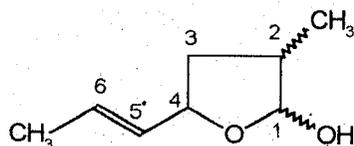
72a

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,70 (3H, d, $J = 7$ Hz) CH_3 — ; 1,80 à 2,30 (4H, m) H_2, H_3 ; 4,47 (1H, m) OH ; 4,67 (1H, q, $J = 7$ Hz) H_4 ; 5,30 à 6,00 (3H, m) $\text{H}_1, \text{H}_5, \text{H}_6$.

IR ν_{\max} (film) : 3404 (OH) et 1638 (C=C) cm^{-1} .

3-Méthyl prop-1-ène 5-yl tétrahydrofuran-2-ol 72a

Ce composé est préparé selon le mode opératoire précédent à partir du dioxolanne **71b** avec 35% de rendement.



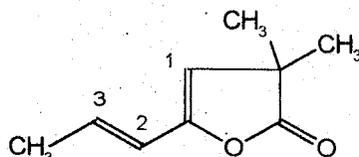
72b

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,10 (3H, d, $J = 6$ Hz) CH_3 — ; 1,80 (3H, d, $J = 6$ Hz) CH_3 — ; 1,70 à 2,50 (3H, m) H_2, H_3 ; 4,50 (1H, massif) OH ; 4,70 (1H, m) H_4 ; 5,50 à 5,80 (3H, massif) $\text{H}_1, \text{H}_5, \text{H}_6$.

IR ν_{\max} (film) : 3390 (OH) et 1638 (C=C) cm^{-1} .

Prop-1-ène-5-yl 3,3-diméthyl furannone 68

A partir de 5,10 g (25 mmol) de lactone **72a** et après traitement avec la LDA comme décrit dans le mode opératoire de l'isomérisation des lactones, on traite l'anion formé par addition de 7,1 g (50 mmol) de CH_3I . Après hydrolyse et lavages habituels, on obtient 6,1 g (80%) de lactone dialkylée **68**.



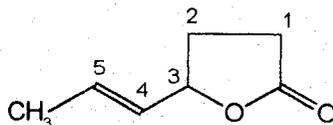
68

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,33 (6H, s) CH_3 en α du CO ; 1,85 (3H, s) CH_3 ; 5,33 (1H, s) H_1 ; 5,80 à 6,50 (2H, m) H_2 , H_3 .

IR ν_{\max} (film) : 1796 (CO) et 1607 (C=C) cm^{-1} .

Prop-1-ène 5-yl dihydro(5H)furanne-2-one 69a

L'oxydation du lactol **72a** se fait selon le mode opératoire général d'oxydation des alcools secondaires en cétones. A partir de 2,56 g (20 mmol) de lactol **72a**, on obtient 1,85 g (72%) de lactone **69a**.



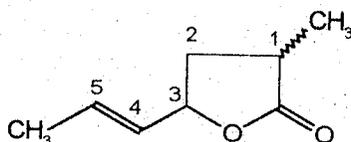
69a

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,70 (3H, d, $J = 6$ Hz) CH_3 ; 1,80 à 2,40 (2H, m) H_2 ; 2,60 (2H, m) H_1 ; 4,90 (1H, q, $J = 7$ Hz) H_3 . 5,40 à 6,10 (2H, m) H_4 , H_5 .

IR ν_{\max} (film) : 1769 (CO) et 1637 (C=C) cm^{-1} .

Prop-1-ène-5-yl-3-méthyl (5H)dihydrofuran-2-one 69b

L'oxydation du lactol **72b** se fait selon le mode opératoire général d'oxydation des alcools secondaires en cétones. A partir de 692 mg (5 mmol) de lactol **72b**, on obtient (82%) de lactone **69b**.



69b

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,25 (3H, d, J=6 Hz) CH₃—; 1,70 (3H, d, J= 6 Hz) CH—; 1,80 à 2,00 (2H, m) H₂; 2,00 à 2,50 (1H, m) H₂; 4,80 (1H, m) H₃; 5,50 à 6,10 (2H, m) H₄, H₅.

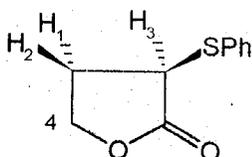
IR (film) : 1771 (CO) et 1638 (C=C) cm⁻¹.

Mode opératoire de la réaction du diphenyldisulfure avec les lactones

Dans un tricol de 25 ml muni d'un thermomètre à basse température, d'une garde à CaCl₂ et d'une entrée de gaz, sont placés 7 ml (50 mmol) de diisopropyl-amine dans 50 ml de THF fraîchement distillés puis on additionne, à -50°C et sous passage d'azote, 32,5 ml d'une solution 1,6 M de n-BuLi dans l'hexane. Après 15 min, le mélange est refroidi à -78°C et on ajoute la lactone (25 mmol) dans 25 ml de THF, suivie 30 min après par un mélange de 9 ml d'HMPT et de 10,8 g (50 mmol) de diphenyldisulfure dans 25 ml de THF. On laisse la température remonter progressivement à 0°C pendant 3 h, la réaction est achevée par addition de 50 ml d'une solution saturée de NH₄Cl. Après extraction à l'éther (3 x 50 ml), la phase étherée est lavée avec une solution saturée de NaCl (3 x 50 ml) puis séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous PR. Le résidu est chromatographié sur 50 g de silice (éluant : cyclohexane puis cyclohexane / AcOEt 9 / 1).

α-Phénylthiobutyrolactone 73

A partir de 4,30 g (50 mmol) de butyrolactone, on obtient 7 g (72 %) de lactone **73**.



73

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 2,33 (1H, m) et 2,66 (1H, m) H_1 , H_2 ; 3,90 (1H, dd, $J_{32} = 9$ Hz, $J_{31} = 7$ Hz) H_3 ; 4,23 (2H, t, $J_{41} = J_{42} = 7$ Hz) H_4 ; 7,40 à 7,65 (5H, m) H arom.

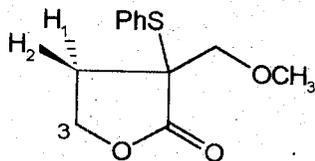
IR ν_{max} (film) : 1772 (C=O) et 1585 (C=C) cm^{-1} .

Mode opératoire d'alkylation des lactones sulfurées

Dans un tricol de 100 ml muni d'un thermomètre à basse température, d'un septum, d'une entrée de gaz et d'une garde à CaCl_2 sont placés 2,7 ml (20 mmol) de diisopropylamine dans 20 ml de THF fraîchement distillé. Le mélange est refroidi à -50°C puis on ajoute 12,4 ml d'une solution 1,6 M de $n\text{-BuLi}$ dans l'hexane. Après 15 min d'agitation, le mélange est refroidi à -78°C puis on ajoute 3,9 g (20 mmol) de lactone **73** dans 20 ml de THF. L'ensemble est agité à cette température pendant 1 h puis on additionne 4 équivalents d'un électrophile dans 20 ml de THF. Après agitation à -78°C pendant 1 h, on laisse la température remonter progressivement à -50°C . La réaction est achevée par addition de 20 ml d'une solution saturée de NH_4Cl . Après extraction à l'éther (3 x 50 ml), la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl (3 x 20 ml) puis séchée sur MgSO_4 et le solvant évaporé.

2-Méthoxyméthyl 2-phénylthiobutyrolactone 74a

Ce composé est obtenu par addition de chlorométhyl méthyl éther comme électrophile dans le mode opératoire ci-dessus (Rdt : 76%).



74a

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 2,15 (1H, dt, $J_{12} = 13$ Hz, J_{13} ou $J_{23} = 4,5$ Hz) et 2,78 (1H, dt, $J_{21} = 13$ Hz, J_{23} ou $J_{13} = 9$ Hz) H_1 , H_2 ; 3,35 (3H, s) CH_3 ; 3,63 (2H, s) CH_2OMe ; 4,30 (2H, dd, J_{31} ou $J_{32} = 9$ Hz, J_{32} ou $J_{31} = 4,5$ Hz) H_3 ; 7,20 à 7,75 (5H m) H arom.

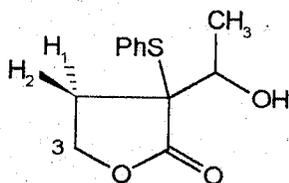
IR ν_{max} (film) : 1770 (CO) et 1638 (C=C) cm^{-1} .

SM ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$) : Calc. 238,06636 ; Tr. 238,0665.

M^+ = 238 (29). m/e (%) : 45(100), 109(12), 208(15), 238(29).

2-Hydroxyméthyl 2-phénylthiobutyrolactone 74b

Ce composé est obtenu par addition du formol gazeux comme électrophile dans le mode opératoire précédent (Rdt 72%).



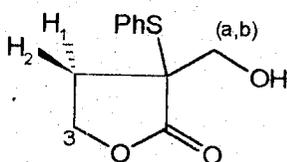
74b

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 2,15 (1H, dt, J_{12} ou $J_{21} = 12$ Hz, J_{13} ou $J_{23} = 4,5$ Hz) et 2,80 (1H, dt, J_{21} ou $J_{12} = 12$ Hz, J_{23} ou $J_{13} = 10$ Hz) H_1 , H_2 ; 2,90 à 3,30 (1H, m) OH ; 3,73 et 3,98 (2H, 2d, $J_{ab} = 12$ Hz) CH_2OH ; 4,33 (2H, dd, J_{13} ou $J_{23} = 10$ Hz, J_{23} ou $J_{13} = 4,5$ Hz) H_3 .

IR ν_{max} (film) : 3415 (OH), 1761 (C=O) et 1585 (C=C) cm^{-1} .

(2-Hydro) 2-éthyl 2-phénylthiobutyrolactone 74c

74c est obtenu par addition de l'acétaldéhyde comme électrophile dans le mode opératoire précédent (Rdt 96%).



74c

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,20 (d, $J = 6$ Hz) et 1,35 (d, $J = 6$ Hz) CH_3 ; 2,00 à 2,20 (1H, m) H_1 ou H_2 ; 2,30 à 3,00 (2H, m) H_2 ou H_1 et OH ; 4,15 (1H, q, $J = 6$ Hz) H tertiaire ; 4,25 (2H, m) H_3 .

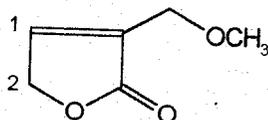
IR ν_{max} (film) : 3416 (OH), 1763 (CO) et 1582 (C=C) cm^{-1} .

Mode opératoire pour l'oxydation des sulfures et leur thermolyse

A une solution de 10 mmol de sulfure dans 50 ml de CH_2Cl_2 refroidie à 0°C , on ajoute goutte à goutte 2,5 g (1,2 mmol) d'acide m-chloroperbenzoïque à 65% dans 10 ml de CH_2Cl_2 . On agite pendant 1 nuit à TA, puis on lave avec un mélange de 50% d'une solution saturée de NaHCO_3 et 50% d'une solution saturée de Na_2SO_3 . La phase organique est séchée sur MgSO_4 puis évaporée. Le résidu est dilué dans 10 ml de CH_2Cl_2 puis porté à reflux pendant 2 h. Le CH_2Cl_2 est évaporé et le résidu est chromatographié sur 10 g de silice (éluant : cyclohexane/AcOEt 9/1).

3-Méthoxyméthyl dihydro(5H)furan-2-one 75a

75a est obtenu selon le mode opératoire général (Rdt 80%).



75a

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 3,43 (3H, s) CH_3 ; 4,26 (2H, m) CH_2OMe ; 4,93 (2H, m) H_2 ; 7,53 (1H, m) H_1 .

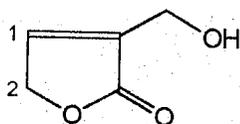
IR ν_{max} (film) : 1750 (C=O), 1656 (C=C) et 1065 (-C-O-Me) cm^{-1} .

SM ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$) : Calc. 128,04734 ; Tr. 128,0473.

M⁺ = 128 (5,17). m/e (%) : 27 (10), 29(14), 39(28), 41(35), 45(29), 55(10), 68(29), 96(100), 98(80), 99(11), 113(14).

3-Hydroxy méthyl dihydrofuran-2-one 75b

75b est obtenu selon le mode opératoire général (Rdt 75%).

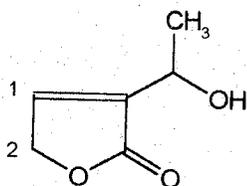
**75b**

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 3,50 (1H, m) OH ; 4,50 (2H, m) CH₂OH ; 4,90 (2H, d, J₂₁ = 1,5 Hz) H₂ ; 7,53 (1H, d, J₁₂ = 1,5 Hz) H₁.

IR ν_{max} (film) : 3385 (OH) , 1761 (CO) et 1657 (C=C) cm⁻¹.

(1-Hydroxy)-3-éthyl dihydro(5H)furan-2-one 75c

75c est obtenu selon le mode opératoire précédent (Rdt 90%).

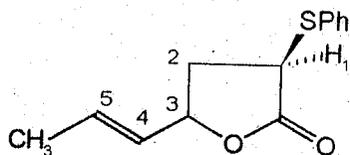
**75c**

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,45 (3H, d, J = 6 Hz) CH₃ ; 3,10 (1H, s) OH ; 4,75 (1H, 2q, J = 6 Hz) H tertiaire ; 4,90 (2H, s) H₂ ; 7,42 (1H, m) H₁.

IR ν_{max} (film) : 3392 (OH), 1757 (CO) et 1654 (C=C) cm⁻¹.

Prop-1-ène-5-yl-3-phénylthio(5H)dihydrofuran-2-one 76a

L'introduction du groupement thiophényl en α du carbonyle se fait selon le mode opératoire de la réaction du thiophényldisulfure sur les lactones. A partir de 12,6 g (100 mmol) de lactone 69a, on obtient 17 g (73%) de lactone 76a.



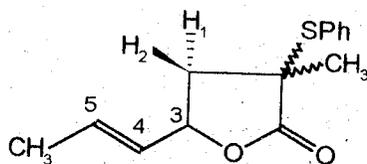
76a

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,70 (3H, d, $J = 6$ Hz) CH₃ — ; 2,00 (1H, m) et 3,70 (1H, m) H₂ ; 3,93 (1H, m) H₁ ; 4,80 (1H, m) H₃ ; 5,40 (1H, m) et 5,80 (1H, m) H₄, H₅ ; 7,40 et 7,85 (5H, m) H_{arom}.

IR ν_{\max} (film) : 1769 (CO), 1640 (C=C) et 1586 (C=C_{arom}) cm⁻¹.

3-Méthyl prop-1-ène-5-yl-3-phénylthio(5H)dihydrofuran-2-one 76b

L'introduction du groupement thiophényl se fait selon le mode opératoire de la réaction du diphényldisulfure sur les lactones. A partir de 2,8 g de lactone **69b**, on obtient 3,25 g (65%) de lactone **76b**.



76b

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,50 (3H, s) CH₃ en α du CO ; 1,75 (3H, d, $J = 7,5$ Hz) CH₃ — ; 2,08 (1H, dd, $J_{12} = 15$ Hz, J_{13} ou $J_{23} = 10$ Hz) et 2,50 (1H, dd, $J_{21} = 15$ Hz, J_{23} ou $J_{13} = 6$ Hz) H₁, H₂ ; 4,90 (1H, m) H₃ ; 5,50 (1H, dd, $J_{45} = 16$ Hz, $J_{43} = 7$ Hz) H₄ ; 5,80 (1H, dq, $J_{54} = 16$ Hz, $J_{53} = 6$ Hz) H₅ ; 7,50 et 7,65 (5H, 2m) H_{arom}.

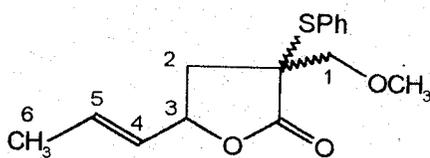
IR ν_{\max} (film) : 1761 (CO) et 1585 (C=C_{arom}) cm⁻¹.

Alkylation de la lactone 76a

Cette alkylation se fait selon le mode opératoire de l'alkylation des lactones sulfurées.

3-Méthoxyméthyl-3-phénylthio prop-1-ène-5-yl tétrahydrofuran-2-one 79a

A partir de 1,17 g (5 mmol) de lactone **76a** et en ajoutant le chlorométhyl-méthyl éther comme électrophile, on obtient 1,10 g de **79a** (Rdt 80%).



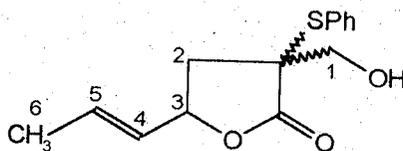
79a

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,70 (3H, d, $J_{65} = 6$ Hz) H_6 ; 2,03 (1H, dd, $J_{2a2b} = 14$ Hz, J_{2b3} ou $J_{2a3} = 6$ Hz) et 2,75 (1H, dd, $J_{2b2a} = 14$ Hz, J_{2a3} ou $J_{2b3} = 7,5$ Hz) H_{2a} , H_{2b} ; 3,33 (3H, s) CH_3 du méthoxy ; 3,60 et 3,61 (2H, 2s) H_1 ; 4,90 (1H, m) H_3 ; 5,25 à 6,10 (2H, m) H_4 , H_5 ; 7,50 et 7,70 (5H, 2m) H_{arom} .

IR ν_{max} (film) : 1773 (CO lactone) et 1584 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$) cm^{-1} .

3-Hydroxyméthyl-3-phénylthio prop-1-ène 5-yl tétrahydrofuran-2-one 79b

A partir de 1,17 g (5 mmol) de lactone **76a** et en ajoutant le formol gazeux comme électrophile, on obtient 1,21 g de lactone **79b** (Rdt 92%).



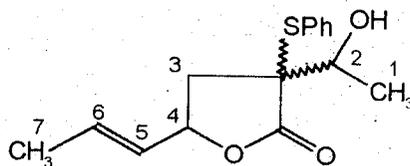
79b

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,70 (3H, d, $J = 6$ Hz) H_6 ; 2,20 (1H, d, $J_{2a2b} = 12$ Hz) et 2,70 à 3,20 (2H, d, $J_{2b2a} = 12$ Hz) H_{2a} , H_{2b} , OH ; 3,65 et 4,10 (2H, 2d, $J_{1a1b} = 13$ Hz) H_{1a} , H_{1b} ; 4,98 (1H, m) H_3 ; 5,30 à 6,10 (2H, m) H_4 , H_5 ; 7,30 à 7,80 (5H, m) H_{arom} .

IR ν (film) : 3428 (OH), 1769 (CO lactone) et 1575 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$) cm^{-1} .

2-Hydroxy-3-éthyl-3-phénylthio prop-1-ène 5-yl tétrahydrofuran-2-one 79c

A partir de 1,17 g (5 mmol) de la lactone **76a** et en ajoutant l'acétaldéhyde comme électrophile, on obtient 965 mg de lactone **79c** (Rdt 70%).



79c

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,28 et 1,45 (3H, 2d, J = 6 Hz) H₁ ; 1,70 (3H, d, J₇₆ = 6 Hz) H₇ ; 2,00 (1H, m) et 2,90 (1H, m) H₃ ; 4,15 (1H, m) H₂ ; 4,90 (1H, m) H₄ ; 5,10 à 6,00 (2H, m) H₅, H₆ ; 7,50 à 7,70 (5H, m) H_{arom}.

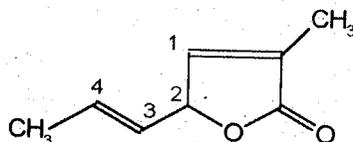
IR ν_{max} (film) : 3428 (OH) , 1763 (CO lactone) et 1575 (C=C_{arom}) cm⁻¹.

Oxydation et thermolyse des lactones sulfurées

L'oxydation et la thermolyse se font selon le mode opératoire décrit en page 94.

Prop-1-ène 5-yl 3-méthyl (5H)dihydrofuran-2-one 77

A partir de 620 mg (2,5 mmol) de lactone **76b**, on obtient 212 mg de lactone **77** (Rdt 61%).



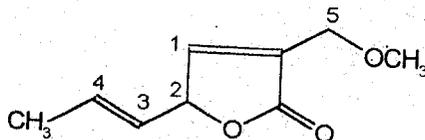
77

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,75 (3H, d, J = 7 Hz) CH₃—; 1,95 (3H, s) CH₃— 5,25 à 5,55 (2H, m) H₂, H₃ ; 5,60 à 6,20 (1H, m) H₄ ; 7,05 (1H, m) H₁.

IR ν_{max} (film) : 1763 (CO) cm⁻¹.

3-Méthoxyméthyl prop-1-ène-5-yl (5H)dihydrofuran-2-one 80a

A partir de 1,10 g (4 mmol) de lactone 79a, on obtient 490 mg de lactone 80a (Rdt 73%).



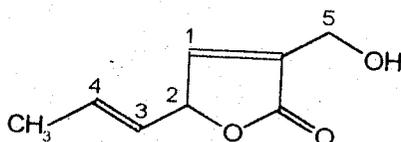
80a

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,77 (3H, d, J = 6 Hz) CH₃—; 3,47 (3H, s) CH₃-O ; 4,25 (2H, m) H₅ ; 5,40 (1H, m) H₂ ; 5,50 à 6,20 (2H, massif) H₃, H₄ ; 7,33 (1H, m) H₁.

IR ν_{max} (film) : 1751 (CO) cm⁻¹.

3-Hydroxyméthyl prop-1-ène-5-yl (5H)dihydrofuran-2-one 80b

A partir de 1,2 g (4,5 mmol) de lactone 79a, on obtient 472 mg de lactone 80b (Rdt 68%).



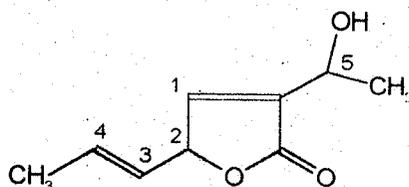
80b

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,75 (3H, d, J = 6 Hz) CH₃—; 3,57 (1H, massif) OH ; 4,50 (2H, m) H₅ ; 5,40 (1H, m) H₂ ; 5,50 à 6,10 (2H, m) H₃, H₄ ; 7,35 (1H, m) H₁.

IR ν_{max} (film) : 3410 (OH) et 1762 (CO) cm⁻¹.

3-(1-Hydroxy éthyl)-prop-1-ène 5-yl (5H)dihydrofuran-2-one 80c

A partir de 935 mg (3 mmol) de lactone 79c, on obtient 395 mg de lactone 80c (Rdt 78%).



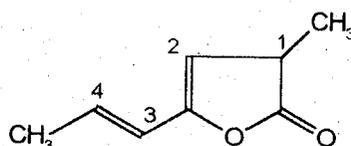
80c

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,35 et 1,47 (3H, d, $J = 6$ Hz) CH_3 ; 1,76 (3H, d, $J = 6$ Hz) CH_3 ; 3,00 (1H, massif) OH; 4,75 (1H, q, $J = 6$ Hz) H_5 ; 5,40 (1H, m) H_2 ; 5,50 à 6,20 (2H, m) H_3, H_4 ; 7,25 (1H, m) H_1 .

IR ν_{max} (film) : 3452 (OH) et 1769 (CO) cm^{-1} .

3-Méthyl prop-1-ène5-yl (5H) dihydrofuran-2-one 68

Cette lactone est obtenue par isomérisation de la lactone **77** selon le mode opératoire d'isomérisation des lactones. A partir de 1,4 g (10 mmol) de lactone **77**, on obtient 1,2 g (Rdt 85%) de lactone **68**.



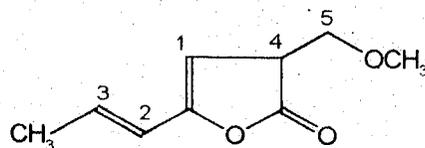
68

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,38 (3H, d, $J = 7$ Hz) CH_3 ; 1,85 (3H, d, $J = 7$ Hz) CH_3 ; 3,30 (1H, m) H_1 ; 5,33 (1H, d, $J = 2,5$ Hz) H_2 ; 5,50 à 6,50 (2H, m) H_3, H_4 .

IR ν_{max} (film) : 1801 (CO), 1617 (C=C) cm^{-1} .

3-Méthoxyméthyl prop-1-ène 5-yl (3H) dihydrofuran-2-one 81

Cette lactone est obtenue par isomérisation de la lactone **80c**, suivant le mode opératoire d'isomérisation des lactones (5H)dihydrofuran-2-ones. A partir de 850 mg (5 mmol) de lactone **80c**, on obtient 623 mg (73%) de lactone **81**.



81

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,80 (3H, d, J = 7 Hz) CH₃ ; 2,80 (1H, m) H₄ ; 3,35 (3H, s) CH₃-O ; 3,75 (2H, s) H₅ ; 5,30 (1H, massif) H₁ ; 5,50 à 6,20 (2H, massif) H₂ , H₃.

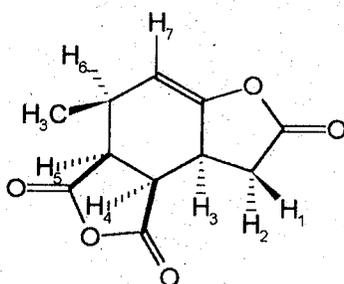
IR ν_{max} (film) : 1802 (CO) , 1614 (C=C) cm⁻¹.

Mode opératoire général de la réaction de Diels-Alder

Dans un ballon de 50 ml, sont placées 5 mmol de lactone diénique et 5 mmol de sulfoxyde dans 5 ml d'eau. Le mélange est agité pendant une nuit à TA. Le produit solide qui se forme est filtré, lavé plusieurs fois à l'éther puis séché au dessiccateur.

Anhydride de l'acide 6-méthyl 2-oxo-3a,4,5,6-tétrahydro(3H)benzofuran-2-one-4,-5-dicarboxylique 82

82 est obtenu à partir de la lactone 66a et de l'anhydride maléique (Rdt 79%),
F = 132°C.



82

RMN (CDCl₃ + DMSO): voir page 36.

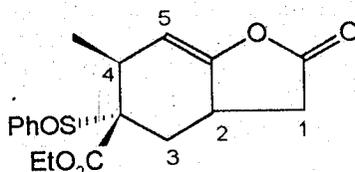
IR ν_{max} (nujol) : 1825 (CO anhydride) , 1775 (CO lact.) et 1690 (C=C) cm⁻¹.

Analyse (C₁₁H₁₀O₅) : Calc. (%) C 59,57 H 4,53 O 36,00 ;
Tr. (%) C 59,46 H 4,26 O 36,01.

5-Ethoxycarbonyl-6-méthyl-5-phénylsulfinyl-3a,4,5,6-tétrahydro(3H)benzofuran-2-one

84

84 est obtenu à partir de la lactone **66a** et du sulfoxyde **54** selon le mode opératoire général (Rdt 75%), F = 110-11°C.



84

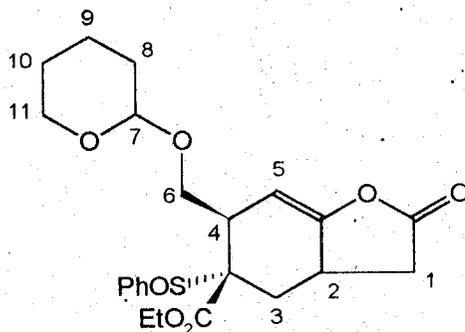
RMN (CDCl₃) : voir page 39.

IR ν_{\max} (nujol) : 1809 (CO lactone) et 1725 (CO ester) cm⁻¹.

Analyse (C₁₈H₂₀O₅S) : Calc. (%) C 62,04 · H 5,79 · O 22,96 · S 9,21 ;
Tr. (%) C 61,74 · H 5,97 · O 22,95 · S 9,55.

5-Ethoxycarbonyl-6-tétrahydropyranyloxyméthyl-5-phénylsulfinyl-3a,4,5,6-tétrahydro(3H)benzofuran-2-one 87

87 est obtenu à partir de la lactone **66b** et du sulfoxyde **54** selon le mode opératoire général (Rdt 70%), F = 114-115°C.



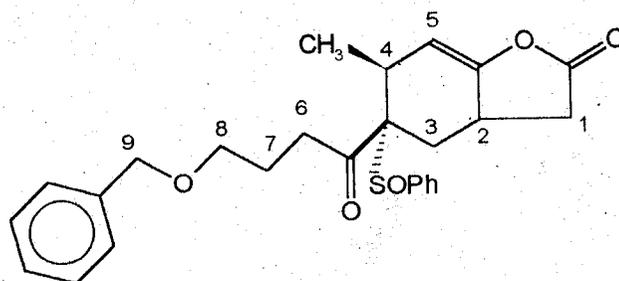
87

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,30 (3H, t, J = 7,5 Hz) CH₃ ester ; 1,63 (6H, m) H₈, H₉, H₁₀ ; 2,20 à 3,40 (6H, m) H₁, H₂, H₃, H₄ ; 3,60 à 3,80 (2H, 2m) H₆ ; 4,25 (2H, q, J = 7,5 Hz) CH₂ ester ; 4,67 (1H, m) H₇ ; 5,50 (1H, t, J = 7 Hz) H₅ ; 7,50 à 7,80 (5H, m) H_{arom}.

IR ν_{max} (nujol) : 1806 (CO lactone) et 1722 (CO ester) cm⁻¹.

5-(1-Oxo 4-benzyl butyl)-6-méthyl 3a,4,5,6 tétrahydro(3H)benzofuran-2-one 92.

92 est obtenu à partir de la lactone 66a et le sulfoxyde 39 selon le mode opératoire général (Rdt 25%).



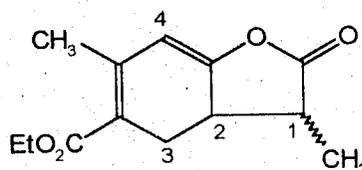
92

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,35 (3H, d, J = 6 Hz) CH₃ ; 1,60 à 1,80 (2H, m) H₇ ; 2,20 à 3,00 (6H, m) H₁, H₂, H₃, H₄, H₆ ; 3,50 (2H, m) H₈ ; 4,50 (2H, s) H₉ ; 5,55 (1H, m) H₅.

IR ν_{max} (film) : 1811 (CO lactone), 1714 (CO cétone), 1635 (C=C), 1599 et 1582 (C=C_{arom.}) cm⁻¹.

5-Ethoxycarbonyl-3,6-diméthyl-3a,4dihydro(3H)benzofuran-2-one 93

93 est obtenu à partir de la lactone 78 et du sulfoxyde 54 (Rdt 30%).



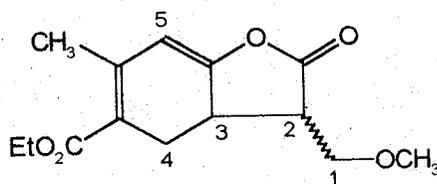
93

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,10 à 1,40 (6H, m) CH₃ ester et CH₃  ; 2,10 (3H, s) CH₃  ; 1,90 à 2,30 (2H, m) et 2,60 à 3,10 (2H, m) H₁, H₂, H₃ ; 4,20 (2H, m) CH₃ ester ; 6,00 (1H, s large) H₄.

IR ν_{max} (film) : 1807 (CO lactone) et 1722 (CO ester) cm⁻¹.

5-Ethoxycarbonyl-3-méthoxyméthyl-3a,4-dihydro(3H)benzofuran-2-one 94

94 est préparé à partir de la lactone **81** et du sulfoxyde **54** selon le mode opératoire général (Rdt 25%), F = 72-73°C.



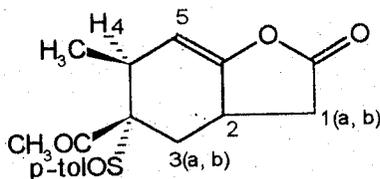
94

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,30 (3H, t, J = 7,5 Hz) CH₃ ester ; 2,10 (3H, s) CH₃  ; 2,20 à 23,20 (4H, massif) H₁, H₃, H₄ ; 3,30 à 3,50 (5H, m) H₁ et CH₃-O ; 4,20 (2H, m) CH₃ ester ; 5,80 (1H, s large) H₅.

IR ν_{max} (film) : 1817 (CO lactone) , 1708 (CO ester) et 1591 (C=C) cm⁻¹.

5-Acétyle-6-méthyl-5-p-tolylsulfinyl-3a,4,5,6-tétrahydro(3H) benzofuran-2-one 89b

89b est obtenu à partir de la lactone **66a** et et le sulfoxyde éthylénique **49** optiquement actif selon le mode opératoire général (Rdt 80%), F = 103-104°C.



89b.

[α]_D = + 346° (c=0,48 acétone).

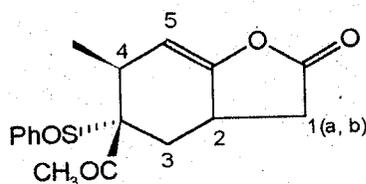
RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 0,94 (3H, d, J = 6,5 Hz) CH₃- ; 2,10 (1H, dd, J_{1a2} = 6,5 Hz, J_{1a1b} = 13Hz) H_{1a} ; 2,30 (3H, s) CH₃-CO ; 2,42 à 2,49 (1H, dd, J_{3a2} = 12 Hz, J_{3a3b} = 17 Hz) H_{3a} ; 2,45 (3H, s) CH₃-Ar ; 2,60 (1H, m) H₅ ; 2,93 (1H, dd, J_{3b2} = 8,5 Hz) H_{3b} ; 3,15 (1H, dd, J_{1b2} = 7,5 Hz) H_{1b} ; 3,70 (1H, m) H₂ ; 5,32 (1H, dd, J₁ = 2,5 Hz, J₂ = 4,3 Hz) H₆ ; 7,70 (4H, 2d, J = 9 Hz) H_{arom}.

IR v_{max} (KBr) : 1819 (C=O lactone); 1698 (C=O); 1032 (S=O) cm⁻¹.

Analyse (C ₁₈ H ₂₀ O ₄ S) ⁺	Cal. (%)	C	H	O	S
		65,03	6,06	19,25	9,64
	Tr.	65,06	6,08	19,34	9,58.

5-Acétyle-6-méthyl-5-phénylsulfinyl-3a,4,5,6-tétrahydro(3H)benzofuran-2-one 89a

89a est obtenu à partir de la lactone 66a et du sulfoxyde **44a** selon le mode opératoire général (Rdt 90%), F = 111-112°C.



89a

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 0,95 (3H, d, J = 6,5 Hz) CH₃- ; 2,00 (1H, dd, J = 15 Hz, J_{1a2} = J_{1b2} = 6 Hz) H_{1a} ou H_{1b} ; 2,15 (3H, s) CH₃CO ; 2,50 (1H, dd, J_{3a3b} = 18 Hz, J_{3a2} ou J_{3b2} = 11 Hz) H_{3a} ou H_{3b} ; 2,65 (1H, m) H₄ ; 2,87 (1H, dd, J_{3a3b} = 18 Hz, J_{3b2} ou J_{3a2} = 9 Hz) H_{3b} ou H_{3a} ; 3,15 (1H, dd, J_{1b1a} = 15 Hz, J_{1b} = J_{1a2} = 6 Hz) H_{1b} ou H_{1a} ; 3,70 (1H, m) H₂ ; 5,40 (1H, m) H₅ ; 7,70 (5H, m) H_{arom}.

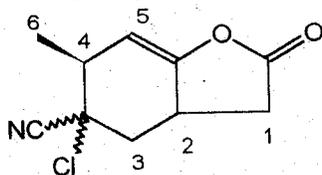
IR v_{max} (nujol): 1804 (CO lactone) et 1697 (CO cétone) cm⁻¹.

SM (C₁₇H₁₈O₃S) : Calc. 318,384 ; Tr. 318,742 .

M⁺=319 (2,2). m/e (%) : 109 (13), 111 (10), 126 (10), 127 (14), 192 (11), 193 (100), 235 (10).

5-Chloro-6-cyano-6-méthyl-3a,4,5,6-tétrahydro(3H)benzofuran-2-one 91

91 est obtenu à partir de la lactone **66a** et le 1-chloro acrylonitrile selon le mode opératoire général (Rdt 60%), F = 154-155°C.

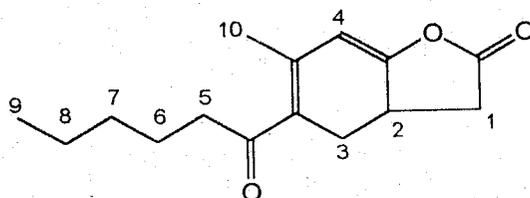
**91**

RMN (CDCl₃ +DMSO) (δ ppm) : 1,30 (3H, d, J = 6 Hz) CH₃ ; 2,00-3,20 (5H, m) H₁, H₃, H₄ ; 3,30 (1H, m) H₂ ; 5,30 (1H, m) H₅.

IR ν_{max} (nujol) : 1811 (CO lactone) et 1636 (C=C) cm⁻¹.

5-(1-Oxo hexyl)-6-méthyl-3a,4-dihydro(3H)benzofuran-2-one 97

97 est obtenu à partir de la lactone **66a** et du sulfoxyde **44b**, selon le mode opératoire général de la réaction de Diels-Alder. L'élimination du groupement sulfoxyde se fait après chromatographie du produit brut obtenu sur sur gel de silice (Rdt 53%), F = 60-61°C.

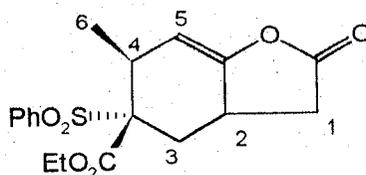
**97**

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,20 à 1,50 (5H, m) H₇, H₈, H₉ ; 1,50 à 1,70 (2H, m) H₆ ; 2,00 (3H, s) H₁₀ ; 2,30 à 3,20 (6H, m) H₁, H₂, H₅ ; 3,60 (1H, m) H₂ ; 5,70 (1H, d, J = 3 Hz) H₄.

IR ν_{max} (film) : 1819 (CO lactone) et 1677 (CO cétone conj.) cm⁻¹.

5-Ethoxycarbonyl-6-méthyl-5-phénylsulfonyl-3a,4,5,6-tétrahydro(3H)benzo-furan-2-one**86**

86 est obtenu à partir de la lactone **66a** et de la sulfone **55** selon le mode opératoire général (Rdt 70%), F = 122-123°C. (L'oxydation du sulfoxyde **87** selon le mode opératoire général de l'oxydation des sulfoxydes donne la sulfone **86**, rdt 92%).

**86**

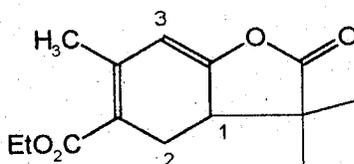
RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,03 (3H, d, J₆₄ = 6 Hz) H₆ ; 1,17 (3H, t, J = 7,5 Hz) CH₃ ester ; 2,10 (1H, dd, J_{1a1b} = 15 Hz, J_{1a2} ou J_{1b2} = 10,5 Hz) et 3,07 (1H, dd, J_{1b1a} = 15 Hz, J_{1b2} ou J_{1a2} = 9 Hz) H_{1a}, H_{1b} ; 2,30 (1H, dd, J_{3a3b} = 16,5 Hz, J_{3a2} ou J_{3b2} = 12 Hz) et 2,90 (1H, dd, J_{3b3a} = 16,5 Hz, J_{3b2} ou J_{3a2} = 9 Hz) H_{3a}, H_{3b} ; 3,20 (1H, m) H₄ ; 3,80 (1H, m) H₂ ; 4,20 (2H, m) CH₂ ester ; 5,30 (1H, m) H₅ ; 7,60 à 8,10 (5H, m) H_{arom}.

IR_{vmax} (film) : 1807 (CO lactone) et 1733 (CO éster.), 1580 (C=C_{arom}) et 1150 (SO₂) cm⁻¹.

<u>Analyse</u> (C ₁₈ H ₂₀ O ₆ S) : <u>Calc.</u> (%)	C 59,34	H 5,49	O 26,37
<u>Tr.</u>	59,16	5,60	26,24

5-Ethoxycarbonyl-3,3,6-triméthyl-3a,4-dihydro(3H) benzofuran-2-one 88

88 est obtenu à partir de la lactone **68** et de la sulfoxyde **55** selon le mode opératoire général de la réaction de Diels-Alder. L'élimination du groupement sulfoxyde se fait lors de la chromatographie sur colonne de silice (Rdt 65%), F 38-39°C.

**88**

RMN(CDCl₃) (δ ppm) : 1,30 (3H, t, J = 7,5 Hz) CH₃ ester; 1,20 (3H, s) et 1,40 (3H, s) 2 CH₃ en β de CO ; 2,63 (3H, s) CH₃ sur double liaison ; 2,50 à 3,00 (3H, m) H₁, H₂ ; 4,25 (2H, q, J = 7,5 Hz) CH₂ ester ; 5,63 (1H, d, J₃₁ = 2 Hz) H₃.

IR_v_{max}(film) : 1819 (CO lactone) , 1730 (CO ester) et 1573 (C=C) cm⁻¹.

SM (C₁₄H₁₆O₄), aromatisation : Calc. 248,268 ; Tr. 248,1048.

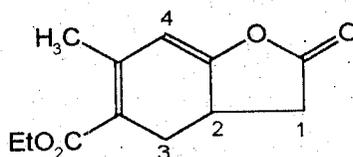
M⁺ = 248,1 (26).

MODE OPERATOIRE DE LA THERMOLYSE DES SULFOXYDES

6 mmol de sulfoxyde sont portées à reflux pendant 1 h dans 100 ml de CH₂Cl₂. Le solvant est évaporé et le résidu est filtré sur 10 g de gel de silice (éluant : 500 ml de cyclohexane suivis de 500 ml de cyclohexane/AcOEt 9/1).

5-Ethoxycarbonyl-6-méthyl-3a,4-dihydro(3H)benzofuran-2-one 85

85 est obtenu selon le mode opératoire général à partir du sulfoxyde **84** (Rdt 70%), F = 43-44°C.



85

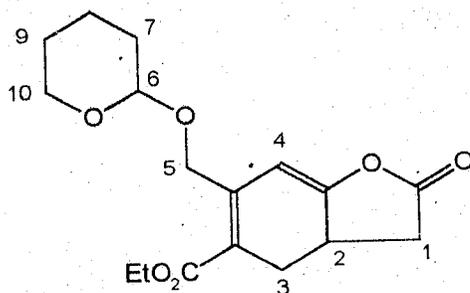
RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,30 (3H, t, J = 7,5 Hz) CH₃ ester ; 2,25 (3H, s) CH₃ ; 2,30 à 2,70 (2H, m) et 2,80 à 3,30 (3H, m) H₁, H₂, H₃ ; 4,27 (2H, q, J = 7,5 Hz) CH₂ ester ; 5,67 (1H, m) H₄.

IR_v_{max} (film) : 1829 (CO lactone), 1702 (CO ester) et 1574 (C=C) cm⁻¹.

5-Ethoxycarbonyl-6-tétrahydropyranoyloxyméthyl-3a,4-dihydro(3H)benzofuran-2-one

95

95 est obtenu selon le mode opératoire général à partir du sulfoxyde **87** (Rdt 60%), F = 60-61°C.



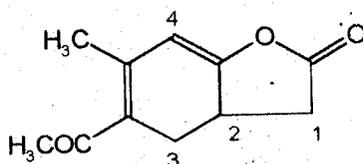
95

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,30 (3H, t, $J = 7,5$ Hz) CH_3 ester ; 1,60 (6H, m) H_7 ; H_8 ; H_9 ; 2,20 à 2,970 (2H, m) et 2,80 à 3,40 (3H, m) H_1 , H_2 , H_3 ; 3,60 (1H, m) et 3,90 (1H, m) H_5 ; 4,25 (2H, q, $J = 7,5$ Hz) CH_2 ester ; 4,67 (1H, m) H_6 ; 4,78 (2H, d, $J_{10\ 9} = 2$ Hz) H_{10} ; 6,20 (1H, m) H_4 .

IR ν_{max} (nujol) : 1830 (CO lactone) et 1710 (CO ester) cm^{-1} .

5-Acétyle-6-méthyl-3a,4-dihydro(3H)benzofuran-2one 96a

96a est obtenu à partir du sulfoxyde **89a** selon le mode opératoire général (Rdt 62%), $F = 37 - 38^\circ\text{C}$.



96

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 2,20 (3H, s) $\text{CH}_3\text{CO}-$; 2,30 (3H, s) CH_3 ; 2,10 à 2,70 (2H, m) et 2,80 à 3,20 (3H, m) H_1 , H_2 , H_3 ; 5,67 (1H, m) H_4 .

IR ν_{max} (film) : 1819 (CO lactone), 1682 (CO cétone) et 1602 (C=C) cm^{-1} .

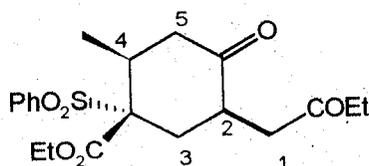
La réaction d'élimination effectuée sur le sulfoxyde **89b** optiquement actif, donne le composé **96**, optiquement actif, $[\alpha]_{\text{D}} = -76^\circ$ (2,00, acétone).

Mode opératoire de l'ouverture des lactones

5 mmol de lactone dans 15 ml d'alcool absolu et 3 gouttes d'HCl concentré sont portées à reflux pendant 1 h. L'éthanol est éliminé sous PR et le résidu est dilué dans 30 ml d'éther puis lavé avec une solution saturée de NaCl (3 x 15 ml). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis évaporée.

5-Ethoxycarbonyl-4-méthyl-2-oxo-5-phénylsulfonyl cyclohexane acétate d'éthyle 102

102 est obtenu à partir de la sulfone 86 selon le mode opératoire ci-dessus (Rdt 95%), F = 105-106°C.



102

RMN ($CDCl_3$) (δ ppm) : 0,95 (3H, d, J = 6 Hz) CH_3 ; 1,17 et 1,30 (6H, 2t, J = 7,5 Hz) 2 CH_3 esters ; 2,20 à 2,31 (5H, m) et 3,20 à 3,70 (2H, m) H_1, H_2, H_3, H_4, H_5 ; 3,80 à 4,40 (4H, m) CH_2 esters ; 7,60 à 8,20 (5H, m) H_{arom} .

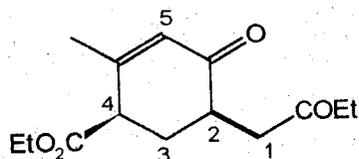
IR ν_{max} (film) : 1744 et 1732 (CO esters), 1713 (CO cétone) et 1137 (O=S=O) cm^{-1} .

RMN ^{13}C : voir page 40 (verso)

Analyse ($C_{20}H_{26}O_7S$) : Calc. (%) C 58,50 H 6,39 O 27,28
Tr. 57,74 6,11 27,19

5-Ethoxycarbonyl-4-méthyl-2-oxo cyclohex-3-ène acétate d'éthyle 109

109 est obtenu selon le mode opératoire général à partir de la lactone 85 (Rdt 83%).

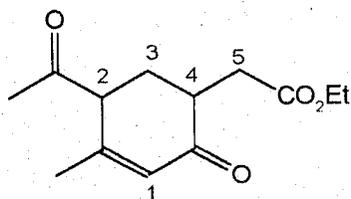


RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,33 (6H, 2t, J = 7,5 Hz) CH₃ esters ; 2,00 (3H, s) CH₃ 2,10 à 2,60 (2H, m) H₁ ; 2,75 à 3,30 (4H, m) H₂, H₃, H₄ ; 4,28 (4H, q, J = 7,5 Hz) CH₂ esters ; 6,03 (1H, s) H₅.

IR ν_{max} (film) : 1739 et 1727 (CO esters), 1678 (CO cétone conj) et 1636 (C=C) cm⁻¹.

5-Acétyl-4-méthyl-2-oxo cyclohex-3-ène acétate d'éthyle 99

99 est obtenu selon le mode opératoire général d'ouverture des lactones à partir de la lactone **96** (Rdt 75%), [α]_D = -26,5° (2,00, acétone).



99

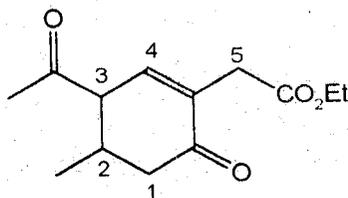
RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,28 (3H, 2t, J = 7,5 Hz) CH₃ ester ; 1,95 (3H, s) CH₃ ; 2,30 (2H, m) H₃ ; 2,40 (3H, s) CH₃-CO ; 2,80 à 3,08 (2H, m) H₅ ; 3,40 à 3,60 (1H, m) H₂ ; 3,60 à 3,80 (1H, m) H₄ ; 4,22 (2H, q, J = 7,5 Hz) CH₂ ester ; 6,05 (1H, s) H₁ éthylénique.

IR ν_{max} (film) : 1731 (C=O ester), 1709 (C=O non conj.), 1670 (C=O conj.) cm⁻¹.

(M-CH ₂ CO) ⁺ :	<u>Calc.</u>	196,10994	<u>Tr.</u>	196,1080
(M-OCH ₂ CH ₃) ⁺ :		193,08646		193,0851
(M-CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅) ⁺		151,07590		151,0758
m/e (%)		238 (1) ; 196 (12) ; 193 (36) ; 151 (84) ; 43 (74) ; 28 (100).		

4-acétyl-5-méthyl-1-oxo cyclohex-2-ène acétate d'éthyle 100

selon le mode opératoire précédent mais en partant cette fois ci de l'adduit **89b**, 0,25 g (0,7 mmol), 10 ml de MeOH en présence de quelques gouttes d'HCl cc, on obtient après traitement habituel 0,2 g de cétoester **100** (Rdt 73%).



100

RMN (CDCl₃) (ppm) : 1,10 (3H, d, J = 6 Hz) CH₃ ; 1,28 (3H, t) CH₃ ester ; 2,50 (3H, s) CH₃-O ; 2,55 à 3,00 (2H, m) H₂, H₃ ; 3,25 (2H, m) H₅ ; 3,28 à 3,55 (2H, m) H₁ ; 3,75 (3H, s) O-CH₃ ; 6,75 (1H, s) H₄.

IR ν_{\max} (film) : 1743 (CO ester) , 1716 (CO non conj) , 1683 (CO) , 1583 (C=C) cm⁻¹.

SM (C₁₂H₁₄O₄ arom)⁺ : Cal. 222,08920 Tr. 222,0887

m/e (%): 224 (1), 222 (6), 198 (23), 179 (1), 163 (61), 136(61), 43 (100),

28 (41).

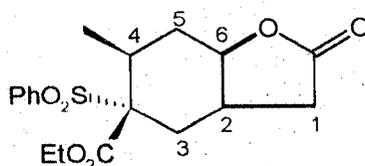
MODE OPERATOIRE DE REDUCTION DES CETOESTERS

A une solution agitée de cétoester (2,5 mmol) dans 15 ml de d'alcool absolu refroidi à -15°C dans un bain MeOH-glacé, on ajoute par petites quantités 103 mg (2,7 mmol) de NaBH₄. Le mélange est agité pendant une nuit à TA. Après évaporation du solvant, le résidu est dilué dans l'éther (30 ml) puis acidifié avec une solution d'HCl 2N jusqu'à pH = 3 et lavé avec une solution saturée de NaCl (3 x 10 ml).

La réduction du cétoester **102**, selon le mode opératoire ci-dessus, donne un mélange de deux produits d'après la CCM. Après séparation sur colonne de silice [éluant : cyclohexane / AcOEt, 1 l (19/1), 1 l (9/1), 1 l (8/2)], on isole deux produits **104** et **105**.

5-Ethoxycarbonyl-6-méthyl-5-phénylsulfonyl hexahydro (3H)benzofuran-2-one cis 105.

On obtient **105** avec un rendement de 66%, F = 158-159°C, Rf = 0,39 (cyclohexane / AcOEt 7/3).



105

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,53 (3H, d, $J = 6$ Hz) CH_3 — ; 1,80 à 3,05 (7H, m), H_1 , H_3 , H_5 , H_2 ou H_4 ; 3,40 (1H, m) H_4 ou H_2 ; 4,08 (2H, q, $J = 7,5$ Hz) CH_2 ester ; 4,80 (1H, m) H_6 ; 7,70 à 7,90 (5H, m) H_{arom} .

IR ν_{max} (nujol) : 1764 (CO lactone), 1737 (CO ester), 1583 (C=C) et 1141 (S=O) cm^{-1} .

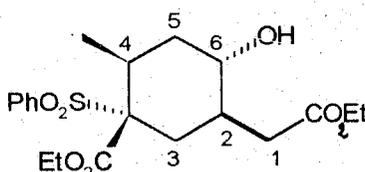
RMN ^{13}C : voir page 45 (verso).

Analyse ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}$) : Calc. % C 59,10 H 6,01 O 26,23 ;
Tr. % 59,16 5,60 26,24.

5-ethoxycarbonyl-2-hydroxy-4-méthyl-5-phénylsulfonyl cyclohexane acétate d'éthyle

104

On obtient **104** avec un rendement de 24%, $F = 74-75^\circ\text{C}$, $R_f = 0,30$ (cyclohexane / AcoEt 7/3).



104

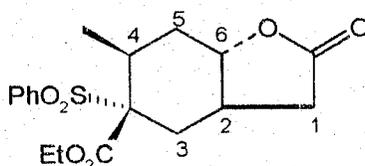
RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,05 (3H, d, $J = 6$ Hz) H_7 ; 1,28 (6H, t, $J = 7,5$ Hz) CH_3 esters ; 1,50 à 2,13 (6H, m) et 2,23 à 2,80 (2H, m) H_1 , H_2 , H_3 , H_4 , H_5 ; 3,40 (1H, m) H_6 ; 4,08 (4H, 2q, $J = 7,5$ Hz) CH_2 esters ; 7,65 à 7,85 (5H, m) H_{arom} .

IR ν_{max} (film) : 3451 (OH), 1737 (CO esters) et 1147 (O=S=O) cm^{-1} .

<u>Analyse</u> (C ₂₀ H ₂₈ O ₇ S) :	<u>Calc.</u> % C	58,11	H	6,78	O	27,11 ;
	<u>Tr.</u> %	58,20		6,86		26,90.

5-ethoxycarbonyl-5-méthyl-5-phénylsulfonyl hexahydro(3H)benzofuran-2-one trans
106

l'hydroxyester **104** (2,5 mmol) est dissous dans 10 ml de toluène. On ajoute à cette solution 10 mg d'acide paratoluènesulfonique puis on porte à reflux pendant 1 h. Après refroidissement, la solution est lavée avec une solution saturée de NaHCO₃ (3 x 10 ml) puis avec une solution saturée de NaCl (10 ml), séchée et évaporée. On obtient ainsi le produit **106** qui cristallise (Rdt 82%), F = 152-153°C, Rf = 0,43 (cyclohexane / AcOEt 7/3).



106

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,33 (3H, t, J = 7,5 Hz) CH₃ ester ; 1,67 (3H, d, J = 6Hz) CH₃—C ; 1,70 à 2,80 (8H, m) H₁, H₂, H₃, H₄, H₅ ; 3,90 (1H, m) H₆ ; 4,40 (2H, q, J = 7,5 Hz) CH₂ ester ; 7,73 et 8,00 (5H, 2m) H_{arom}.

IR ν_{max} (film) : 1788 (CO lactone), 1731 (CO ester), 1585 (C=C_{arom}) cm⁻¹

RMN ¹³C : voir page 42 (verso).

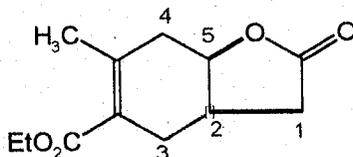
<u>Analyse</u> (C ₂₀ H ₂₂ O ₆ S) :	<u>Calc.</u> % C	59,01	H	6,01	O	26,23 ;
	<u>Tr.</u> %	58,69		5,81		26,57.

Préparation des lactones 113 et 114

La réduction de la fonction cétone du cétoester **109** selon le mode opératoire général donne un mélange de deux alcools **113** et **114** (65/35)(Rdt 90%). La cyclisation du mélange, selon le même mode opératoire que pour **106**, donne deux produits d'après la CCM. La séparation se fait sur silice (éluant : cyclohexane / AcOEt 19/1(500 ml), 9/1(500 ml), 8/2(500 ml)). On isole deux lactones.

5-éthoxycarbonyl-6-méthyl-3a,4,7a-tétrahydro(3H)benzofuran-2-one 113

On obtient **113** avec un rendement de 62%, R_f = 0,28 (cyclohexane / AcOEt 7/3).



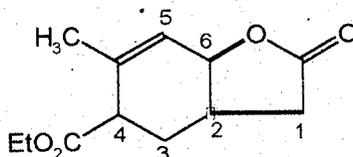
113

RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,33 (3H, t, J = 7,5 Hz) CH₃ ester ; 1,98 à 3,00 (7H, m) H₁, H₂, H₃, H₄ ; 2,10 (3H, s) CH₃— ; 4,30 (3H, m) CH₂ ester, H₅.

IR ν_{max} (film) : 1787 (CO lactone), 1714 (CO ester) et 1618 (C=C) cm⁻¹.

5-éthoxycarbonyl-6-méthyl-3a,4,5,7a (3H)benzofuran-2-one 114

On obtient **114** avec un rendement de 20%, R_f = 0,21 (cyclohexane / AcOEt 7/3).



114

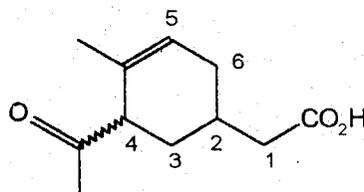
RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,30 (3H, t, J = 7,5 Hz) CH₃ ester ; 1,90 (3H, s) CH₃ ; 1,93 à 3,20 (6H, 3m) H₁, H₂, H₃, H₄ ; 4,25 (2H, q, J = 7,5 Hz) CH₂ ester ; 4,83 (1H, m) H₆ ; 5,90 (1H, m) H₅.

IR ν_{max} (film) : 1773 (CO lactone), 1730 (CO ester) et 1639 (C=C) cm⁻¹.

Réduction de Birch

Dans un ballon placé dans un bain thermostaté à -45°C, on condense de l'ammoniac (200ml) sous argon à l'aide d'un réfrigérant refroidi par une circulation de MeOH entre -50°C et -60°C. Après avoir ajouté du lithium (environ 100 mg), on porte la solution sous agitation au reflux pendant 1 h. Ensuite, à l'aide du bain thermostaté à -15°C, on

condense de l'ammoniac (150 ml) dans un deuxième ballon placé dans un bain thermostaté à -45°C . On introduit du lithium (450 mg, 65 mmol) et on additionne goutte à goutte en 1 h 30 mn, à -45°C , une solution de lactone **96** (2,3 g, 12 mmol) dans 60 ml de d'éther anhydre. L'agitation est maintenue pendant 2 h sous argon et à -45°C . L'excès de lithium est détruit par addition d'une solution saturée de NH_4Cl (30 ml) et l'ammoniac est évaporé (1 nuit). Le résidu est repris par de l'eau (15 ml) et de l'éther (3 x 30 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec de l'eau distillée (6 x 10 ml), séchées sur MgSO_4 et évaporées sous PR. On obtient 1,87 g (77%) d'acide **101**.

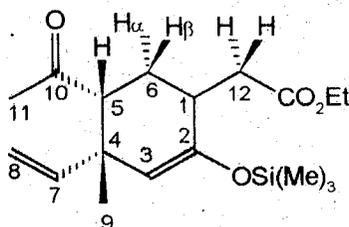
**101**

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 1,67 (3H, s) CH_3 -C(=O); 2,13 et 2,23 (3H, 2s) CH_3 -CO ; 1,50 à 2,50 (7H, m) $\text{H}_1, \text{H}_2, \text{H}_3, \text{H}_6$; 3,10 (1H, m) H_4 ; 5,65 (1H, s large) H_5 ; 9,10 (1H, s large) OH acide.

IR ν_{max} (film) : 3380 (OH), 1725 (CO acide) et 1709 (CO cétone) cm^{-1} .

5-acétyl-4-méthyl-4-vinyl-2-syloxycyclohex-2-ène acétate d'éthyle 117

Dans un tricol de 50 ml, muni d'une agitation magnétique, d'une entrée d'argon et d'un septum, on place 16,9 mg (0,82 mmol) de $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (recristallisé dans un mélange de diméthylsulfure / cyclohexane) et 0,71 g (3,9 mmol) de HMPA en solution dans 2 ml de THF sec, on refroidit à -50°C et on ajoute goutte à goutte une solution de 1,64 ml de chlorure de vinylmagnesium dans 20 ml de THF. Après 10 minutes d'agitation, on refroidit à -78°C et on ajoute un mélange de cétone α, β insaturée : 0,39 g (1,6 mmol) et de chlorure de triméthylsilane : 0,35 g (3,2 mmol) en solution dans 10 ml de THF (une addition lente est nécessaire) puis on laisse réagir 2 h, ensuite 1 ml de triéthylamine est ajouté, le mélange est dilué dans 20 ml d'hexane, filtré sur célite, le filtrat est lavé 3 fois avec une solution saturée de NaCl , séché sur MgSO_4 puis concentré sous PR. Le produit brut obtenu est filtré sur 20 g de silice (cyclohexane / éther 95/5) pour obtenir 0,35 g de produit d'addition **117** (Rdt : 73%).



117

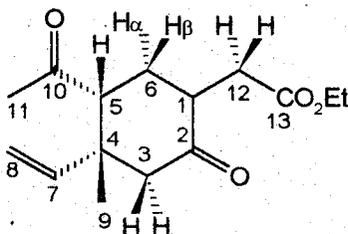
RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 0,20 (9H, s) $\text{CH}_3\text{-Si}$; 1,03 (3H, s) H_9 ; 1,26 (3H, t, $J = 7,1$ Hz) CH_3 ester ; 1,59 (1H, dt, $J_{6a6b} = 14,4$ Hz, $J_{6a5} = J_{6a1} = 3,1$ Hz) H_{6a} ; 2,13 (3H, s) $\text{CH}_3\text{-CO}$; 2,16 (1H, ddd, $J_{6b6a} = 14,4$ Hz, $J_{6b1} = 11,35$ Hz, $J_{6b5} = 6,3$ Hz) H_{6b} ; 2,19 (1H, dd, $J_{12a12b} = 14,7$ Hz, $J_{12a1} = 4,33$ Hz) H_{12a} ; 2,61 (2H, m) H_1 et H_5 ; 2,67 (1H, dd, $J_{12b1} = 9,7$ Hz) H_{12b} ; 4,13 (2H, q) CH_2 ester ; 4,48 (1H, s) H_3 ; 5,05 (1H, dd, $J_{8Z7} = 17,4$ Hz, $J_{8Z8E} = 5,3$ Hz) H_{8Z} ; 5,07 (1H, dd, $J_{8E7} = 10,5$ Hz) H_{8E} ; 5,89 et 5,84 (1H, dd, $J_{78Z} = 17,4$ Hz, $J_{78E} = 10,5$ Hz) H_7 .

RMN ^{13}C (CDCl_3) (δ ppm) : 40,87 (C_1) ; 151,07 (C_2) ; 112,76 (C_4) ; 51,93 (C_5) ; 37,38 (C_6) ; 147,56 (C_7) ; 112,29 (C_8) ; 21,33 (C_9) ; 26,17 (C_{10}) ; 210,19 (C_{11}) ; 34,74 (C_{12}) ; 172,50 (C_{13}) ; 60,39 (C_{14}) ; 14,19 (C_{15}) ; 0,27 (3C sur Si).

SM ($\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{SiO}_4$) : Calc. 338,19132 Tr. 338,1905
m/e (%) 338 (9,64) ; 323 (25,52) ; 181 (46,94) ; 91 (9,73) ; 73 (100) ; 43 (55,85).

5-acétyl-4-méthyl-4-vinyl-2-oxocyclohexane acétate d'éthyle 118

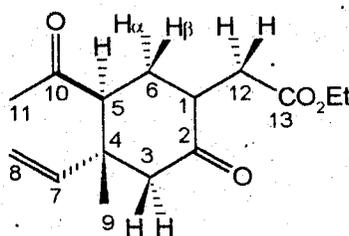
Dans un ballon de 25 ml, muni d'une agitation magnétique on place 50 mg (0,15 mmol) de syloxycyclohexène **117** en solution dans 5 ml de THF et 1 ml d' HCl 2 N et on laisse agiter pendant 1 h 30 mn. Le mélange est concentré sous PR, repris à l'éther (20 ml) puis lavé 2 fois à l'eau et 3 x 10 ml d'une solution saturée de NaCl pour obtenir, après chromatographie (cyclohexane / AcOEt 8/2) 22 mg de dicétone **120** (Rdt : 56%) et 13 mg (Rdt : 31%) de dicétone **118**.



118

RMN (CDCl₃) (δ ppm): 1,02 (3H, s) H₉; 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz) CH₃ ester; 1,87 (1H, ddd, J_{6b5} = 5,3 Hz, J_{6b6a} = 13,5 Hz) H_{6b}; 2,02 (1H, dd, J_{6a6b} = 5,8 Hz, J_{6b1} = 2,4 Hz) H_{6a}; 2,10 (1H, dd, J_{12b12a} = 17 Hz, J_{12b1} = 7 Hz) H_{12b}; 2,31 (3H, s) CH₃-CO; 2,40 (1H, dd, J_{3b3a} = 13,2 Hz, J_{3b5} = 1,5 Hz) H_{3b}; 2,72 (1H, dd, J_{12a12b} = 17 Hz, J_{12a1} = 6,3 Hz) H_{12a}; 2,80 (1H, m) H₅; 3,02 (1H, m) H₁; 3,19 (1H, d) H_{3a}; 4,15 Hz (2H, q) CH₂ ester; 4,91 (1H, d, J_{8Z7} = 18,3 Hz) H_{8Z}; 5,06 (1H, d, J_{8E7} = 13,3 Hz) H_{8E}; 5,61 (1H, dd, J_{78Z} = 18,3 Hz, J_{78E} = 13,3 Hz) H₇.

RMN ¹³C : 56,80 (C₁) ; 209,16 (C₂) ; 33,70 (C₃) ; 44,28 (C₄) ; 45,24 (C₅) ; 30,95 (C₆) ; 144,92 (C₇) ; 113,13 (C₈) ; 14,12 (C₉) ; 207,82 (C₁₀) ; 32,84 (C₁₁) ; 53,36 (C₁₂) ; 172,26 (C₁₃) ; 60,60 (C₁₄) ; 17,00 (C₁₅).



120

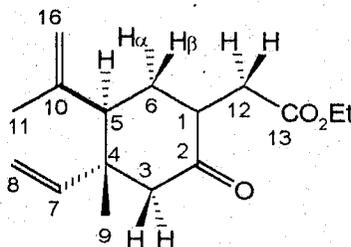
RMN (CDCl₃) (δ ppm) : 1,02 (3H,s) H₉; 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz) CH₃ ester; 1,91 (1H, q, J_{6b5} = J_{6b1} = J_{6b6a} = 13,5 Hz) H_{6b}; 2,05 (1H, dd, J_{6a1} = 6,4 Hz, J_{6a5} = 3,7 Hz) H_{6a}; 2,31 (3H, s) CH₃-CO; 2,12 et 2,56 (2H, 2d, J_{3a3b} = 13,2 Hz) H_{3a} et H_{3b}; 2,20 (1H, dd, J_{12a12b} = 16,8 Hz, J_{12a1} = 6,2 Hz) H_{12a}; 2,80 (1H, dd, J_{12b12a} = 16,8 Hz, J_{12b1} = 6,5 Hz) H_{12b}; 2,91 (1H, m) H₁; 3,12 (1H, m) H₅; 4,15 (2H, q, J = 7,1 Hz) CH₂ ester; 5,03 (1H, d, J_{8Z7} = 17,3 Hz) H_{8Z}; 5,11 (1H, d, J_{8E7} = 10,7 Hz) H_{8E}; 5,91 et 5,96 (1H, dd, J_{78Z} = 17,3 Hz, J_{78E} = 10,7 Hz) H₇.

5-isopropèn-4-méthyl-4-vinyl-2-oxoacétate d'éthyle 119

Une solution de 1,2 ml (1,2 mmol) de Me₃SiCH₂Li 1 M dans le pentane est ajoutée goutte à goutte à 0°C à une solution de 0,34 g (1 mmol) de cétone **117** dans 5 ml de THF placée sous courant d'argon, après 2 h d'agitation, le mélange est traité par HCl à 2% (40 ml), extraire avec Et₂O (2 x 40ml), la phase organique est lavée avec NaCl saturée, séchée sur MgSO₄. Après évaporation, on obtient 0,29 g de hydroxytriméthylsilylalcane (Rdt : 72%). Le résidu obtenu est dissous dans 5 ml de THF et 2 ml de HCl 2 N puis on laisse agiter 1 h. Après traitement habituel, le produit

BIBLIOGRAPHIE

brut obtenu est chromatographié sur gel de silice (cyclohexane / éther 8/2). On obtient 0,09 g de produit dibloqué (Rdt : 34%).



119

RMN (CDCl_3) (δ ppm) : 0,95 (3H, s) H_9 ; 1,25 (3H, s) CH_3 ester ; 1,75 (3H, s) H_{11} ; 1,81 (1H, ddd, $J_{6b6a} = 13,2$ Hz, $J_{6b5} = 12,5$ Hz, $J_{6b1} = 6,4$ Hz) H_{6b} ; 2,00 (1H, ddd, $J_{6a6b} = 13,2$ Hz, $J_{6a1} = 6,4$ Hz, $J_{6a5} = 3,4$ Hz) H_{6a} ; 2,12 (1H, d, $J_{3a3b} = 12,7$ Hz) H_{3a} ou H_{3b} ; 2,22 (1H, dd, $J_{12b12a} = 16,6$ Hz, $J_{12b1} = 6,5$ Hz) H_{12b} ; 2,55 (1H, dd, $J_{56b} = 12,5$ Hz, $J_{56a} = 3,4$ Hz) H_5 ; 2,57 (1H, d, $J_{3b3a} = 12,7$ Hz) H_{3b} ou H_{3a} ; 2,72 (1H, dd, $J_{12a12b} = 16,6$ Hz, $J_{12a1} = 6,1$ Hz) H_{12a} ; 2,97 à 3,08 (1H, m) H_1 ; 4,15 (2H, massif) CH_2 ester ; 4,64 (1H, s) H_{16Z} ; 4,91 (1H, d, $J_{8Z7} = 17,4$ Hz) H_{8Z} ; 4,92 (1H, s) H_{16E} ; 4,98 (1H, d, $J_{8E7} = 10,7$ Hz) H_{8E} ; 5,86 (1H, dd, $J_{78Z} = 17,4$ Hz, $J_{78E} = 10,7$ Hz) H_7 .

RMN ^{13}C (CDCl_3) (δ ppm) : 45,87 (C_1) ; 209,40 (C_2) ; 53,35 (C_3) ; 44,88 (C_4) ; 51,93 (C_5) ; 34,93 (C_6) ; 146,70 (C_7) ; 11,16 (C_8) ; 17,35 (C_9) ; 145,22 (C_{10}) ; 24,93 (C_{11}) ; 33,89 (C_{12}) ; 158,06 (C_{13}) ; 53,58 (C_{14}) ; 25,93 (C_{15}) ; 113,40 (C_{16}).

IR ν_{max} (film): 2979 et 1637 (C=C); 1733 (C=O ester); 1716 (C=O) cm^{-1} .

BIBLIOGRAPHIE

- 1- P.A. GRIECO, T. OGURI, C.L.J. WANG et E. WILLIAMS, *J. Org. Chem.*, (1977), **42**, 4113.
- 2- S. M. KUPCHAN, R.L. BAXTER, C.K. CHIANG, C.J. GILMORE et R.F. BRYAN, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, (1973), 842.
- 3- W. HERZ, P. KULANTHAIVEL et V.L. GOEDKEN, *J. Org. Chem.*, (1985), **50**, 610.
- 4- D.J. BRECKNELL et R.M. CARMAN, *Tetrahedron Lett.*, (1978), 73.
- 5- L.P. NIKONOVA et G.K. NIKONOV, *Khim. Prir. Soedin.*, (1970), **6**, 508.
- 6- P.A. GRIECO, T. OGURI, et S. GILMAN, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1980), **102**, 5886.
- 7- M.R. ROBERTS et R.H. SCHLESSINGER, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1981), **103**, 724.
- 8- K. YAMADA, M. KATO, M. IYODA et Y. HIMADA, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, (1973), 499.
- 9- S. GHERSETTI, H. HOGEVEEN, G. MACCAGNANI, F. MONTANARI, F. TADDEI, *J. Chem. Soc.*, (1963), 3718.
- 10- S.M. PROUST et D.D. RIDELY, *Aus. J. Chem.*, (1984), **37**, 1677.
- 11- C. MAIGNAN et R.A. RAPHAEL, *Tetrahedron*, (1983), **39**, 3245.
- 12- C. MAIGNAN, A. GUESSOUS, F. ROUESSAC, *Tetrahedron Lett.*, (1984), **12**, 1727.
- 13- Y. ARAI, S. KUWAYAMA, Y. TAKEUCHI et T. KOIZUMI, *Tetrahedron Lett.*, (1985), **26**, 6205.
- 14- G.H. POSNER, J.P. MALLAMO M. HULCE et L.L. FRYE, *J. Am. Chem. Soc.*, (1982), **104**, 4180-4185.
- 15- O. DE. LUCCHI, V. LUCCHINI, G. VALLE et G. MODENA, *J. Org. Chem.*, (1986), **51**, 1457-1466.
- 16- H. TAKAYAMA, A. LYOBE et T. KOIZUMI, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1986), 771.
- 17- R. ANNUZIATA, M. Cinquini, F. COZZI, L. RAIMONDI et A. RESTELLI, *Gazz. Chim. Ital.*, (1985), **115**(12), 637-41.
- 18- C. MAIGNAN, A. GUESSOUS et F. ROUESSAC, *Tetrahedron Lett.*, (1986), **27**(23), 2603-06.
- 19- G.H. POSNER, M. WEITZBERG, S.S. Jew, *Syn. Comm.*, (1987) **17**(6), 611-20.
- 20- Y. ARAI, S. KUWAYAMA, Y. TAKEUCHI et T. KOIZUMI, *Syn. Commun.*, (1986), **16**(3), 233-44.
- 21- R. BELL, P.D. COTTAN, J. DAVIES et D.N. JONES, *J. Chem. Soc., Perkin I*, (1985), 6205.
- 22- F. LENYENDECKER et M.T. COMTE, *Tetrahedron Lett.*, (1982), **23**, 5031.
- 23- J.P. CORBET et C. BENEZRA, *Tetrahedron Lett.*, (1984), **21**, 2061.
- 24- O. BELKADI, Thèse de Doctorat -Université du MAINE (1992).
- 25- R. BELL, P.D. CTTAM, J. DAVIES et D.N. JONES, *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1981), 2106-2115.
- 26- H. MARTIN, R. HOFFMAN et J. ROBE, *J. Org. Chem.*, (1985), **50**, 3849.
- 27- J.J. CHILOT, A. DOUTHEAU et J. GORE, *Bull. Soc. Chem. Fr.*, (1984), **7-8**, 307.
- 28- J.E. MULVANEY et R.A. OTTAVIANI, *J. of Polymer Sc. Part A.I.*, (1970), **8**, 2293-2308.
- 29- a) M. HULCE, J.P. MALLAMO, L.L. FRYE, T.P. KOGAN et G.H. POSNER, *Org. syntheses*, (1985), **64**, 196-198;

- b) M. AXELROD, P. BICKART, J. JCOBUS, M.M. GREEN et K. MISLOW, J. Amer. Chem. Soc., (1968), **90**(18), 4835.
- 30- a) G. SOLLADIE, J. HUTT et A. GIRARDIN, Synthesis., (1987), 173.
b) E. BONFOND, P. GOSSELIN et C. MAIGNAN, Tetrahedron: Asymmetry, (1993), **4**(7), 1667-76.
- 31- G. SOLLADIE et A. GIRARDIN, Bull. Soc. Chim. Fr., (1986), 837-843.
- 32- a) J. CROSBY et C.J.M. STIRLING J. Chem. Soc., (1970), **(B)**, 671-679.
b) M. KHAN, J. Chem. Soc. RESEARCH, (1991), **(S)**, 62-63.
- 33- a) M. CINQUINI et S. COLONNA, J. Chem. Soc. Perkin I, (1972), 1883-86;
b) D.J. ABBOTT et C.J.M. STIRLING, J. Chem. Soc., (1969), **(C)**, 818-821.
- 34- T. MANDAI, M. UDA, S. HASEGAWA, M. KAWADA et J. TSUJI, Tetrahedron Lett., (1990), **31**(28), 4041-44.
- 35- C.D. FOULDS, A.A. JAXA-CHAMIEC, A.C. O'SULLIVAN et P.G. SAMMES, J. Chem., Perkin Trans, (1984), 21.
- 36- a) C. ALEXANDRE, B. TABTI et F. ROUESSAC, Tetrahedron Lett., (1985), **26**, 5453-56.
b) C. ALEXANDRE, C. BERTHO, B. TABTI et F. ROUESSAC, (1991), Tetrahedron, **47**, 5481-90.
- 37- K.Y. AKIBA, Y. TAKASU et M. WADA, Tetrahedron Lett., (1985), **26**, 2463.
- 38 J.L. HERMANN, M.H. BERGER et R.H. SCHLESSINGER, J. Amer. Chem. Soc., (1979), **101**, 1544.
- 39- H. ESTERBAUER et W. WEGER, monat.sh. Chem., (1967), **98**, 1994.
- 40- P. SEIFERT et H. SCHINZ, Helv. Chim. Acta., (1951), **34**, 728.
- 41- F.L. HARRIS et L. WEILER, Tetrahedron Lett., (1984), **25**, 1333.
- 42- Y.S. RAO, Chemicals Reviews, (1976), **76**, 625.
- 43- S. DANISHEFSKY, R.L. FUNK et J.F. KEUVIN Jr., J. Amer. Chem. Soc., (1980), **102**, 6889.
- 44- F. HUET A. LECHEVALIER et J.M. CONIA Tetrahedron Lett., (1977), 2521.
- 45- F. KIDO, Y. NODA, T. MARUYAMA, C. KABUTO et A. YOSHIKOSHI, J. Org. Chem., (1981), **46**, 4264.
- 46- a) D.J. BELLVILLE, D.D. WIRTH et N.L. BAULD, J. Amer. Chem. Soc., (1983), **103**, 718.
b) R.A. PADON, D.J. BELLVILLE et N.L. BAULD, J. Amer., Chem. Soc., (1983), **105**, 5158.
- 47- P. LAZLO et J. LUCCHETTI, Tetrahedron Lett., (1984), **25**, 1567.
- 48- D.C. RIDEOUT et R. BRESLOW, J. Amer. Soc., (1980), **102**, 7816.
- 49- R. BRESLOW, V. MAITRA et D. RIDEOUT, Tetrahedron Lett., (1983), **24**, 1901.
- 50- L.A. VAN ROYEN, R. MIJNGHEER et P.J. DE CLERCQ, Tetrahedron Lett., (1983), **24**, 3145.
- 51- K. MO SUN, R.M. GIULIANO et B. FRASER-REID, J. Org. Chem., (1985), **50**, 4774.
- 52- J. MARTELLI, D. GREE, J. KESSABI et R. GREE, Tetrahedron Lett., (1989), **45** (13), 4213.
- 53- B. FRASER-REID, K. MO SUN, T.F. TAM, Bull. Soc. Chem. Fr., (1981), 238.
- 54- a) J.A. MARSHALL et R.A. RUDEN, Tetrahedron Lett., (1970), 1239;
b) R. THIEM, K. ROTSCHEIDT et E. BREITMAIER, Synthesis., (1985), 836-838.
- 55- L. FITJER et U. QUABECK, Syn. Commun., (1985), **15** (10) 855-64.
- 56- G.A. OLAH, V. PARKASH REDDIS; G.K. SURYA PRAKASH.; SYNTHESIS, (1991) 29-30.

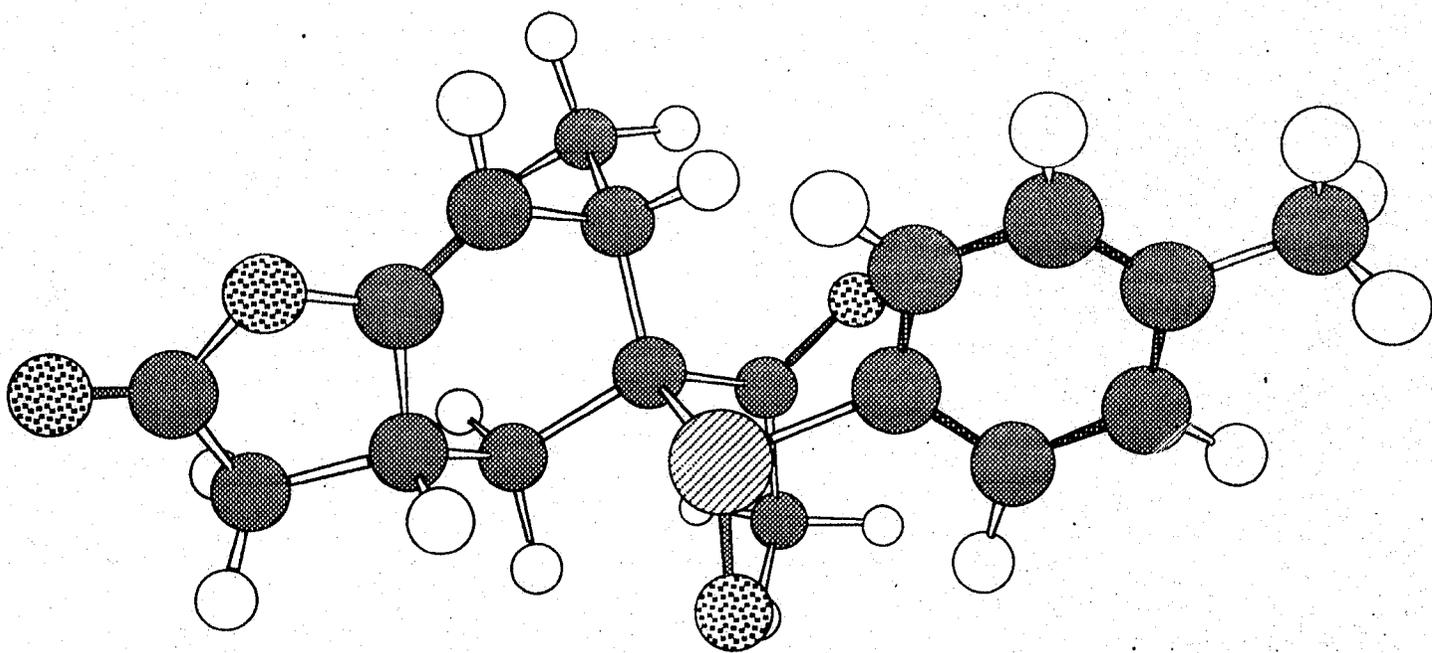
57- C. ALEXANDRE et F. ROUESSAC, Bull. Soc. Chim. Bel., (1974), **83** (9,10), 393.

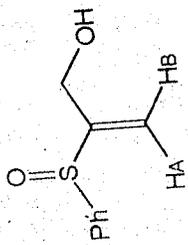
58- a) S. MATSUZAWA, Y. HORIGUCHI, E. NAKAMURA et I. KUWAJIMA, Tetrahedron., (1989), **45** (2), 349-62.

b) Y. HORIGUCHI, S. MATSUSAWA, E. NAKAMURA, et I. KAWAJIMA, Tetrahedron Lett., (1986), (34), 4025-28.

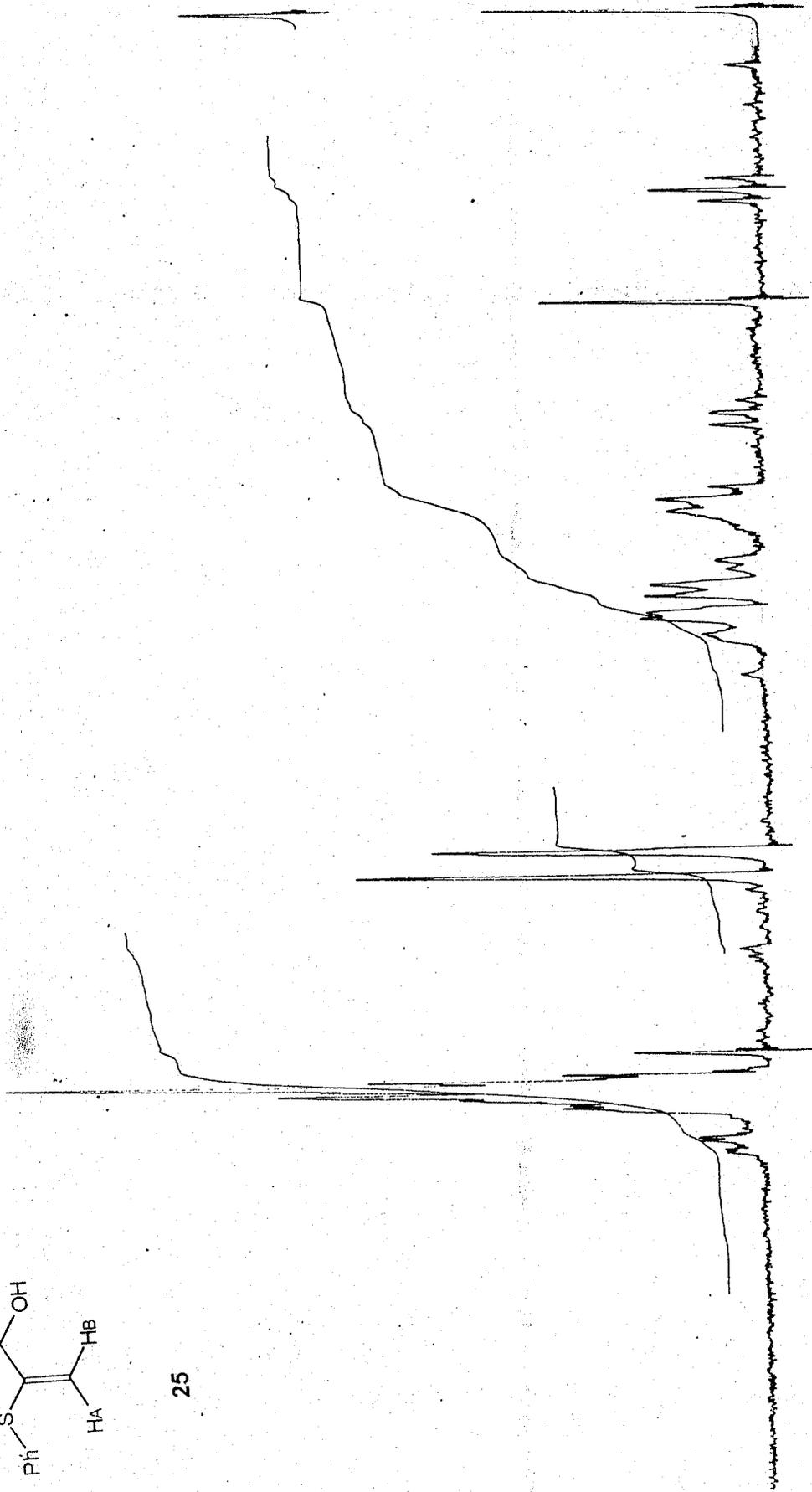
59- DIRK FRIEDRICH et FERDINAND BOHLMANN, Tetrahedron, (1988), **44**, 1369-92.

ANNEXE



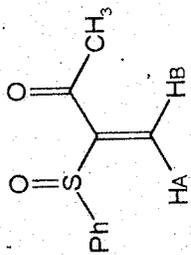


25

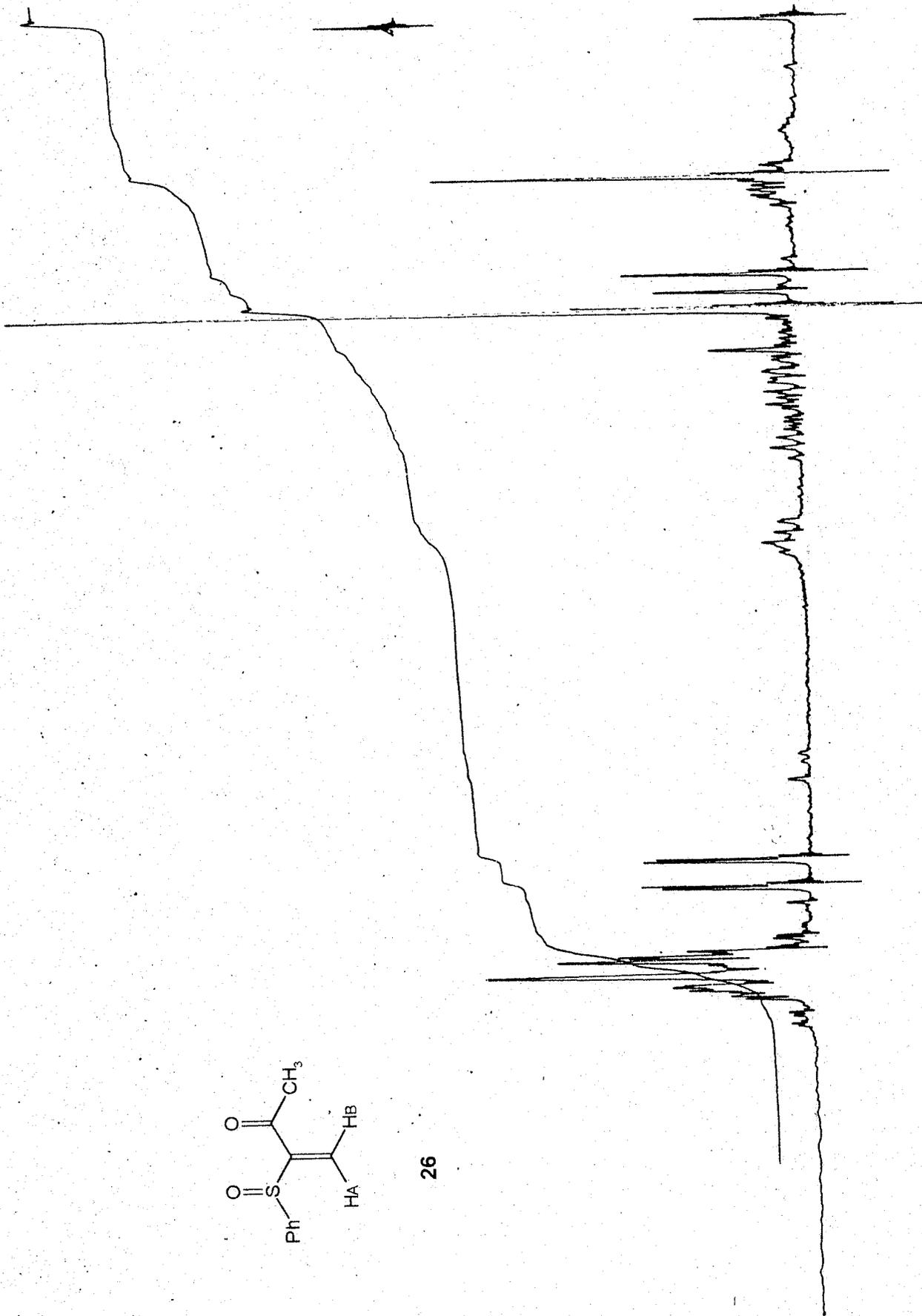


47
15.05.86
M848
TMS
Amb
cod

100%
5
10
0

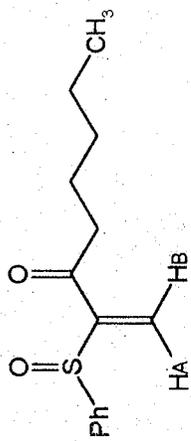


26

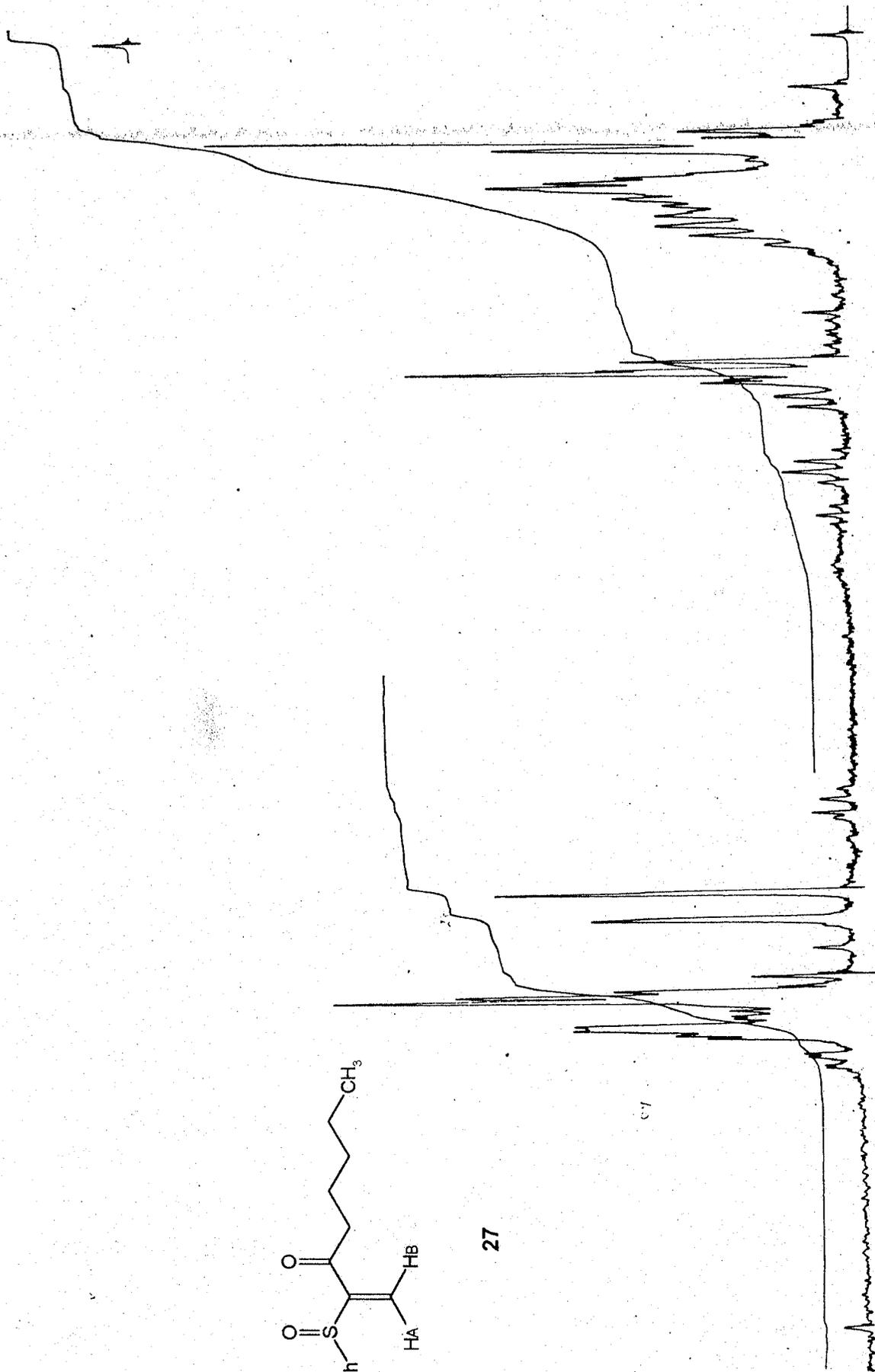


05
1076185
4833

8,9 x 100
.05
.04
5
10
M136
cycles



27



7-2341000

5

M4

M 132

PF

05

10

PM5

6.04 PF

04

0

Ambs

0003

4750

101
15117

M 26 (17.20)

65%

H

TMS

Amo

S

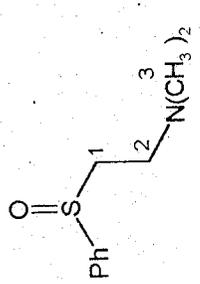
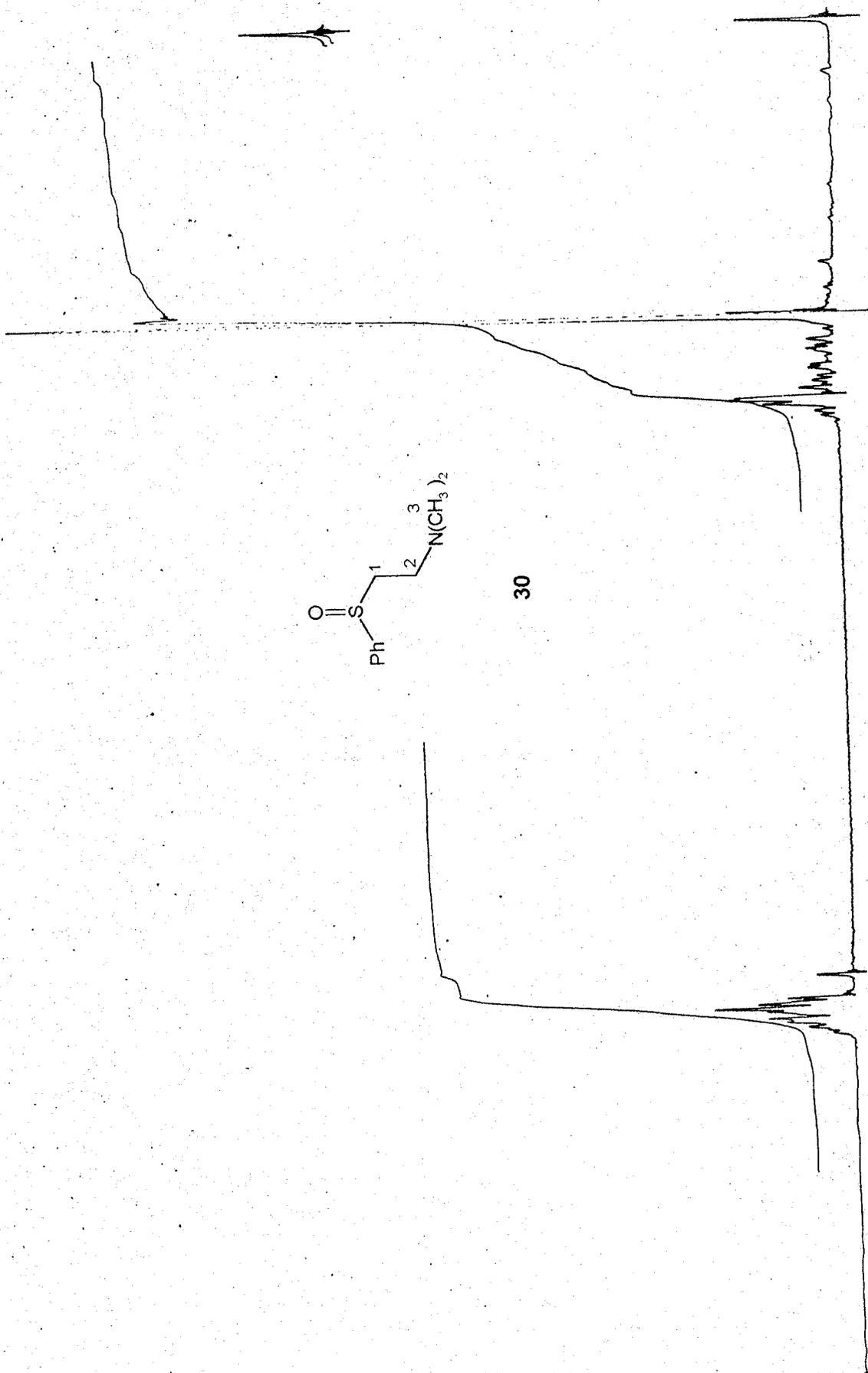
10

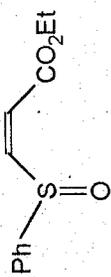
0

8.2X10²

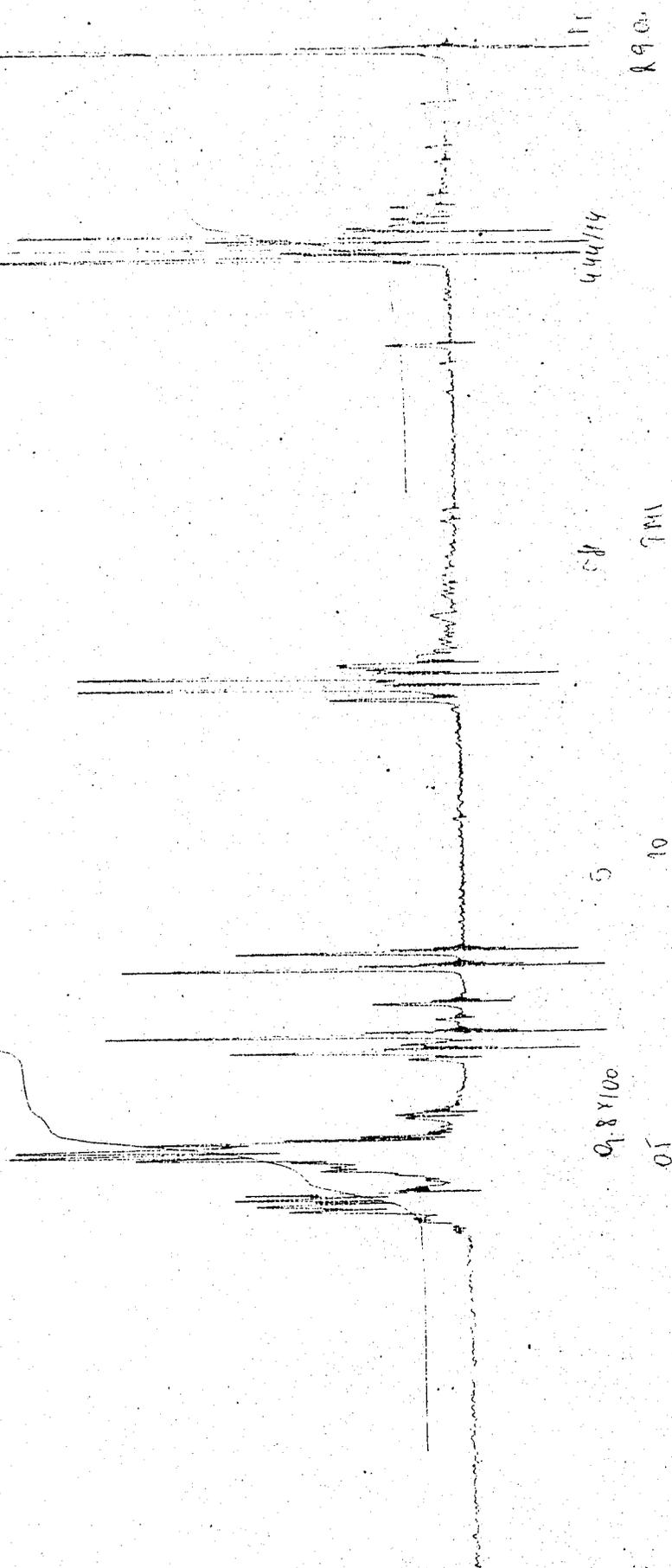
05

0.1





58



44414

88

5

9.8 x 100

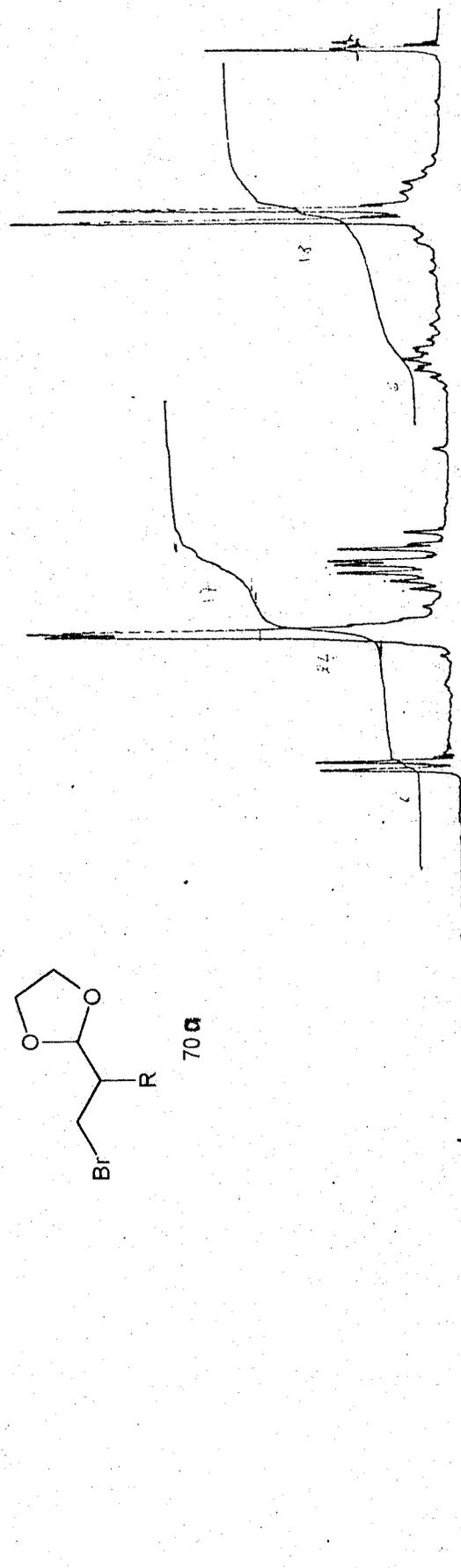
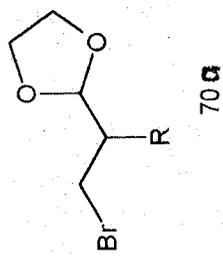
10

890.5

7M

10

05



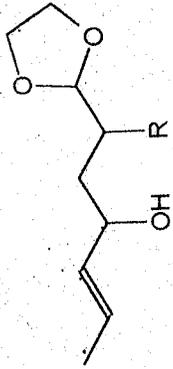
B
21/3/76
1760

M 247
Cyclo

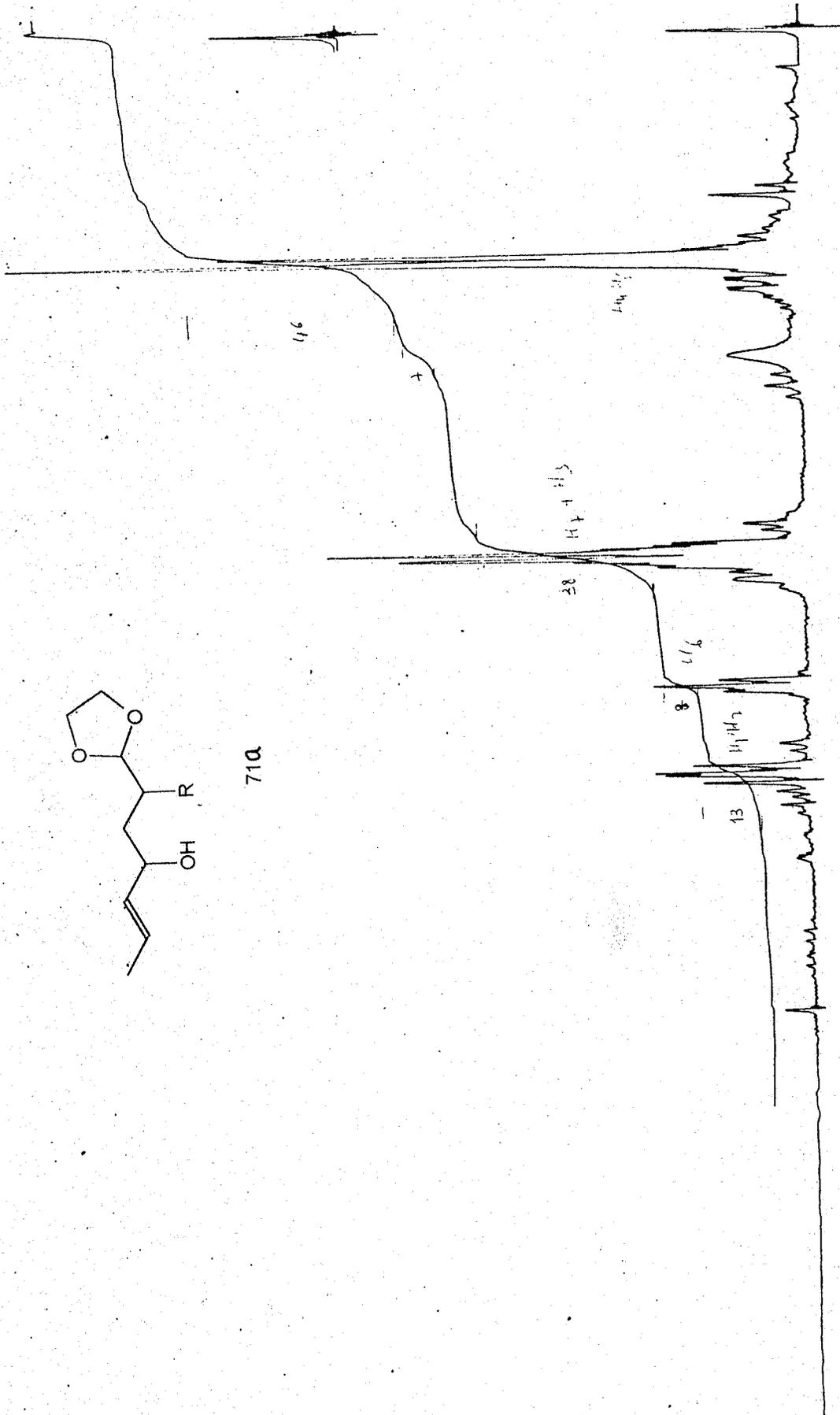
H
TMS
Acids

3,3x100

05



710



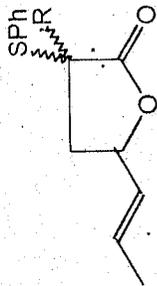
8.31 ppm
0.05
0.09

5
10
10

K
TMS
Acid

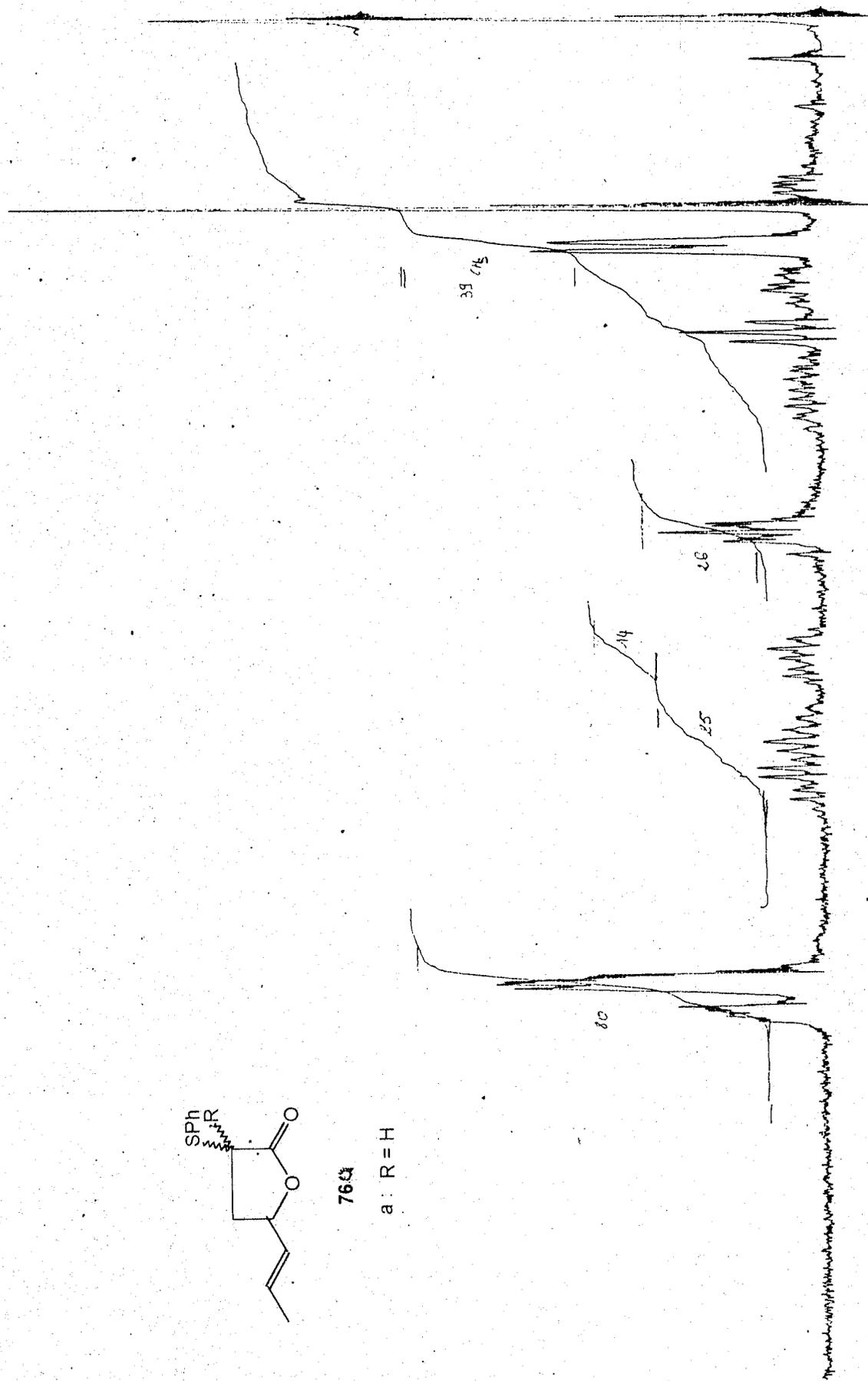
M 274
C 274

1615/86
847



76

a: R = H



1000 x 1/5
0,05
0,05

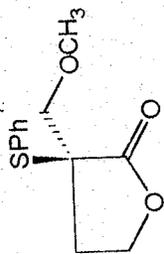
5
10
0

H
TMS
Ams

M 322 (8-13)

eds

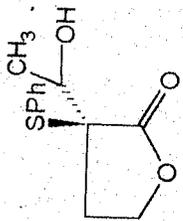
15. 11. 80
303



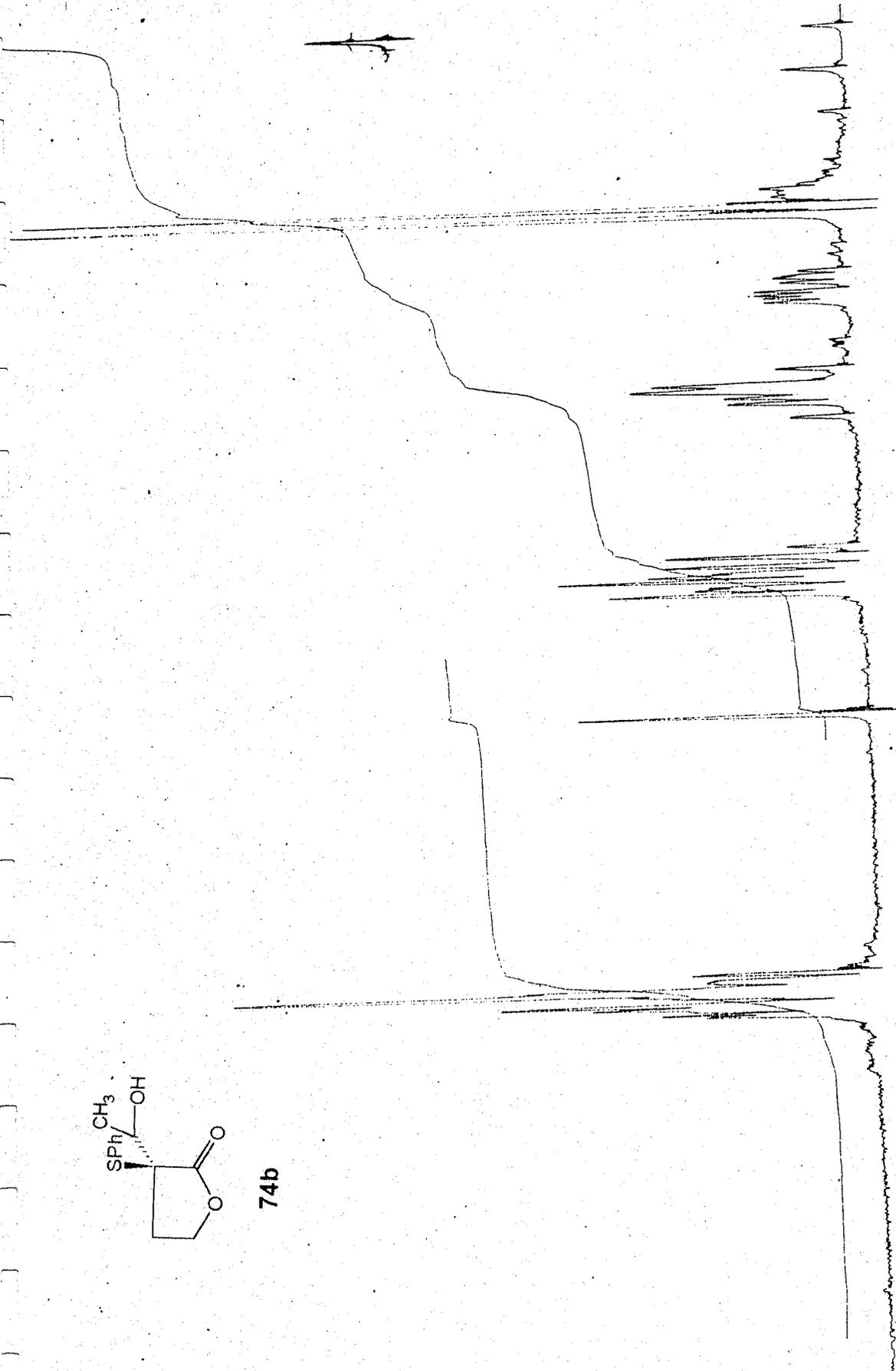
74a



100 x 2,5
 0,03
 0,03
 5
 10
 0
 H
 TMS
 Amb
 N 305 (18-60)
 COC
 COC



74b



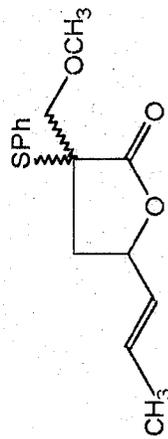
51
5/11/82

M316 (10-30)
= 0.312
copy

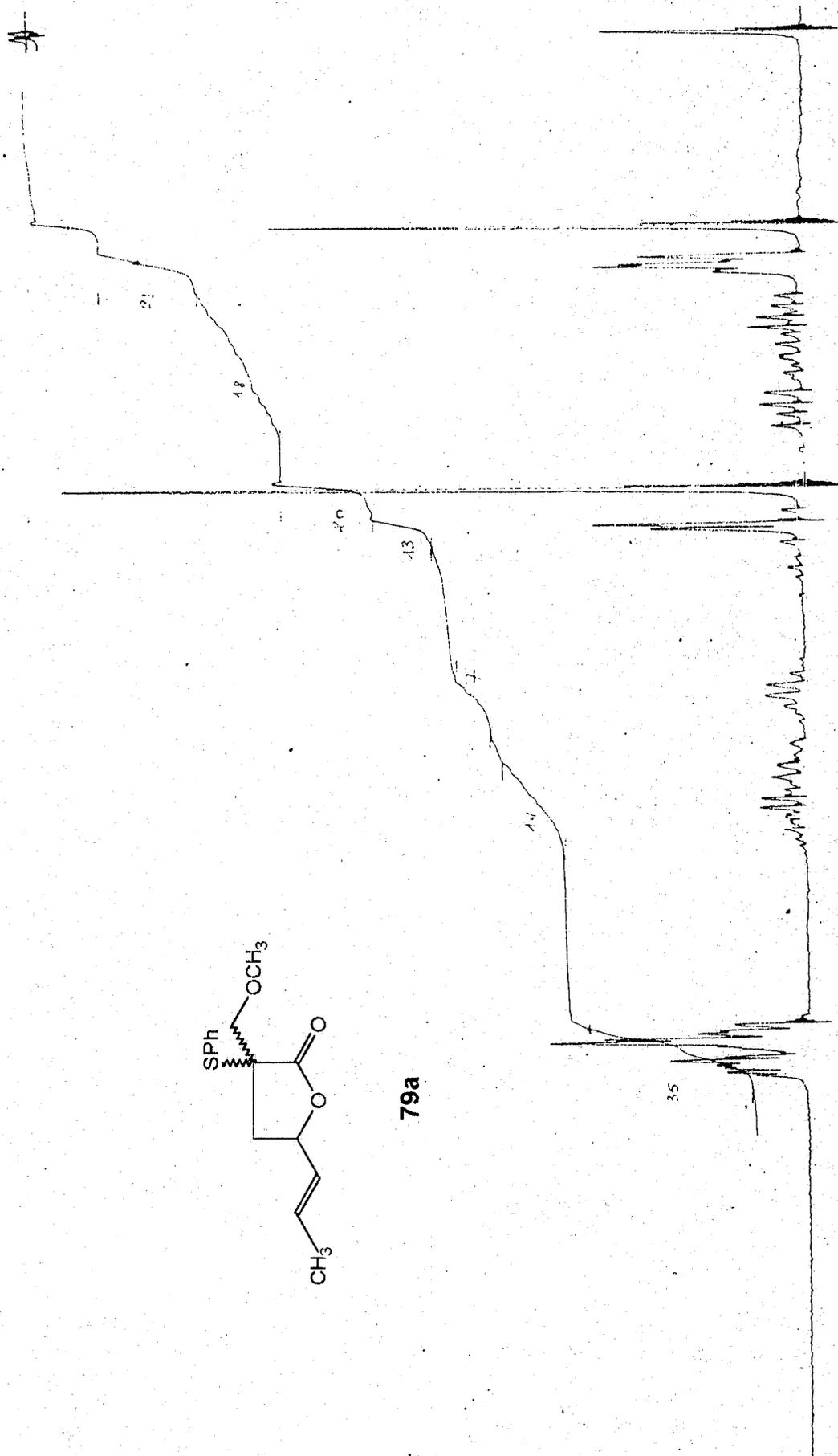
H
TMS
Ppm

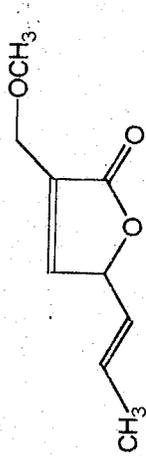
5
10
0

4x1000
03
04

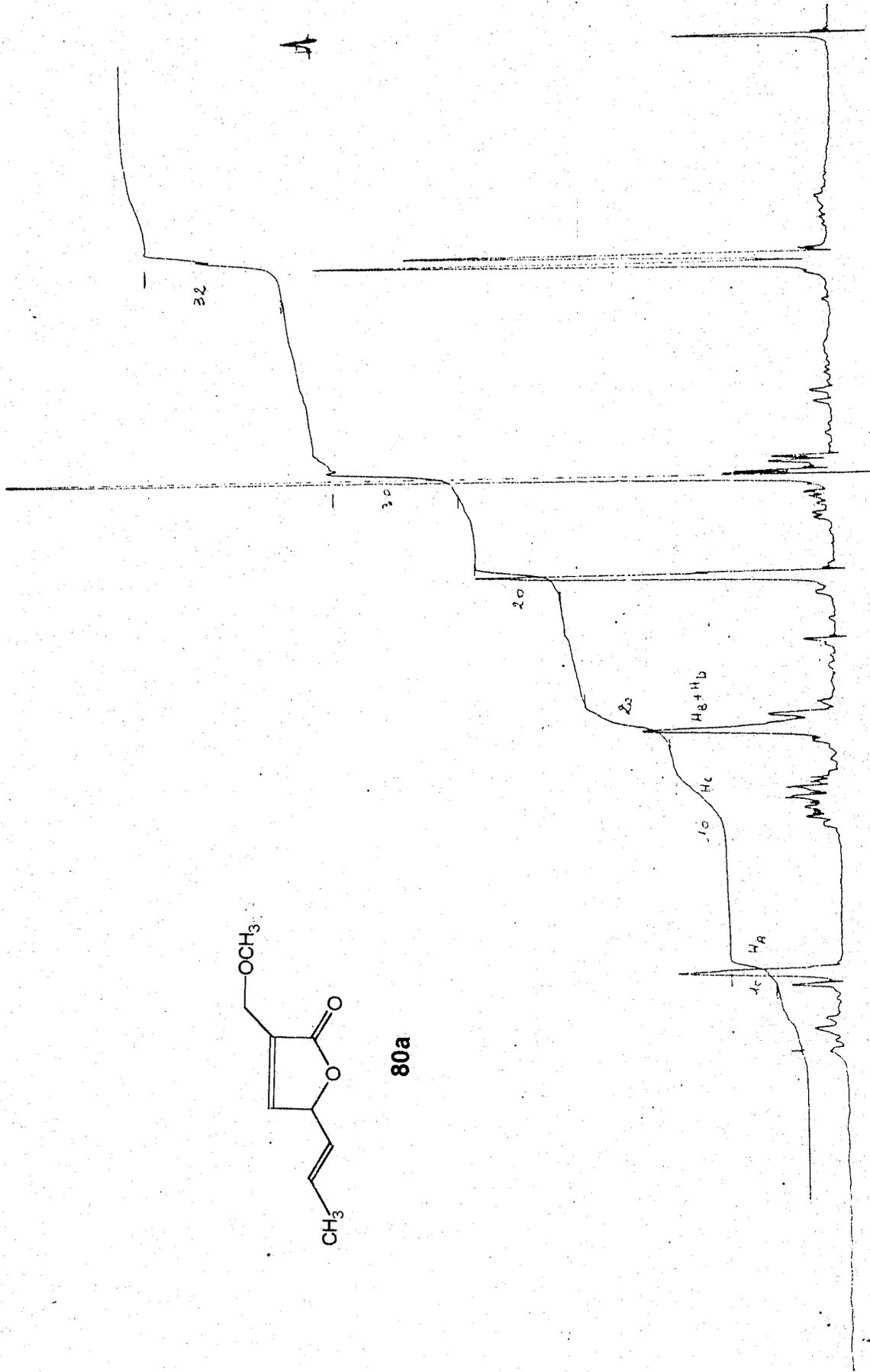


79a





80a



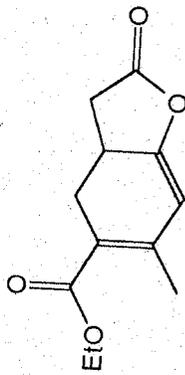
8/11/00
05

S
100

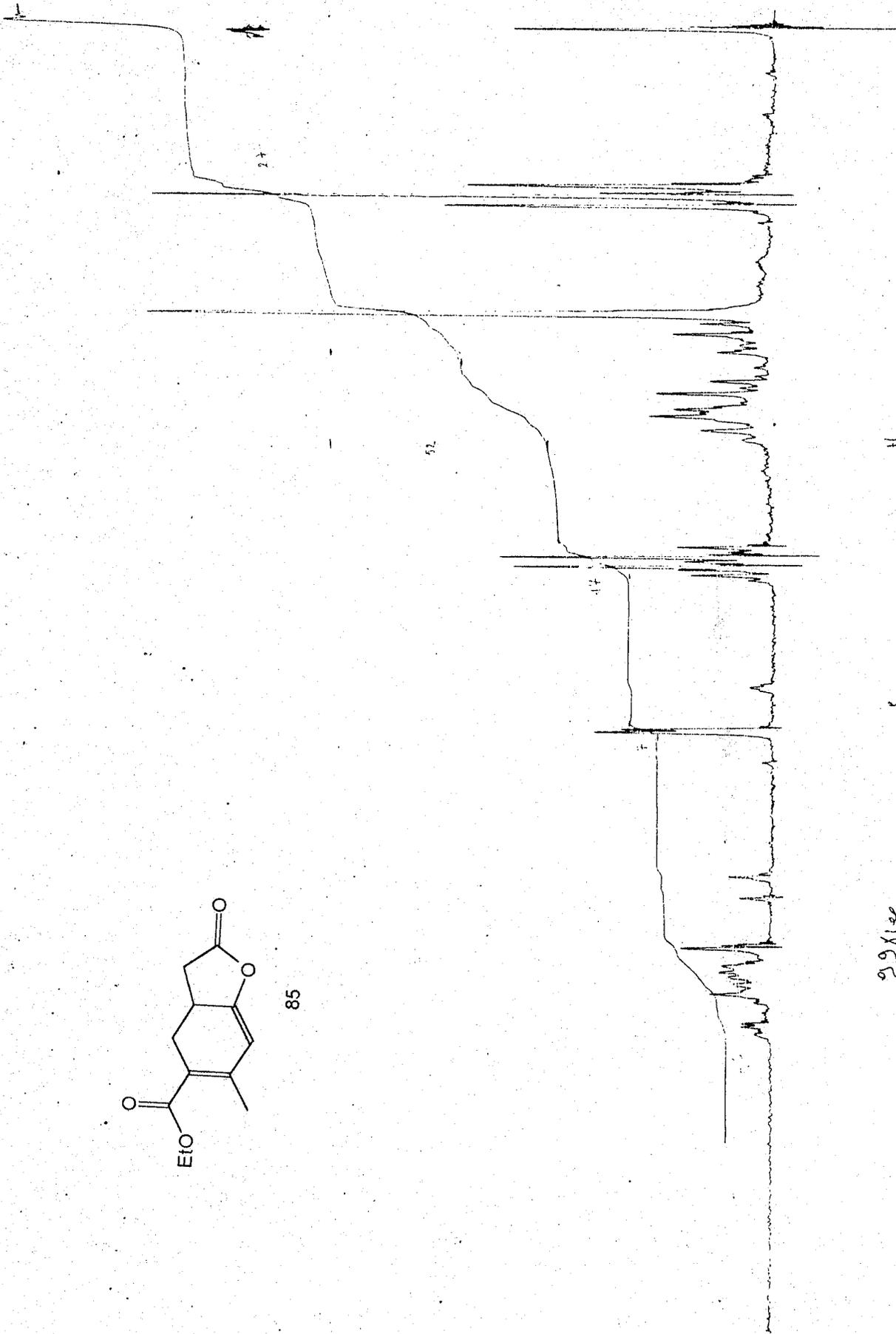
H
TMS

M 3.81 (13.14.15)

87
5/5/87
3M4
COCl₂



85



991124

S

H

TMS

D A 13

DJ

.05

.06

And

.04

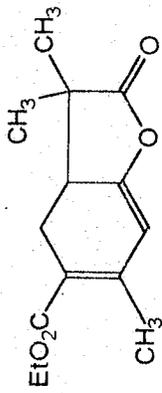
0

And

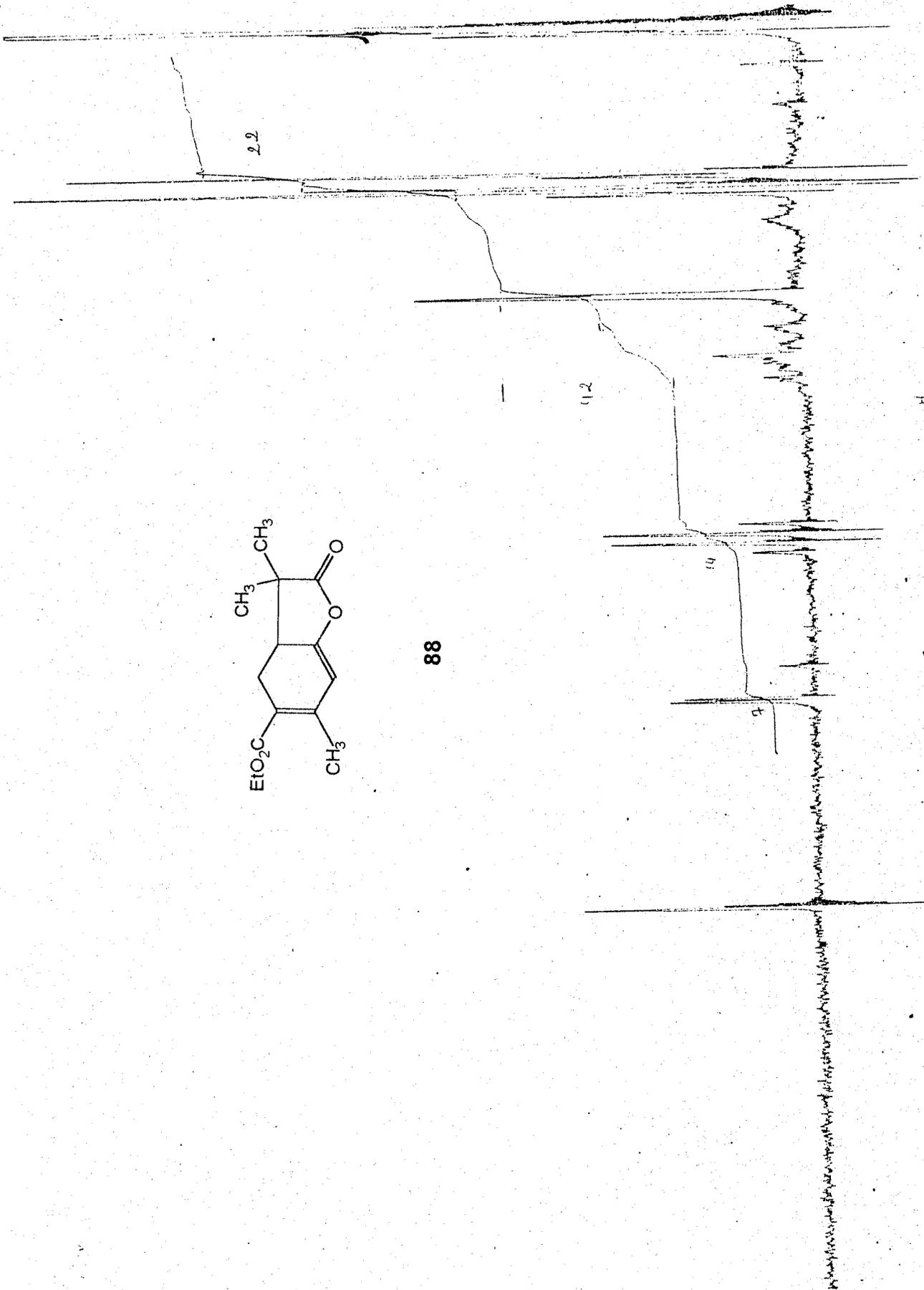
CDCl₃

11/22/79

1577



88



7.3 x 100%

05.

S

100

H

TMS

Probe

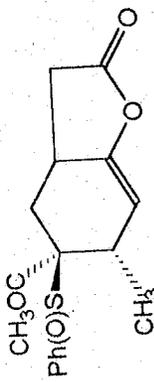
M56 (24.26)

CP103

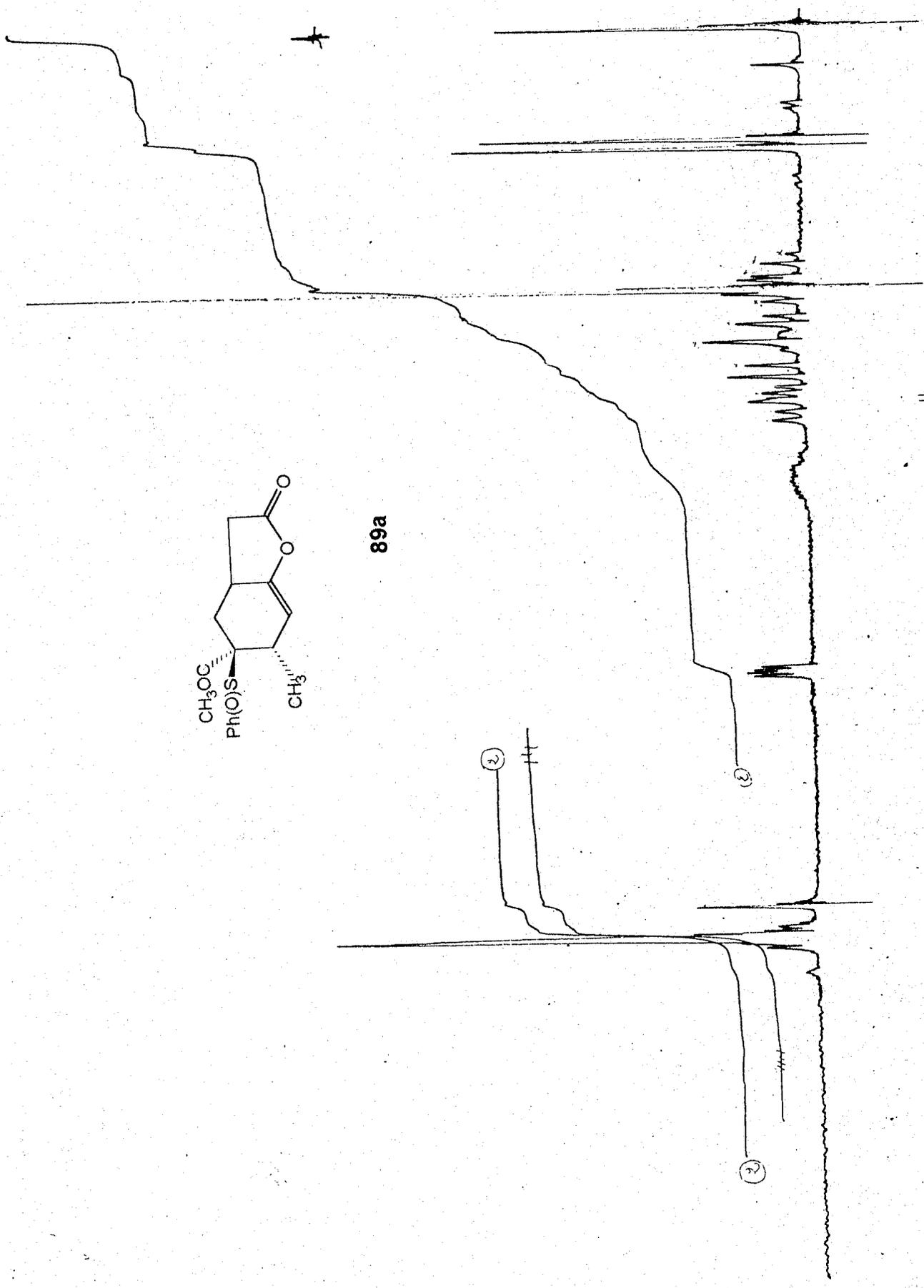
RJ

8/2/85

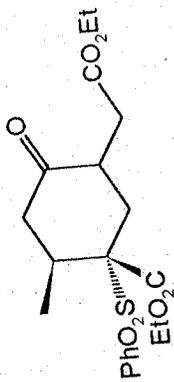
3030



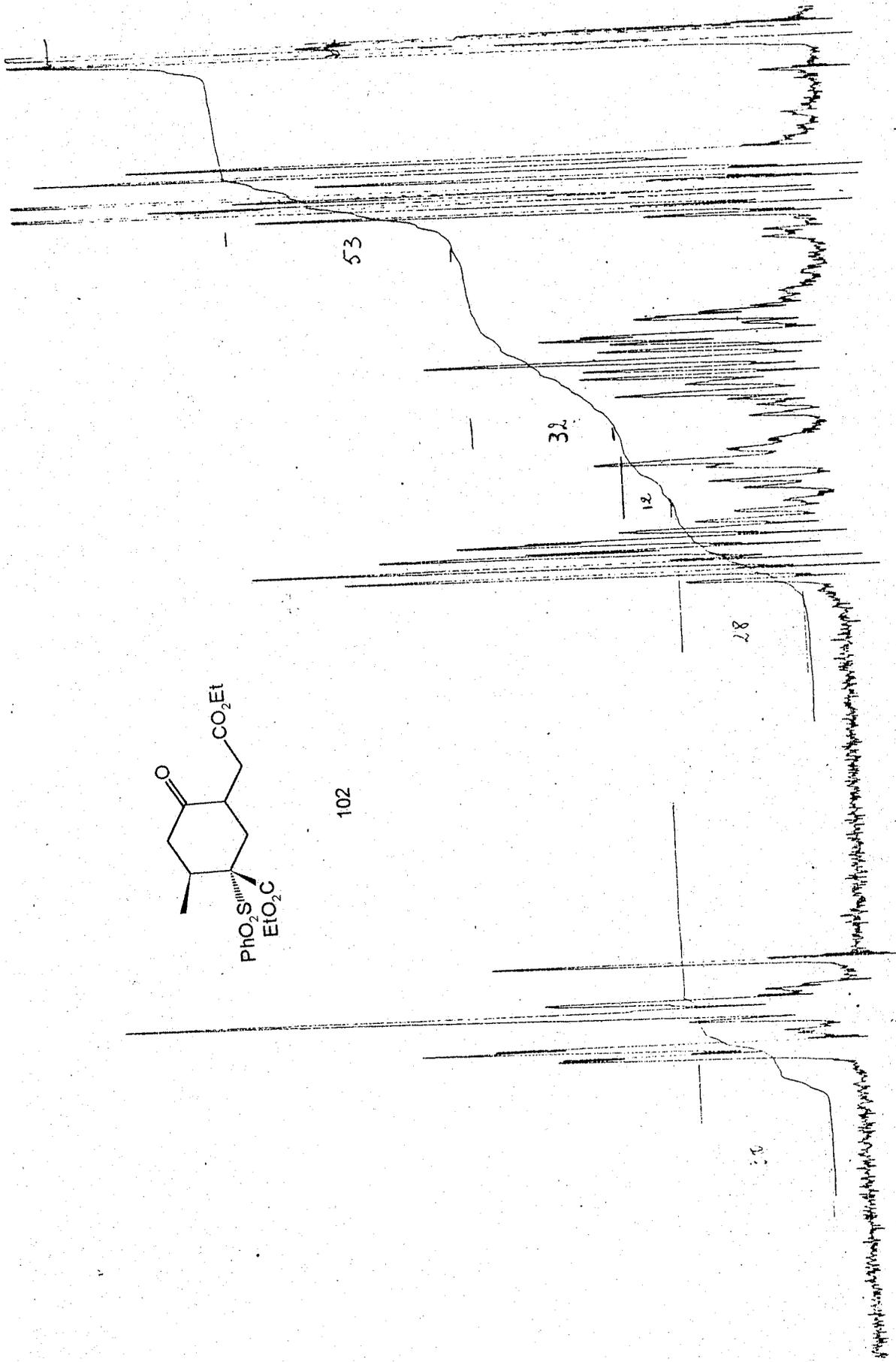
89a



05
AS 1/20/85
MAS3
9912
564
H
TMS
AcMe



102



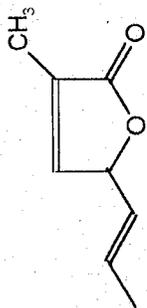
b5
21/11/86

|| N 327
TMS
Amd

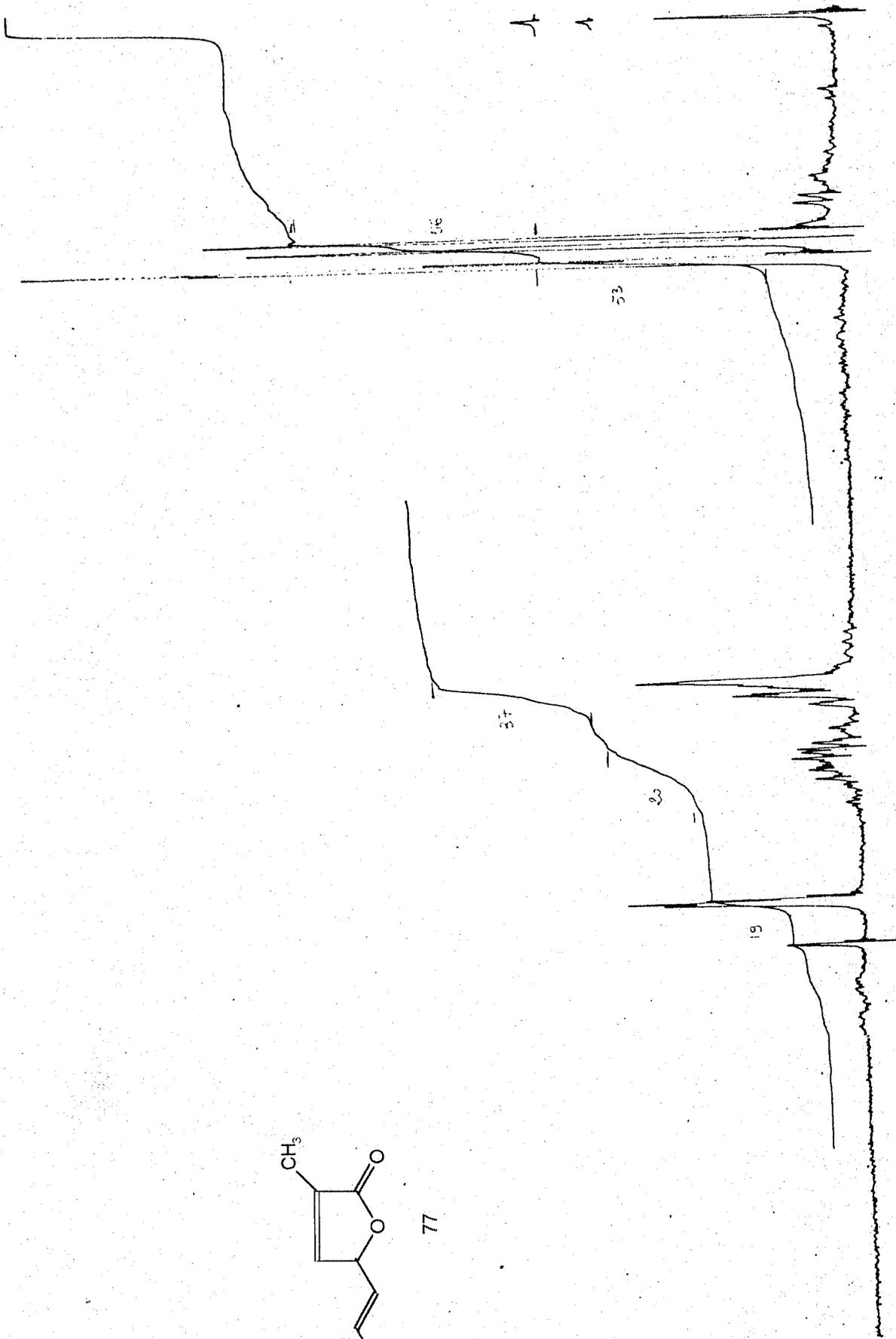
8X1000
S
100
0

532

copy

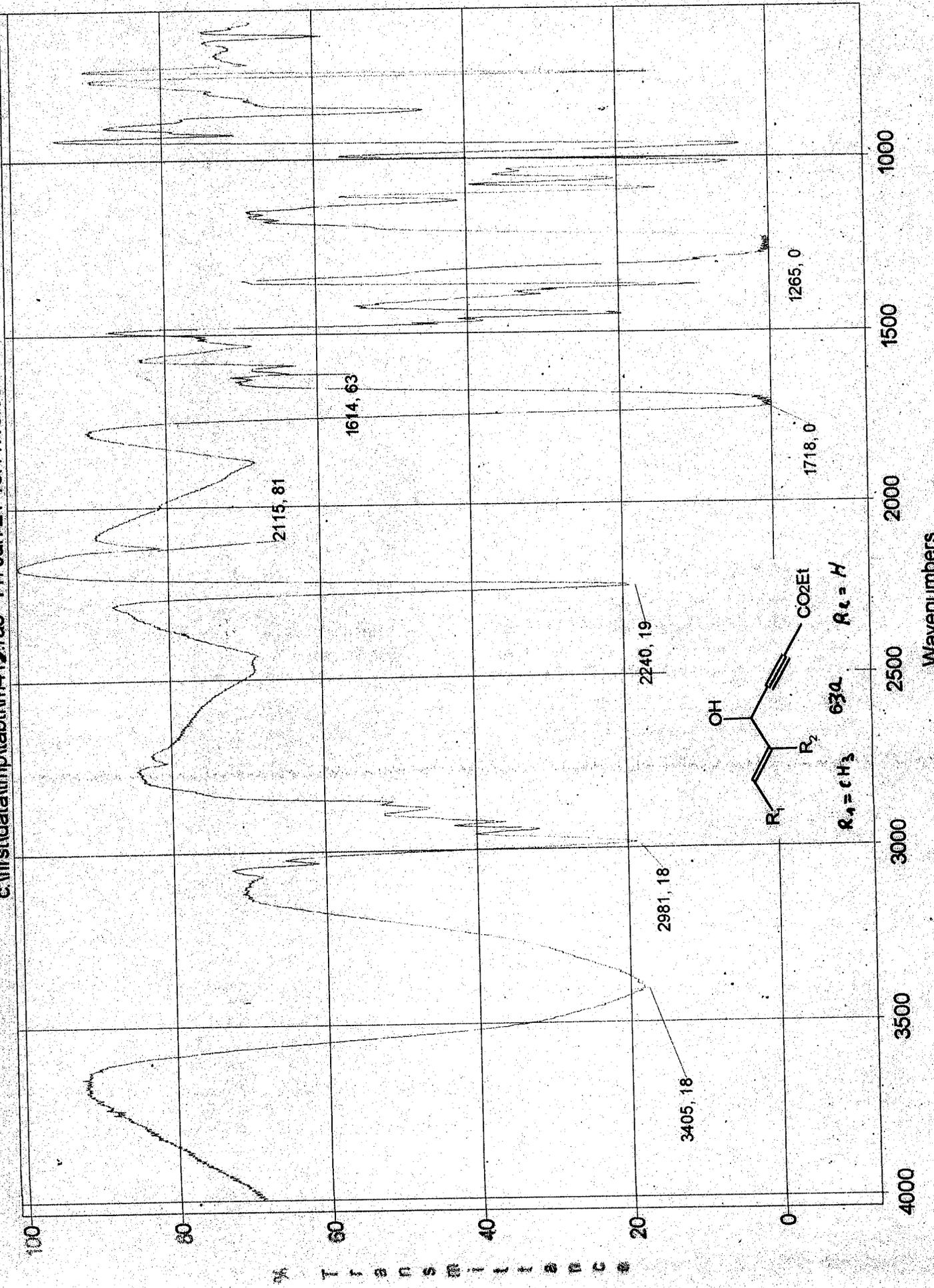


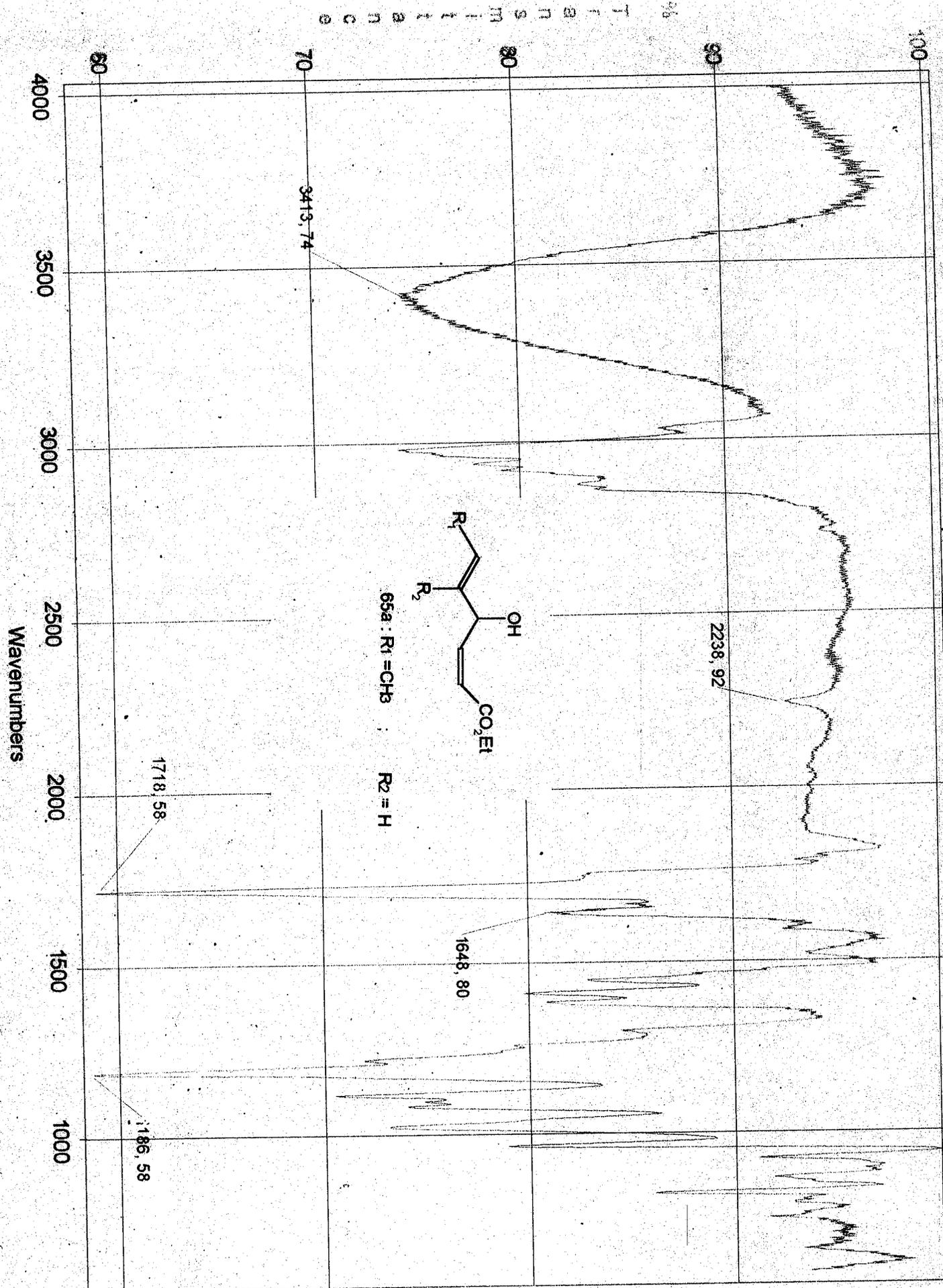
77

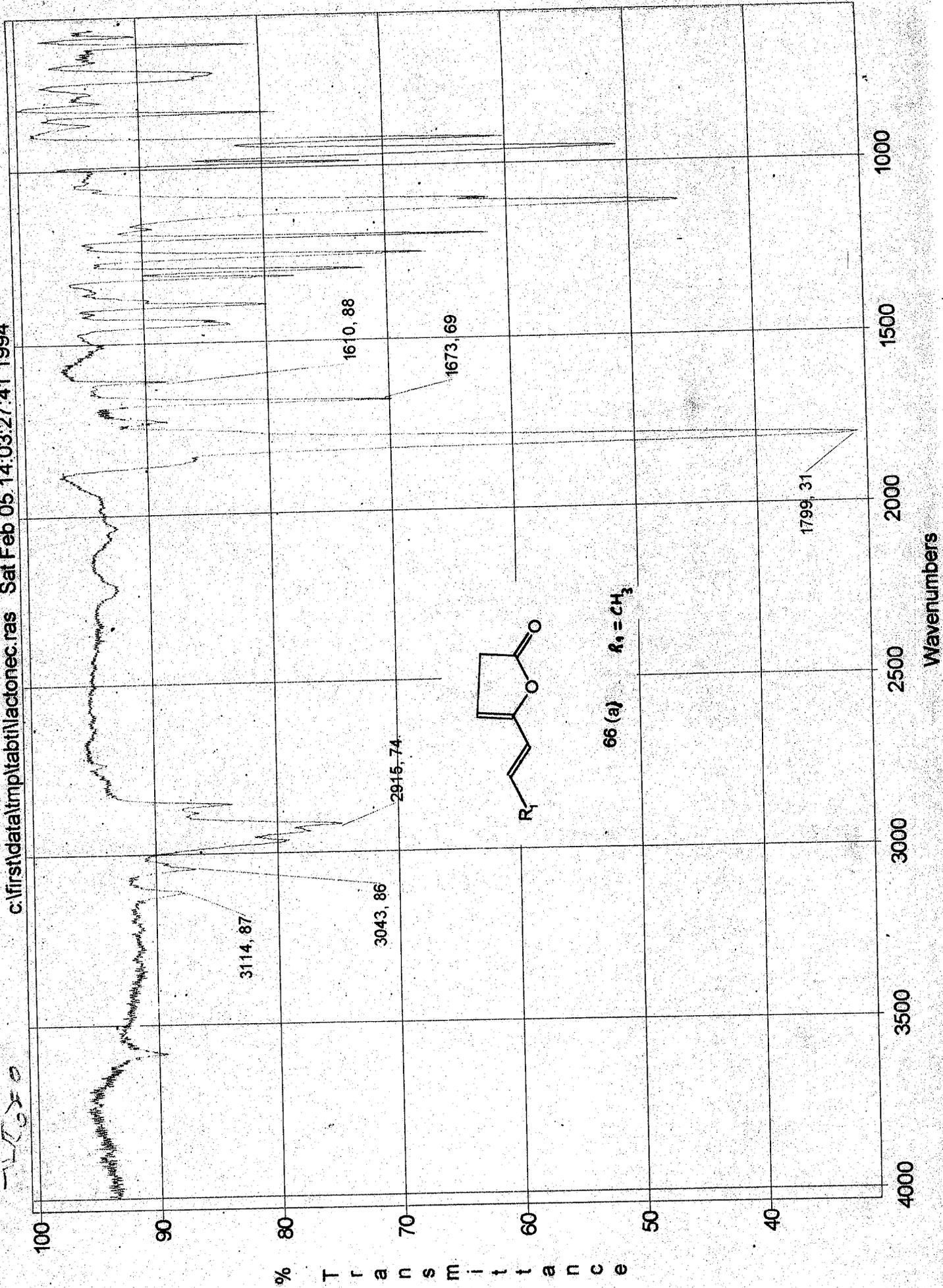


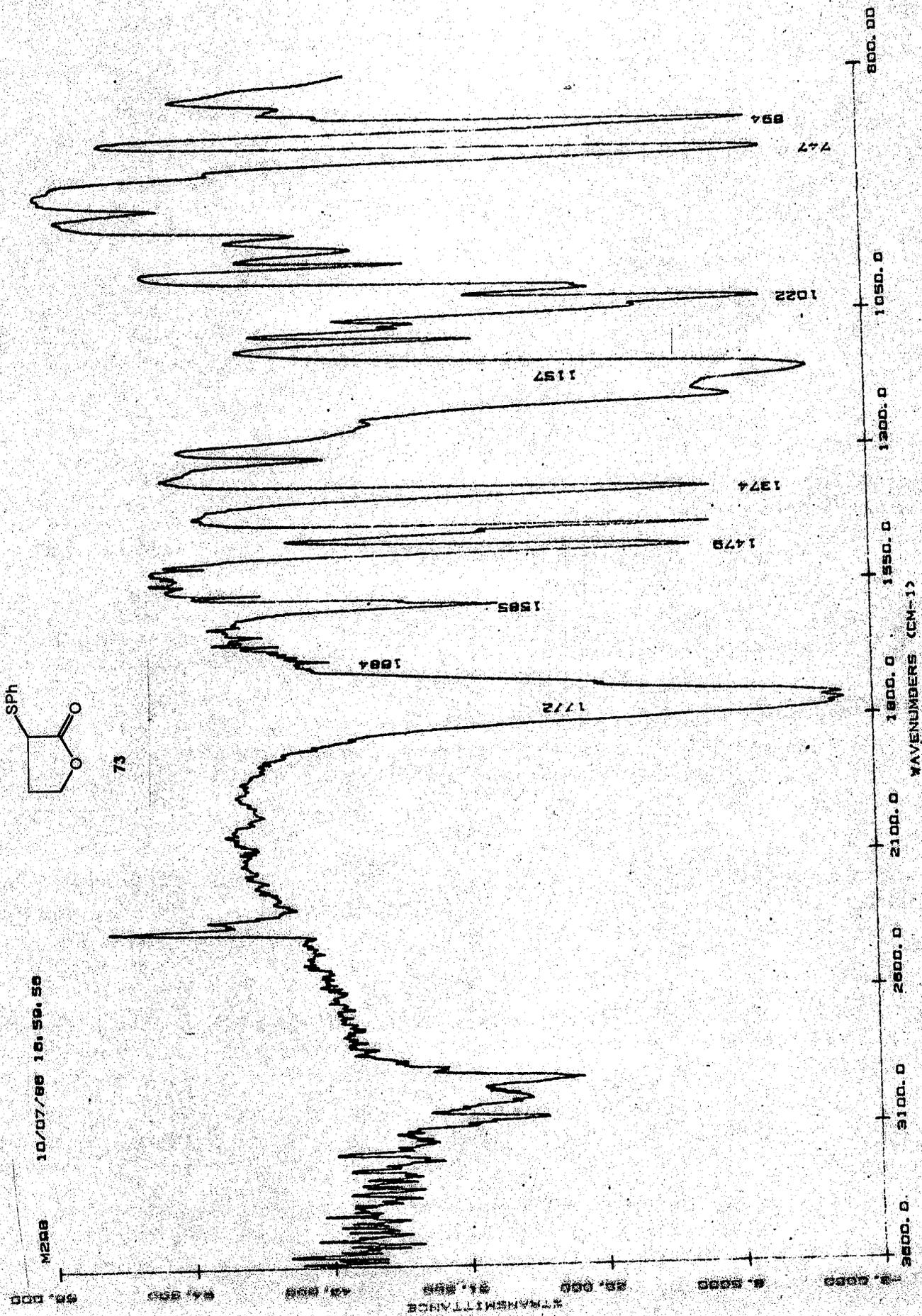
VM
 84.4. 86.
 8054
 M 861
 coeb
 H
 71.5
 Amb
 5
 de
 0
 1000 x 3,5
 0,05
 0,05

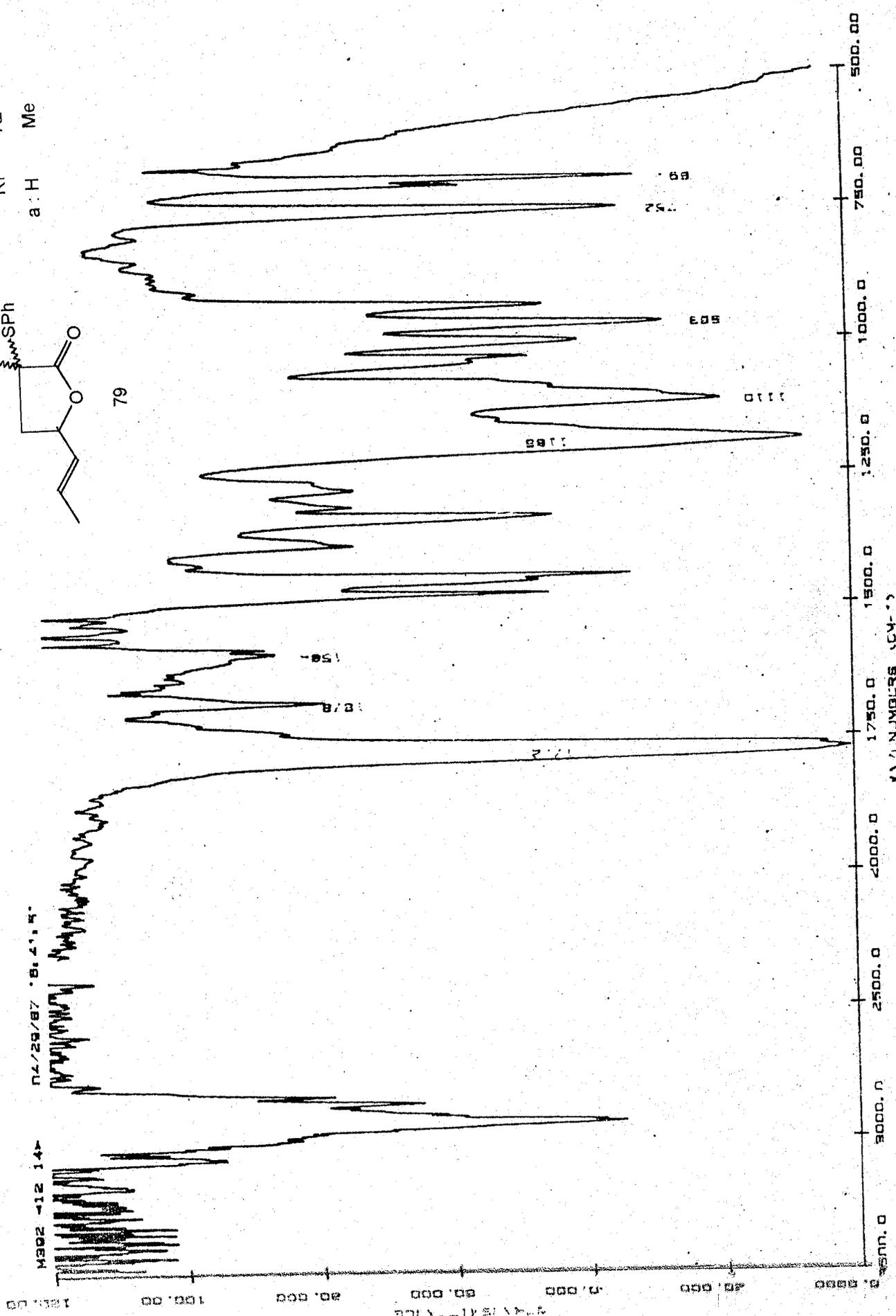
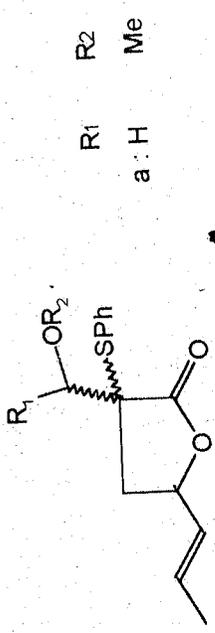
c:\first\data\imp\labfilm4\3.ras Fri Jan 21 18:11:19:55 1994

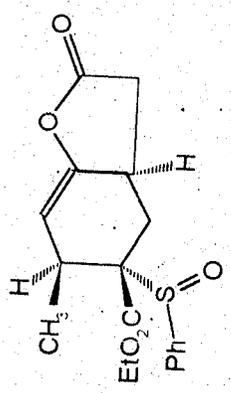
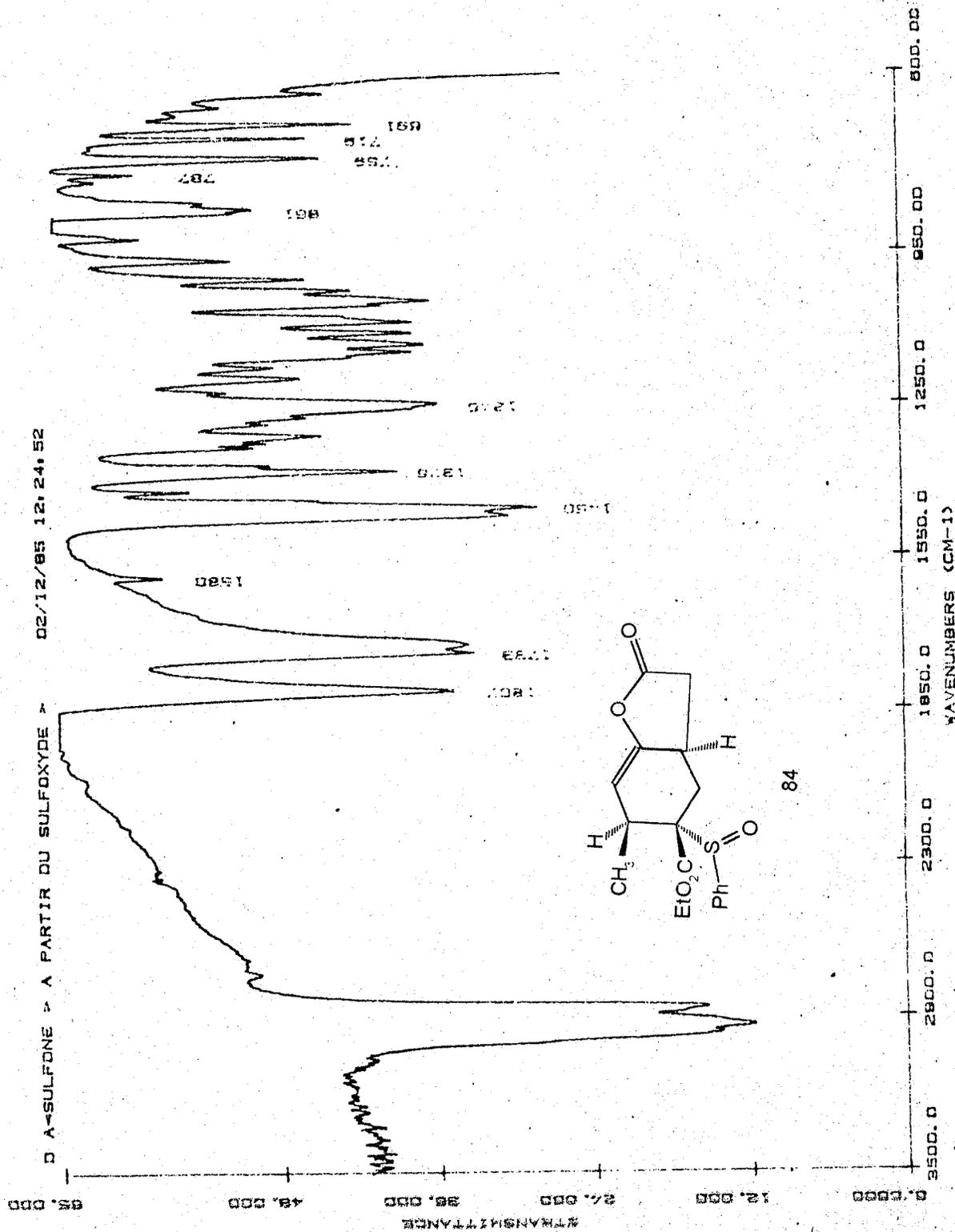






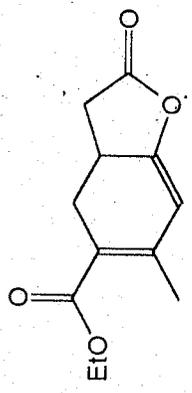
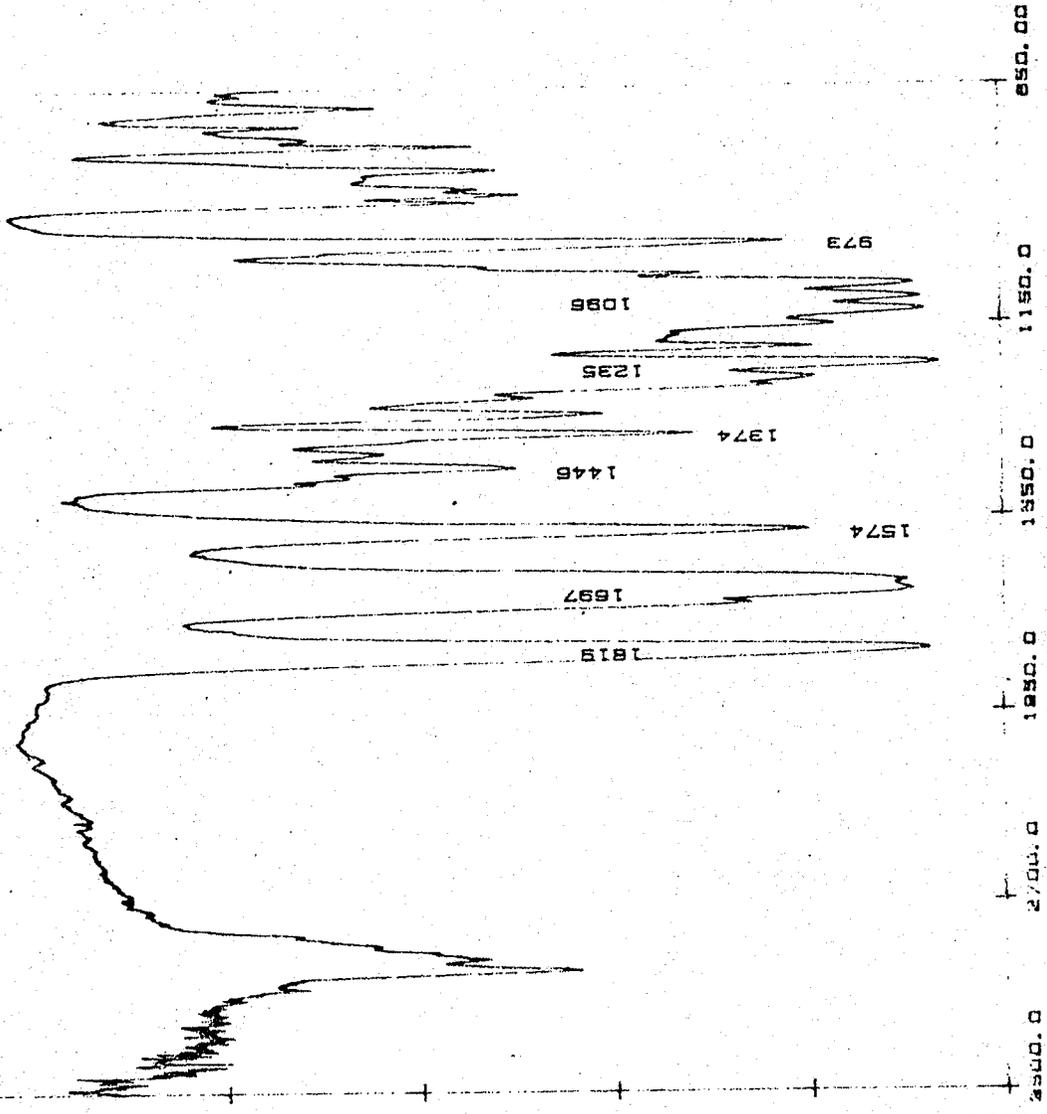






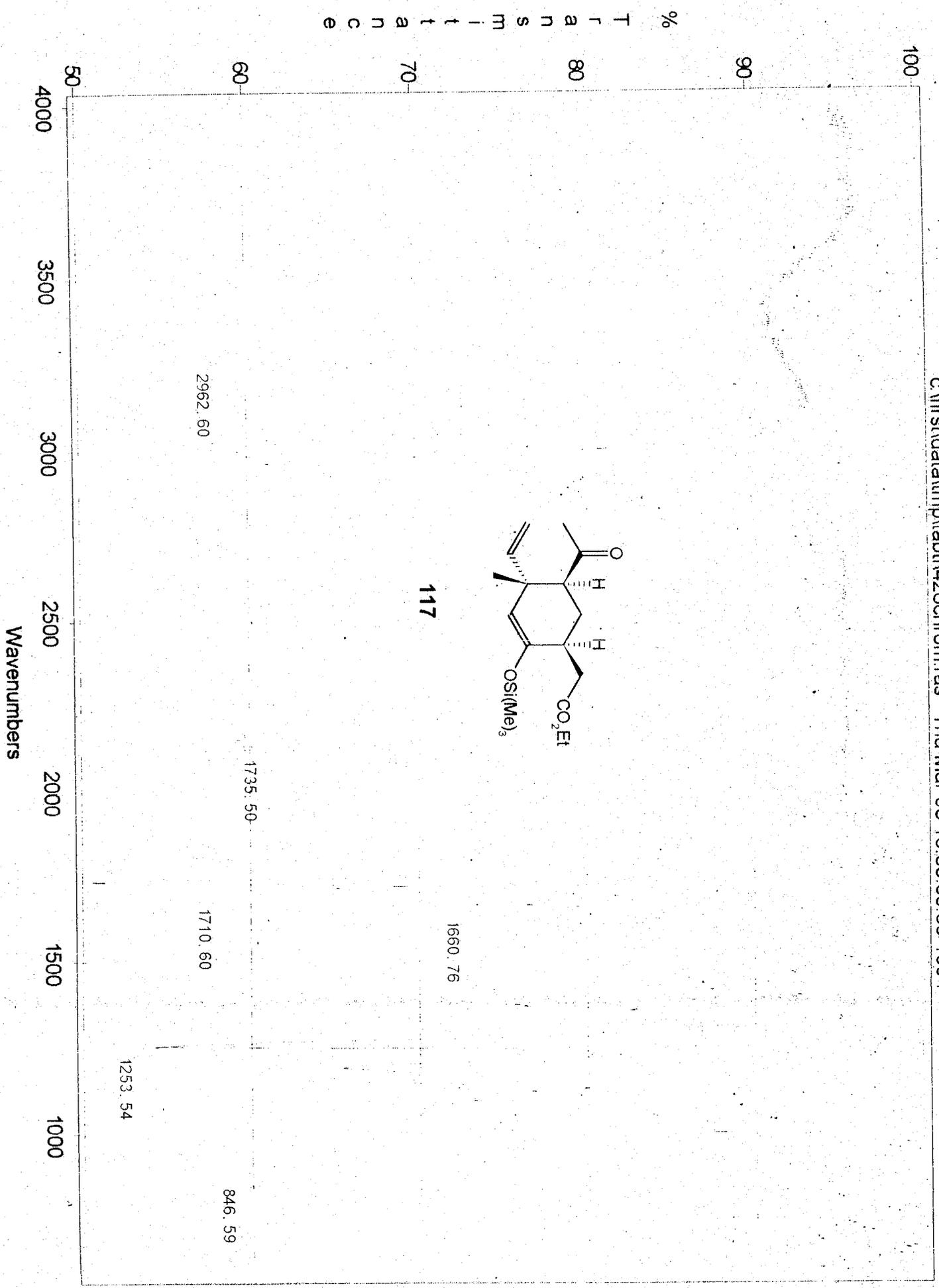
NICOLET DX 12/10/84 10.18.01

TRANSMITTANCE 75.000 52.000 39.000 26.000 13.000 0.0000



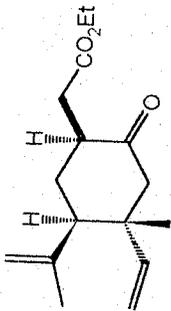
85

WAVENUMBERS (CM-1)

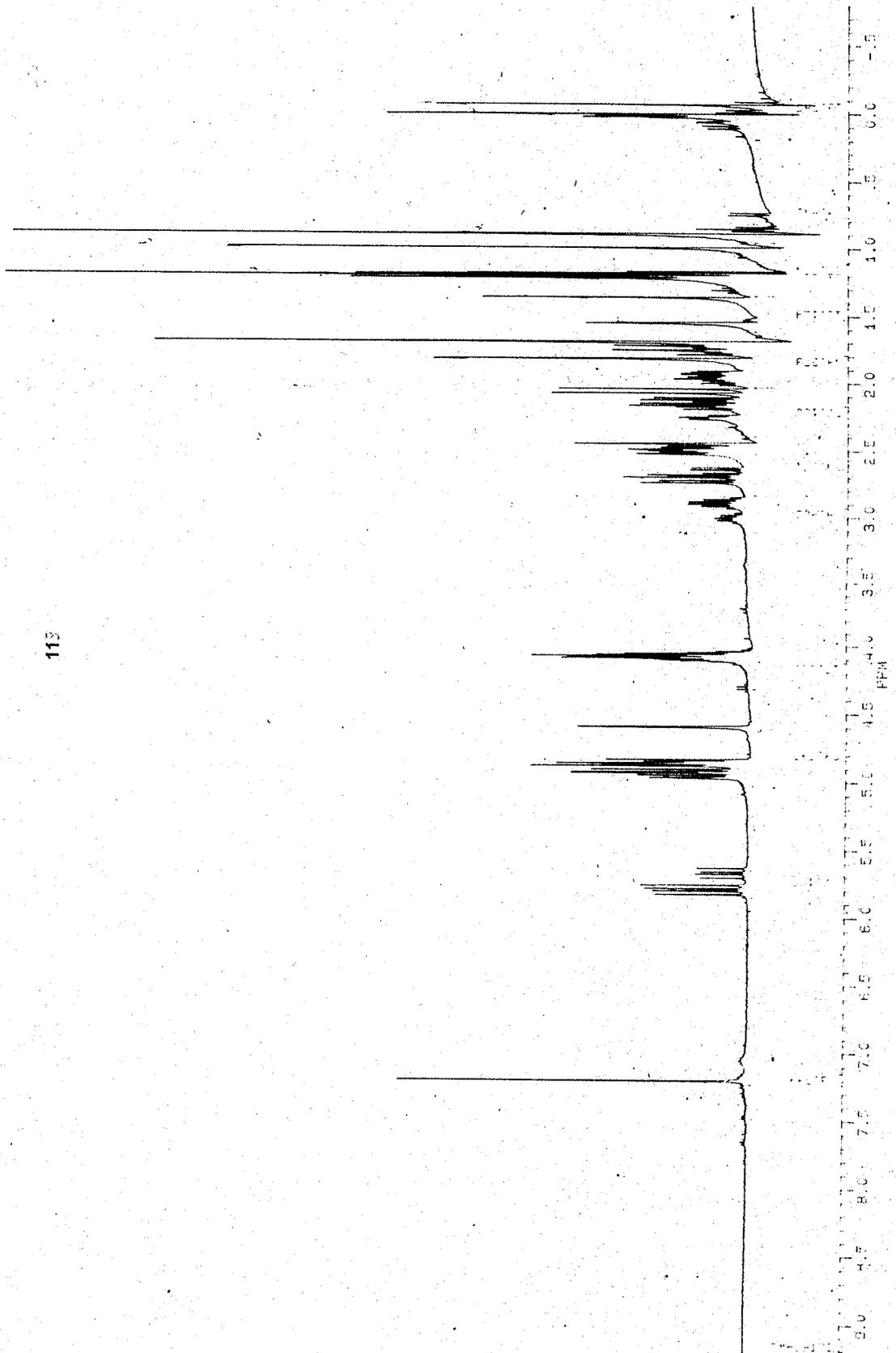


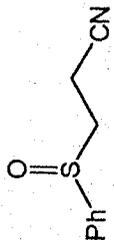
N° 419...

BRUKER
(10)

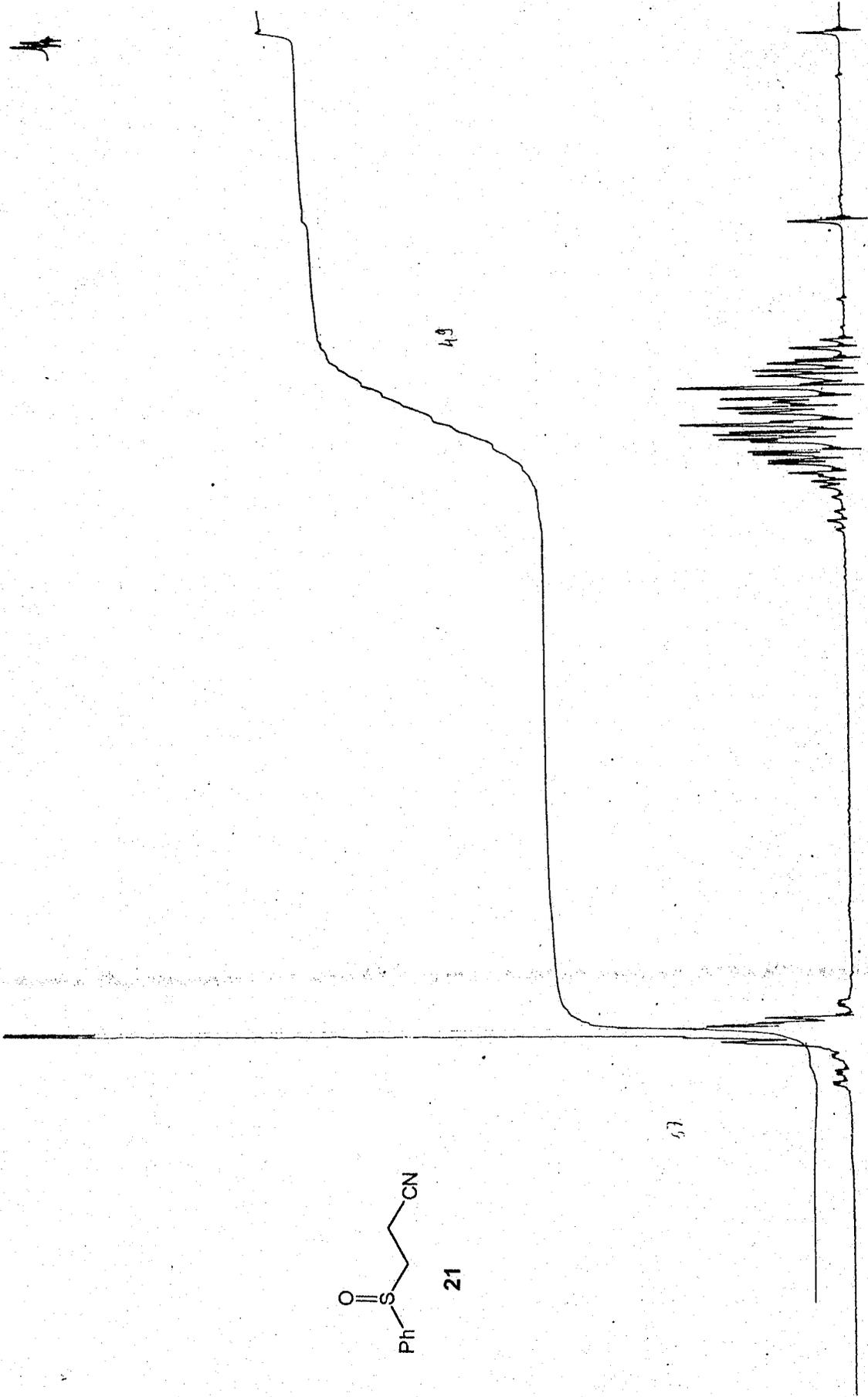


113





21



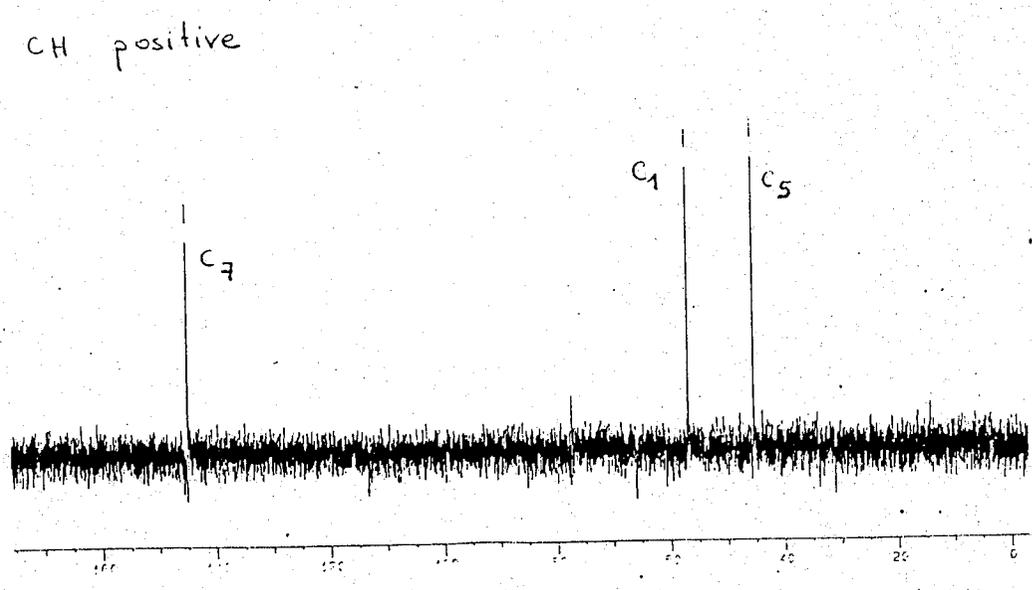
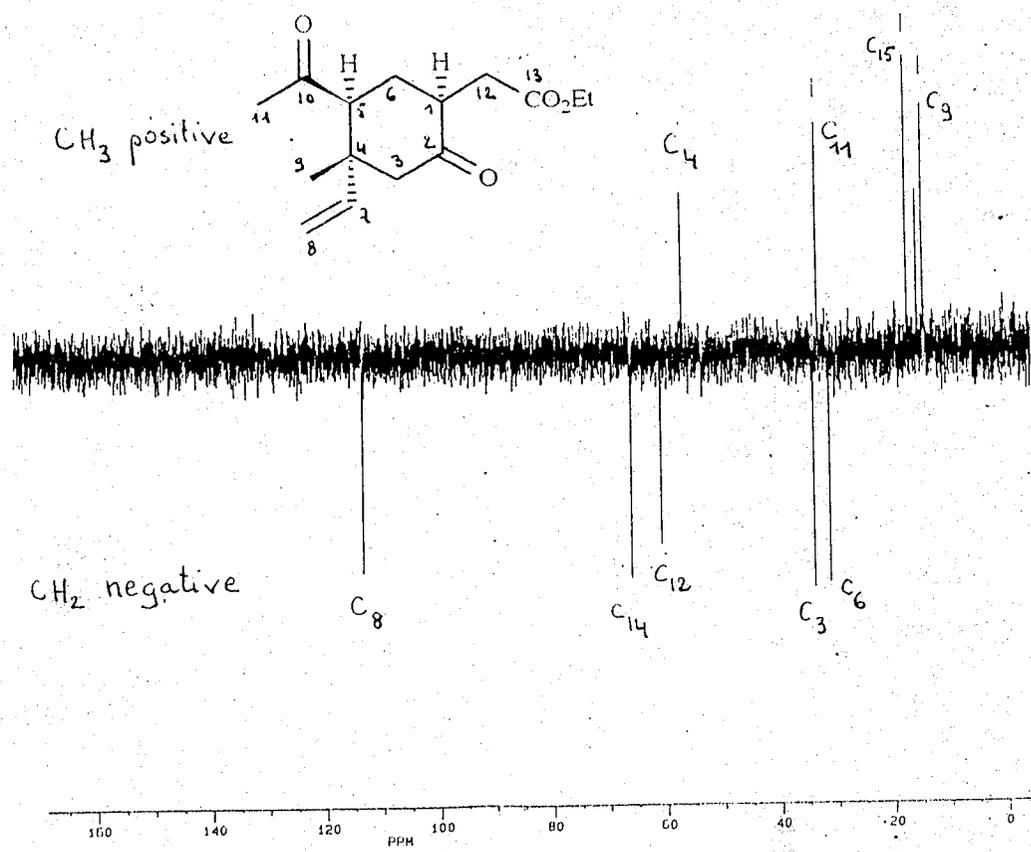
466
466
466

4
7ms
Jumbo

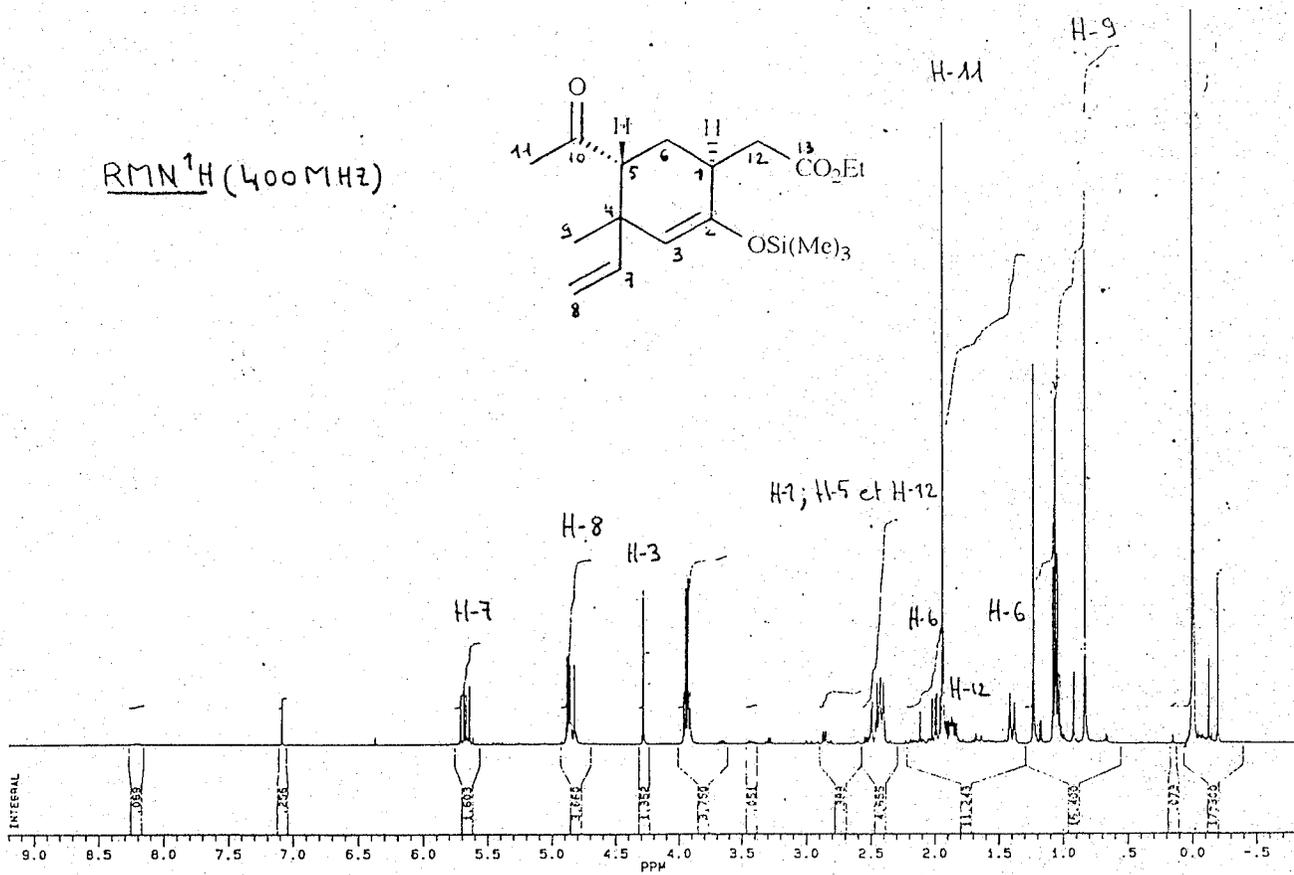
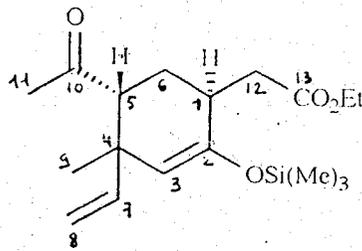
5
10
0

0.5 x 100
0.5
0.5

11.226
29.01.85
6003



RMN¹H (400MHz)



RMN¹³C

