

UNIVERSITE DE NEUCHATEL  
FACULTE DES SCIENCES

**Synthèse d'hétérocycles  
à structure de base  $\delta$ -lactonique**

Thèse présentée à la Faculté des Sciences par

*Thomas Kallimopoulos*

Ingénieur chimiste diplômé de  
l'Université de Neuchâtel  
pour l'obtention du grade de  
docteur ès sciences

Institut de Chimie  
de l'Université  
de Neuchâtel

Juin 1988

# IMPRIMATUR POUR LA THÈSE

Synthèse d'hétérocycles à structure de base  
 $\delta$ -lactonique

de Monsieur Thomas Kallimopoulos

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL

FACULTÉ DES SCIENCES

La Faculté des sciences de l'Université de Neuchâtel,  
sur le rapport des membres du jury,

MM. les professeurs A. Jacot-Guillarmod,

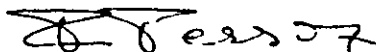
R. Tabacchi, K.J. Boosen et H. Ramuz

(Fribourg)

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 28 juillet 1988

Le doyen:



F. Persoz

A mesure que la connaissance progresse, les énigmes se multiplient et, si cela continue, les ignorants seront bientôt seuls à savoir quelque chose.

Jacques Moreau

à ma famille

Le présent travail a été effectué dans les laboratoires de Chimie Organique de septembre 1983 à juin 1987 sous la direction de Monsieur le

Professeur A. Jacot-Guillarmod

à qui j'aimerais exprimer ma profonde gratitude pour son soutien constant, ses conseils précieux et son extraordinaire enthousiasme qu'il n'a cessé de me communiquer à d'innombrables occasions tout au long de la réalisation de ce travail.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à Monsieur le Professeur R. Tabacchi pour ses conseils dans le domaine de la spectroscopie et comme membre du jury et au Professeur Mme H. Stoeckli-Evans pour la détermination des structures par rayons X.

Je remercie également les autres membres du jury à savoir Messieurs les Professeurs K.J. Boosen et H. Ramuz.

Mes remerciements s'adressent aussi au Dr. A. Anwander pour ses conseils pratiques dans le domaine des composés organométalliques,

au Dr. J. Boukouvalas pour ses informations scientifiques, au le département de Chimie Organique Analytique pour la réalisation des spectres,

aux chimistes Pascal de Angelis, P. Bonhôte, P. Veya et L. Ballerini pour leur contribution pratique,

aux chimistes M. Depraz, D. Blaser, V. Viette, P. Rebstein et D. Huguenin pour leur collaboration.

Je remercie également les laborantines G. Marguet, E. Haenger et I. Loichot pour leur travail pratique,

l'Etat de Neuchâtel de m'avoir confié un poste d'assistant et finalement toute autre personne ayant participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

## ABREVIATIONS

---

|                            |  |
|----------------------------|--|
| THP                        | : tétrahydropyranyl                            |
| PPTS                       | : pyridinium p-toluènesulfonique               |
| DBU                        | : diaza-1,8 bicyclo[5.4.0]undec-7 ène (1,5-5). |
| Alpine borane <sup>R</sup> | : (pinanyl-9)-B-3 borabicyclo[3.3.1]nonane     |
| TsOH                       | : acide p-toluènesulfonique                    |
| m-CPBA                     | : acide m-chloroperbenzoïque                   |
| R-(-)-NEA                  | : R-(-) isocyanate de (naphtyl-1)-éthyle       |
| L-Selectride <sup>R</sup>  | : (tri s-butyl)borohydrure de lithium)         |
| TMSCl                      | : triméthylchlorosilane                        |
| LDA                        | : diisopropylamide de lithium                  |
| (+)-CSA                    | : acide (+)-camphosulfonique                   |
| PDC                        | : dichromate de pyridinium                     |
| PCC                        | : chlorochromate de pyridinium                 |
| PP                         | : (pyrrolidinyl-1)-4 pyridine                  |
| KAPA                       | : amino-3 propylamide de potassium             |

## Table des matières

---

Page

### INTRODUCTION

---

|   |   |
|---|---|
| 1. IMPORTANCE DU CYCLE $\delta$ -LACTONIQUE. QUELQUES METHODES DE PREPARATION | 1 |
| 2. OBJECTIFS DU PRESENT TRAVAIL   | 7 |

### PREMIERE PARTIE

---

|  |    |
|--|----|
| 3. SYNTHÈSE DE COMPOSÉS PYRANO[4,3-b]PYRAN-4,5-DIONE                   | 11 |
| 3.1 Bibliographie  | 12 |
| 3.1.1 Acylation de composés $\beta$ -dicarboxylés                      | 12 |
| 3.1.2 Acylation d'un cycle $\delta$ -lactonique                        | 15 |
| 3.1.3 Condensation de l'acide déhydracétique avec un aldéhyde          | 21 |
| 3.2 Résultats obtenus  | 22 |
| 3.3 Caractérisation  | 27 |
| 3.4 Discussion   | 33 |
| 4. REARRANGEMENT DES PYRANOPYRONES                                     | 35 |
| 4.1 Bibliographie  | 35 |
| 4.2 Résultats obtenus  | 37 |
| 4.3 Discussion   | 40 |
| 5. ACYLATION D'UN $\delta$ -HYDROXY $\beta$ -CÉTOESTER PAR LE DICÉTÈNE | 43 |
| 5.1 Proposition d'un mécanisme de réaction                             | 43 |
| 5.2 Résultats et discussion  | 45 |

## DEUXIEME PARTIE

46

---

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 6.    | ACTION DE LA PYRROLIDINE SUR LA LACTONE DE L'ACIDE DEHYDRACETIQUE          | 47 |
| 6.1   | Bibliographie  | 47 |
| 6.2   | Résultats  | 48 |
| 6.3   | Caractérisation  | 49 |
| 6.4   | Etude de l'oxo-3 (pyrrolidinyl-1)-5 hexène-4 pyrrolidinamide ( <u>14</u> ) | 50 |
| 6.4.1 | Caractérisation  | 53 |
| 6.5   | Synthèse de la méthyl-6 (pyrrolidinyl-1)-4 pyrone-2 ( <u>12</u> )          | 54 |
| 6.6   | Conclusion   | 56 |
| 7.    | SYNTHESE D'ALKYL-6 (PYRROLIDINYL-1)-4 PYRONES-2                            | 57 |
| 7.1   | Résultats  | 58 |
| 7.2   | Caractérisation  | 58 |
| 8.    | SYNTHESE D'ALKYL(PYRROLIDINYL-1)-DIHYDRO-5,6 PYRANONES-2                   | 60 |
| 8.1   | Résultats  | 61 |
| 8.2   | Caractérisation  | 62 |
| 9.    | REACTIONS DIVERSES DU BUTEN-2 (PYRROLIDINYL-1)-3 OATE DE METHYLE           | 64 |
| 10.   | DESEMINATION DES ENAMINOLACTONES   | 67 |
| 10.1  | Hydrolyse acide des énaminolactones  | 67 |
| 10.2  | Désémination réductrice des énaminolactones                                | 69 |
| 11.   | ESSAI DE SYNTHESE DE LA R-(-)-MASSOIALACTONE                               | 70 |
| 11.1  | Quelques considérations sur la massoialactone                              | 71 |
| 11.2  | Résultats  | 72 |
| 11.3  | Caractérisation  | 73 |
| 11.4  | Remarque   | 75 |
| 11.5  | Discussion   | 76 |

|  | page |
|--|------|
| 12. RECHERCHE SUR LA SYNTHÈSE DE LA PHEROMONE<br>DE L'INSECTE CULEX PIPIENS FATIGANS | 81   |
| 12.1 Synthèse proposées dans la littérature  | 82   |
| 12.2 Résultats   | 85   |
| 12.3 Caractérisation   | 86   |

#### RESUME ET CONCLUSION

---

|   |    |
|---|----|
| 13. SYNTHÈSE ET REARRANGEMENTS DE PYRANOPYRONES | 89 |
| 14. SYNTHÈSE DE $\delta$ -LACTONES              | 91 |
| 15. CONSIDERATIONS FINALES                      | 93 |

#### PARTIE EXPERIMENTALE

---

|  |    |
|--|----|
| 16. METHODES ANALYTIQUES   | 95 |
| 17. SYNTHÈSE DES PYRANOPYRONES   | 96 |
| 17.1 Synthèse des esters <u>5a-c</u> , <u>9</u> et <u>10</u>   | 96 |
| 17.2 Synthèse des pyranopyrones <u>1a-c</u> , <u>6a-b</u> ,<br><u>2</u> et <u>3</u>                                      | 96 |
| 17.3 Synthèse de la pyranopyrone <u>1d</u>   | 98 |
| 17.4 Analyse par HPLC des mélanges bruts de<br>synthèse des composés <u>1b</u> et <u>1c</u>                              | 99 |
| 18. ETUDE DU COMPORTEMENT DES PYRANOPYRANDIONES<br><u>1b-c</u> , <u>2</u> , <u>3</u> et <u>6b</u> EN PRESENCE D'UN ACIDE | 99 |

|  | page |
|--|------|
| 19. ACYLATION D'UN 6-HYDROXY 8-CETOESTER PAR LE DICETENE   | 100  |
| 20. ENAMINOLACTONES, ENAMINOCETOAMIDES, DICETOAMIDES ET DERIVES ALKYLES A PARTIR DE L'HYDROXY-4 METHYL-6 PYRONE-2  | 101  |
| 20.1 Synthèse de méthyl-6 (pyrrolidinyl-1)-4 pyrone-2 <u>12</u>  | 101  |
| 20.2 Synthèse de dioxo-3,5 hexylpyrrolidinyl amide <u>13</u>   | 102  |
| 20.3 Synthèse d'oxo-3 (pyrrolidinyl-1)-5 hexène-4 pyrrolidinamide <u>14</u>  | 102  |
| 20.4 Réduction de l'oxo-3 (pyrrolidinyl-1)-5 hexène-4 pyrrolidinamide <u>14</u>                                    | 103  |
| 20.5 Alkylation de l'oxo-3 (pyrrolidinyl-1)-5 hexène-4 pyrrolidinamide <u>14</u>                                   | 104  |
| 21. ACTION DES CHLORURES D'ACIDES SUR L'ANION DE BUTEN-2 (PYRROLIDINYL-1)-3 OATE DE METHYLE <u>21</u>              | 105  |
| 21.1 Synthèse du butèn-2 (pyrrolidinyl-1)-3 oate de méthyle <u>21</u>  | 105  |
| 21.2 Action du chlorure d'acétyle sur l'anion de <u>21</u> (Addition du chlorure d'acétyle sur l'anion <u>21</u> ) | 106  |
| 21.3 Action des chlorures d'acides sur l'anion <u>21</u> (Addition de l'anion <u>21</u> sur le chlorure d'acide)   | 106  |
| 22. ACTION DE L'ISOPROPANOLATE DE SODIUM SUR LE METHYL-6 (PYRROLIDINYL-1)-4 PYRONE-2 <u>12</u>                     | 107  |
| 23. ACTION DES ALDEHYDES ET DE L'ACETONE SUR L'ANION DE BUTEN-2 (PYRROLIDINYL-1)-3 OATE DE METHYLE <u>21</u>       | 108  |
| 24. REACTIONS DIVERSES A PARTIR DE BUTEN-2 (PYRROLIDINYL-1)-3 OATE DE METHYLE <u>21</u>                            | 109  |
| 24.1 Réaction de l'anion <u>21</u> avec du phosgène  | 109  |
| 24.2 Réaction de l'anion <u>21</u> avec le chloroformiate de méthyle   | 109  |

|   | page |
|---|------|
| 24.3 Réaction de l'anion <u>21</u> avec l'oxyde de propylène  | 110  |
| 25. DESENAMINATION DES ENAMINOLACTONES  | 111  |
| 25.1 Hydrolyse acide du composé <u>26f</u>  | 111  |
| 25.2 Réduction de <u>26f</u> par Li dans de l'ammoniac liquide  | 111  |
| 25.3 Désénamination de <u>33</u> par l'acide m-chloroperbenzoïque.<br>Synthèse de la massoialactone racémique <u>31</u>                               | 112  |
| 26. SYNTHÈSE TOTALE DE LA (-)-MASSOIALACTONE <u>31e</u>   | 113  |
| 26.1 Synthèse du (-)-butène-2 [(S)-(méthoxyméthyl-2)pyrrolidinyl-1]-3 oate de méthyle <u>35</u>   | 113  |
| 26.2 Action de l'anion de <u>35</u> sur les chlorures d'acides  | 114  |
| 26.3 Réduction par hydrogénation catalytique de <u>36e</u>  | 116  |
| 26.4 Formation de <u>37e</u> par action de l'hexanal sur l'anion <u>35</u>  | 116  |
| 26.5 Synthèse de la (-)-massoialactone <u>31e</u>   | 117  |
| 27. SYNTHÈSE DIASTERÉOSELECTIVE DE L'ENAMINOLACTONE <u>40</u> , INTERMÉDIAIRE CLEF DE LA SYNTHÈSE DE LA PHEROMONE DE L'INSECTE CULEX PIPIENS FATIGANS | 118  |
| 27.1 Synthèse du (5RS, 6SR)-(pyrrolidinyl-1)-3 tétrahydropyranyloxy-6 hexadécèn-2 olide-5 <u>39</u>   | 118  |
| 27.2 Synthèse du (5RS, 6SR) hydroxy-6 (pyrrolidinyl-1)-3 hexadécèn-2 olide-5 <u>40</u>  | 119  |
| 28. SUBSTANCES DÉCRITES ET SPECTRES   | 120  |
| BIBLIOGRAPHIE   | 164  |

## INTRODUCTION

---

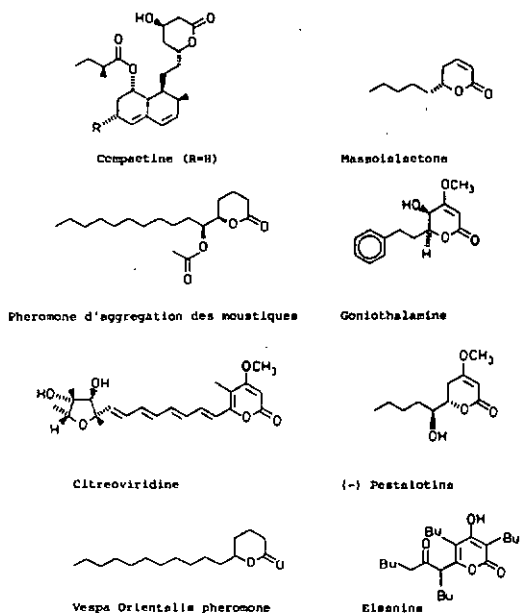
### 1. IMPORTANCE DU CYCLE $\delta$ -LACTONIQUE. QUELQUES METHODES DE PREPARATION

---

Le cycle  $\delta$ -lactonique revêt un grand intérêt par la diversité des molécules naturelles possédant une telle structure de base. Les phéromones sont très souvent des  $\delta$ -lactones substituées en position 6, de même que certaines toxines (voir fig.1). La substitution peut-être plus complexe, comme dans le cas de l'élsanine.

Fig.1. Quelques  $\delta$ -lactones naturelles.

---

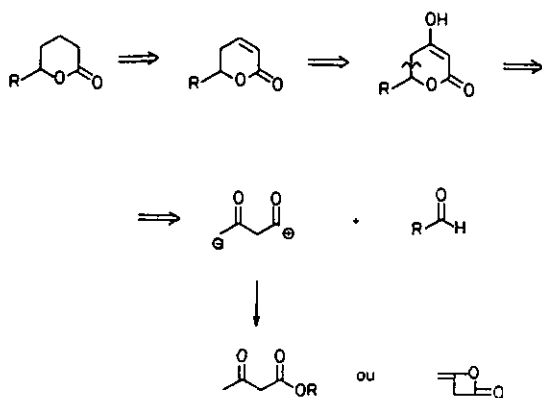


De par la nature du cycle, on peut dénombrer plusieurs diastéréoisomères, dont par exemple seul l'un aura une activité biologique, à l'image de la compactine ou de la (-) pestalotine, etc.

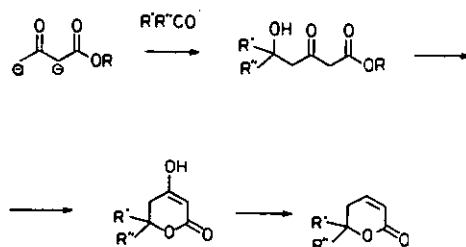
Les méthodes mises en oeuvre pour la synthèse de l'hétérocycle sont très diverses. Toutefois, lorsqu'il s'agit d'élaborer un stéréoisomère particulier, les chemins sont plus complexes.

Sans vouloir être exhaustifs, nous exposons ci-après quelques-unes des stratégies mises en oeuvre.

Relevons tout d'abord que pour la synthèse de l'hétérocycle alkylé en 6, on peut concevoir ce type de déconnection :

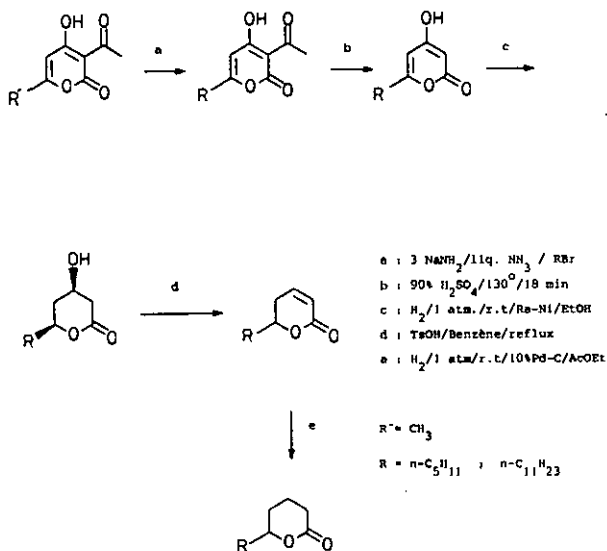


La synthèse peut donc mettre en jeu l'ester acétylacétique, ou plus spécialement le dianion, cela en vue de l'alkylation en  $\gamma$  [1] :

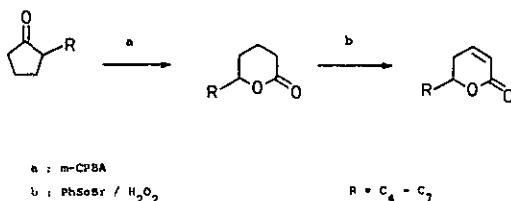




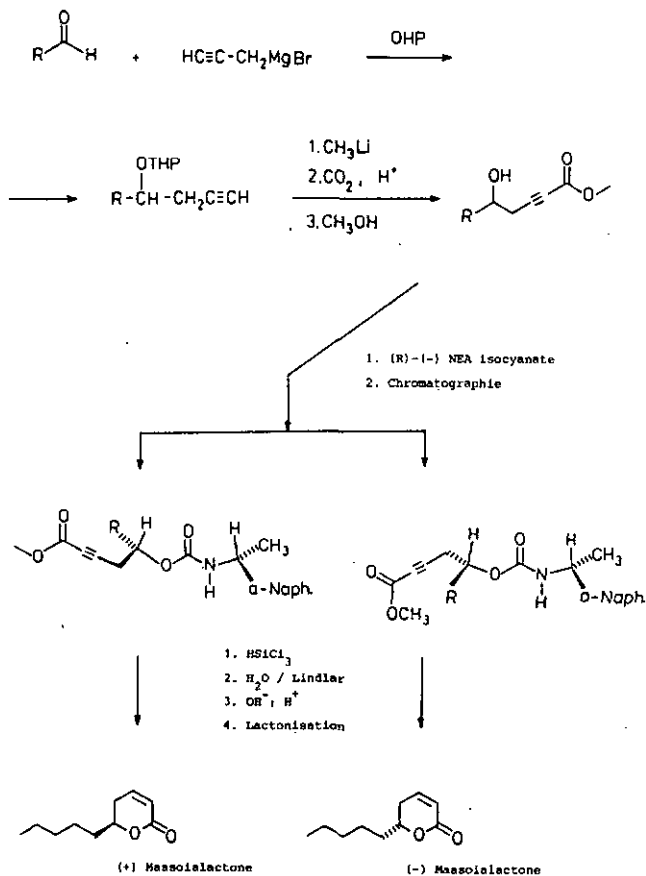
L'acide dehydracétique, dérivé du dicétène, possède la structure de base  $\delta$ -lactonique. Par alkylation du trianion, il est possible de préparer des  $\delta$ -lactones substituées en position 6 [4] :



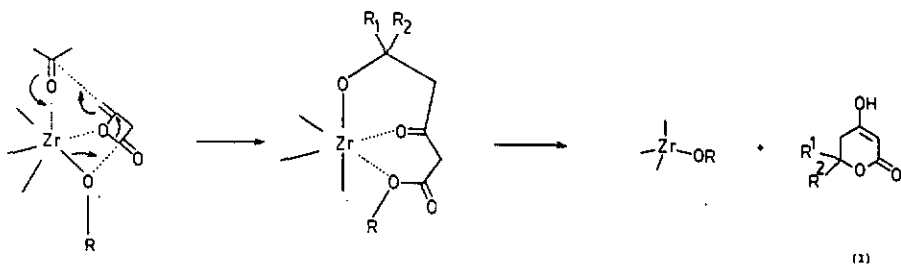
Le procédé d'oxydation d'une cyclopentanone par un peracide (méthode de Bayer-Villiger) est bien connu [5], il présente une des voies pour l'obtention de l'hétérocycle  $\delta$ -lactonique :



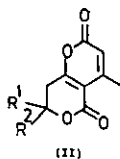
Le magnésien propargylique a été utilisé comme molécule de départ pour la synthèse de la (+) et la (-) massoiolactone [6] :



L'utilisation du dicétène à la place du dianion de l'ester acétylacétique est valable avec des cétones selon ANWANDER [7]. L'auteur met en oeuvre le dichlorodialkoxyde de zirconium comme agent de condensation :



Toutefois dans ce cas, en plus des dialkyl-6 dihydro-5,6 pyrandiones-2,4 (I) il a été observé la présence de composés bicycliques (II) : dialkyl-7,7 dihydro-7,8 methyl-4 pyrano[4,3-b] pyrandiones-2,5. La genèse de ceux-ci serait due à une réaction subséquente des pyrones (I) avec l'ester acétylacétique.



De telles structures comportent en fait deux cycles  $\delta$ -lactoniques, dont la littérature ne cite que quelques exemples [8]; il en est de même en ce qui concerne des composés à 3 ou 4 cycles  $\delta$ -lactoniques condensés [9] :



## 2. OBJECTIFS DU PRESENT TRAVAIL.

---

La méthode décrite par ANWANDER [7] permet l'obtention de composés pyrano[4,3-b] pyroniques. Rappelons qu'il y a six possibilités pour la jonction pyrano-pyrane :



13,2-b)



(2,3-b)



14,3-b)



13,4-b)

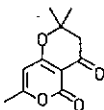


13,4-c)



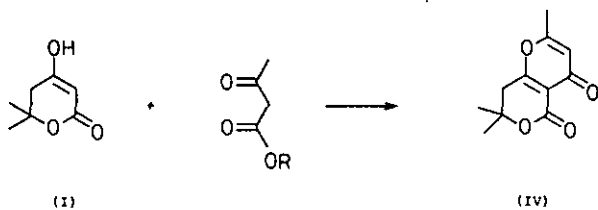
14,3-c)

Un autre type de composé [4,3-b] pyranique a été isolé par ANWANDER [7] il s'agit de la triméthyl-2,2,7 dihydro-2,3 pyrano[4,3-b] pyrandione -4,5 (III).

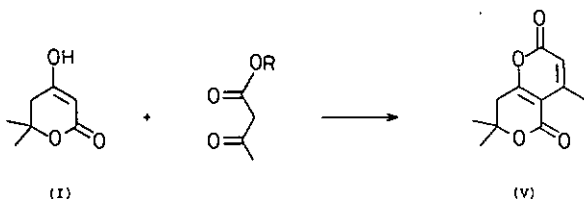


III)

L'auteur suggère qu'il y a d'abord une "condensation inverse" selon Simonis, entre la pyrone (I) et l'acétoacétate pour former (IV) :

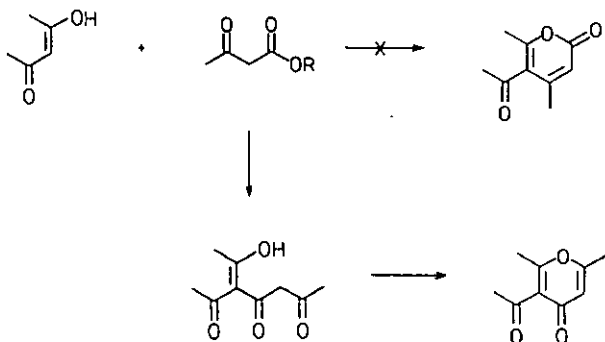


condensation selon Simonis

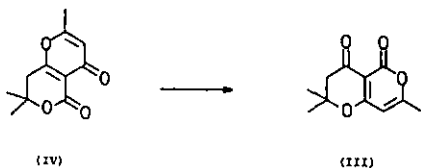


condensation selon Pechmann

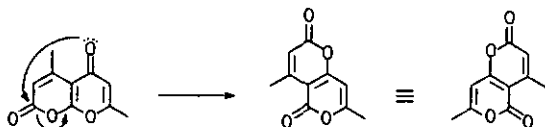
Cette réaction aurait lieu dans la sphère de coordination du Zirconium. Une telle condensation a d'ailleurs été observée entre l'acétylacétone et un acétoacétate [7]:



Toutefois pour l'obtention de (III) un réarrangement de (IV) serait alors nécessaire

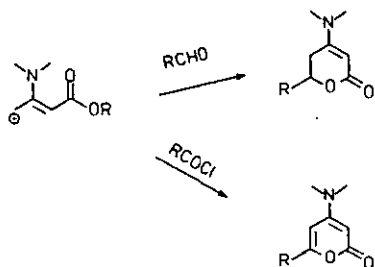


à l'image d'une réaction analogue observée par TAN [10], dans le cas d'un système pyrano[2,3-b]pyrane :

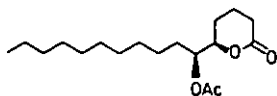


Dans la première partie de notre travail, nous avons voulu étudier l'aptitude des pyrano[4,3-b]pyrandiones-4,5 à la transposition selon TAN, ce qui éluciderait la formation de III selon ANWANDER.

Dans la deuxième partie de l'étude, notre attention s'est portée sur le développement d'une méthode de synthèse de  $\delta$ -lactones par le truchement d'une énamine de l'ester acétylacétique. L'objectif ultime était d'obtenir une énantiosélectivité par la mise en oeuvre d'une énamine ayant un centre d'asymétrie.



Enfin, nous avons exploré une nouvelle voie de synthèse diastéréosélective d'une phéromone d'agrégation de l'insecte de l'espèce CULEX PIPIENS FATIGANS.



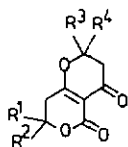
PREMIERE PARTIE

---

3. SYNTHÈSE DE COMPOSÉS PYRANO[4,3-b]PYRAN-4,5-DIONE.

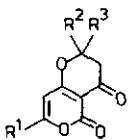
---

Notre étude a porté sur la synthèse des composés suivants :



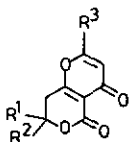
1

- |    |                      |                |
|----|----------------------|----------------|
| 1a | $R^1, R^2, R^3, R^4$ | = $CH_3$       |
| 1b | $R^1, R^3, R^4$      | = $CH_3$       |
|    | $R^2$                | = H            |
| 1c | $R^1, R^2, R^3$      | = $CH_3$       |
|    | $R^4$                | = H            |
| 1d | $R^1, R^2,$          | = $CH_3$       |
|    | $R^3$                | = H            |
|    | $R^4$                | = $(CH_3)_2CH$ |



2

- |                 |          |
|-----------------|----------|
| $R^1, R^2, R^3$ | = $CH_3$ |
|-----------------|----------|



3

- |                 |          |
|-----------------|----------|
| $R^1, R^2, R^3$ | = $CH_3$ |
|-----------------|----------|

### 3.1. Bibliographie

---

Bien que les recherches ayant pour thème les composés pyranopyroniques soient nombreuses, peu d'entre elles ont pour objet une étude des substances nous intéressant.

Apparemment deux équipes surtout ont oeuvré dans ce domaine : le Laboratoire de chimie organique de l'Institut des Sciences Appliquées à Villeurbanne et l'Institut de Chimie Pharmacologique Appliquée de l'Université de Turin.

Les français : S. GELIN & coll. proposent l'acylation de  $\beta$ -cétoesters ou de l'hydrogénomalonate d'éthyle.

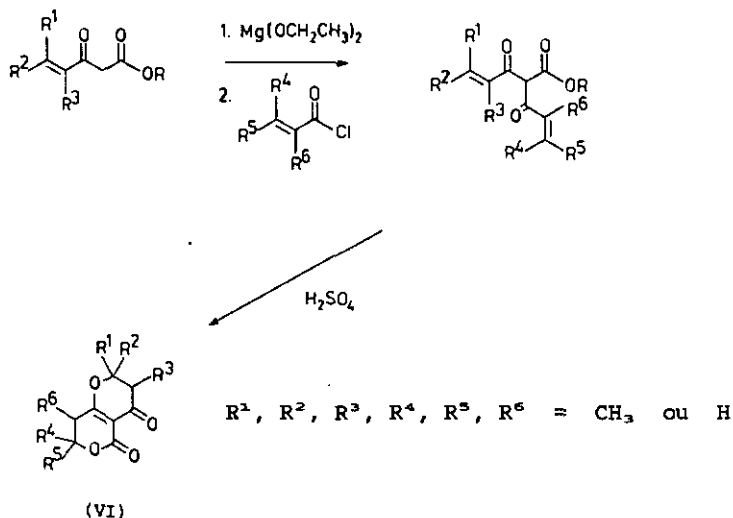
Pour la construction du système bicyclique, les italiens : O. CAPUTO, L. CATEL et coll. procèdent par alkylation d'une  $\delta$ -lactone. Ils utilisent notamment l'acide déhydracétique et ses dérivés.

#### 3.1.1. Acylation de composés $\beta$ -dicarbonylés.

---

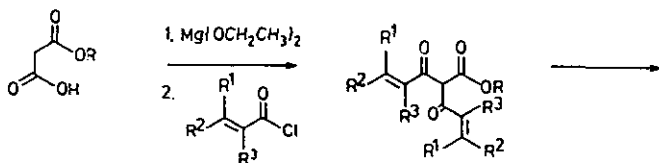
L'acylation de  $\beta$ -cétoesters  $\gamma, \delta$ -insaturés par des chlorures d'acides  $\alpha, \beta$ -insaturés, en milieu basique est suivie d'une cyclisation, selon le schéma de la fig. 2 [11].

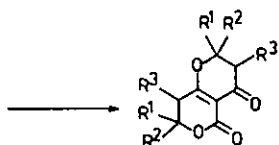
Fig.2. Synthèse par acylation d'un ester  $\beta$ -cétonique.



Une autre voie consiste dans une double acylation de l'hydrogénomalonate d'éthyle en milieu basique [11] selon la figure 3.

Fig. 3. Synthèse par acylation de l'hydrogénomalonate d'éthyle.



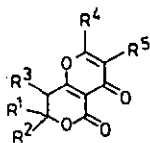
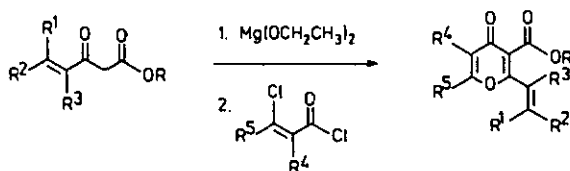


$R^1, R^2, R^3 = \text{CH}_3, \text{ ou H}$

(VII)

Des dihydro-7,8 pyrano[4,3-b]pyrones (VIII) ont été préparées par l'action de chlorures d'acides  $\beta$ -chloro  $\alpha,\beta$ -insaturés sur l'énolate des  $\beta$ -cétoesters  $\gamma,\delta$ -insaturés [12] (fig.4) :

Fig.4. Synthèse par acylation d'un ester  $\beta$ -cétonique.



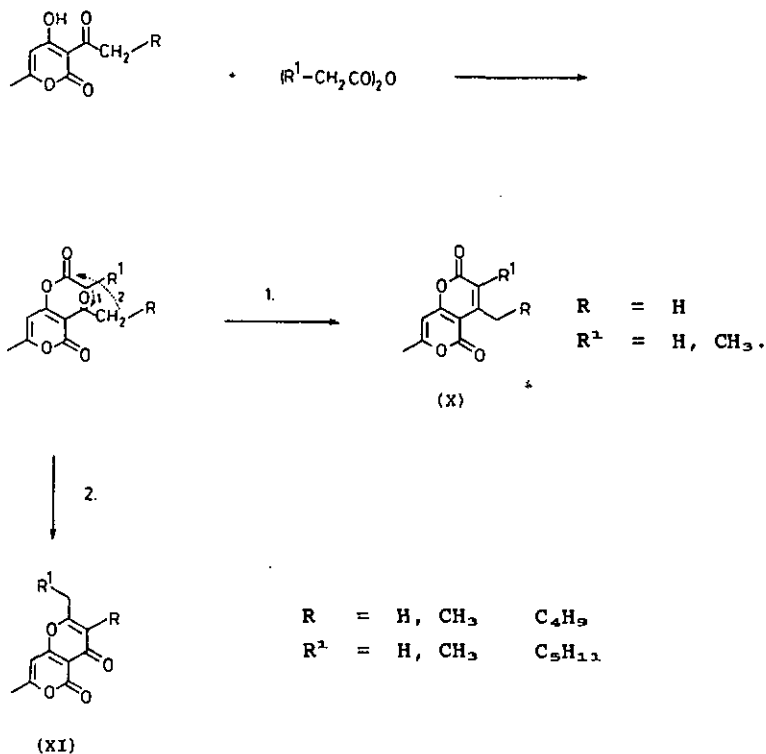
(VIII)

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 = \text{CH}_3, \text{ ou H}$

### 3.1.2. Acylation d'un cycle $\delta$ -lactonique.

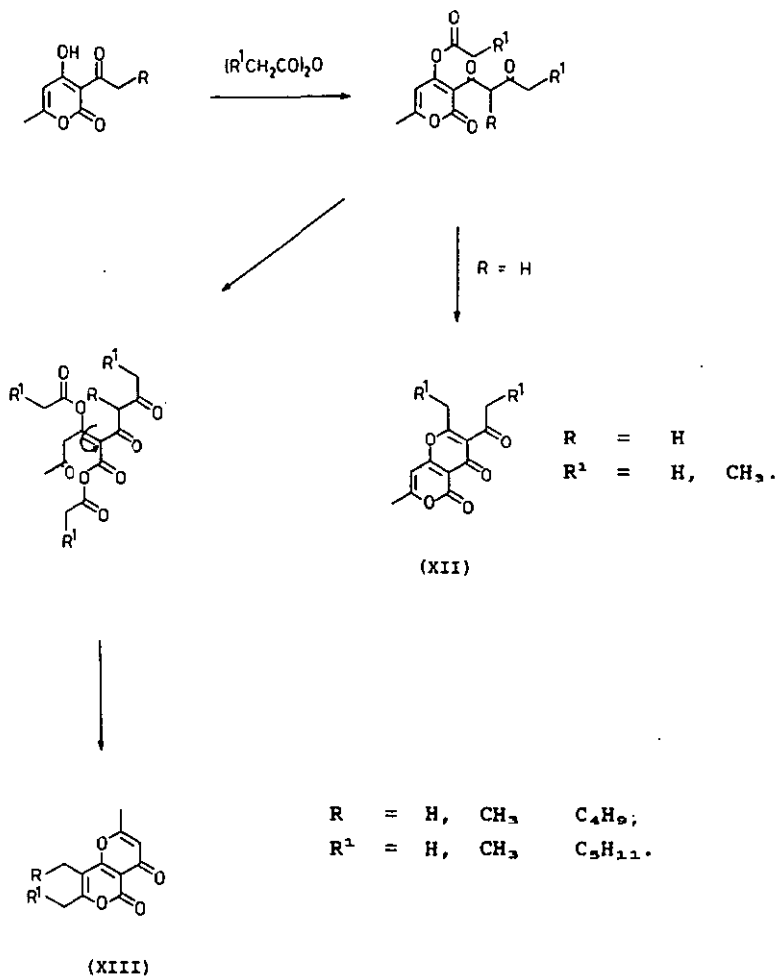
Selon O. CAPUTO, L. CATTEL, F. VIOLA & G. BIGLINO [13], l'acylation peut conduire à quatre pyrano-pyrones différents cela en relation avec la nature de la molécule de départ IX et de l'agent acylant. Les composés X et IX sont issus d'une monoacylation (schéma de la fig. 5). La présence de XII et XIII proviendrait de l'intervention d'une seconde molécule de l'agent acylant (schéma de la fig. 6).

Fig.5. Monoacylation de l'acide déhydracétique et de ses homologues.



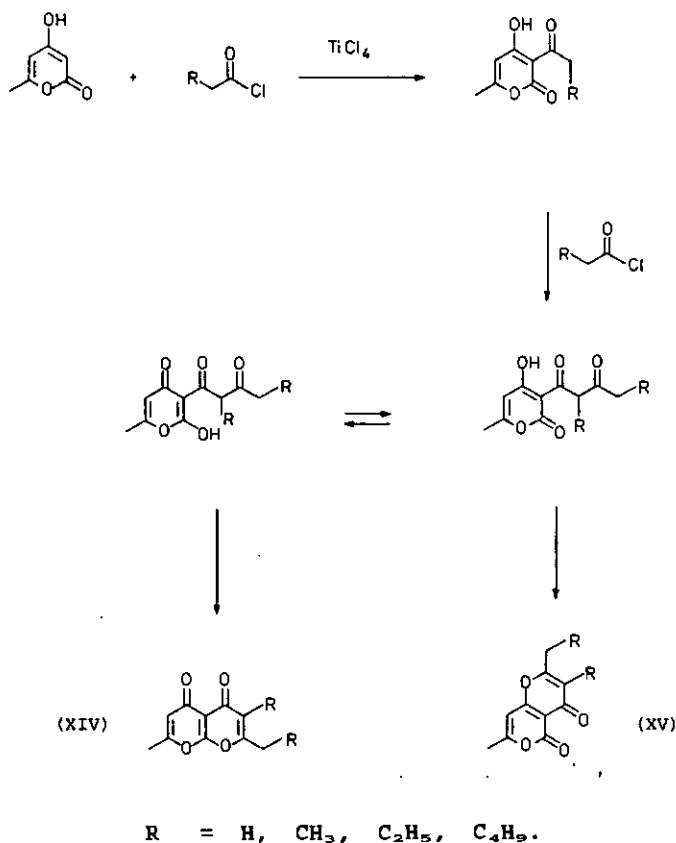
Selon les auteurs, la première réaction serait une O-acylation, alors que la seconde serait une C-acylation. La genèse de XIII comprendrait une étape avec une ouverture du cycle  $\delta$ -lactonique :

Fig.6. Double acylation de l'acide déhydracétique et de ses homologues.



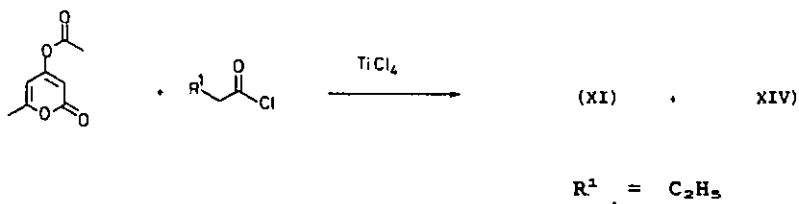
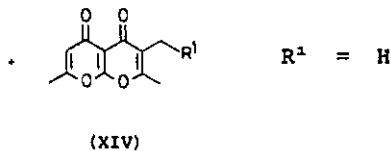
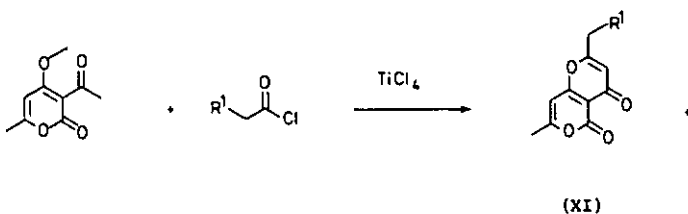
Les auteurs excluent la possibilité d'un réarrangement entre X et XII. Les mêmes auteurs [14] proposent aussi l'acylation de la pyrone de l'acide déshydracétique, en présence de  $TiCl_4$ . Ils mettent en oeuvre notamment un chlorure d'un acide saturé, selon le schéma réactionnel de la fig.7.

Fig.7. Acylation de la pyrone de l'acide déshydracétique par un chlorure d'acide saturé.

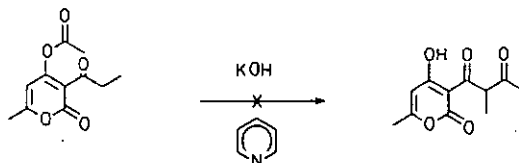


Les pyranopyrones formées (XI) et (XIV) ne seraient donc pas forcément le résultat d'une O-acylation comme en témoigne l'expérience de la fig. 8.

Fig.8. Acylation d'un homologue de l'acide déhydracétique O-substitué.



Il est à remarquer que toute tentative d'une transposition alcaline a échoué :



Les études qui ont servi de base pour nos travaux de synthèse concernent l'acylation de la dihydro-5,6 hydroxy-4 méthyl-6 pyrone-2 (XVI) et de l'hydroxy-4 methyl-6 pyrone-2 (XVII), par des chlorures d'acides  $\alpha,\beta$  insaturés :



(XVI)

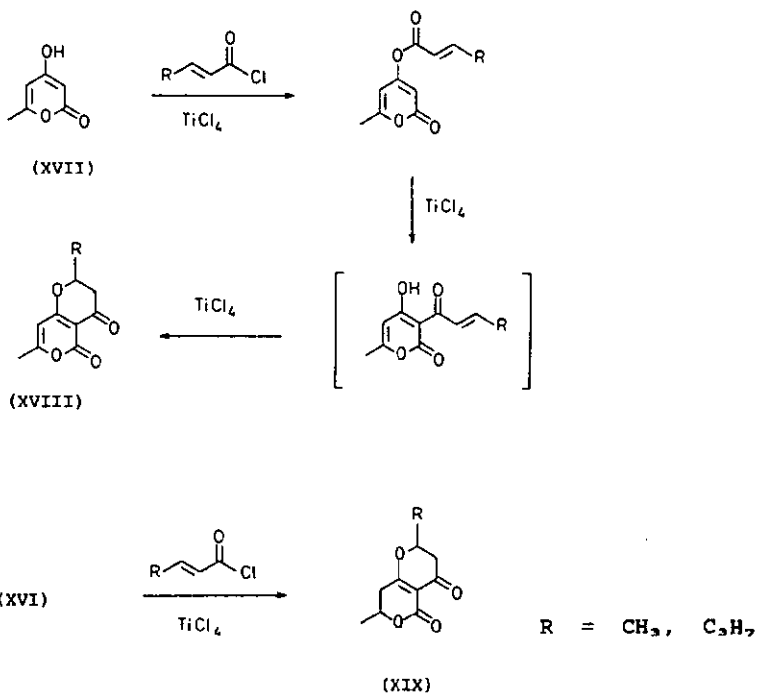


(XVII)

Selon L. CATTEL, G. NOBILI, O. CAPUTO & G. BIGLINO [15], l'acylation des pyrones procède par une O-acylation, suivie d'une transposition de Fries conduisant à une C-acylation. Enfin, il y a fermeture du cycle (Fig.9).

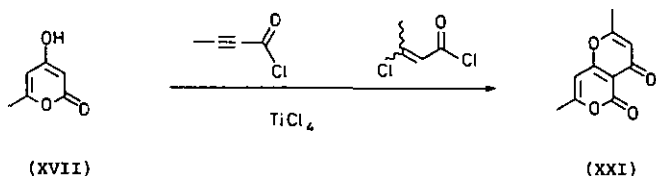
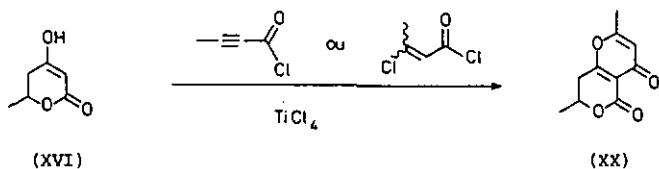
Les produits mono C-acylés, non-cyclisés, ne sont obtenus que si le chlorure d'acide est saturé (Fig.7) :

Fig.9. Acylation d'une pyrone par un chlorure d'acide  $\alpha,\beta$  insaturé.



L'acylation des pyrones XVI et XVII par le chlorure d'acide tetroligé a aussi été envisagée [16]. Les pyrones XX et XXI ont été préparées. Celles-ci sont également accessibles en mettant en jeu le chlorure de l'acide  $\beta$ -chlorocrotonique (Fig.10) :

Fig.10. Acylation par le chlorure de l'acide tétroïque ou par le chlorure de l'acide  $\beta$ -chlorocrotonique.



Mentionnons encore que les pyranopyrones de type dihydro-7,8 pyrano[4,3-b]pyrandione-4,5 sont en équilibre avec une forme ouverte [17] :

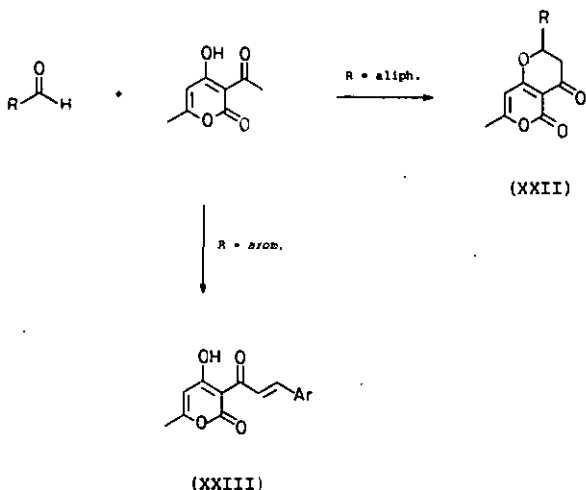


### 3.1.3. Condensation de l'acide déhydracétique avec un aldéhyde

Il faut mentionner aussi le travail de J.H. ROBSON & E. MARCUS [18] qui consiste à condenser l'acide déhydracétique avec un aldéhyde selon le schéma de la fig. 11. La réaction est effectuée en présence de pipéridine et conduit à XXII. Le procédé est valable avec les aldéhydes aliphatiques, les aldéhydes aromatiques

donnant XXIII [19].

Fig.11. Condensation de l'acide déhydracétique avec des aldéhydes.



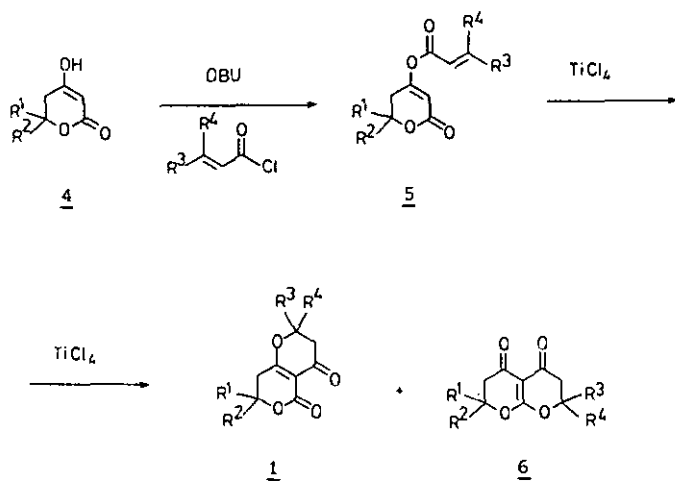
### 3.2. Résultats obtenus

---

Comme nous l'avons indiqué ci-dessus, notre objectif était la synthèse des pyranopyrones 1 (a,b,c,d), 2 et 3. A cet effet nous avons mis en oeuvre les techniques proposées par L. CATTEL, G. NOBILI, O. CAPUTO & G. BIGLINO [15].

Les composés 1(a,b,c) ont été préparés à partir de 4(a,b). Toutefois pour l'obtention des intermédiaires 5, à savoir les dérivés O-acylés, nous avons utilisé le DBU, selon le mode opératoire développé par Y. TANABE et coll. [20].

Fig.12. Synthèse des pyranopyrones 1(a,b,c). Voie A.



Tableau

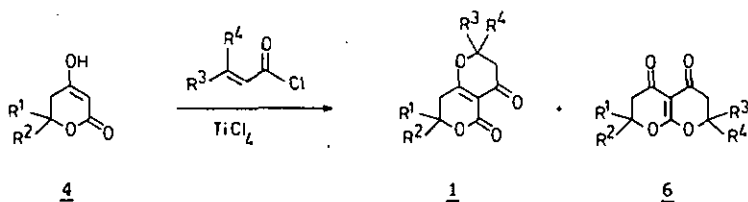
| Produit | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup>  | Rendement % |
|---------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|
| 4a      | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |                 |                 |             |
| b       | CH <sub>3</sub> | H               |                 |                 |             |
| 1a      | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 67          |
| b       | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 28,7        |
| c       | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | 49          |
| 5a      | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 95          |
| b       | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 86,6        |
| c       | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | 88          |
| 6a      | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | - *         |
| b       | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | <1          |
| c=b     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | - *         |

(\*) Produit dont la présence a été décélée par CCM.  
Isomérisation durant son isolement, (cf. chap.4).

Fait intéressant à relever, en plus de 1(a,b,c), nous avons isolé les composés 6(a,b=c) qui sont des pyrano[2,3-b]-pyrandiones-4,5. De telles structures n'ont pas été mentionnées par les auteurs italiens.

Par action de  $TiCl_4$ , il est possible d'obtenir le mélange 1 et 6, sans avoir à isoler l'intermédiaire 5 selon la fig.13 (voie B).

Fig.13. Synthèse des pyranopyrones 1(a,b,c). Voie B.



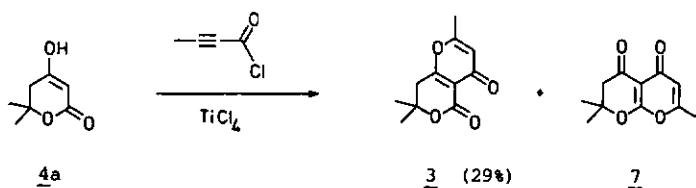
Tableau

| Produit | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup>  | Rendement % |
|---------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|
| 4a      | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |                 |                 |             |
| b       | CH <sub>3</sub> | H               |                 |                 |             |
| 1a      | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 38          |
| b       | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 38          |
| c       | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | 32          |
| 6a      | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 3,5         |
| b       | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | - *         |
| c=b     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H               | - *         |

(\* ) Produit dont la présence a été décélée par CCM.  
Isomérisation durant son isolement, (cf. chap.4)

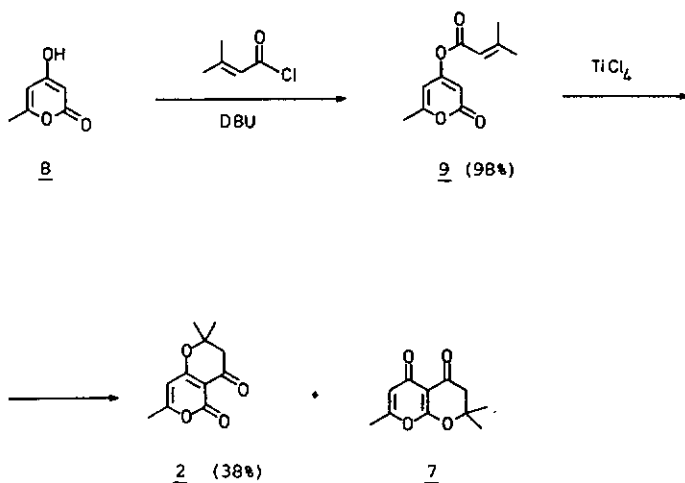
Par analogie, la pyranopyrone 3 est obtenue à partir de 4a et du chlorure de l'acide tétrolique. Toutefois, dans ce cas l'homologue de 6, à savoir 7 n'a pas été isolé et caractérisé. (Fig.14).

Fig.14. Synthèse de la pyranopyrone 3.



L'utilisation de 8, en lieu et place de 4a conduit à la pyranopyrone 2. Il faut noter aussi que dans ce cas la pyranopyrone 7 n'a pas été isolée et caractérisée. (Fig. 15).

Fig.15. Synthèse de la pyranopyrone 2. Voie A



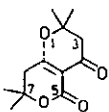
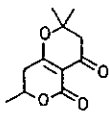
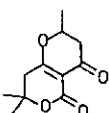


### 3.3. Caractérisation

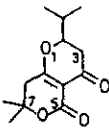
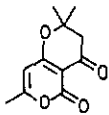
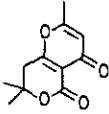
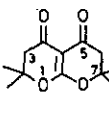
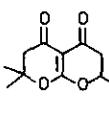
La caractérisation des pyranopyrones synthétisées a été réalisée à l'aide de la spectroscopie RMN et IR ainsi que de la spectrographie de masse par IE. La résonance magnétique du proton a été considérée suffisante pour la détermination de la structure des pyrones O-acylées.

Les résultats de l'étude spectrale sont mentionnés aux tableaux ci-dessous:

Tableau

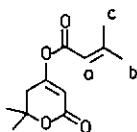
| Produit  | RMN  | MS  | IR  | F  |
|--|--|---|---|--|
|  | $\delta$ (ppm)   | m/z   | $\text{cm}^{-1}$  | $^{\circ}\text{C}$                           |
| <br>1a   | 1,47 s CH <sub>3</sub> -(7)<br>1,52 s CH <sub>3</sub> -(2)<br>2,65 s CH <sub>2</sub> -(8 ?)<br>2,67 s CH <sub>2</sub> -(3 ?) | M <sup>+</sup> 224<br>209<br>191<br>169<br>153<br>83  | 2980<br>1720<br>1570<br>1410  | 154  |
|  | <br>1b                                      | 1,47 s CH <sub>3</sub> -(2)<br>1,47 d CH <sub>3</sub> -(7)<br>J = 7 Hz<br>2,62 m CH <sub>2</sub> -(3)<br>2,62 m CH <sub>2</sub> -(8)<br>J <sub>3,3</sub> et J <sub>8,8</sub> = 16 Hz<br>4,52 m, CH-(7), J=8Hz             | M <sup>+</sup> 210<br>195<br>m* 181<br>m* 160,6<br>155<br>139<br>83           | 2980<br>1730<br>1565<br>1430<br>1050         |
| <br>1c |  | 1,47 d CH <sub>3</sub> -(7)<br>J = 1 Hz<br>1,55 d CH <sub>3</sub> -(2)<br>J = 3 Hz<br>2,67 m CH <sub>2</sub> -(3)<br>2,67 m CH <sub>2</sub> -(8)<br>J <sub>3,3</sub> et J <sub>8,8</sub> = 16 Hz<br>4,80 m, CH-(7), J=8Hz | M <sup>+</sup> 210<br>195<br>m* 181<br>169<br>m* 160,6<br>153<br>m* 120<br>83 | 2980<br>1720<br>1565<br>1430<br>1340<br>1195 |

## Produit

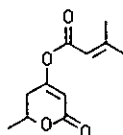
|  | RMN   | MS  | IR  | F  |
|--|---|---|---|--|
|  | $\delta$ (ppm)  | m/z   | $\text{cm}^{-1}$  | $^{\circ}\text{C}$                           |
| <br><u>1d</u>  | 1,02 2xd CH <sub>3</sub> -isopr<br>J = 6 Hz   | M <sup>+</sup> 238<br>223   | 2980<br>1720<br>1570<br>1435<br>1030                                      | 148  |
|  | 1,45 s CH <sub>3</sub> -(7)<br>2,05 m, CH-isopr.<br>2,62 m, CH <sub>2</sub> -(3)<br>J <sub>3,2</sub> = 16 Hz<br>4,32 m CH-(2)<br>J = 7 Hz | m* 208,9<br>196<br>195<br>177<br>169<br>m* 161,3  |   |  |
| <br><u>2</u>   | 1,50 s CH <sub>3</sub> -(2)<br>2,26 s CH <sub>3</sub> -(7)<br>2,68 s CH <sub>2</sub> -(3)<br>5,86 s CH:-(8)                               | M <sup>+</sup> 208<br>193<br>153<br>m* 112,6<br>83  | 3090<br>2090<br>1750<br>1650<br>1520<br>1440                              | 170  |
|  | <br><u>3</u>  | 1,52 s CH <sub>3</sub> -(7)<br>2,32 s CH <sub>3</sub> -(2)<br>2,92 s CH <sub>2</sub> -(8)<br>6,25 s CH:-(3)   | M <sup>+</sup> 208<br>193<br>m* 177,2<br>151<br>92<br>91                  | 3065<br>2980<br>1730<br>1660<br>1430<br>1160 |
| <br><u>6a</u> |   | 1,55 s CH <sub>3</sub> -(2,7)<br>2,60 s CH <sub>2</sub> -(3,6)  | 224<br>209<br>191<br>153<br>124<br>83                                     | 2980<br>1705<br>1515<br>1420<br>1155<br>850  |
|  | <br><u>6b</u>   | 1,47 d CH <sub>3</sub> -(7)<br>J = 2 Hz<br>1,52 d CH <sub>3</sub> -(2)<br>J = 2 Hz<br>2,52 m CH <sub>2</sub> -(3,6)<br>J = 16 Hz<br>4,72 m CH-(7)<br>J = 6 Hz | M <sup>+</sup> 210<br>195<br>m* 181<br>169<br>m* 160,6<br>155<br>m* 114,4 |  |

## Produit

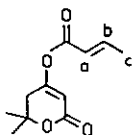
## RMN

 $\delta$ (ppm)5a

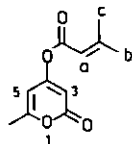
|        |                      |
|--------|----------------------|
| 1,50 s | CH <sub>3</sub> -(6) |
| 2,00 d | CH <sub>3</sub> -(b) |
|        | J = 2 Hz             |
| 2,20 d | CH <sub>3</sub> -(c) |
|        | J = 2 Hz             |
| 2,65 d | CH <sub>2</sub> -(5) |
|        | J = 2 Hz             |
| 5,80 m | CH:-(a)              |
| 5,97 s | CH:-(3)              |

5b

|        |                      |
|--------|----------------------|
| 1,47 d | CH <sub>3</sub> -(6) |
|        | J = 6 Hz             |
| 2,00 d | CH <sub>3</sub> -(b) |
|        | J = 2 Hz             |
| 2,22 d | CH <sub>3</sub> -(c) |
|        | J = 2 Hz             |
| 2,57 m | CH <sub>2</sub> -(5) |
|        | J = 16 Hz            |
| 4,65 m | CH-(6)               |
| 5,77 m | CH:-(a)              |
| 5,95 d | CH:-(3)              |
|        | J = 2 Hz             |

5c

|         |                        |
|---------|------------------------|
| 1,50 s  | CH <sub>3</sub> -(6)   |
| 1,95 dd | CH <sub>2</sub> -(c)   |
| 2,65 d  | CH <sub>2</sub> -(5)   |
|         | J <sub>aa</sub> = 2 Hz |
| 5,87 m  | CH:-(b)                |
|         | J = 14 Hz              |
| 5,97 m  | CH:-(a)                |
|         | J = 14 Hz              |
| 7,15 m  | CH:-(3)                |

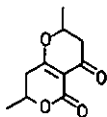
9

|        |                      |
|--------|----------------------|
| 2,00 d | CH <sub>3</sub> -(b) |
|        | J = 2 Hz             |
| 2,20 d | CH <sub>3</sub> -(c) |
|        | J = 2 Hz             |
| 2,25 s | CH <sub>3</sub> -(6) |
| 5,80 m | CH:-(a)              |
|        | J = 2 Hz             |
| 6,00 s | CH:-(3)              |
| 6,05 s | CH:-(5)              |

La résonance magnétique nucléaire du proton appliquée aux pyranopyrones synthétisées s'est révélée précieuse en ce sens qu'elle a révélé l'existence de plusieurs conformères, mais elle a été impuissante pour la résolution des structures de ceux-ci.

Quelques études ont été publiées concernant les pyranopyrones. S.GELIN & coll. [11] donnent des valeurs en accord avec les nôtres pour les substances 1a, b, c, et 3, bien que la résolution dans notre cas soit souvent meilleure, en relation avec l'instrumentation utilisée.

Ces auteurs ont étudié aussi des homologues qui s'avèrent être des mélanges de conformères cis et trans-(2,7), par exemple XXIV



(XXIV)

Quant au spectre RMN de la substance 2, il est conforme à celui décrit par A.ANWANDER [7].

Les autres substances 1d, 6a et 6b sont nouvelles, nous ne disposons donc d'aucune donnée spectrale.

Le spectre de 1d effectué dans du  $CDCl_3$  montre à 1,02 ppm un signal triplet attribué à l'isopropyle, situé en position 2 du cycle pyranopyronique. Ce signal pourrait correspondre à la superposition de deux doublets distincts, hypothèse vérifiée en réalisant le spectre RMN dans un mélange benzène- $d_6$ / $CDCl_3$ . Le spectre obtenu montre un dédoublement net du triplet en question, l'effet de solvant en étant la cause.

Dans le cas de la pyranopyrone 1c le même phénomène a été observé, accentué après addition de  $Pr(fod)(*)$ . Ainsi, le signal élargi correspondant aux deux  $CN_3$ -(7) à 1,47 ppm est résolu

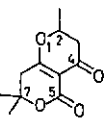
(\*)  $Pr(fod)$  : tris-(heptafluor-1,1,1,2,2,3,3 diméthyl-7,7 octandionate-4,6) Praseodyme(III).

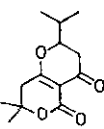
en deux signaux à 1,37 et 1,40 ppm.

Dans le cas des autres pyranopyrones les spectres effectués dans du  $\text{CDCl}_3$  ne présentent pas les mêmes particularités.

Dans les tableaux sélectifs ci-dessous figurent quelques déplacements chimiques pour  $1c$  et  $1d$  avant et après addition de  $\text{Pr}(\text{fod})$  ou de benzène- $d_6$ .

Tableau

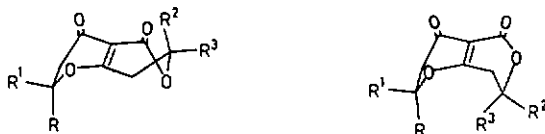
| Produit  | $\text{CDCl}_3$      |   | $\text{Pr}(\text{fod})$ |                     |
|--|----------------------|---|-------------------------|---------------------|
|  | $\delta(\text{ppm})$ |   | $\delta(\text{ppm})$    |                     |
| <br>$1c$ | 1,47 d               | $\text{CH}_3-(7)$<br>$J = 1 \text{ Hz}$ | 1,37 s                  | } $\text{CH}_3-(7)$ |
|  | 1,55 d               | $\text{CH}_3-(2)$<br>$J = 3 \text{ Hz}$ | 1,40 s                  |                     |

| Produit  | $\text{CDCl}_3$      |                            | benzène- $d_6$       |                            |
|--|----------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|
|  | $\delta(\text{ppm})$ |                            | $\delta(\text{ppm})$ |                            |
| <br>$1d$ | 1,02 2xd             | $\text{CH}_3\text{-isopr}$ | 0,85 d               | $\text{CH}_3\text{-isopr}$ |
|  |                      |                            | 0,90 d               | $\text{CH}_3\text{-isopr}$ |
|  | 1,45 s               | $\text{CH}_3-(7)$          | 1,27 2xs             | $\text{CH}_3-(7)$          |

Ces observations nous ont conduit à suggérer que les produits  $1a\text{-}b$ ,  $6a$  et  $6b$  se trouvent en équilibre conformationnel rapide

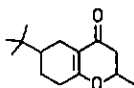
tandis que 1c-d sont des mélanges de conformères à structures suffisamment rigides, de telle sorte que le passage d'une conformation à l'autre est empêché.

L'étude de modèles montre que la structure bicyclique peut présenter deux conformations à énergie minimale.



1c - d

La récente étude de GELIN & COLL. [21] corrobore encore cette hypothèse. Ces auteurs ont observé des signaux doubles sur les spectres RMN-<sup>1</sup>H des produits de structure analogues aux pyranopyrones, les tétrahydro-5,6,7,8 chromanones-2,6 substituées.



Des conformères ont été isolés et leur structure a été établie par diffraction de rayons X.

Pour notre cas, il serait hasardeux de se prononcer sur l'attribution des signaux à tel ou tel conformère. Nous nous bornerons à constater la présence d'au moins deux isomères de conformation.

Les données spectrales RMN paraissent insuffisantes pour l'attribution exacte des signaux relatifs à 1a. Par comparaison, on peut suggérer que les méthyles géminaux CH<sub>3</sub>-(2) et CH<sub>3</sub>-(7) sont responsables des pics à 1,52 et à 1,47 ppm respectivement. En revanche, l'attribution de la position exacte de CH<sub>2</sub>-(3) ou de CH<sub>2</sub>-(8) reste ambiguë.

Mis à part les composés 1a et 6a, les autres tétrahydropyranopyrandiones présentent leur méthylène CH<sub>2</sub>-(3) et

CH<sub>2</sub>-(8) sous forme de multiplets compliqués; la non-équivalence magnétique des protons géminaux et la présence de conformères en étant la cause.

La spectrographie de masse par impact électronique (IE) a témoigné de la similitude des structures analysées, à savoir les composés isomères 1b, 1c et 6b.

La différence entre les spectres de 1b et de 6b bien que minime est suffisamment claire. On notera que le pic à  $m/z = 169$  est important dans 6b mais moins intense pour 1b. L'abondance relative du pic  $m/z = 139$  est estimée à 50% pour 6b et à 25% pour le premier. On remarque de plus que le métastable à  $m/z = 114,4$  ( $155 \rightarrow 210$ ) présent pour 6b est absent pour 1b.

Dans le cas de 1c et de 1b, on observe que l'intensité relative du pic  $m/z = 169$  est de 90% pour le premier et de 11% pour le second. Le pic  $m/z = 153$  est absent dans 1b ainsi que le métastable à  $m/z = 120$  ( $153 \rightarrow 210$ ).

Par ailleurs, le métastable à  $m/z = 136$  ( $169 \rightarrow 210$ ) présent pour 1c, est absent dans 6b et inversement le métastable  $m/z = 114,4$  dans 6b ne figure pas dans 1c.

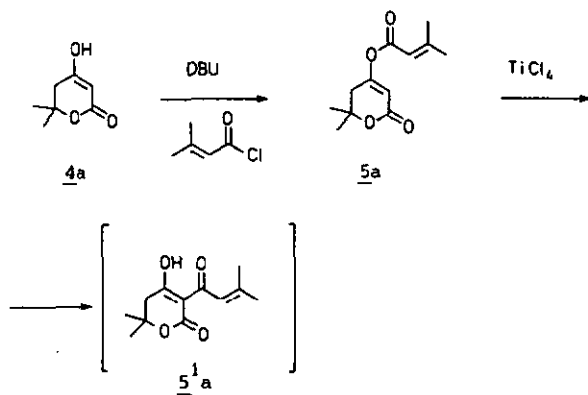
#### 3.4. Discussion

---

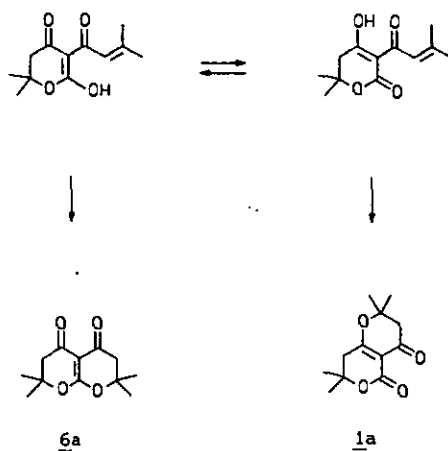
L'analogie entre nos résultats et ceux de O.CAPUTO & coll [14] est frappante, notamment à propos de la genèse des pyranopyrandiones 6 et 7, lesquelles sont des homologues des composés XIV (fig. 7).

A l'image du mécanisme de réaction proposé par ces auteurs, nous pouvons aussi suggérer une tautomérie de la pyrone C-scylée (p.e. 5<sup>ts</sup>) selon la figure 17, ci-après.

Fig. 17. Mécanisme supposé de la synthèse des pyranopyran-  
diones 1a et 6a.



tautomérie de 5' a :



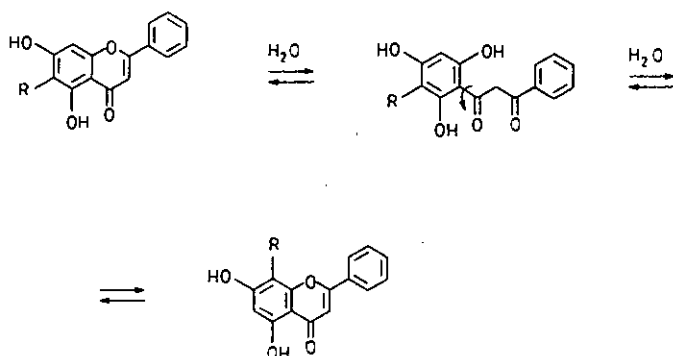
#### 4. REARRANGEMENT DES PYRANOPYRONES.

---

##### 4.1. Bibliographie

---

On sait que le cycle  $\gamma$  pyronique peut subir des réarrangements, témoin l'isomérisation des C-6 glycosides dihydroxy-5,7 flavones, selon le schéma proposé par WESSELY & MOSER [22], impliquant une ouverture du cycle :

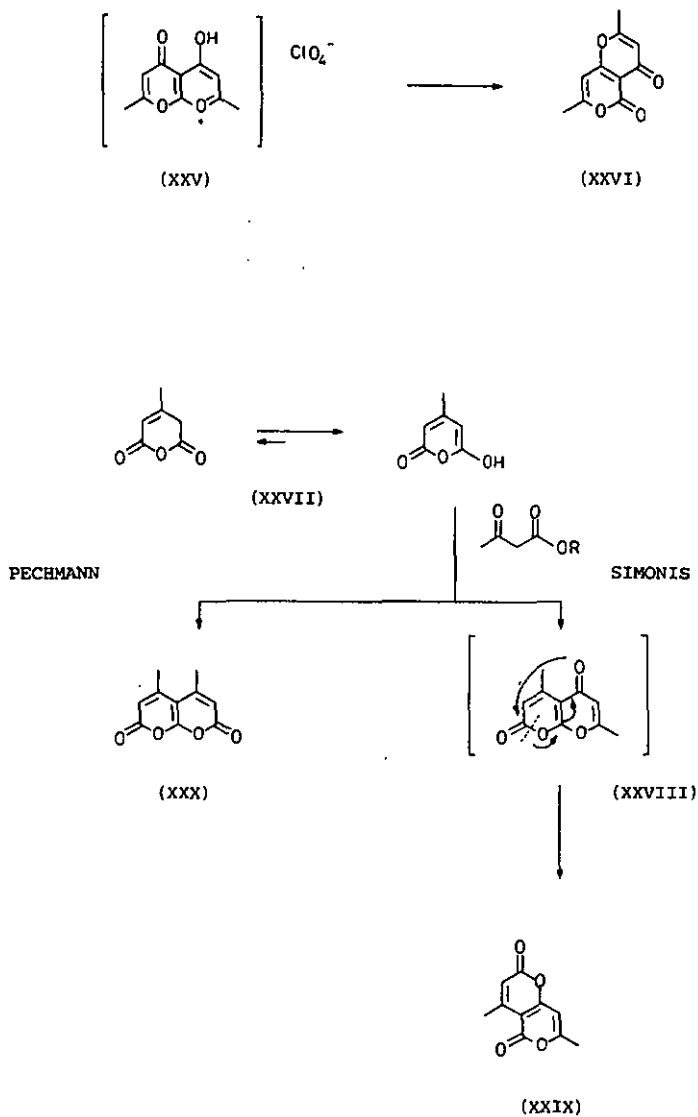


On ne connaît que quelques exemples, dans le cas des pyranopyrones. Ainsi P.F.G PRAIL [23] a observé le réarrangement du perchlorate de diméthyl-2,7 pyrano[2,3-b]pyrandione-4,5 (XXV) en diméthyl-2,7 pyrano[4,3-b]pyrandione (XXVI) (voir fig. 18).

Par ailleurs, selon S.F. TAN [10], une transposition analogue serait à l'origine de la formation de la diméthyl-4,7 pyrano[4,3-b]pyrandione-2,5 (XXIX), à partir de l'intermédiaire (XXVIII), lequel serait issu de la condensation de l'ester acétylacétique sur la méthyl-4 hydroxy-6 pyrone-2 (XXVII) selon un mécanisme de SIMONIS.

En plus, la condensation selon PECHMANN donnerait la diméthyl-4,5 pyrano[2,3-b]pyrandione-2,7 (XXX).

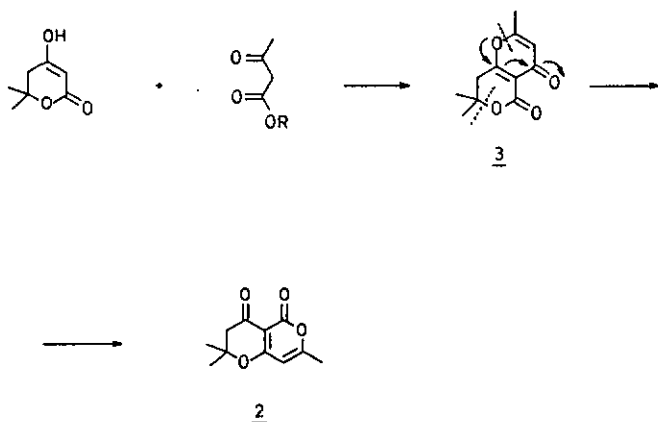
Fig.18. Réarrangement des pyranopyrandones selon TAN [10] et selon PRAIL [23].



Le réarrangement de XXVIII en XXIX impliquerait l'ouverture du cycle  $\delta$ -lactonique. Une hypothèse semblable a d'ailleurs été avancée par CAPUTO & coll. [13] pour expliquer la genèse d'une pyranopyrone (XIII) (c.f. fig. 6).

Rappelons que ANWANDER [7] proposait aussi une condensation de SIMONIS suivie d'un réarrangement de la pyranopyrandione (IV) en triméthyl-2,2,7 dihydro-2,3 pyrano[4,3-b] pyrandione-4,5 : (fig. 19) réarrangement nécessitant l'ouverture du cycle  $\delta$ -lactonique.

Fig.19. Réarrangement d'une pyranopyrandione selon  
A. ANWANDER [7]



#### 4.2. Résultats obtenus.

Il est primordial de rappeler que lors de la synthèse de pyrano[4,3-b]pyrandione-4,5 (1), nous avons mis en évidence des pyrano[2,3-b]pyrandiones-4,5 (6), (cf. fig. 12).

La genèse de 6 pourrait découler d'une voie parallèle à celle de la formation de 1, selon le mécanisme proposé dans la figure 17. Toutefois une corrélation entre les deux produits finals 1 et 6 pourrait exister par une réaction de transposition.

A cet effet, les composés 1(b,c), 2, 3 et 6b ont été soumis

à l'action des acides, selon les conditions indiquées dans le tableau ci-après.

Tableau

Traitement des pyranopyrones 1(b,c), 2 et 3 et 6b par un acide de Lewis.

| Substance | acide                          | température | durée | obtenu  |
|-----------|--------------------------------|-------------|-------|---------|
| 1c        | TiCl <sub>4</sub>              | 80°         | 6 h   | 1c      |
|           | HCl                            | 80°         | 3,5 h | 1c      |
| 1b        | TiCl <sub>4</sub>              | 80°         | 3,5 h | 1b      |
|           | HCl                            | 80°         | 3,5 h | 1b      |
|           | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | 80°         | 6 h   | décomp. |
| 2         | TiCl <sub>4</sub>              | 80°         | 6h    | 2       |
| 3         | TiCl <sub>4</sub>              | 80°         | 6h    | 3       |
| 6b        | TiCl <sub>4</sub>              | 80°         | 1,5 h | 1b + 1c |

Le mélange réactionnel, après hydrolyse et élimination des acides a été analysé par CCM.

Parmi les composés testés seule la pyranopyrandione 6b a subi une réaction de transposition, avec formation de la pyranopyrandione 1b et 1c (caractérisées par <sup>1</sup>H-RMN). La figure 20 résume l'ensemble des résultats obtenus.

Fig.20. Traitement des pyranopyrones 1(a,b,c), 2, 3 et 6b par un acide de Lewis.

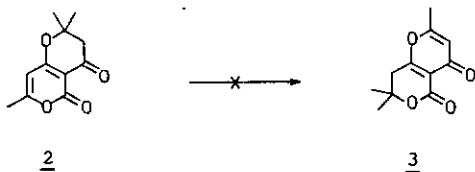
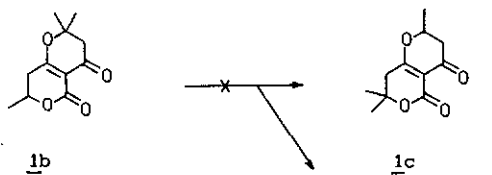
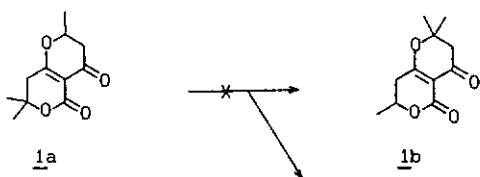
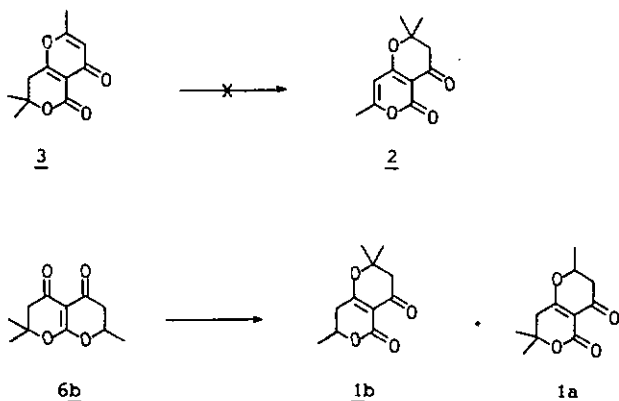


Fig.20. (suite)



#### 4.3. Discussion

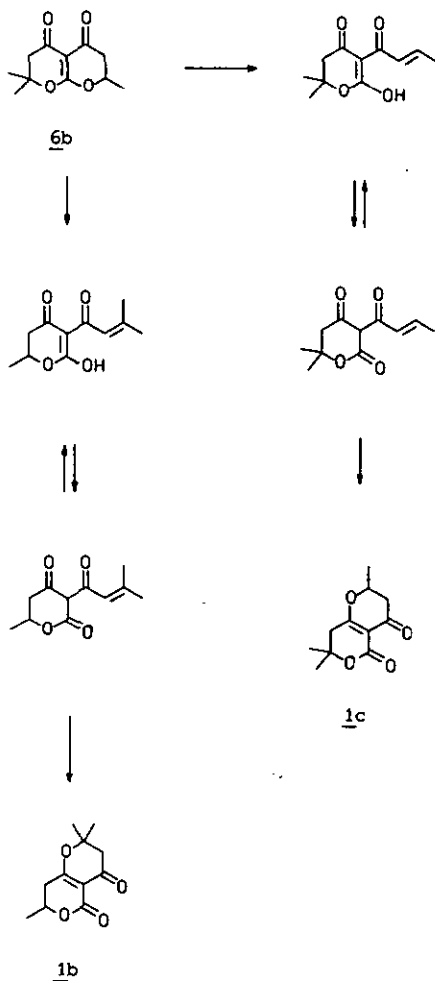
On peut dès lors proposer un mécanisme de réarrangement de 6b, lequel implique l'ouverture du cycle  $\gamma$ -pyronique, à l'image du processus des réarrangements des flavones proposés par WESSELY & MOSER (cf p. 35)

La présence de deux cycles  $\gamma$ -pyroniques accolés se traduit donc par la formation de deux isomères de réarrangement 1c et 1b (fig. 21). Il est donc compréhensible que le réarrangement de 6a ne doive conduire qu'à un seul isomère 1a (fig.17).

ANWANDER [7] proposait le réarrangement de 3 en 2. En imaginant le mécanisme sur la base de l'ouverture du cycle  $\gamma$ -pyronique, on aurait le schéma de la figure 22 ; celui-ci impliquerait la formation de la pyranopyrone 7 que nous n'avons jamais observée lors de la synthèse de 2 ou de 3.

Notre expérience révèle par ailleurs que ni 2 ni 3 ne subissent de réarrangements. En revanche seules des pyranopyrones du type 6 ou 7 peuvent subir de réarrangements. Nous devons donc considérer dans notre cas que ces dernières ne sont que des intermédiaires non exclusifs de la synthèse des composés 1, 2 ou 3. Nous n'avons d'ailleurs jamais isolé et caractérisé 7. Nous avons supposé sa présence par analyse chromatographique

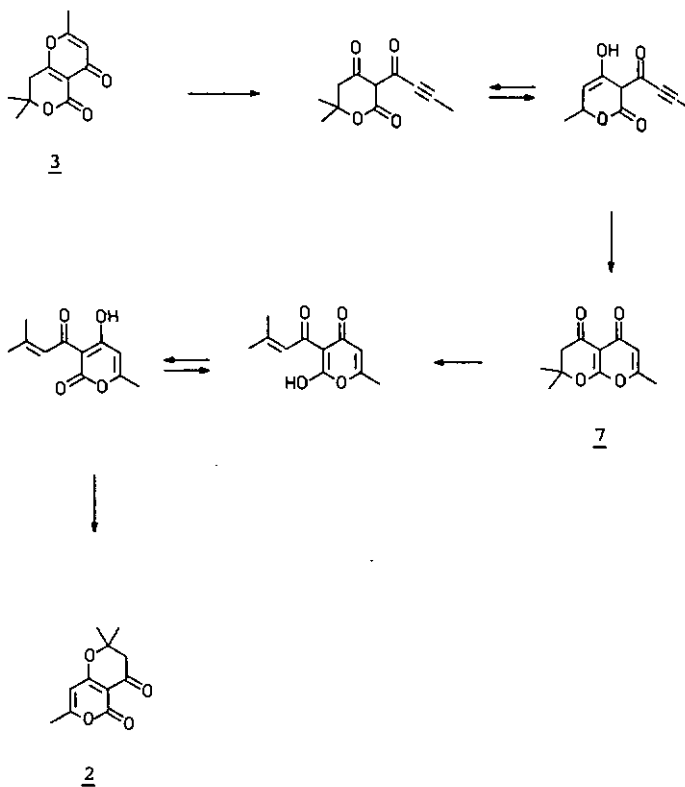
Fig.21. Mécanisme de réarrangement de 6b.



(CCM) par analogie à 6b ou à 6a que nous avons pu isoler. D'ailleurs leur isolement a posé quelques problèmes puisqu'elles s'isomérisent lors d'une chromatographie sur couche mince

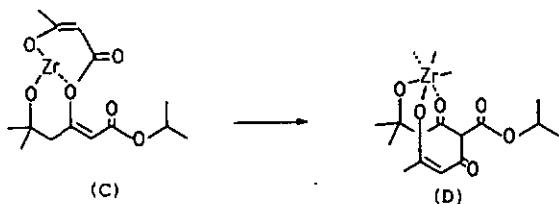
(silicagel). De telles structures ne sont en effet pas décrites dans la littérature. L'hypothèse de ANWANDER d'un réarrangement de 3 en 2 doit donc être écartée.

Fig.22. Réarrangement hypothétique de 3 en 2.

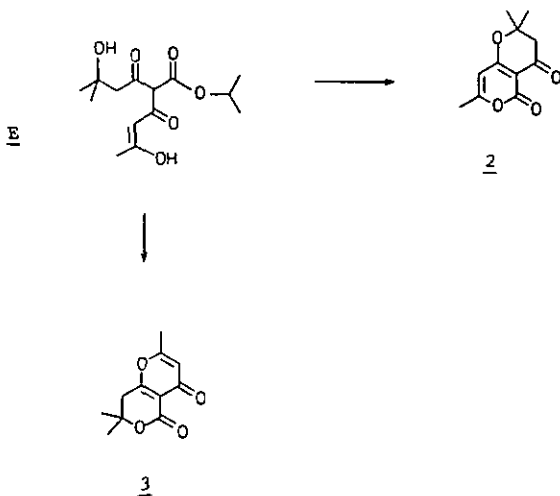




L'action du dicétène pourrait être une O-acylation donnant (C). Une migration d'acyle de type FRIES aboutirait à l'intermédiaire (D).

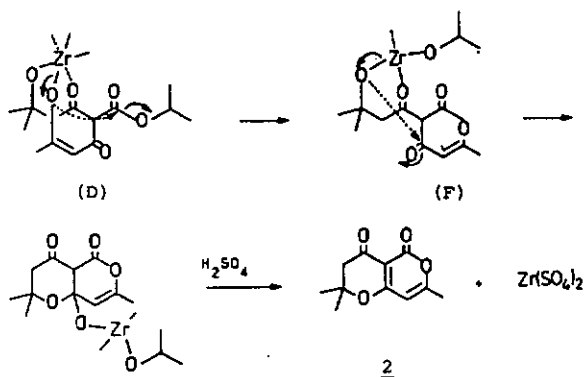


Il faut relever que cet intermédiaire (D) correspondrait lui aussi à une C-acylation. L'hydrolyse subséquente de (D) donnerait soit la triméthyl-2,2,7 dihydro-2,3 pyrano[4,3-b] pyrandione-4,5 (2) soit la triméthyl-2,7,7 dihydro-7,8 pyrano[4,3-b] pyrandione-4,5 (3), cela après formation du composé (E).



## 5.2. Resultats et discussion

Nous avons fait réagir le dicétène sur le  $\delta$ -hydroxy  $\beta$ -cétoester : hydroxy-5 méthyl-5 oxo-3 héxanoate d'isopropyle, en présence de tetrachlorure de zirconium, dans le chloroforme. Après hydrolyse, nous avons obtenu des cristaux de 2 avec un rendement de 21%. L'isomère 3 n'a pas été mis en évidence. Bien que nous ne puissions exclure la présence de ce dernier, on peut très bien imaginer qu'il ne se forme en fait pas, ce qui exclurais l'intermédiaire E après hydrolyse. La genèse de 2 serait alors due à une transestérification au niveau de l'intermédiaire D, réaction tout à fait plausible puisque les alcoolates de titane ou de zirconium, sont connus comme agents de transestérification.

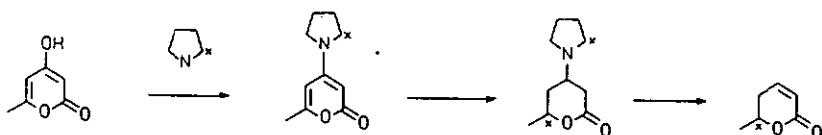


## DEUXIEME PARTIE

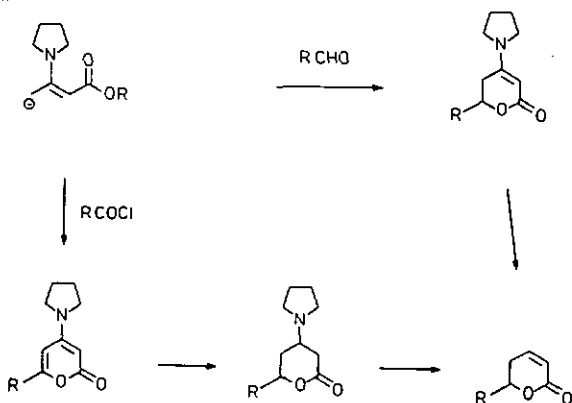
---

Nous nous sommes proposés de préparer des  $\delta$ -lactones avec comme objectif final de mettre au point des synthèses énantio et diastéréosélectives.

Dans une première phase, nous avons pris comme modèle la lactone de l'acide déhydracétique (XVII), en mettant en jeu le schéma réactionnel suivant:



Devant l'échec de nos tentatives, nous avons exploré la voie suivante:



cela, en préparation de synthèses impliquant une énamine asymétrique obtenue par utilisation de (S)-(-)-(méthoxyméthyl-2)-pyrrolidine.

## 6. ACTION DE LA PYRROLIDINE SUR LA LACTONE DE L'ACIDE DEHYDRACETIQUE.

---

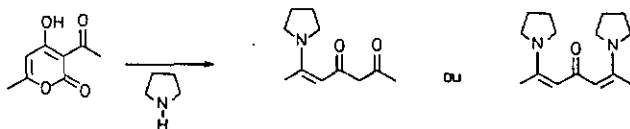
### 6.1. Bibliographie.

---

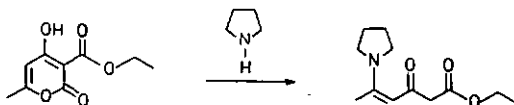
La méthode la universelle pour préparer une énamine implique la condensation entre un aldéhyde ou une cétone et une amine secondaire. L'élimination de l'eau produit au cours de la réaction a lieu par distillation azéotropique par exemple, avec du benzène ou encore par un agent dessicant comme  $\text{CaCl}_2$  ou un tamis moléculaire [24].

La littérature ne donne aucune information à propos de la méthyl-6 (pyrrolidinyl-1)-4 pyranone-2 (12).

Relevons que l'acide déhydracétique, soumis à l'action de la pyrrolidine se dégrade pour donner soit l'énamine, soit la diénamine de l'héptatrione -2,4,6 selon la quantité d'amine mise en jeu [25].



Avec la carbéthoxy-3 hydroxy-4 méthyl-6 pyrone-2 la réaction est analogue [26]:



## 6.2. Résultats

---

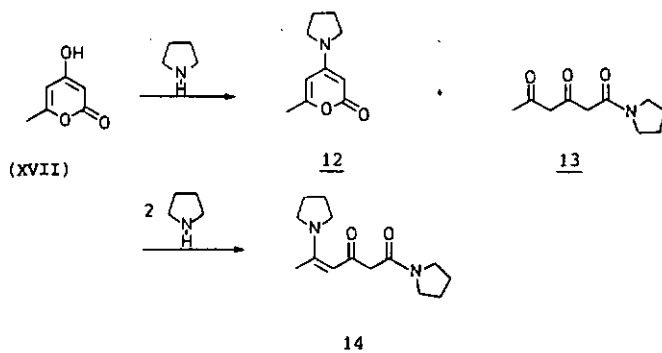
En regard de ce qui précède, nous ne étonnerons donc pas d'avoir obtenu une dégradation du cycle  $\delta$ -lactonique avec formation des composés 13 et 14. Certes, l'énamine recherchée 12 se forme aussi, mais le rendement est faible, de l'ordre de 10-20%. Cette dernière est principalement obtenue lors de l'emploi de dioxane comme solvant. L'opération réalisée dans le toluène en présence d'un catalyseur acide, en l'occurrence l'acide p-toluène sulfonique ne donne qu'un faible rendement.

Il est intéressant de relever que la synthèse effectuée dans l'eau à reflux en utilisant un rapport pyrone/pyrrolidine de 1 conduit à un rendement en 12 de 18%. En plus de ce composé nous avons mis en évidence la présence de 13.

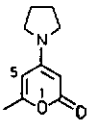
En mettant en jeu 2 équivalents de pyrrolidine pour un équivalent de pyrone dans le toluène à reflux, nous avons obtenu 14 avec un rendement de 94,6 %.

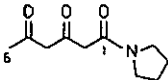
Fig.23. Action de la pyrrolidine sur la lactone de l'acide déhydracétique XVII

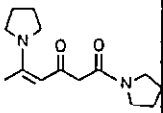
---



### 6.3. Caractérisation

| Produit  | NMR<br>$\delta$ (ppm) | MS<br>m/z                               | IR<br>$\text{cm}^{-1}$                              | F<br>$^{\circ}\text{C}$                              |     |
|--|-----------------------|---|---|--|-----|
|  <p>12</p> | 2,00 m                | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$             | $M^{+}$ 179<br>151<br>136<br>123<br>108<br>70<br>43 | 3070<br>2940<br>1670<br>1630<br>1540<br>1450<br>1320 | 177 |
|  | 2,20 s                | $\text{CH}_3$ (6)                       |   |  |     |
|  | 3,10 }<br>3,60 }      | s1 $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$ |   |  |     |
|  | 4,87 d                |   |   |  |     |
|  | 5,70 m                | $=\text{CH}$ (5)                        |   |  |     |

|  |                      |                                      |  |  |       |
|--|----------------------|--------------------------------------|--|--|-------|
|  <p>13</p> | 1,92 m               | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$          | $M^{+}$ 197<br>154<br>140<br>112<br>98<br>85<br>70 | 3400<br>2960<br>1700<br>1610<br>1440<br>1210 | huile |
|  | 2,05 s }<br>2,25 d } | $-\text{CH}_3$ (6)                   |  |  |       |
|  | 3,25 s }<br>3,35 s } |                                      |  |  |       |
|  | 3,80 s }             |                                      |  |  |       |
|  | 3,47 m               | $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$ |  |  |       |
|  | 5,07 s }<br>5,67 s } | $=\text{CH}$ (4) éno1                |  |  |       |
|  | 15,0 - 15,5          |                                      |  |  |       |

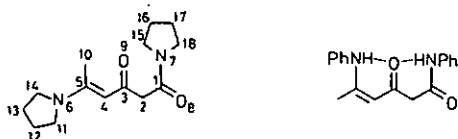
|  |                      |                                      |  |                                      |     |
|--|----------------------|--------------------------------------|--|--------------------------------------|-----|
|  <p>14</p> | 1,90 m               | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$          | $M^{+}$ 250<br>152<br>138<br>110<br>70<br>43 | 2960<br>2940<br>1635<br>1610<br>1530 | 116 |
|  | 1,50 s               | $\text{CH}_3$ (6)                    |  |                                      |     |
|  | 3,25 m }<br>3,75 m } | $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$ |  |                                      |     |
|  | 3,35 s               |                                      |  |                                      |     |
|  | 5,07 s               | $=\text{CH}$ (4)                     |  |                                      |     |

Remarque : Le produit 13 se trouve en équilibre céto-éno1.

#### 6.4. Etude de l' oxo-3 (pyrrolidinyl-1)-5 hexène-4 pyrrolidinamide (14).

La molécule a été caractérisée par  $^1\text{H-RMN}$ , MS et IR dans une première approche<sup>(1)</sup>. Toutefois pour plus de sûreté nous avons établi la structure par diffraction de rayons X (cf. fig.23a).

L'analyse cristallographique révèle que le meilleur plan défini par les atomes N(7), C(15), C(18), C(1), O(8) est incliné de  $77^\circ$  par rapport au meilleur plan défini par N(6), C(11), C(14), C(5), C(10), C(4), C(3), O(9) et C(2). Cette valeur est largement inférieure à celle du produit analogue : oxo-3 phenylamino-5 hétéène-4 anilide qui est de  $110^\circ$  selon BRIAND & coll. [27]. Ces auteurs observent aussi une configuration cis avec stabilisation structurale par ponts d'hydrogène des atomes N(6) et N(7) et le groupe carbonyle en C(3). En revanche notre structure présente une configuration trans des groupes pyrrolidinyles.



14

Notre étude cristallographique a fait objet d'une publication: [28].

Le composé 14 est nouveau, il nous a paru utile d'étudier quelques réactions en vue de préciser son intérêt en tant qu'équivalent synthétique d'un tricarbonylé.

Nous avons étudié l'hydrogénation par  $\text{H}_2$  et  $\text{NaBH}_4$  ainsi que l'alkylation par  $\text{CH}_3\text{I}$ , en présence de bases fortes comme  $n\text{-BuLi}$ ,  $\text{NaNH}_2$  et  $\text{NaH}$ . Les résultats obtenus sont groupés dans les fig.24 et 25 ci-après.

<sup>1)</sup> cf. chapitre 6.3.

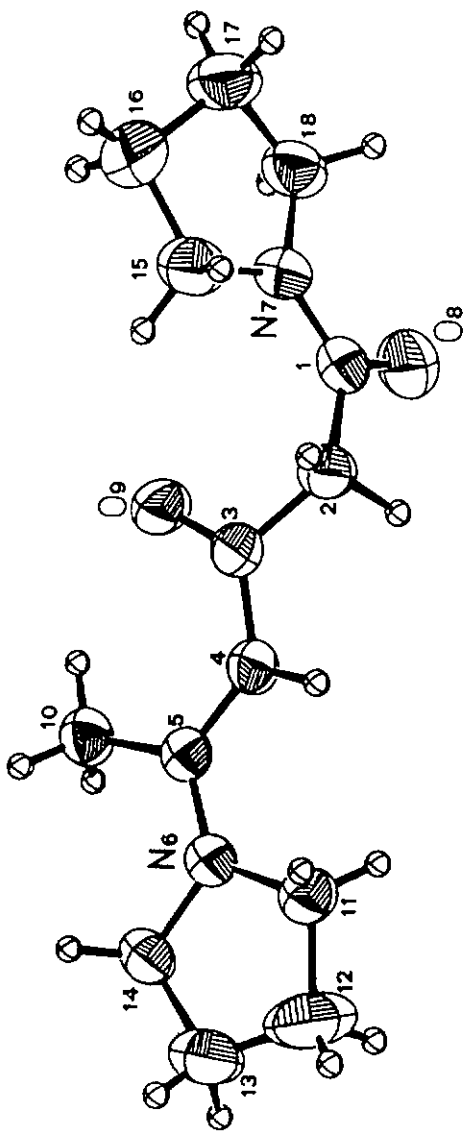


Fig. 23a

Fig.24. Réduction de l'oxo-3 (pyrrolidinyl-1)-5 hexène-4 pyrrolidinamide (14).

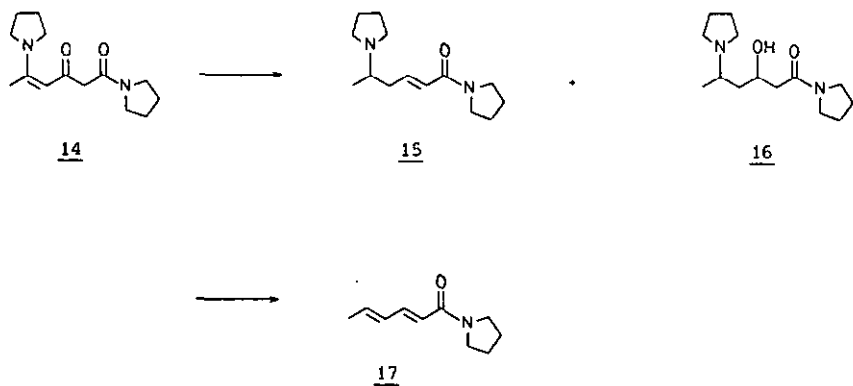
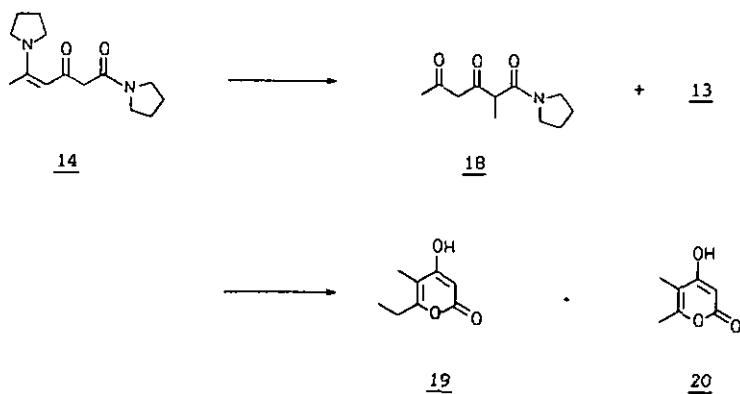
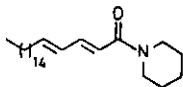


Fig.25. Alkylation de l'oxo-3 (pyrrolidinyl-1)-5 hexène-4 pyrrolidinamide (14).



Tous les produits formés 15-20 ont été analysés par  $^1\text{H-RMN}$  et MS (cf. chapitre 6.4.1).

Il est intéressant de révéler que le composé 17 est l'homologue de

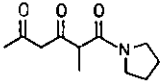
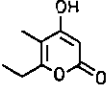



substance naturelle isolée à partir des extraits de *P. Trichostachyon* par SINGH J. et coll. [29] et synthétisé par T. MORIYAMA [30].

#### 6.4.1 Caractérisation.

Tableau

| Produit       | NMR<br>$\delta$ (ppm)  | MS<br>m/z                                     | IR<br>$\text{cm}^{-1}$                               | F<br>$^{\circ}\text{C}$ |
|---------------|--|---|--|-------------------------|
| <br><u>15</u> |  | $M^{+}$ · 238<br>195<br>126<br>98<br>70       |  |                         |
| <br><u>16</u> |  | $M^{+}$ · 254<br>221<br>142<br>98<br>70       |  |                         |
| <br><u>17</u> | 1,85 d, $\text{CH}_3$<br>1,95 m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$<br>3,55 q, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$<br>6,12 m, $-\text{HC}:\text{CH}-\text{CH}:$<br>7,25 m, $:\text{CH}-\text{CO}-$ | $M^{+}$ · 165<br>150<br>122<br>95<br>70<br>67 | 3020<br>2960<br>2870<br>1650<br>1625<br>1590<br>1420 | huile                   |
|               | q = quadruplet   |   |  |                         |

| Produit   | NMR   | MS                 | IR               | F                  |
|---|---|--------------------|------------------|--------------------|
|   | $\delta$ (ppm)                                      | m/z                | $\text{cm}^{-1}$ | $^{\circ}\text{C}$ |
|  <p><u>18</u></p> | 1,42 d, CH <sub>3</sub> -C-                         | M <sup>+</sup> 211 |                  | huile              |
|   | 1,95 m, -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -         | 127                |                  |                    |
|   | 2,07 s }<br>} CH <sub>3</sub> -CO-                  | 98                 |                  |                    |
|   | } CH <sub>3</sub> -CO-                              | 85                 |                  |                    |
|   | 2,25 s }<br>} -CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> - | 70                 |                  |                    |
|   | 3,50 m, -CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> -       |                    |                  |                    |
| 3,62 q, -CO-CH-CO-  |   |                    |                  |                    |
| 5,65 s, -C:CH-  |   |                    |                  |                    |
| 18,3 large -OH  |   |                    |                  |                    |
|  <p><u>19</u></p> | 1,20 t, CH <sub>3</sub> -C-                         | M <sup>+</sup> 154 |                  | 218                |
|   | 1,97 s, CH <sub>3</sub> -C:                         | 126                |                  |                    |
|   | 2,50 quadr. -CH <sub>2</sub> -C:                    | 99                 |                  |                    |
|   | 6,05 s, - C:CH-                                     | 69                 |                  |                    |
|  <p><u>20</u></p> | 1,82 s, CH <sub>3</sub> (3)                         | M <sup>+</sup> 140 |                  | 208                |
|   | 2,15 s, CH <sub>3</sub> (6)                         | 112                |                  |                    |
|   | 5,97 s, -C:CH-                                      | 97                 |                  |                    |
|   |   | 85                 |                  |                    |
|   |   | 69                 |                  |                    |

Remarque : Le produit 18 se trouve sous forme énol.

#### 6.5. Synthèse de la méthyl-6 (pyrrolidinyl-1)-4 pyrone-2 (12).

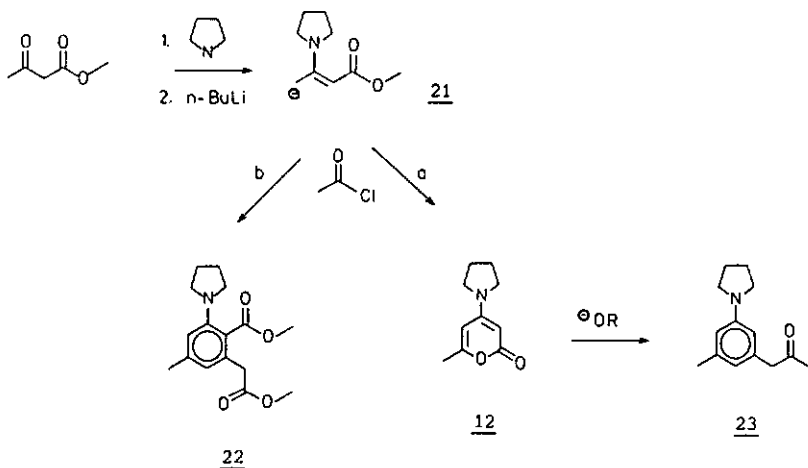
La synthèse de l'énamine 12, à partir de la pyrone de l'acide déhydracétique n'est donc pas d'un abord facile. En vue de palier cet inconvénient, nous avons procédé avec succès à partir de l'énamine de l'ester acétylacétique 21, sous forme de monoanion et du chlorure d'acétyle.

Le rendement obtenu est de l'ordre de 80-90%, pour autant que la réaction procède par addition de l'anion sur le chlorure d'acétyle à basse température ( $-60^{\circ}\text{C}$ )

Lors d'une addition inverse : chlorure d'acétyl sur monoanion, il se forme un produit secondaire : [méthoxycarbonyl-2 méthyl-5 (pyrrolidinyl-1)-3] phénylacétate de méthyle 22.

Nous avons obtenu un produit aromatique analogue : 23, la méthyl-3(pyrrolidinyl-1)-5 phénylacétone par traitement de l'énamine 12 avec l'isopropanolate de sodium.

Fig.26 Synthèse de la méthyl-6 (pyrrolidinyl-1)-4 pyrone-2.



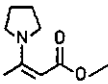
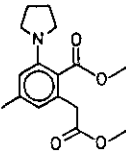
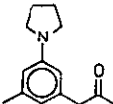
a) addition de l'anion sur le chlorure d'acide

b) addition inverse

Les produits 21-23 ont été caractérisés par les méthodes classiques de spectroscopie (cf. chap. 6.5.1)

## 6.5.1 Caractérisation

Tableau

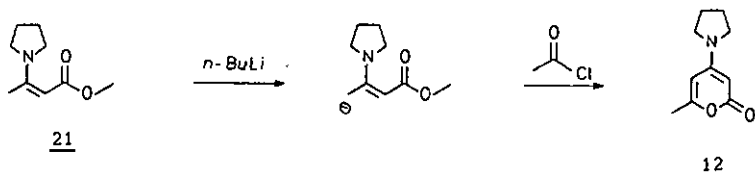
| Produit  | NMR   |   | MS  | IR   | F     |
|--|---|---|---|--|-------|
|  | $\delta$ (ppm)  |   | m/z   | cm <sup>-1</sup>                             | °C    |
|  <p><u>21</u></p>  | 1,92 m,<br>2,45 s,<br>3,30 m,<br>3,62 s,<br>4,47 s,   | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -<br>CH <sub>3</sub> -C:<br>-CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> -<br>CH <sub>3</sub> -O-<br>-C:CH-  | M <sup>+</sup> 169<br>154<br>138<br>110<br>70                             | 3010<br>2970<br>2870<br>2850<br>1675<br>1585 | 69    |
|  <p><u>22</u></p>  | 1,92 m,<br>2,05 s,<br>3,25 m,<br>3,60 s,<br>3,67 s,<br>3,85 s,<br>6,45 s }<br>} }<br>6,50 s } | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -<br>CH <sub>3</sub> - $\phi$<br>-CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> -<br>-CH <sub>2</sub> -COOR<br>CH <sub>3</sub> -O-<br>CH <sub>3</sub> -O-<br>$\phi$ -H | M <sup>+</sup> 291<br>276<br>260<br>244<br>232<br>216<br>199<br>171<br>70 | 3020<br>2940<br>1715<br>1685<br>1580         | 88    |
|  <p><u>23</u></p> | 2,00 m,<br>2,15 s,<br>2,30 s,<br>3,25 m,<br>3,60 s,<br>6,20 s }<br>} }<br>6,35 s }            | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -<br>CH <sub>3</sub> - $\phi$<br>CH <sub>3</sub> -CO-<br>-CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> -<br>$\phi$ -CH <sub>2</sub> -CO-<br>$\phi$ -H                 | M <sup>+</sup> 217<br>202<br>190<br>174<br>149<br>83                      |  | huile |

## 6.6 Conclusion.

La synthèse de la méthyl-6 (pyrrolidinyl-1)-4 pyrone-2 (12), par action de la pyrrolidine sur la lactone de l'acide

déhydracétique est donc peu prometteuse, le rendement étant faible, d'autant plus que la réaction évolue vers une ouverture du cycle  $\delta$ -lactonique.

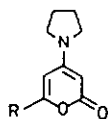
Nous avons abandonné cette voie, aussi en raison du succès obtenu dans des essais préliminaires qui mettaient en jeu l'énamine de l'ester acétylacétique 21, selon le schéma réactionnel ci-après. Le composé 12 est obtenu avec un rendement de 87%.



Une étude systématique de cette réaction figure dans le chapitre 7.

## 7. SYNTHÈSE D'ALKYL-6 (PYRROLIDINYL-1)-4 PYRONES-2

La voie de synthèse par alkylation de l'énamine de l'ester acétyl-acétique a été expérimentée pour la préparation des alkyl-6 (pyrrolidinyl-1)-4 pyrones-2 (12) suivants.



12

- a R = CH<sub>3</sub>
- b R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>
- c R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>
- d R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>
- e R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>

## 7.1 Résultats.

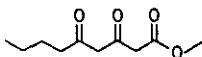
---

Pratiquement nous préparons l'anion de l'énamine par action de n-butyllithium dans l'héxane sur une solution d'énamine 21 dans le THF à  $-70^{\circ}\text{C}$ , sous atmosphère d'azote. Cette solution est ajoutée sur le chlorure d'acide lui même en solution de THF à  $-70^{\circ}\text{C}$ . Après rechauffement à température ambiante, on hydrolyse avec  $\text{H}_2\text{O}$ . Après élimination des solvants sous vide, on extrait avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Après séchage sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporation des solvants, on obtient une huile qui fournit 12.

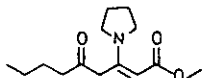
Ce mode opératoire donne d'excellents résultats pour 12a et 12b (rendement respectif 84 et 93%).

En revanche dans le cas de 12c et de 12d on obtient des mélanges. (rdt.  $\approx 70 - 90\%$ ).

Nous avons étudié la composition du mélange réactionnel dans le cas de 12d. En plus de ce composé qui forme l'essentiel du mélange, il se forme 24 et 25; ce dernier systé été mis en évidence par GC-MS.



24



25

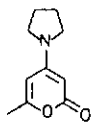
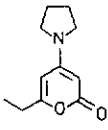
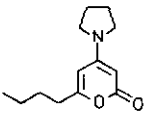
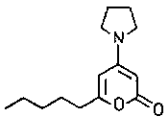
## 7.2 Caractérisation.

---

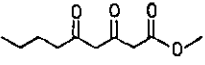
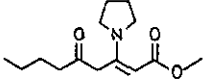
Celle-ci a été réalisée à l'aide de la spectroscopie  $^1\text{H}$ -RMN et IR ainsi que par la spectrographie de masse.

Les résultats de l'étude sont mentionnés au tableau ci-dessous:

Tableau

| Produit   | NMR<br>δ (ppm)   | MS<br>m/z   | IR<br>cm <sup>-1</sup>   | F<br>°C     |
|---|--|---|--|-------------|
| <br>12a   | 2,00 m -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -<br>2,20 s CH <sub>3</sub> (6)<br>3,10 }<br>} sl -CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> -<br>3,60 }<br>4,87 d =CH(3), J=1 Hz<br>5,70 d =CH(5), J=1 Hz   | M <sup>+</sup> 179<br>151<br>136<br>123<br>108<br>70<br>43  | 3070<br>2940<br>1670<br>1630<br>1540<br>1450<br>1320                         | 177         |
| <br>12b   | 1,22 t -CH <sub>3</sub><br>2,00 m -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -<br>2,45 q -CH <sub>2</sub> -<br>3,35 dl -CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> -<br>4,90 d -CH(3)<br>5,70 d -CH(5)  | M <sup>+</sup> 193<br>165<br>136<br>108<br>70               | 3080<br>2970<br>2860<br>1680<br>1640<br>1560<br>1540<br>1470<br>1450<br>1350 | 126-<br>128 |
| <br>12d  | 0,92 t -CH <sub>3</sub><br>1,25 }<br>} m -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -<br>2,75 } chaîne<br>2,45 t -CH <sub>2</sub> -C:<br>3,35 dl -CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> -<br>4,90 d -CH(3)<br>5,70 d -CH(5)  | M <sup>+</sup> 221<br>193<br>164<br>150<br>136<br>108<br>70 |  | huile       |
| <br>12e | 0,90 t CH <sub>3</sub><br>1,30 m -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -<br>1,65 m -CH <sub>2</sub> -<br>2,00 m -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C-N<br>2,42 t -CH <sub>2</sub> -C:C-<br>3,35 dl -CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> -<br>4,87 d -CH(3)<br>5,67 d -CH(5) | M <sup>+</sup> 235<br>207<br>192<br>164<br>70               | 3080<br>2950<br>2850<br>1680<br>1640<br>1555<br>1545<br>1470                 | 64          |

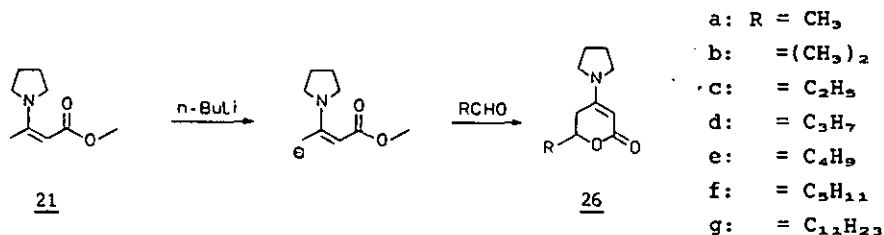
Note : sl = signal large, dl = doublet large, q = quadruplet.

| Produit   | NMR<br>$\delta$ (ppm)           | MS<br>m/z   | IR<br>$\text{cm}^{-1}$ | F<br>$^{\circ}\text{C}$ |
|---|---------------------------------|-------------|------------------------|-------------------------|
| <br><u>24</u> | 0,92 dbl triplet $-\text{CH}_3$ | $M^{+}$ 200 |                        | huile                   |
|   | 1,35 m $-\text{CH}_2-$          | 169         |                        |                         |
|   | 1,60 m $-\text{CH}_2-$          | 158         |                        |                         |
|   | 2,30 } céto-énol                | 143         |                        |                         |
|   | } t $-\text{CH}_2-\text{CO}$ ou | 101         |                        |                         |
|   | 2,57 } $-\text{CH}_2-\text{C}:$ | 85          |                        |                         |
|   | 3,35 } céto-énol                | 69          |                        |                         |
|   | } s $-\text{CH}_2-\text{CO}-$   | 57          |                        |                         |
|   | 3,60 }                          |             |                        |                         |
|   | 3,75 2xd $-\text{OCH}_3$ cét-én |             |                        |                         |
| 5,60 s $-\text{C}:\text{CH}$  |                                 |             |                        |                         |
| 15,17 sign.large $-\text{OH}$   |                                 |             |                        |                         |
| <br><u>25</u> |                                 | $M^{+}$ 253 |                        |                         |
|   |                                 | 222         |                        |                         |
|   |                                 | 196         |                        |                         |
|   |                                 | 169         |                        |                         |
|   |                                 | 110         |                        |                         |
|   |                                 | 70          |                        |                         |

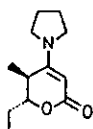
Remarque : Le produit 24 se trouve en équilibre céto-énol.

### 8. SYNTHÈSE D'ALKYL(PYRROLIDINYL-1)-DIHYDRO-5,6 PYRANONES-2.

Le type de composés 26 a été obtenu par action de l'anion de l'énamine 21 sur des aldéhydes, selon le schéma réactionnel suivant :



Mentionnons qu'un composé similaire XXXI a été proposé par J. FRAY, E. THOMAS & D. WILLIAMS [31] selon une voie analogue.



(XXXI)

### 8.1. Résultats.

Pratiquement nous préparons l'anion de l'énamine 21 à l'aide du n-butyllithium dans l'isopropylamine à  $-70^{\circ}\text{C}$  auquel nous ajoutons l'énamine 21 dissoute dans du THF. A cette solution on additionne alors l'aldéhyde en solution dans du THF. Le mélange réactionnel est rechauffé jusqu'à température ambiante puis hydrolysé par  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aqueux. Après extraction avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  on obtient 26 qui est recristallisé dans l'ether. Le tableau ci-après indique les rendements obtenus :

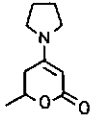
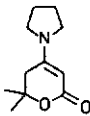
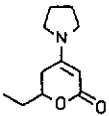
Tableau

| <u>26</u> | R                            | Rendement brut | Rendement recris. | F<br>°C |
|-----------|------------------------------|----------------|-------------------|---------|
|           |                              | %              | %                 |         |
| a         | $\text{CH}_3$                | 62             | 27                | 119-121 |
| b         | $(\text{CH}_3)_2$            | 68             | 40                | 139     |
| c         | $\text{C}_2\text{H}_5$       | 71             | 40                | 97      |
| d         | $\text{C}_3\text{H}_7$       | 81             | 33                | 78      |
| e         | $\text{C}_4\text{H}_9$       | 73             | 32                | 70-71   |
| f         | $\text{C}_5\text{H}_{11}$    | 74             | 51                | 98      |
| g         | $\text{C}_{11}\text{H}_{23}$ | 87             | 56                | 100     |

## 8.2. Caractérisation.

La structure de tous les produits obtenus a été déterminée par le relevé des spectres  $^1\text{H-RMN}$ , IR, et MS dont nous indiquons les principales caractéristiques ci-après:

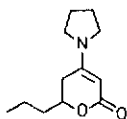
Tableau

| Produit   | NMR  | MS                 | IR               | F                  |
|---|--|--------------------|------------------|--------------------|
|   | $\delta$ (ppm)                               | m/z                | $\text{cm}^{-1}$ | $^{\circ}\text{C}$ |
|  <p>26a</p>  | 1,43 d $\text{CH}_3$                         | $\text{M}^{+}$ 181 | 3080             | 119-121            |
|   | 2,00 m $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$           | 166                | 2970             |                    |
|   | 2,45 m $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$      | 153                | 2920             |                    |
|   | 3,32 dl $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$ | 136                | 2870             |                    |
|   | 4,45 m $-\text{CH}-\text{O}-$                | 110                | 1660             |                    |
|   | 4,60 s $-\text{C}:\text{CH}-$                | 94                 | 1580             |                    |
|   |  |                    | 85               |                    |
|   |  | 83                 | 1345             |                    |
|   |  |                    | 1240             |                    |
|  <p>26b</p> | 1,45 s $\text{CH}_3$                         | $\text{M}^{+}$ 195 | 3080             | 139                |
|   | 2,00 sl $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$          | 180                | 2975             |                    |
|   | 2,50 s $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$      | 167                | 2870             |                    |
|   | 3,32 dl $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$ | 150                | 1660             |                    |
|   | 4,62 s $-\text{C}:\text{CH}$                 | 136                | 1580             |                    |
|   |  | 124                | 1445             |                    |
|   |  | 110                | 1360             |                    |
|   | 96   | 1280               |                  |                    |
|   |  | 83                 |                  |                    |
|  <p>26c</p> | 1,05 t $\text{CH}_3$                         | $\text{M}^{+}$ 195 | 3080             | 97                 |
|   | 1,80 m $-\text{CH}_2-\text{C}-\text{O}-$     | 166                | 2960             |                    |
|   | 2,00 m $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$           | 150                | 2860             |                    |
|   | 2,42 d $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$      | 136                | 1660             |                    |
|   | 3,30 dl $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$ | 110                | 1580             |                    |
|   | 4,25 m $-\text{CH}-\text{O}-$                | 96                 | 1440             |                    |
|   | 4,60 s $\text{C}:\text{CH}-$                 |                    | 1350             |                    |

Note : sl = signal large, dl = doublet large.

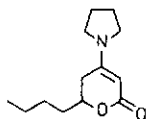
Produit

| NMR            |  | MS                 | IR               | F  |
|----------------|--|--------------------|------------------|----|
| $\delta$ (ppm) |  | m/z                | cm <sup>-1</sup> | °C |
| 0,97 t         | CH <sub>3</sub>                                    | M <sup>+</sup> 209 | 3070             | 78 |
| 1,57 }<br>}m   | chaîne aliph.<br>(-CH <sub>2</sub> -) <sub>2</sub> | 166<br>150         | 2950<br>2860     |    |
| 1,80 }<br>}m   |  | 136<br>122         | 1660<br>1570     |    |
| 2,00 m         | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                | 81                 | 1440             |    |
| 2,42 d         | -CH <sub>2</sub> -C:                               |                    | 1350             |    |
| 3,32 dl        | -CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> -              |                    | 1240             |    |
| 4,32 m         | -CH-O-   |                    |                  |    |
| 4,62 s         | -C:CH-   |                    |                  |    |



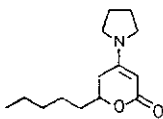
26d

|              |  |                    |              |       |
|--------------|--|--------------------|--------------|-------|
| 0,92 t       | CH <sub>3</sub>                                    | M <sup>+</sup> 223 | 3075         | 70-71 |
| 1,25 }<br>}m | chaîne aliph.<br>(-CH <sub>2</sub> -) <sub>3</sub> | 208<br>194         | 2950<br>2900 |       |
| 1,85 }<br>}m |  | 179<br>166         | 1655<br>1580 |       |
| 1,97 m       | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                | 150                | 1565         |       |
| 2,42 d       | -CH <sub>2</sub> -C:                               | 136                | 1445         |       |
| 3,30 dl      | -CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> -              | 122                | 1240         |       |
| 4,30 m       | -CH-O-   | 111                |              |       |
| 4,60 s       | -C:CH  |                    |              |       |



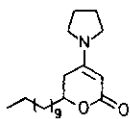
26e

|              |  |                    |              |    |
|--------------|--|--------------------|--------------|----|
| 0,90 t       | CH <sub>3</sub>                                    | M <sup>+</sup> 237 | 3080         | 98 |
| 1,25 }<br>}m | chaîne aliph.<br>(-CH <sub>2</sub> -) <sub>4</sub> | 208<br>193         | 2950<br>2920 |    |
| 1,85 }<br>}m |  | 178<br>166         | 2860<br>1660 |    |
| 2,00 m       | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                | 150                | 1590         |    |
| 2,42 d       | -CH <sub>2</sub> -C:C-                             | 86                 | 1570         |    |
| 3,30 dl      | -CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> -              |                    | 1450         |    |
| 4,30 m       | -CH-O-   |                    | 1250         |    |
| 4,60 s       | -C:CH  |                    |              |    |



26f

|              |   |                    |              |     |
|--------------|---|--------------------|--------------|-----|
| 0,87 t       | CH <sub>3</sub>                                     | M <sup>+</sup> 321 | 3080         | 100 |
| 1,25 }<br>}m | chaîne aliph.<br>(-CH <sub>2</sub> -) <sub>10</sub> | 277<br>262         | 2920<br>1660 |     |
| 1,85 }<br>}m |   | 166<br>150         | 1590<br>1570 |     |
| 2,00 sl      | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                 | 136                | 1450         |     |
| 2,42 d       | -CH <sub>2</sub> -C:C                               | 122                | 1250         |     |
| 3,22 }<br>}m | -CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> -               | 111                |              |     |
| 3,40 }<br>}m |   |                    |              |     |
| 4,30 m       | -CH-O-  |                    |              |     |
| 4,60 s       | -C:CH-  |                    |              |     |



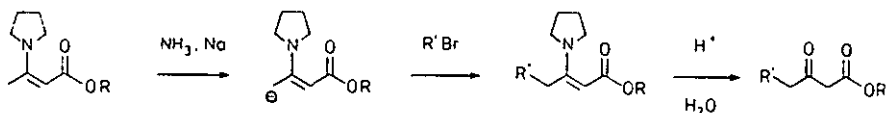
26g

Note : sl = signal large, dl = doublet large.

9. REACTIONS DIVERSES DU BUTEN-2 (PYRROLIDINYL-1)-3 OATE DE METHYLE.

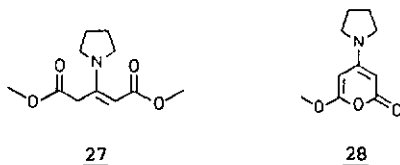
Bien que l'on connaisse la réactivité du monoanion ou du dianion de l'ester acétylacétique, en revanche peu de travaux font état du comportement du système "énamine-anion" dont le comportement devrait être semblable à celui du dianion.

Nous avons vu dans les chapitres précédents, la réaction avec les chlorures d'acide (ch.7) et avec les aldéhydes (ch.8). Relevons encore la réaction avec les halogénures d'alkyles qui permet l'obtention d'homologues de l'ester acétylacétique [32].

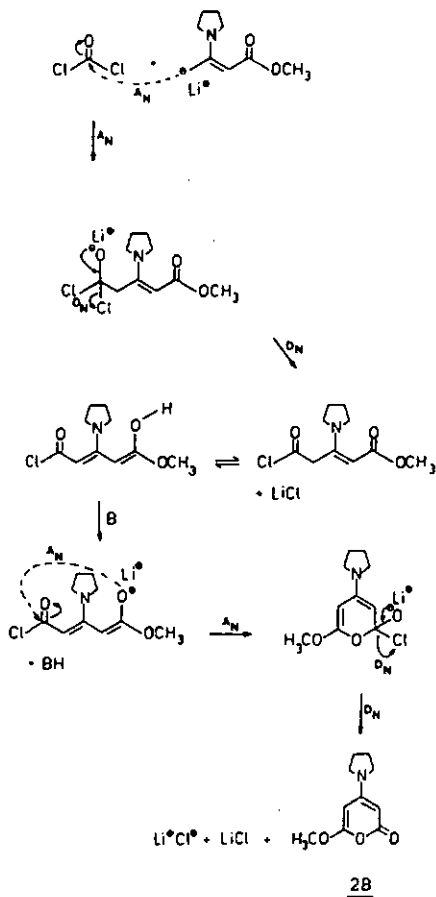


21

Nous avons confronté encore l'anion de 21 avec le chloroformiate de méthyle et le phosgène. Nous avons ainsi obtenu les composés 27 et 28 (rendm. 61% et 30%).

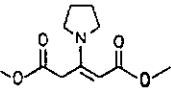
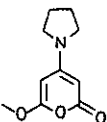


La génèse de 28 proviendrait d'une cyclisation du produit initialement formé, selon le schéma réactionnel figurant ci-dessous:

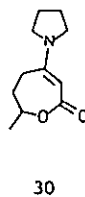
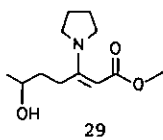


La caractérisation de **27** et **28** a été faite selon les 3 critères habituels:  $^1\text{H-RMN}$ , IR et MS.

Tableau

| Produit   | NMR            |    | MS                                   | IR  | F  |
|---|----------------|----|--------------------------------------|---|--|
|   | $\delta$ (ppm) |    | m/z                                  | $\text{cm}^{-1}$                              | $^{\circ}\text{C}$   |
| <br><u>27</u> | 1,95           | m  | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$          | $\text{M}^{+}$ 227<br>212<br>196<br>168<br>70 | 68   |
|   | 3,32           | sl | $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$ |   |  |
|   | 3,62           | s  | $-\text{C}-\text{CO}-\text{OCH}_3$   |   |  |
|   | 3,75           | s  | $:\text{C}-\text{CO}-\text{OCH}_3$   |   |  |
|   | 4,17           | s  | $-\text{CH}_2-$                      |   |  |
|   | 4,62           | s  | $\text{C}:\text{CH}-$                |   |  |
| <br><u>28</u> | 2,00           | m  | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$          | $\text{M}^{+}$ 195<br>167<br>152<br>108<br>70 | 3120<br>2970<br>2950<br>2850<br>1685<br>1625<br>1525<br>1450 |
|   | 3,35           | dl | $-\text{CH}_2-\text{H}-\text{CH}_2-$ |   |  |
|   | 3,90           | s  | $-\text{OCH}_3$                      |   |  |
|   | 4,72           | d  | $-\text{O}-\text{C}:\text{CH}-$      |   |  |
|   | 5,02           | d  | $-\text{C}:\text{CH}-\text{COO}-$    |   |  |

La réaction de l'oxyde de propylène et de l'anion de l'énamine 21 conduit à un mélange dont nous avons caractérisé les composants principaux par GC-MS, à savoir le produit de réaction linéaire 29 et son dérivé cyclique  $\epsilon$ -lactonique 30.

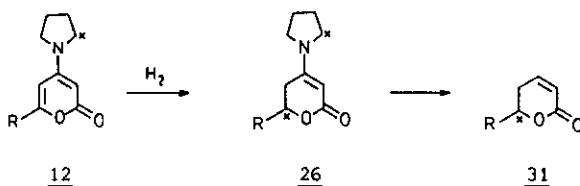


(Pour les données spectrales voir partie expérimentale).

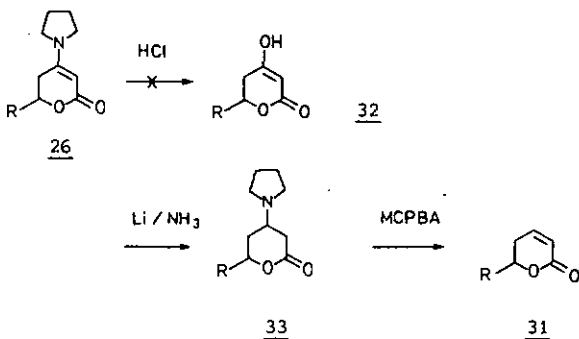
## 10. DESEMINATION DES ENAMINOLACTONES.

---

La stratégie envisagée pour l'obtention de lactones  $\alpha,\beta$  insaturées 31, ayant un centre d'asymétrie en position 6, implique l'hydrogénation de l'énamine 12 (avec un reste pyrrolidinyll chiral) en énamine 26 :



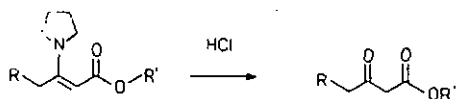
Le procédé classique [32] de désamination des énamino-lactones 26 par hydrolyse acide s'est révélé peu intéressant, en raison de l'ouverture du cycle  $\delta$ -lactonique. Nous avons recouru à la technique qui consiste à réduire l'énamine en amine à l'aide du lithium, puis provoquer la désamination par oxydation au moyen d'un peracide.



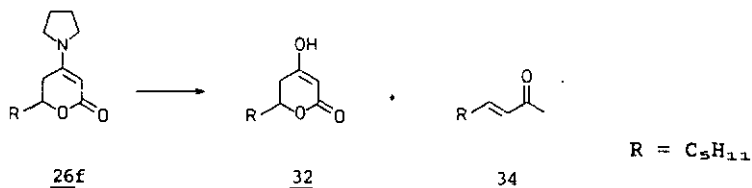
### 10.1. Hydrolyse acide des énamino-lactones.

---

Nous avons procédé à l'image du brevet [32] par action de  $HCl$  M en milieu hétérogène  $H_2O/CH_2Cl_2$  ou  $H_2O/dioxanne$ :



Même en variant la durée de la réaction et la concentration de l'acide ou la température, nous avons obtenu des mélanges contenant certes le composé 32, mais également des produits d'ouverture du cycle. Ainsi, en mettant en jeu 26f nous avons mis en évidence un mélange de 32 et de 34, ce dernier étant le produit principal: (cf. spectre  $^1\text{H-RMN}$  dans partie expérimentale)

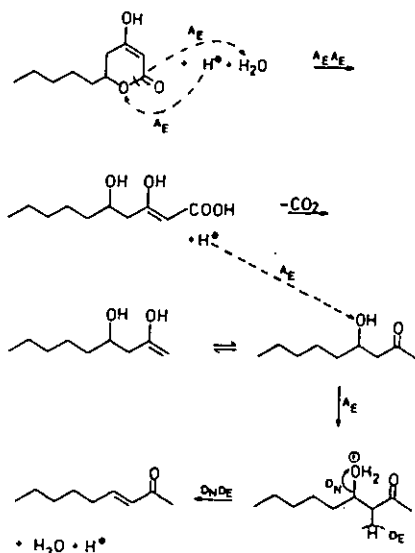


L'analyse  $^1\text{H-RMN}$  nous donne les attributions suivantes :

Tableau

| Produit       | NMR            |                                       |
|---------------|----------------|---------------------------------------|
|               | $\delta$ (ppm) |                                       |
| <br><u>34</u> | 0,90           | t CH <sub>3</sub>                     |
|               | 1,25           | } m (-CH <sub>2</sub> -) <sub>4</sub> |
|               | 1,60           |                                       |
|               | 2,25           | s CH <sub>3</sub> -CO-                |
|               | 6,07           | m C:CH-CO-                            |
|               | 6,82           | m HC:C-CO-                            |

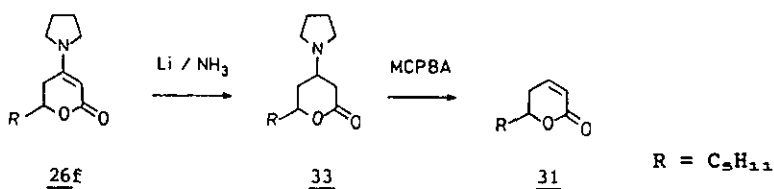
Le mécanisme de la formation de 34 pourrait être le suivant :



## 10.2. Désémination réductive des énamino-lactones.

J. FRAY, E. THOMAS & D. WILLIAMS [31] ont procédé à la désémination réductive d'un composé analogue, à savoir XXXI (cf. chap. 8), en utilisant du lithium dans l'ammoniaque liquide. Une élimination de Cope conduisant ultérieurement au composé dihydro-5,6 pyrone-2.

En procédant de même avec 26f, nous avons obtenu 31 avec un rendement global de 50%. L'intermédiaire 33 n'a pas été isolé.



Tableau

| Produit                                      | NMR         |                                       | MS                 | IR               |
|--|-------------|---------------------------------------|--------------------|------------------|
|  | δ (ppm)     |                                       | m/z                | cm <sup>-1</sup> |
| <p style="text-align: center;"><u>31</u></p> | 0,90        | t CH <sub>3</sub>                     | (M-1) <sup>+</sup> | 3040             |
|  | 1,15        | } m (-CH <sub>2</sub> -) <sub>4</sub> | 167                | 2930             |
|  |             |                                       | 97                 | 2860             |
|  | 1,90        |                                       | 68                 | 1720             |
|  | 2,32        | m -CH <sub>2</sub> -C-O-              | 55                 | 1380             |
|  | 4,42        | m -CH-O-                              | 41                 | 1240             |
|  | 6,02        | m -C:CH-CO-                           |                    |                  |
| 6,85   | m -HC:C-CO- |                                       |                    |                  |

## 11. ESSAI DE SYNTHÈSE DE LA R(-)-MASSOIALACTONE.

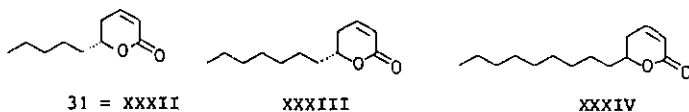
En vue de la synthèse de la massoialactone, nous avons appliqué la même méthode que celle exposée aux chapitres 8, 9 et 10.

Notre objectif était d'obtenir les 2 énantiomères 6(S) et 6(R) en introduisant un centre de chiralité dans l'énamine de l'ester acétylacétique (35). A cet effet, en lieu et place de la pyrrolidine, nous avons choisi le (S)-(-)-(méthoxyméthyl-2) pyrrolidine (c.f. schéma chp. 11.2)

## 11.1. Quelques considérations sur la massoialactone.

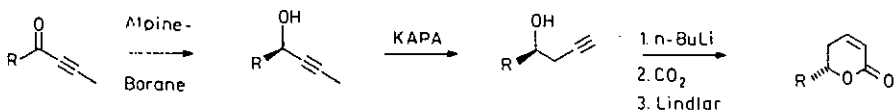
---

CRYPTOCARIA MASSOIA est un arbre de la famille des Lauracées poussant surtout dans une région de l'Indonésie dénommée Irian Jaya et également en nouvelle Guinée hollandaise. L'écorce de cette arbre, soumise à l'hydrodistillation fournit l'huile essentielle avec un rendement de 3,17 %. L'étude de la composition chimique de cette huile essentielle a montré la présence de plus de 70 constituants parmi lesquels le principal est une  $\delta$ -lactone  $\alpha, \beta$ -insaturée qui représente 65 à 70 % de l'huile essentielle : la (R)-(-)-massoialactone XXXII ou dihydro-5,6 pentyl-6 pyran(2H) one-2 [33]. Cette  $\delta$ -lactone est accompagnée d'une deuxième lactone XXXIII qui avait été signalée en 1968 par WHITEFIELD et coll. [34] : la (R)-(-) dihydro-5,6 heptyl-6 pyran(2H) one-2 qui existe dans l'huile essentielle de massoia dans une proportion de 15 %. Une troisième  $\delta$ -lactone  $\alpha, \beta$ -insaturée XXXIV a été également identifiée dans l'huile essentielle de massoia : la (R ou S)-(+)-dihydro-5,6 nonyl-6 pyran(2H) one-2 (0,34 %).



Les composés XXXII et XXXIII possèdent une odeur aromatique très intense fruitée (pêche, abricot) et florale (jasminée) avec une nuance d'arôme de noix de coco et de lait chaud.

La synthèse de la (-) massoialactone XXXII a été réalisée notamment par M.MIDLAND et coll. [35] par réduction asymétrique de la propargyl-n-pentylcétone à l'aide de l'Alpine-borane, selon le schéma suivant :



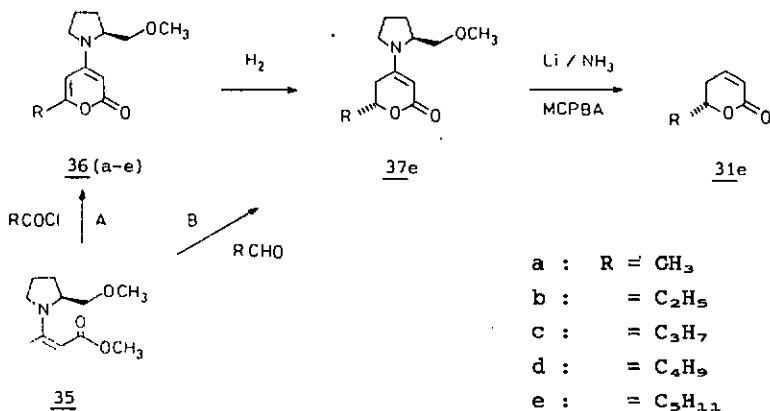
R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>

KAPA = amino-3 propylamide de potassium.

## 11.2. Résultats.

Parallèlement à ces travaux, nous avons soumis l'anion de 35 à l'action d'autres chlorures d'acides, en vue de préparer des homologues à la (-)- massoialactone. L'excès énantiomérique faible que nous avons observé, nous a incité à stopper nos travaux au stade des composés 36 (b-e).

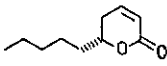
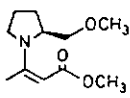
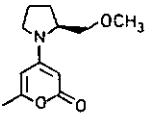
A partir de l'énamine de l'ester acétylacétique 35, nous avons préparé l'anion, à l'aide de n-butyllithium. Celui-ci a été confronté avec le chlorure d'acide (voie A), pour former l'énamine 36. Celle-ci a été soumise à l'hydrogénation catalytique pour l'obtention de 37. La réaction de l'anion de 35 avec l'aldéhyde (voie B) donne également 37. La désénamination (cf. chap.9) nous a conduit à la (R)-(-) massoialactone 31e. L'excès énantiomérique (ee) est de 30% selon la voie A et de 16% selon la voie B.



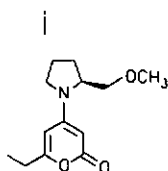
### 11.3. Caractérisation.

Les produits 35, 36, 37 et 31e ont été caractérisés par  $^1\text{H-RMN}$ , MS, IR. Dans chaque cas, nous avons déterminé  $[\alpha]_D$  dans du  $\text{CHCl}_3$  (voir tableau ci-après).

Tableau

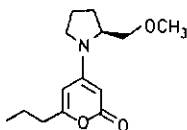
| Produit  | NMR            |          | MS                                  | IR                                | $[\alpha]_D$  |               |
|--|----------------|----------|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------|---------------|
|  | $\delta$ (ppm) |          | m/z                                 | $\text{cm}^{-1}$                  | $^\circ$      |               |
| <br><u>31e</u>   | 0,90           | t        | $\text{CH}_3$                       | (M-1) <sup>+</sup>                | 3040          | <u>voie A</u> |
|  | 1,15           | }        | m                                   | (-CH <sub>2</sub> -) <sub>4</sub> | 2930          | -24,81        |
|  |                |          |                                     |                                   | 2860          |               |
|  | 1,90           | }        | m                                   | -CH <sub>2</sub> -C-O-            | 1720          | c=1,33        |
|  |                |          |                                     |                                   | 1380          |               |
|  | 2,32           | }        | m                                   | -CH-O-                            | 41            | 1240          |
|  |                |          |                                     |                                   | 68            |               |
|  | 4,42           | }        | m                                   | -C:CH-CO-                         | <u>voie B</u> |               |
|  | 55             |          |                                     |                                   |               |               |
| 6,02   | }              | m        | -HC:C-CO-                           | -13,5                             |               |               |
|  |                |          |                                     | 6,85                              | c=2,00        |               |
|  |                |          |                                     |                                   | lit. [35]     |               |
|  |                |          |                                     |                                   | -92,9         |               |
|  |                |          |                                     |                                   | c=4,76        |               |
| <br><u>35</u>   | 1,97           | m        | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | M <sup>+</sup> 213                | 2920          | -6,28         |
|  | 2,50           | s        | CH <sub>3</sub>                     | 198                               | 1675          |               |
|  | 3,15           | }        | m                                   | -CH <sub>2</sub> -N-CH-           | 182           | 1550          |
|  |                |          |                                     |                                   | 136           | 1410          |
|  | 3,50           | }        | s                                   | -OCH <sub>3</sub>                 | 129           | 1130          |
|  |                |          |                                     |                                   | 70            |               |
|  | 3,35           | }        | s                                   | -CO-OCH <sub>3</sub>              |               |               |
|  |                |          |                                     |                                   | 3,62          | s             |
|  | 3,97           | }        | s                                   | -C:CH-                            |               |               |
|  |                |          |                                     |                                   | 4,57          | s             |
| <br><u>36a</u> | 2,05           | m        | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | M <sup>+</sup> 223                | 3040          | -54,9         |
|  | 2,20           | s        | CH <sub>3</sub>                     | 178                               | 2920          |               |
|  | 3,20           | }        | m                                   | -CH <sub>2</sub> -N-C-            | 136           | 1690          |
|  |                |          |                                     |                                   | 120           | 1645          |
|  | 3,50           | }        | s                                   | -CH <sub>2</sub> -O-              | 109           | 1530          |
|  |                |          |                                     |                                   | 83            | 1465          |
|  | 3,37           | }        | s                                   | -OCH <sub>3</sub>                 | 70            | 1335          |
|  |                |          |                                     |                                   | 3,95          | s             |
|  | 4,95           | s. large |                                     | -C:CH(3)                          |               |               |
|  | 5,80           | s. large |                                     | -C:CH(5)                          |               |               |

## Produit



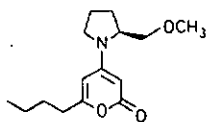
36b

| NMR            |                        | MS                 | IR               | [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> |
|----------------|------------------------|--------------------|------------------|---------------------------|
| $\delta$ (ppm) |                        | m/z                | cm <sup>-1</sup> | °                         |
| 1,22           | t -CH <sub>3</sub>     | M <sup>+</sup> 237 | 3040             | -52,2                     |
| 2,47           | q -CH <sub>2</sub> -   | 223                | 2980             | c = 1                     |
| 3,20}          | -CH <sub>2</sub> -N-C- | 178                | 2920             |                           |
|                | } m et                 | 136                | 1690             |                           |
| 3,50}          | -CH <sub>2</sub> -O-   | 109                | 1640             |                           |
| 3,35           | s -OCH <sub>3</sub>    | 81                 | 1530             |                           |
| 3,95           | s -N-CH-C-O-           | 70                 | 1455             |                           |
| 4,97           | s.large -C:CH(3)       |                    | 1350             |                           |
| 5,77           | s.large -C:CH(5)       |                    |                  |                           |



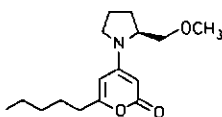
36c

|       |                                       |                    |      |       |
|-------|---------------------------------------|--------------------|------|-------|
| 0,95  | t -CH <sub>3</sub>                    | M <sup>+</sup> 251 | 3040 | -56,4 |
| 1,70  | quint. -CH <sub>2</sub> -             | 236                | 2960 | c = 1 |
| 2,05  | m -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | 206                | 2920 |       |
| 2,40  | t -CH <sub>2</sub> -C:                | 148                | 2870 |       |
| 3,20} | -CH <sub>2</sub> -N-C-                | 136                | 1690 |       |
|       | } m et                                | 120                | 1640 |       |
| 3,50} | -CH <sub>2</sub> -O-                  | 109                | 1530 |       |
| 3,35  | s -OCH <sub>3</sub>                   | 81                 | 1455 |       |
| 3,95  | s -N-CH-C-O-                          | 70                 | 1355 |       |
| 4,97  | s.large -C:CH(3)                      |                    |      |       |
| 5,77  | s.large -C:CH(5)                      |                    |      |       |



36d

|       |                                       |                    |      |       |
|-------|---------------------------------------|--------------------|------|-------|
| 0,92  | t -CH <sub>3</sub>                    | M <sup>+</sup> 265 | 3040 | -50,7 |
| 1,35  | m -CH <sub>2</sub> -                  | 250                | 2950 | c = 1 |
| 1,62  | m -CH <sub>2</sub> -                  | 220                | 2920 |       |
| 2,05  | m -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | 192                | 2870 |       |
| 2,42  | t -CH <sub>2</sub> -C:                | 148                | 1690 |       |
| 3,20} | -CH <sub>2</sub> -N-C-                | 136                | 1640 |       |
|       | } m et                                | 120                | 1530 |       |
| 3,50} | -CH <sub>2</sub> -O-                  | 109                | 1460 |       |
| 3,35  | s -OCH <sub>3</sub>                   | 85                 | 1355 |       |
| 3,95  | s -N-CH-C-O-                          | 70                 |      |       |
| 4,95  | s.large -C:CH(3)                      |                    |      |       |
| 5,77  | s.large -C:CH(5)                      |                    |      |       |



36e

|       |  |                    |      |       |
|-------|--|--------------------|------|-------|
| 0,90  | t -CH <sub>3</sub>                     | M <sup>+</sup> 279 | 3040 | -49,8 |
| 1,30} | -                                      | 234                | 2950 | c = 1 |
|       | } m -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - | 220                | 2860 |       |
| 1,75} | -                                      | 178                | 1695 |       |
| 2,05  | m -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -  | 165                | 1640 |       |
| 2,40  | t -CH <sub>2</sub> -C:                 | 148                | 1530 |       |
| 3,20} | -CH <sub>2</sub> -N-C-                 | 136                | 1460 |       |
|       | } m et                                 | 120                | 1355 |       |
| 3,50} | -CH <sub>2</sub> -O-                   | 109                |      |       |
| 3,35  | s -OCH <sub>3</sub>                    | 81                 |      |       |
| 3,95  | s -N-CH-C-O-                           | 70                 |      |       |
| 4,95  | s.large -C:CH(3)                       |                    |      |       |
| 5,77  | s.large -C:CH(5)                       |                    |      |       |

Produit

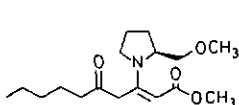
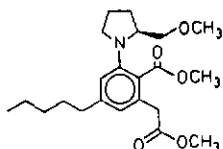
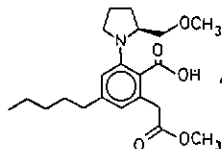
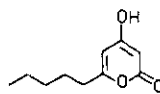
| NMR            |  | MS                 | IR               | $[\alpha]_D$   |
|----------------|--|--------------------|------------------|----------------|
| $\delta$ (ppm) |  | m/z                | $\text{cm}^{-1}$ | $^\circ$       |
| 0,90           | t -CH <sub>3</sub>                     | M <sup>+</sup> 281 |                  | <u>voie A</u>  |
| 1,10           | } -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -   | 236                |                  |                |
|                | }m -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | 210                |                  | -23 $^\circ$   |
| 2,50           | } -CH <sub>2</sub> -C:                 | 192                |                  | c = 1          |
| 3,00           | } -OCH <sub>3</sub>                    | 70                 |                  |                |
|                | }s.large et                            |                    |                  |                |
| 3,5            | } -CH <sub>2</sub> -O-                 |                    |                  | <u>voie B</u>  |
| 3,95           | s -N-CH-C-O-                           |                    |                  |                |
| 4,27           | m -CH-O-CO                             |                    |                  | -13,6 $^\circ$ |
| 4,67           | s.large -C:CH-                         |                    |                  | c=1,17         |

37e

## 11.4. Remarque

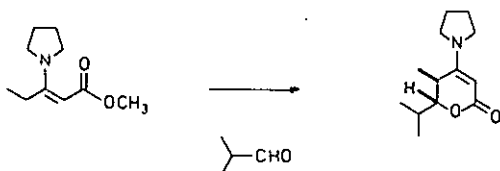
Lors de la synthèse de la massoiolactone, la première étape consistait dans la condensation de l'anion de butèn-2 [(S)-(-)-(méthoxyméthyl-2) pyrrolidinyl-1]-3 oate de méthyle 35 avec le chlorure d'héxanoyle. Une analyse chromatographique des produits de réaction montre la formation de produits secondaires. Notamment, nous avons mis en évidence (GC-MS) la présence du produit normal 36e, du composé non cyclisé 36f, ainsi que du produit de désamination 36g.

Par ailleurs, il est intéressant de relever, qu'à l'image de ce que nous avons observé, lors de la condensation de l'anion de butèn-2 (pyrrolidinyl-1)-3 oate de méthyle 21 avec le chlorure d'acétyl (c.f. ch. 6.5), il se forment aussi des dérivés aromatiques. Nous avons ainsi pu caractériser les composés 22a et 22b (caractérisation c.f. partie expérimentale).

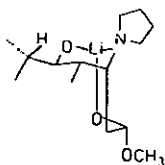
36f22a22b36g

## 11.5. Discussion.

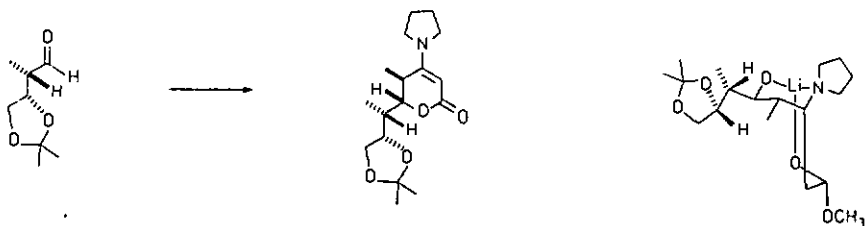
En 1982, R.H. SCHLESSINGER et coll. [41], dans le cadre de la synthèse de l'acide de Prelog et Djerassi, ont observé que la condensation de l'anion énolate de l'énamine du méthyl-4 acétoacetate de méthyle avec de l'isobutyraldéhyde, à  $-78^{\circ}\text{C}$  dans du THF conduit à la formation d'une énaminolactone dont les substituants méthyl et isopropyle, en positions 5 et 6 sur le cycle lactonique, se trouvent en situation trans l'un par rapport à l'autre correspondant ainsi à la diastéroselectivité de type thréo de la réaction (>95% de).



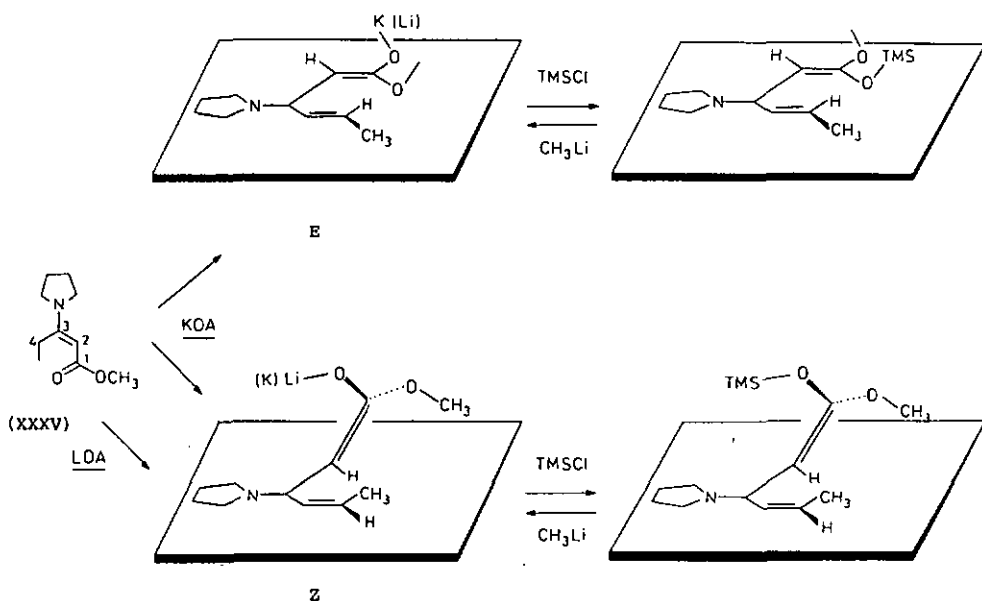
Cette spécificité peut être expliquée en admettant l'existence d'un état de transition pericyclique dans lequel ces substituents occupent de positions équatoriales (voir schéma).



L'utilisation d'aldéhydes substituées et chirales en  $\alpha$  et/ou en  $\beta$  a conduit à de résultats similaires où le rapport thréo/erythro en  $C_5$  et  $C_6$  était de l'ordre de 9:1 (voir schéma)

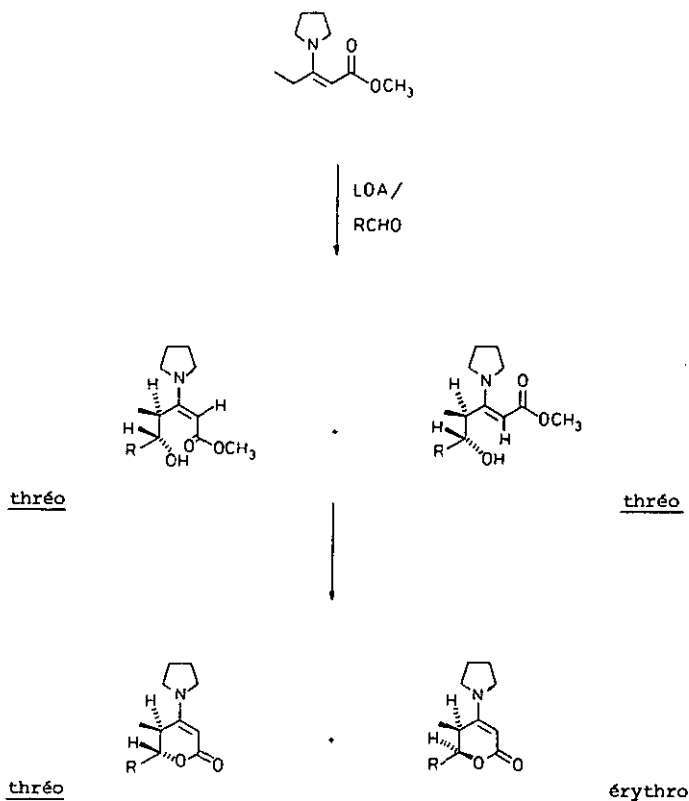


Le même type de diastéréoselectivité a été également observé par E. THOMAS et coll. [42] lors de la synthèse d'isoxazolidines. Récemment SCHLESSINGER et coll [43], ont montré que lors de la déprotonation avec LDA de l'énamine en question à  $-78^{\circ}\text{C}$  dans du THF les substituants de l'anion formé XXXV, à savoir le cycle pyrrolidine et le groupe carbométhoxy, adoptent une configuration de type Z contrairement au cas thermodynamiquement favorable de configuration E. Dans le cas de l'action de KDA à basse température un mélange 1:1 de Z et E intermédiaires peut être formé.



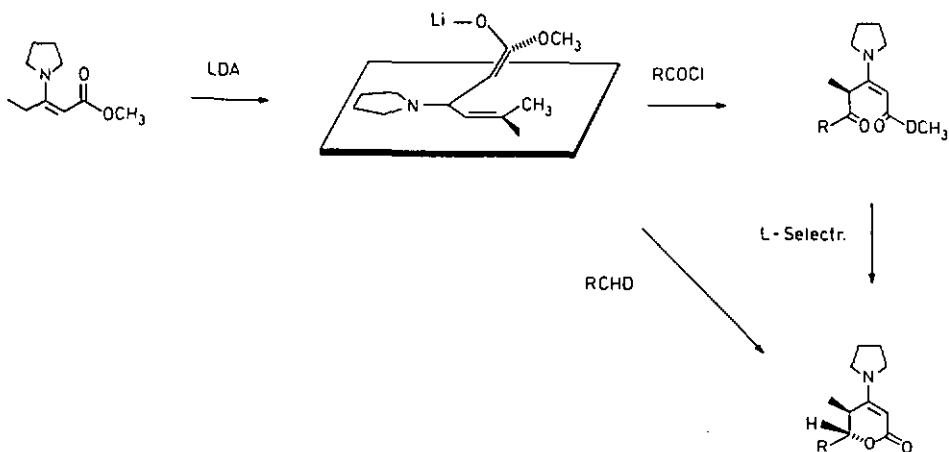
Le spectre  $^{13}\text{C}$ -RMN de l'anion permet de conclure que la densité électronique au niveau du C(2) est la plus importante bien que le site réactif de l'anion se localise en C(4).

De plus, il a été établi par les mêmes auteurs que lors la condensation initiale, avant la lactonisation le produit non cyclisé adopte une stéréochimie exclusivement thréo au niveau des substituants en C(4) et C(5). Néanmoins, la cyclisation en lactone se fait en compromettant la stéréochimie de sorte que de la lactone érythro se forme aussi (voir schéma)



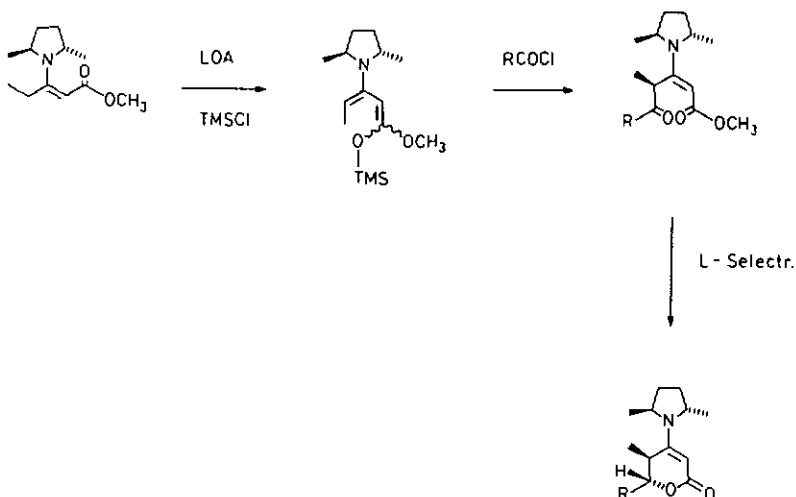
Bien que ce type d'aldolisation ait donné parfois de bons résultats, les rendements chimiques et diastéréochimiques sont souvent pauvres à modérés surtout avec quelques aldéhydes et

cétones. Pour contourner ces difficultés les mêmes auteurs [44] ont adopté une meilleure méthode de préparation du cycle lactonique consistant à faire réagir l'anion de l'énamine avec un chlorure d'acide à basse température dans du THF, suivi par une réduction in situ par L-Selectride. Cette méthode a fourni d'excellents rendements chimiques (80 - 90 %) et diastéroselectifs (thréo/érythro : 99:1).



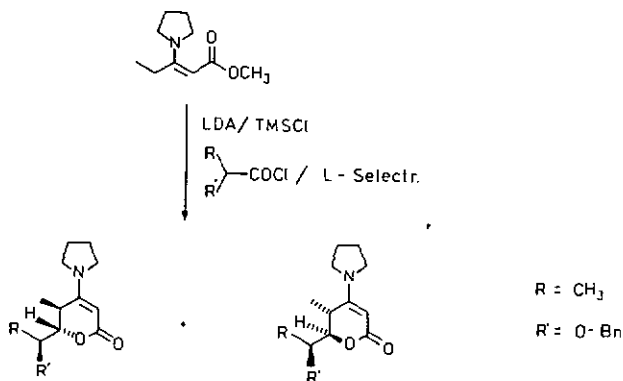
Le passage de la diastéroselectivité à l'énantioselectivité a été tenté par ces auteurs mais sans résultats spectaculaires au premier abord [44]. L'utilisation de pyrrolidines chirales monosubstituées a conduit à de mélanges de produits thréo et érythro et avec des excès énantiomériques faibles.

Seulement l'utilisation de pyrrolidines disubstituées s'est avérée efficace fournissant d'excellentes valeurs ee.

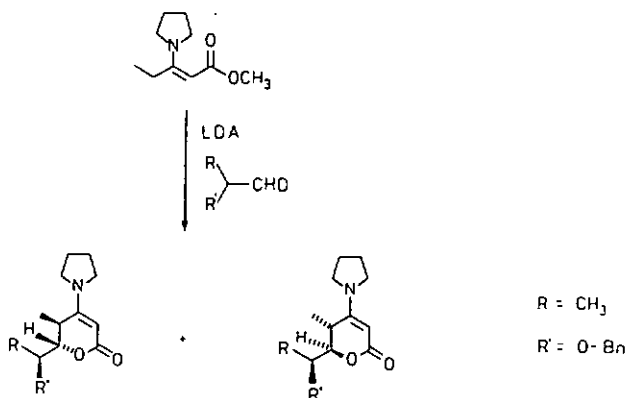


Quelques complications ont été néanmoins observées lors de la réaction du chlorure d'isobutyryle avec l'anion de l'énamine du méthyl-4 acétoacétate de méthyle. Les auteurs ont isolé les produits correspondant à l'acylation en position C(4) et en position C(2) également. Cette difficulté a été également contournée par conversion de l'anion énolate en dienamine O-silylée et réaction subséquente avec le chlorure d'acide, et finalement réduction par L-Selectride.

L'extension évidente de tous ces travaux était la réaction de chlorures d'acides  $\alpha$  et  $\beta$  substitués racémiques ou asymétriques avec l'anion énolate de l'énamine en question, suivie de réduction in situ par L-Selectride [45].



A titre de comparaison, l'anion de l'énamine a été également condensé avec les analogues aldéhydiques des chlorures d'acides substitués.

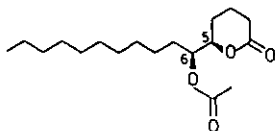


La réduction in situ des produits d'acylation a conduit de façon préférentielle aux composés thréo en C(5)-C(6) (thréo:érythro 10:1) à l'inverse de l'aldolisation qui fournit des composés érythro (thréo:érythro 1:30).

## 12. RECHERCHE SUR LA SYNTHÈSE DE LA PHÉROMONE DE L'INSECTE CULEX PIPIENS FATIGANS

CULEX PIPIENS FATIGANS est connu comme l'insecte vecteur potentiel de maladies tropicales, telle que la malaria ou encore l'éléphantiasis. Bien qu'un contrôle sur le développement de cette espèce soit tenté depuis plusieurs années par l'usage d'insecticides celle-ci continue ces ravages dans les zones tropicales en contribuant à l'extinction de diverses maladies.

Le (5R,6S)-(-)-acétoxy-6 hexadécanolide (37), considéré [36]



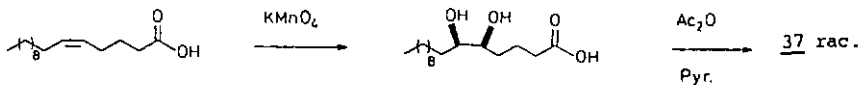
(5R, 6S)-(-)- 37

comme la phéromone responsable de l'attraction mutuelle entre femelles de l'espèce en question, a fait l'objet de travaux de synthèse par différents groupes de recherche.

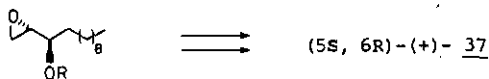
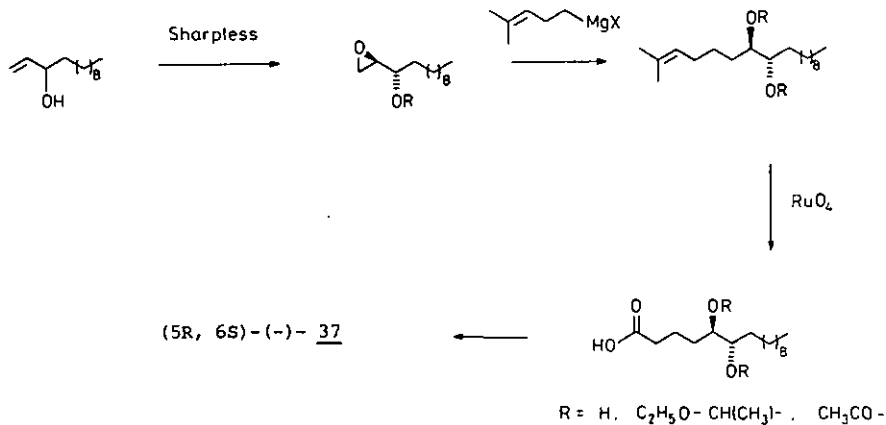
Le point central des stratégies adoptées est la création d'une structure erythro entre les 2 oxygènes en position C(5) et C(6), car il a été démontré que l'activité phéromonale était similaire avec le mélange racémique érythro [37].

### 12.1. Synthèses proposées dans la littérature.

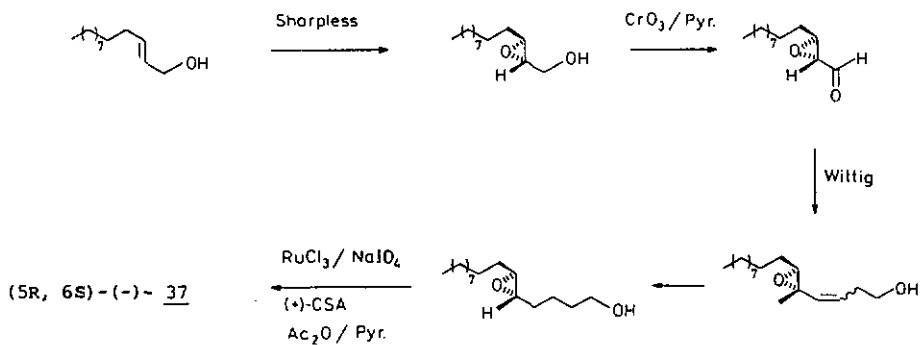
La première tentative de synthèse diastéréosélective de 37 a été réalisée par PIQUETT et coll. [37] suivant le schéma ci-dessous :



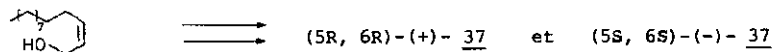
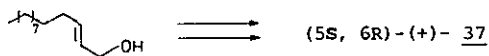
K. MORI et coll. [38] ont proposé une première synthèse énantiosélective en utilisant comme intermédiaire-clé la formation d'un époxyde chiral par réaction de Sharpless :



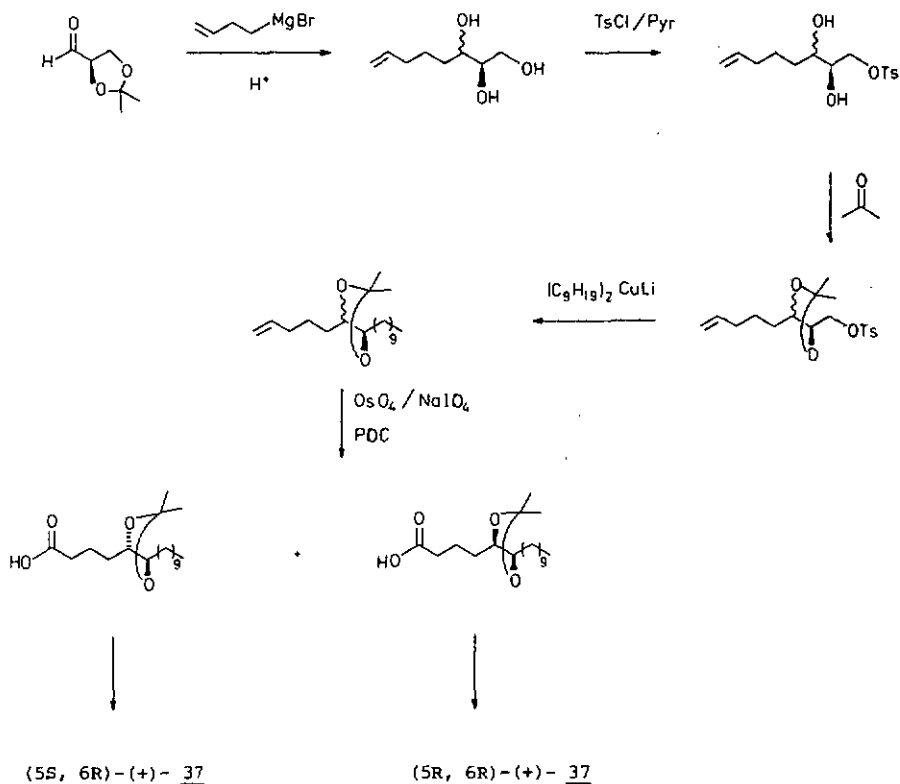
LIN GUO-QIANG et coll. [39] ont synthétisé les quatre diastéréoisomères possibles de la phéromone par une voie similaire à la précédente:



(+)-CSA = (+) Camphosulf. ac.

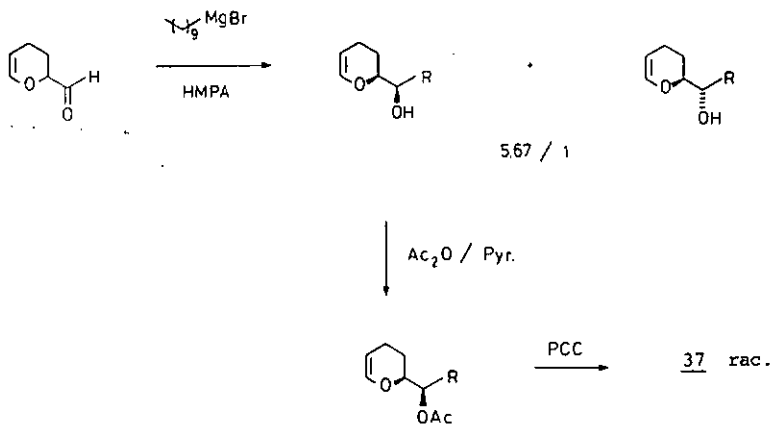


KOZO MACHIYA et coll. [40] ont utilisé les dérivés de D et L glycéraldéhyde comme produit de départ et ils ont établi par bioessais l'activité pheromonale de chaque antipode possible :



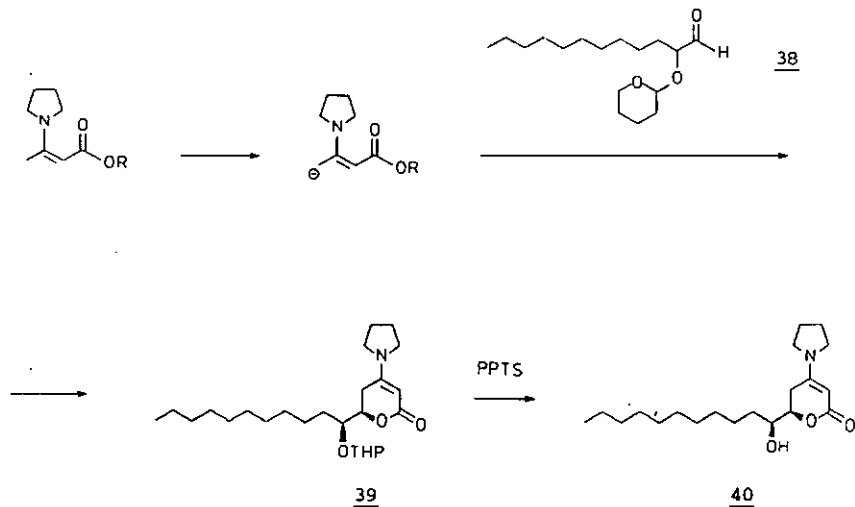
PDC = Pyr - CrO<sub>3</sub>

Une synthèse simple impliquant un nombre restreint d'étapes et contrôle diastéréomérique a été réalisé par C.W. JEFFORD et J. BOUKOUVALAS [41]. Le choix du co-solvant est critique pour la formation de l'un ou l'autre diastéréoisomère :



## 12.2 Résultats

Notre stratégie était à l'image de nos essais précédents (cf. chap. 8) à savoir mise en oeuvre d'une énamine de l'ester acétylacétique 21 et de l'aldéhyde  $\alpha$ -hydroxylé 38 :

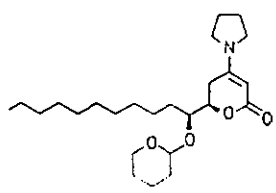
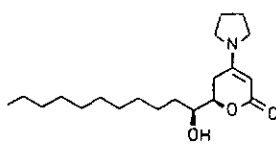


La diastéréosélectivité de la réaction a été prouvée par l'analyse de 40 à l'aide de rayons X (c.f. chap. 12.3)

Il convient de relever que parallèlement à nos travaux SCHLESINGER [45] a publié un résultat semblable (septembre 1987).

### 12.3 Caractérisation

Tableau

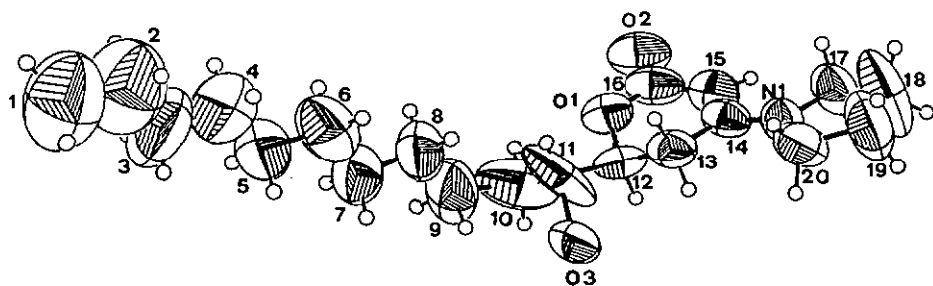
| Produit   | NMR<br>δ(ppm)                                   | MS<br>m/z   | IR<br>cm <sup>-1</sup> | F<br>°C |
|---|---|---|------------------------|---------|
|  <p><u>39</u></p>   | 0,87 t CH <sub>3</sub>                          | ionis. chim<br>par NH <sub>3</sub><br>(M <sup>+</sup> +1) | 3040                   | huile   |
|   | 1,25 } (-CH <sub>2</sub> -) <sub>9</sub>        |   | 2920                   |         |
|   | 1,25 } m -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -C-N  |   | 2850                   |         |
|   | 2,25 } (-CH <sub>2</sub> -) <sub>3</sub>        |   | 1680                   |         |
|   | 2,25 } m :C-CH <sub>2</sub> -C-O-               |   | 1580                   |         |
|   | 2,80 } m  |   | 422                    |         |
|   | 3,10 } -CH <sub>2</sub> -H-CH <sub>2</sub> -    |   | 378                    |         |
|   | 3,10 } m -CH <sub>2</sub> -O-C-                 |   | 293                    |         |
|   | 4,10 } -COO-CH-C-O                              |   | 166                    |         |
|   | 4,10 } m -COO-C-CH-O                            |   | 102                    |         |
|   | 4,75 } et                                       |   |                        |         |
|   | 5,30 s -C:CH-                                   |   |                        |         |
|   | 5,30 s -O-CH-O-                                 |   |                        |         |
|  <p><u>40</u></p> | 0,87 t CH <sub>3</sub> -                        |   | 3350                   | 76,5    |
|   | 1,25 } (-CH <sub>2</sub> -) <sub>9</sub>        |   | 2920                   |         |
|   | 1,25 } m  |   | 2860                   |         |
|   | 1,75 } m -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C-N |   | 1660                   |         |
|   | 2,00 } m  |   | 1450                   |         |
|   | 2,10 } -O-C-CH <sub>2</sub> -C:                 |   | 1260                   |         |
|   | 2,10 } m  |   |                        |         |
|   | 3,35 } -CH <sub>2</sub> -H-CH <sub>2</sub> -    |   |                        |         |
|   | 3,62 } -CH-C-OCO-                               |   |                        |         |
|   | 3,62 } et                                       |   |                        |         |
| 4,35 } -O-CH-C-OCO  |   |   |                        |         |
| 4,62 } -C:CH-   |   |   |                        |         |

Analyse de la structure du produit 40 par diffraction des rayons X.

Le produit 40 forme de cristaux en blocs transparents, monocliniques, de groupe spatial  $P2_1/a$   $a = 10,664$  (5),  $b = 10,330$  (2),  $c = 19,232$  (3) Å,  $\beta = 100,20$  (2)°,  $V = 2085,1$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $D_o = 1,070$  g.cm<sup>-3</sup> et avec  $R = 9,7\%$  pour 1012 réflexions indépendantes, [ $F_o > 4\sigma(F_o)$ ] et  $2\theta_{max} = 40^\circ$ .

La valeur élevée de  $R$  peut être expliquée par le mouvement thermique considérable dans les différentes parties de la molécule, particulièrement à la longue chaîne aliphatique. Les conséquences de ceci peuvent être aperçues au tableau indiquant les longueurs de liaison et les valeurs des angles.

La structure a été résolue par méthodes automatiques directes en utilisant le programme SHELX-76 (G. SHELDRIK, Uni. Cambridge, UK, 1976). Le même programme a été utilisé pour le raffinement "full-matrix least-squares". Les limites  $\Delta\rho$  étaient max. 0,25, [à une position équidistante des atomes C(9,10 & 11)], et -0,22 eÅ<sup>-3</sup>. Il y a un faible pont d'hydrogène intermoléculaire entre l'atome d'oxygène O-(2) carbonylé et le group hydroxyle O-(3) d'une molécule symétriquement disposée, la distance O-(2)...O(3) étant de 2,64 Å.



## Tableau

### Distances de liaisons (Å)

|              |            |                           |            |
|--------------|------------|---------------------------|------------|
| N(1) - C(14) | 1,352 (12) | C(7) - C(8)               | 1,529 (18) |
| N(1) - C(17) | 1,513 (13) | C(8) - C(9)               | 1,430 (22) |
| N(1) - C(20) | 1,466 (13) | C(9) - C(10)              | 1,683 (22) |
| O(1) - C(12) | 1,441 (10) | C(10) - C(11)             | 1,322 (18) |
| O(1) - C(16) | 1,379 (14) | C(11) - C(12)             | 1,602 (18) |
| O(2) - C(16) | 1,231 (13) | C(12) - C(13)             | 1,552 (13) |
| O(3) - C(11) | 1,535 (16) | C(13) - C(14)             | 1,532 (13) |
| C(1) - C(2)  | 1,403 (28) | C(14) - C(15)             | 1,358 (14) |
| C(2) - C(3)  | 1,414 (30) | C(15) - C(16)             | 1,404 (15) |
| C(3) - C(4)  | 1,435 (24) | C(17) - C(18)             | 1,455 (17) |
| C(4) - C(5)  | 1,466 (21) | C(18) - C(19)             | 1,390 (17) |
| C(5) - C(6)  | 1,486 (19) | C(19) - C(20)             | 1,490 (16) |
| C(6) - C(7)  | 1,480 (18) | O(2)...O(3 <sup>2</sup> ) | 2,635      |

Opération de symétrie i) 1,5 + x, 1,5 - y, z.

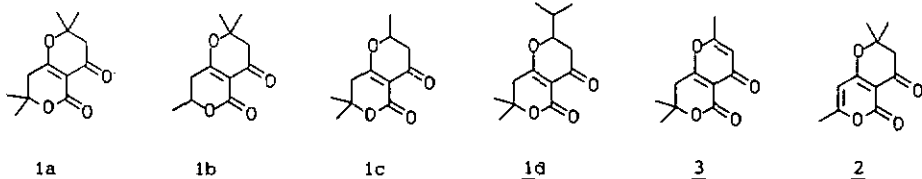
### Angles de liaisons (°)

|                   |             |                   |             |
|-------------------|-------------|-------------------|-------------|
| C(14)-N(1)-C(17)  | 118,7 (1,3) | O(1)-C(12)-C(13)  | 111,5 (1,0) |
| C(14)-N(1)-C(20)  | 128,1 (1,1) | O(1)-C(12)-C(11)  | 105,6 (1,0) |
| C(20)-N(1)-C(17)  | 112,5 (1,1) | C(11)-C(12)-C(13) | 107,9 (1,0) |
| C(12)-O(1)-C(16)  | 118,8 (1,0) | C(12)-C(13)-C(14) | 108,4 (1,0) |
| C(1)-C(2)-C(3)    | 120,4 (3,8) | N(1)-C(14)-C(13)  | 113,5 (1,2) |
| C(2)-C(3)-C(4)    | 117,0 (3,1) | N(1)-C(14)-C(15)  | 125,5 (1,3) |
| C(3)-C(4)-C(5)    | 119,1 (2,4) | C(15)-C(14)-C(13) | 121,0 (1,2) |
| C(4)-C(5)-C(6)    | 119,0 (1,9) | C(14)-C(15)-C(16) | 121,4 (1,3) |
| C(5)-C(6)-C(7)    | 113,9 (1,8) | O(1)-C(16)-O(2)   | 115,9 (1,6) |
| C(6)-C(7)-C(8)    | 111,0 (1,8) | O(1)-C(16)-C(15)  | 119,4 (1,2) |
| C(7)-C(8)-C(9)    | 115,5 (1,7) | O(2)-C(16)-C(15)  | 124,6 (1,2) |
| C(8)-C(9)-C(10)   | 132,1 (1,7) | N(1)-C(17)-C(18)  | 100,8 (1,2) |
| C(9)-C(10)-C(11)  | 99,4 (1,7)  | C(17)-C(18)-C(19) | 114,1 (1,6) |
| O(3)-C(11)-C(10)  | 99,7 (1,4)  | C(18)-C(19)-C(20) | 109,2 (1,6) |
| O(3)-C(11)-C(12)  | 97,3 (1,3)  | N(1)-C(20)-C(19)  | 103,3 (1,2) |
| C(12)-C(11)-C(10) | 105,8 (1,6) |                   |             |

## RESUME ET CONCLUSION

### 13. SYNTHÈSE ET REARRANGEMENTS DE PYRANOPYRONES

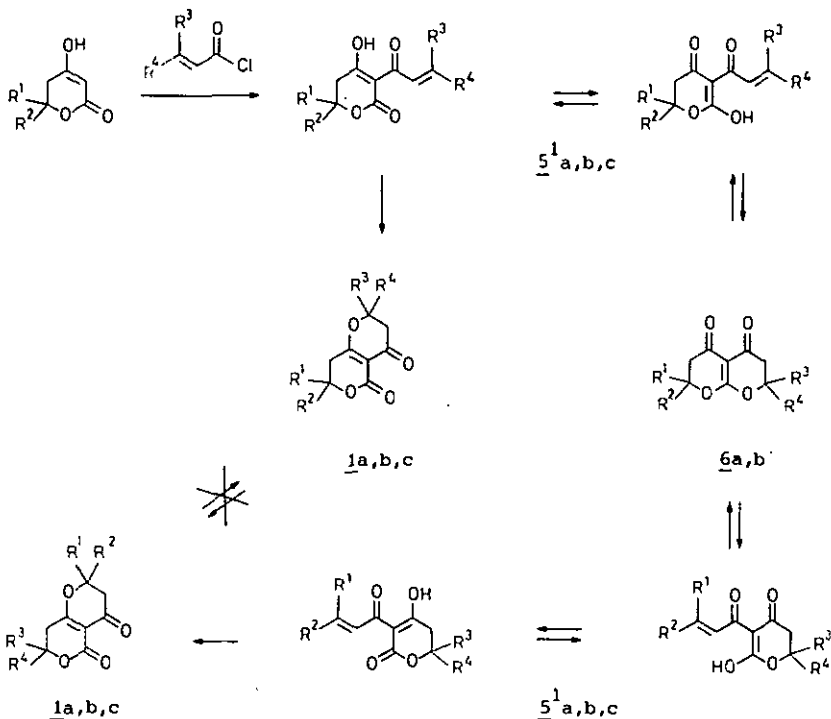
Rappelons que notre étude a porté sur la synthèse de di- et tétrahydro-2,3,7,8 pyrano[4,3-b] pyrandione-4,5 suivantes:



Lors de la synthèse de 1a, 1b, 1c, nous observons la formation des tétrahydro-2,3,7,8 pyrano[2,3-b] pyrandiones-4,5 6a et 6b = 6c dont nous expliquons la genèse par une cyclisation

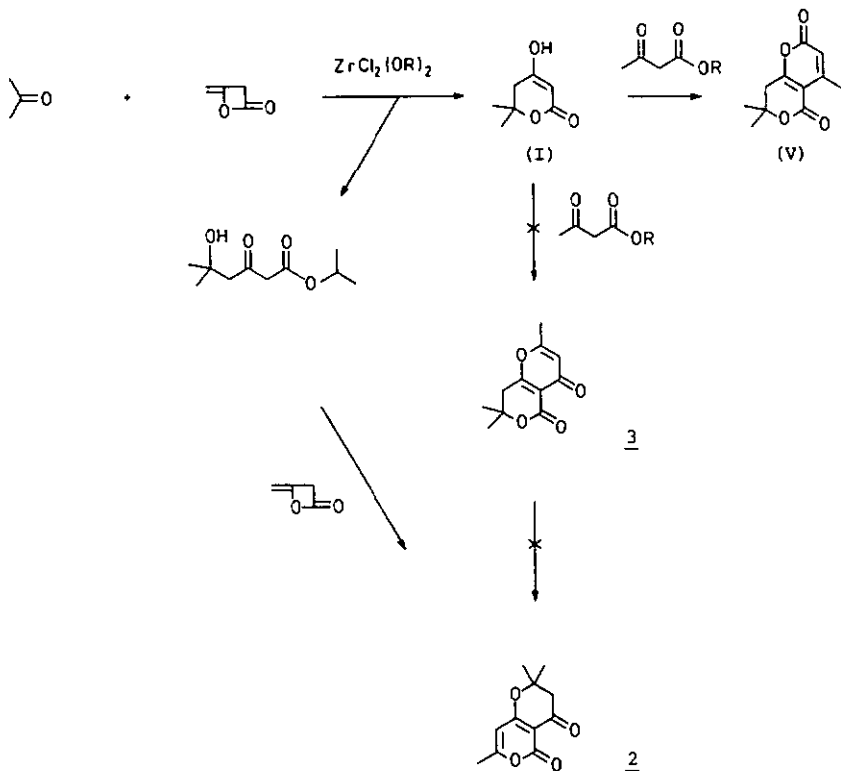


différentiée de deux formes tautomères des intermédiaires 5<sup>a</sup>,b,c de la C-acylation des pyrones de départ 4a et 4b. Les tétrahydro-2,3,7,8 pyrano[2,3-b] pyrandiones-4,5 6a,b ne sont en fait que de produits intermédiaires, qui se réarrangent en milieu acide en tétrahydro-2,3,7,8 pyrano[4,3-b] pyrandione-4,5 1a, 1b, 1c. La présence de ces produits de réarrangement à été vérifiée par HPLC (c.f. partie expérimentale). Nous expliquons ce réarrangement par l'ouverture du cycle  $\gamma$ -pyronique avec retour à l'intermédiaire 5<sup>a</sup>,b,c. C'est la première fois qu'il est fait mention dans la littérature de composés tétrahydro-2,3,7,8 pyrano[2,3-b] pyrandiones-4,5. Nous pensons que cela est dû à la fragilité du système.



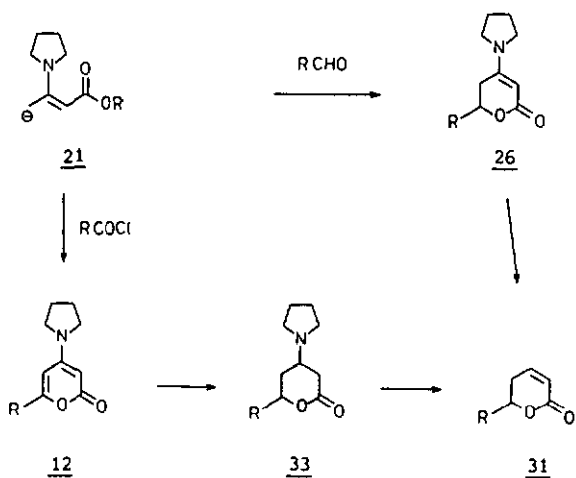
- a :  $R^1, R^2, R^3, R^4 = CH_3$   
 b :  $R^1, R^3, R^4 = CH_3$   
        $R^2 = H$   
 c :  $R^1, R^2, R^3 = CH_3$   
        $R^4 = H$

La réaction du dicétène et d'une cétone, en présence de dichloro-dialkoxyde de zirconium conduit selon ANWANDER [7] à la pyrone I et à la pyranopyrone V. La pyranopyrone 2, dont la formation a été également observée par cet auteur, ne provient pas d'une condensation selon Simonis de l'ester acétylacétique sur la pyrone I initialement formée, condensation, suivie d'un réarrangement de 3 en 2. Nous avons pu démontrer que la réaction procède dans ce cas par un intermédiaire, le  $\delta$ -hydroxy  $\beta$ -cétioester qui réagit avec le dicétène (voir schéma)

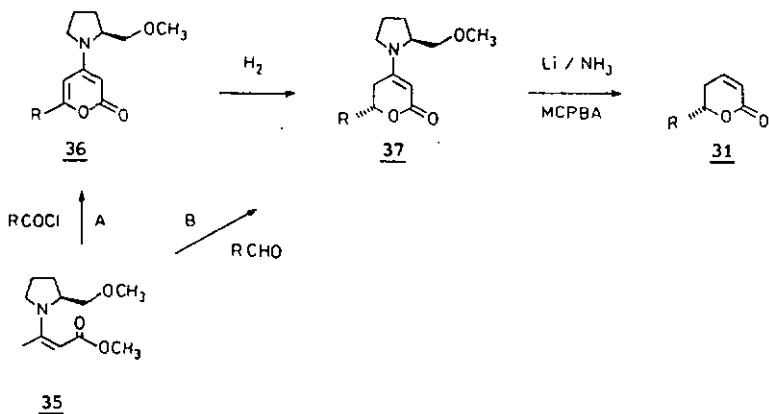


#### 14. SYNTHÈSE DE $\delta$ -LACTONES

En vue de préparer des  $\delta$ -lactones avec un centre chiral en position 6, nous avons étudié la réaction d'une énamine de l'ester acétylacétique tant avec un chlorure d'acide qu'avec un aldéhyde selon le schéma ci-après :

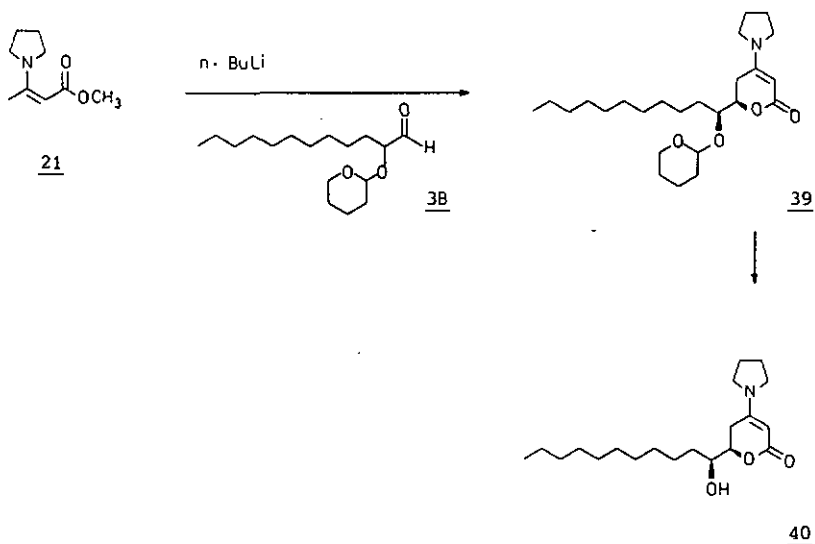


La mise en oeuvre d'une pyrrolidine ayant un centre d'asymétrie devait permettre à notre avis de créer ce centre chiral. A cet effet, nous avons mis oeuvre la (S)-(-)-(méthoxyméthyl-2) pyrrolidine :



Une tentative de la synthèse de la (-)-massoialactone ( $R = C_5H_{11}$ ) par cette voie n'a pas donné le résultat escompté, l'excès énantiomérique (ee) ne dépassant pas 30%.

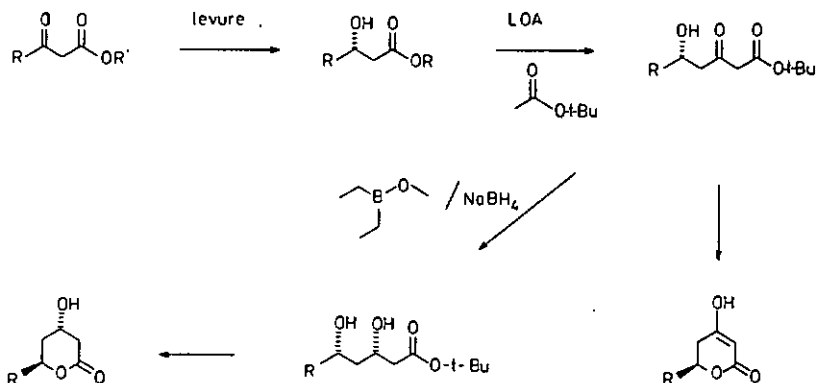
Une nouvelle voie de synthèse diastéréosélective de la phéromone de CULEX PIPIENS FATIGANS a été explorée avec succès :



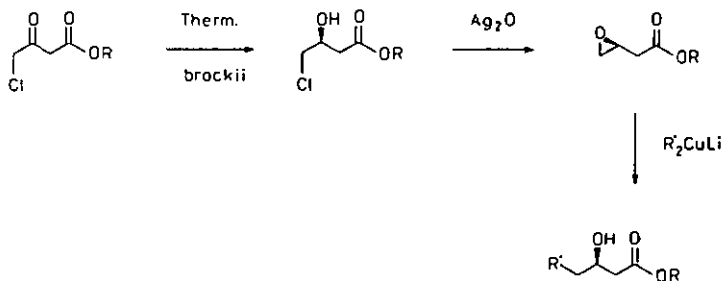
## 15. CONSIDERATIONS FINALES

L'intérêt pour la synthèse de  $\delta$ -lactones chirales n'a cessé de se manifester ces dernières années, comme en témoignent les nombreuses publications parues depuis que nous avons entrepris notre étude. Ainsi, R.H. SCHLESSINGER, J.R. TATA et J.P. SPRINGER ont publié leurs travaux dans le *Tetrahedron Letters*, 5423, (1987) (publication soumise le 3-9-1987) en utilisant la même stratégie que celle que nous avons proposé (c.f. chapitre 12). Il faut convenir que dans ce domaine l'évolution est très rapide, ainsi le travail de R.H. SCHLESSINGER et coll. paraissait déjà démodé en regard de nouvelles perspectives offertes par les travaux antérieurs de K. PRASAD et coll. [46] et de T.SATO [47]. On sait que la levure (baker's yeast) est susceptible de réduire

l'acétoacétate d'éthyle dans la forme énantiomère S du  $\beta$ -hydroxyester correspondant. Un allongement de la chaîne permet l'obtention du  $\delta$ -hydroxy  $\beta$ -cétoster, lequel peut être réduit énantiosélectivement, une cyclisation ultérieure ouvre donc l'accès aux  $\delta$ -lactones chirales selon le schéma suivant :



Cette voie est d'autant plus aisée qu'il est maintenant possible de réduire par les bactéries des homologues de l'ester acétylacétique, alkylé en  $\gamma$  ou même encore le dérivé  $\gamma$  chloré [48] qui peut être converti en époxyde chiral. L'alkylation de ce dernier permet de déboucher sur toute la gamme possible des  $\beta$ -hydroxyesters chiraux [49].



## PARTIE EXPERIMENTALE

---

### 16. METHODES ANALYTIQUES

---

L'analyse des produits synthétisés a été effectuée par les méthodes classiques de spectroscopie à savoir IR, RMN et MS.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur appareil PERKIN-ELMER 521. Suivant le cas la phase utilisée était du KBr ou film liquide.

Les spectres  $^1\text{H}$ -RMN ont été enregistrés sur un appareil BRUKER WP-200 à 200 MHz dans du  $\text{CDCl}_3$ , sauf indication spécifique et avec du TMS comme standard interne.

Les spectres de masse ont été réalisés sur un appareil HITACHI-RMU 6L par introduction directe et sur NERMAG R3010 par introduction directe et/ou par GC-MS.

Les points de fusion ont été effectués sur un appareil Culatti et sont corrigés.

L'établissement de structures par rayons-X est réalisé sur un appareil STOE-SIEMENS AED-2 diffractomètre.

L'analyse chromatographique sur couche mince (CCM) a été effectuée sur de plaques de type 60 F<sub>254</sub> (silicagel) et/ou 150 F<sub>254</sub> type T (oxyde d'aluminium) de la firme Merck. La phase utilisée pour la séparation chromatographique sur colonne était soit du silicagel 60 (70-230 mesh) soit d'oxyde d'aluminium 90 (70-230 mesh) Merck suivant les cas.

Pour la chromatographie en phase gazeuse nous avons utilisé pour la plupart des analyses un appareil PERKIN-ELMER 990 surmonté d'une colonne de 2m de long remplie de OV-17 5% OV comme phase stationnaire.

## 17. SYNTHÈSE DES PYRANOPYRONES

---

### 17.1 Synthèse des esters 5a-c, 9 et 10.

---

Exemple : 5a

#### Mode opératoire [20]

A une suspension de 1,0 g (7 mmol) de 4a dans 30 ml à 0°C de toluène, on introduit sous agitation magnétique 1,04 ml (7 mmol) de diaza-1,8 bicyclo[5.4.0] undecèn-7 (1,5-5) (DBU) en une fois, puis 0,8 ml (7 mmol) de chlorure de l'acide  $\beta$ -diméthyl acrylique et le mélange pâteux est laissé à 0°C sous agitation pendant 2h 30 min. Puis, on additionne une solution de HCl 2N et extrait le mélange au toluène. Après lavage et séchage sur MgSO<sub>4</sub>, on reçoit 1,50 g (95%) de produit suffisamment pur (pureté >95% établie par RMN) pour la suite des opérations.

Pour 5b : 86,6 %  
c : 88 %  
9 : 98 %  
10 : 87 %

### 17.2 Synthèse des pyranopyrones 1a-c, 6a-b, 2 et 3.

---

#### Voie A

Exemple : 1a et 6a

#### Mode opératoire [15]

A une solution de 2,3 g de 5a (10 mmol) dans du C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> sec (8 ml) et sous atmosphère inerte on ajoute 5 ml de TiCl<sub>4</sub>

(45 mmol) sous agitation mécanique. Le mélange est ensuite refroidi à 0°C, laissé sous agitation pendant 3h puis chauffé à 80°C pendant 3h supplémentaires. On refroidit le mélange à 0°C et on hydrolyse avec de l'eau. On extrait au chloroforme, on sèche sur MgSO<sub>4</sub> et on évapore les solvants. On observe par CCM sur silicagel la présence de 6a (R<sub>f</sub> = 0,05, éluant AcOEt/ligroïne 14/3) dans le mélange brut. On isole 1,54 g (67%) de 1a après recristallisations répétées dans un mélange benzène/cyclohexane. Au cours de ces recristallisations on a observé la transformation totale de 6a en 1a.

Pour 1b : 28,7 %  
c : 49 %  
6b : <1 % Sép. chrom. sur SiO<sub>2</sub> (AcOEt/ligr.)  
2 : 34 %

### Voie B

Exemple : 1a et 6a

### Mode opératoire [15]

On dissout 2,84 g (20 mmol) de 4a dans 15 ml de tétrachloroéthane sec, on ajoute 5,92 g (50 mmol) de chlorure de l'acide 8-diméthylacrylique et 10 ml (91 mmol) de TiCl<sub>4</sub>. Le mélange est agité à temp. ambiante pendant 3h, puis chauffé pour 3h à 78°-84°C. Après refroidissement, on hydrolyse avec de l'eau, extrait au chloroforme, sèche sur CaCl<sub>2</sub> et évapore les solvants. On purifie par chromatographie sur colonne SiO<sub>2</sub> (éluant : CHCl<sub>3</sub>) et on obtient 1,72 g de 1a (38%) et 0,08 g de 6a (<1 %).

Pour 1b : 38 %  
c : 32 %  
2 : 34 %

Exemple : 3

### Mode opératoire [16]

A une solution de 1,1 g (7,7 mmol) de 4a dans 5 ml de dichloroéthane sec, nous avons ajouté à 0°C 1 ml de chlorure de tétrouyle (1,38 g, 13,5 mmol) et 1,4 ml (2,42 g, 12,7 mmol) de  $TiCl_4$ . Le mélange a été maintenu sous agitation mécanique à 0°C pendant 2h, puis 2h à 25°C et finalement 3h à 65°C. Nous avons ensuite hydrolysé avec de l'eau, extrait au chloroforme, séché sur  $CaCl_2$ , évaporé les solvants sous vide. Nous avons isolé par purification sur colonne  $SiO_2$  0,48 g de 3 (29%), les recristallisations du produit brut ne sont pas avérées efficaces.

Le cours de la réaction a été suivi par CCM (AcOEt/ligr. 14/3) ce qui nous a permis de mettre en évidence la présence dès le début de la réaction d'un produit dont le  $R_f$  est inférieur à celui du produit 3. On admet par analogie à 6a,b qu'il puisse s'agir du produit 7.

### 17.3 Synthèse de la pyranopyrone 1d.

---

### Mode opératoire [20],[18]

0,25 g de (pyrrolidinyl-1)-4 pyridine a été ajouté dans une solution de 5,1 g de 10 dans 30 ml de toluène et le tout a été porté à reflux pendant 3h. A la fin de la réaction, le solvant a été éliminé sous vide et le solide restant (5,3 g) a été purifié par chromatographie sur gel de silice. Nous avons isolé 3,1 g d'acétyl-3 dihydro-5,6 diméthyl-6,6 pyranedlone-2,4 11 ce qui correspond à 52% de la quantité théorique.

4 g (20 mmol) de la pyrone acylée 11 ainsi obtenue ont été soumis à l'action de 1,56 (20 mmol) d'isopropanal et 0,2 ml de pipéridine dans 30 ml de chloroforme pendant 9h, sous séparation azéotropique continue. Après élimination du solvant et recristallisation 2,09 g (44%) de produit pur ont été obtenus.

17.4. Analyse par HPLC des mélanges bruts de synthèse des composés 1b et 1c.

---

Lors des synthèses des pyranopyrones 1b et 1c les mélanges bruts ont été analysés par HPLC (Lichrosorb RP8, méthanol/eau).

Nous avons établi chaque fois par dopage des mélanges bruts, que les deux produits isomères 1c et 1b étaient également présents.

18. ETUDE DU COMPORTEMENT DES PYRANOPYRANDIONES 1b-c, 2, 3 ET 6b EN PRESENCE D'UN ACIDE.

---

a) Action de  $TiCl_4$

Mode opératoire

A 0,13 mmol de pyranopyrone 1b-c, 2, 3 et 6b dissous dans 2 ml de  $C_2H_2Cl_4$ , on ajoute à température ambiante, sous agitation magnétique 0,4 ml de  $TiCl_4$  en une fois. Le mélange est porté et maintenu à 80°C pendant 1,5-6 h, sous agitation continue. A la fin de la réaction, on hydrolyse avec de l'eau, on extrait au chloroforme et on évapore les solvants. On recristallise si nécessaire et on mesure le point de fusion ou on enregistre le spectre RMN (cas 6b)

b) Action de HCl et de  $H_2SO_4$

Mode opératoire

Nous avons procédé de manière analogue avec d'HCl 37% (12N) ou de  $H_2SO_4$  5N sans autre solvant. Les temps et les conditions des réactions figurent au tableau suivant :

Tableau

| Substance<br>(0,13 mmol) | acide                          | température | durée | obtenu  |
|--------------------------|--------------------------------|-------------|-------|---------|
| 1c                       | TiCl <sub>4</sub>              | 80°         | 6 h   | 1c      |
|                          | HCl                            | 80°         | 3,5 h | 1c      |
| 1b                       | TiCl <sub>4</sub>              | 80°         | 3,5 h | 1b      |
|                          | HCl                            | 80°         | 3,5 h | 1b      |
|                          | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | 80°         | 6 h   | décomp. |
| 2                        | TiCl <sub>4</sub>              | 80°         | 6h    | 2       |
| 3                        | TiCl <sub>4</sub>              | 80°         | 6h    | 3       |
| 6b                       | TiCl <sub>4</sub>              | 80°         | 1,5 h | 1b + 1c |

19. ACYLATION D'UN 6-HYDROXY 8-CETOESTER PAR LE DICETENE.

Mode opératoire [50]

Dans un ballon à deux cols de 100 ml, muni d'une agitation magnétique, d'une fermeture à robinet pour l'introduction d'azote et d'un réfrigérant à boules, prolongé d'un tuyau aboutissant à deux flacons laveurs de 250 ml, nous introduisons, sous atmosphère d'azote, 25 ml de chloroforme sec et 1,0 g (4,95 mmol) de méthyl-5 hydroxy-5 oxo-3 hexanoate d'isopropyle. Une quantité de 0,55 g (2,48 mmol) de ZrCl<sub>4</sub> est ajoutée, sous azote, en petites portions de 0,1-0,2 g. La solution blanche laiteuse devient peu à peu jaune. Le solvant est porté à reflux à l'aide d'un bain d'huile. Le chlorure de zirconium se dissout totalement après 15-20 min. Un fort dégagement de HCl est piégé dans le dernier flacon laveur contenant une solution concentrée de NaOH. Après 5 h, les vapeurs à la sortie du réfrigérant ne

sont plus acides, la solution est devenue jaune foncée limpide. Nous ajoutons alors 0,83 g de dicétène distillé (9,90 mmol) et laissons la réaction se poursuivre pendant deux heures. L'analyse par chromatographie sur couche mince d'un prélèvement de 0,5 ml de la solution devenue rouge-orange indique déjà la présence de pyranopyrone. Nous laissons encore réagir 22 h, puis nous hydrolysons le mélange rouge foncé avec 25 ml d'acide sulfurique à 10%, séparons les deux phases et extrayons au chloroforme. Nous lavons les phases organiques réunies avec 5x10 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, séchons celles-ci sur CaCl<sub>2</sub> anhydre et filtrons. Nous éliminons le solvant sous vide. Le résidu huileux rouge-brun laisse décanter des cristaux jaunes foncés après deux jours de repos. Nous obtenons 0,21 g de solide jaune pâle, soit environ 21 % de rendement. Après recristallisation dans du méthanol nous obtenons 0,18 g de pyranopyrone 2 soit un rendement de 17,5%.

## 20. ENAMINOLACTONES, ENAMINOCETOAMIDES, DICETOAMIDES ET DERIVES ALKYLES A PARTIR DE L'HYDROXY-4 METHYL-6 PYRONE-2.

---

### 20.1 Synthèse de méthyl-6 (pyrrolidiny1-1)-4 pyrone-2 12

---

#### Mode opératoire. [51]

Dans un ballon rond de 2 l surmonté d'un réfrigérant à spirales, nous introduisons 63,0 g (0,5 mol) hydroxy-4 méthyl-6 pyrone-2, 1 l d'eau comme solvant et 35,6 g (0,5 mol) de pyrrolidine. Nous chauffons la solution à reflux au moyen d'une calotte pendant 2 h, la couleur passe de jaune clair à rouge-brun. Après refroidissement, le mélange réactionnel est extrait au chloroforme puis la phase organique est séchée sur CaCl<sub>2</sub>

anhydre. La solution est légèrement concentrée puis nous ajoutons quelques millilitres de THF. Après quelque temps, le produit qui cristallise est filtré sur buchner et lavé avec du THF froid (5°). Les eaux-mères sont concentrées et reprises dans le THF. Nous obtenons finalement 16,1 g de produit 12 soit 18% (F: 177°C). Nous avons mis en évidence la présence du produit 13 parmi les produits de la réaction par CCM.

## 20.2 Synthèse de dioxo-3,5 hexylpyrrolidinamide 13

---

### Mode opératoire [51]

Nous avons procédé de la même manière en utilisant du toluène avec séparation azéotropique, à la place de l'eau. Nous avons observé par CCM la présence de 12, puis isolé le produit 13 par chromatographie semi-préparative. Ce produit a été également isolé lors de la synthèse de 18 (voir chap. 20.5).

## 20.3 Synthèse de l'oxo-3 (pyrrolidiny-1)-5 hexène-4 pyrrolidinamide 14.

---

### Mode opératoire

Dans un ballon de 200 ml muni d'un séparateur azéotropique pour solvant plus léger que l'eau, nous introduisons 12,6 g (0,1 mol) de méthyl-6 hydroxy-4 pyrone-2, 110 ml de toluène et 14,2 g (0,2 mol) de pyrrolidine. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 4 h. Après refroidissement, nous éliminons le solvant sous vide. Le solide jaunâtre qui apparaît est recristallisé dans de la ligroïne-toluène / 95:5. Nous obtenons 24,1 g de 14, soit un rendement de 96,4%.

20.4. Réduction de l'oxo-3 (pyrrolidinyl-1)-5 hexène-4 pyrrolidinamide 14.

---

Mode opératoire

a) Réduction par H<sub>2</sub>.

10 g (0.04 mol) de 14 sont dissous dans 120 ml d'éthanol et le mélange est hydrogéné sur Ni/Raney à 57° dans un autoclave, sous une pression de 40 atm. pendant 6h. Le mélange brun-visqueux obtenu (10 g) a été analysé par GC-MS et dosé par GC. Nous avons établi qu'il consistait de 54% de 15 et 46% de 16.

b) Réduction par NaBH<sub>4</sub>.

2 g (8 mmol) d'oxo-3 (pyrrolidinyl-1)-5 hexène-4 pyrrolidinamide 14 sont dissous dans 30 ml d'isopropanol sec. Après addition de 0,083 g (2,2 mmol) de NaBH<sub>4</sub>, le mélange est porté à reflux pendant 2 h. A la fin de la réaction, l'isopropanol a été éliminé sous vide et le résidu traité avec une solution d'HCl 5N (hydrolyse des complexes de bore). La suspension acide est extraite au chloroforme et la phase organique est séchée sur CaCl<sub>2</sub> et évaporée sous vide. Le produit brut a été distillé sur "Kügelroh" sous vide (176°C/1 mmHg). Nous avons obtenu 1,13 g de 17, soit 86% de rdt. Le produit est instable en solution.

20.5. Alkylation de l'oxo-3 (pyrrolidiny-1)-5 hexène-4 pyrrolidinamide 14.

---

Mode opératoire

a) Emploi de 1 équivalent de  $\text{NaNH}_2$ .

Dans un ballon de 100 ml à 3 cols, muni d'un agitateur mécanique KPG, d'une fermeture "Sovirel" et d'un bouchon à robinet, on condense à  $-59^\circ\text{C}$ , 50 ml d'ammoniac sec. A cette température on introduit 0,38 g de  $\text{NaNH}_2$  "Fluka" (8,8 mmol, 1,1 éq., 10% NaOH), puis 5 ml de toluène sec et on laisse le mélange sous agitation pendant 5 min puis 2 g (8 mmol, 1 éq.) de 14 sont ajoutées à la suspension par petites portions sous agitation rigoureuse, puis la température a été amenée à  $-50^\circ\text{C}$ . Nous avons tenu le mélange réactionnel à  $-50^\circ\text{C}$  pendant une nuit, puis évaporé l'ammoniac jusqu'à température ambiante. Le ballon réactionnel est ensuite placé à  $-46^\circ\text{C}$  et une solution de  $\text{CH}_3\text{I}$  dans du toluène (0,54 ml, 8,8 mmol, 1,1 éq., 3 ml) est ajoutée goutte à goutte pendant 5 min. Le mélange a été laissé à réagir pendant 2h 30 min à  $-47^\circ\text{C}$ , puis hydrolysé (quenching) avec 0,8 ml d'une solution de HCl dans du diméthoxyéthane (9,6 mmol, 37%, 3 ml). Après cela, 5 ml d'eau sont ajoutés et le mélange a été ramené progressivement à température ambiante sous agitation vigoureuse. Après extraction au chloroforme et évaporation des solvants sous vide, le résidu est traité avec une solution de 5 ml d'acide acétique dans 100 ml d'eau sous agitation manuelle pendant 30 min., puis nous avons extrait au chloroforme, lavé à l'eau, séché sur  $\text{CaCl}_2$  et éliminé le solvant. 1,93 g de produit brut ont été obtenus. Après purification par chromatographie sur colonne ( $\text{SiO}_2$ , chloroforme) le rendement en 18 est de 57% et de 41% en 13.

b) Emploi de 2 équivalents de  $\text{NaNH}_2$

Dans le même appareillage que sous a), 50 ml d'ammoniac

liquide à  $-60^{\circ}\text{C}$  ont été condensés, puis sont additionnés 0,76 g de  $\text{NaNH}_2$  "Fluka" (17,6 mmol, 10% NaOH), 5 ml de toluène sec et 2 g (8 mmol) de 14 avec maintien de la température à  $-50^{\circ}\text{C}$ . Au mélange réactionnel devenu jaune, 0,54 ml (8,8 mmol) de  $\text{CH}_3\text{I}$  dans 5 ml de toluène sont ensuite introduits, pendant 10 min, sous agitation vigoureuse; on laisse réagir à  $-50^{\circ}\text{C}$  une nuit. Après évaporation de l'ammoniac à température ambiante, le mélange a été refroidi à  $-40^{\circ}\text{C}$ , hydrolysé (quenching) avec une solution de 2 ml d'HCl conc. (37%) dans 5 ml de diméthoxyéthane et porté à température ambiante. Après addition de 10 ml d'eau et 2 ml d'HCl conc. supplémentaires, le mélange est porté à reflux pendant 12 h puis extrait au chloroforme, séché et évaporé sous vide. Le mélange brut (0,7 g, 59%) a été en partie purifié par recristallisations répétées, puis la quantité exacte en 19 et 20 a été établie par dosage GC (36,6 et 22,4 % respectivement).

## 21. ACTION DES CHLORURES D'ACIDES SUR L'ANION DE BUTEN-2 (PYRROLIDINYL-1)-3 OATE DE METHYLE 21.

---

### 21.1 Synthèse du butèn-2 (pyrrolidinyll-1)-3 oate de méthyle 21.

---

#### Mode opératoire

Dans un ballon rond de 2 l muni d'un séparateur azéotropique pour solvants plus légers que l'eau et d'un réfrigérant à spirales, on place 116,0 g (1 mol) d'acétoacétate de méthyle, 1 l de toluène et 71,0 g de pyrrolidine distillés. Le mélange est porté 4 h à reflux (fin de séparation d'eau) et ensuite refroidi dans de la glace. Le produit cristallisé est filtré et lavé au toluène à froid. Une récrystallisation dans le même solvant a permis d'obtenir 145,3 g de produit 21 ce qui correspond à 86% de la quantité théorique ( $F^{\circ}$  :  $69-70^{\circ}\text{C}$ ).

21.2 Action du chlorure d'acétyle sur l'anion de 21.  
(Addition du chlorure d'acétyle sur l'anion 21)

---

Mode opératoire

Dans un ballon à trois cols de 100 ml muni d'un thermomètre, d'une agitation mécanique et d'un septum, on introduit 5,5 ml (8,8 mmol, 1,6 M, 1,1 eq.) de n-butyllithium sous atmosphère d'azote via le septum. On refroidit le ballon réactionnel à -55°C, on additionne une solution de 21 (1,35 g, 8 mmol, 1,0 eq., 10 ml THF) à l'aide d'une seringue, on laisse réagir pendant 5 min et puis on introduit une solution de chlorure d'acétyle (0,57 ml, 8 mmol, 1 eq., 5 ml THF) en une fois. Le mélange, qui devient aussitôt rouge-orange, est laissé réagir pendant 5 min à -55°C puis porté à température ambiante, hydrolysé à l'eau, on élimine le THF sous vide, extrait au chloroforme, sèche et évapore le solvant. On obtient 1,25 g de produit brut, lequel est purifié par chromatographie sur colonne (silicagel, acétate d'éthyle/ligroïne comme éluant). On obtient 0,72 g de méthoxycarbonyl-2 méthyl-5 (pyrrolidinyl-1)-3 phénylacétate de méthyle 22 ce qui correspond à un rdt de 31% de la quantité théorique.

21.3 Action des chlorures d'acides sur l'anion 21  
(Addition de l'anion 21 sur le chlorure d'acide).

---

Mode opératoire

Exemple: 12a

Dans un ballon à 3 cols de 100 ml muni d'une agitation mécanique, d'une fermeture "Sovirel" et d'un septum, nous plaçons

sous atmosphère inerte à  $-55^{\circ}\text{C}$ , 30 ml de THF sec, 5,5 ml (8,8 mmol, 1,6 M, 1,1 éq.) n-butyllithium, puis, à l'aide d'une seringue, une solution de 1,35 g (8 mmol, 1 éq.) de 21 dans 10 ml de THF de façon que la température soit maintenue entre  $-55$  et  $-50^{\circ}\text{C}$ . L'anion de 21 ainsi formé, est laissé sous agitation pendant 10 min, puis la solution est transvasée, à l'aide d'un pont en tube PVC, dans un deuxième ballon contenant 0,57 g (8,8 mmol, 1,1 éq.) de chlorure d'acétyle dans 5 ml de THF sec, en maintenant la température lors de l'addition, à  $-44^{\circ}\text{C}$ . Le mélange réactionnel est agité pendant 5 min, puis ramené (45 min) à température ambiante, devenant progressivement rouge-orange et trouble. Après un léger chauffage à  $40^{\circ}$  au bain-marie pendant 15 min, le mélange est hydrolysé avec de l'eau, puis le THF éliminé sous vide. Le résidu obtenu est extrait au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , séché sur  $\text{MgSO}_4$ , et évaporé sous vide. Nous obtenons ainsi 1,2 g (84 %) de produit brut qui aussitôt cristallise (p.f  $177^{\circ}\text{C}$ ).

12b : 93 % solide, F :  $126-128^{\circ}\text{C}$

c : 92 % huile.

d : 79 % huile, présence de 24 et 25 par GC-MS.

e : 42 % solide, F :  $64^{\circ}\text{C}$  après chrom. sur colonne.

## 22. ACTION DE L'ISOPROPANOLATE DE SODIUM SUR LE METHYL-6 (PYRROLIDINYL-1)-4 PYRONE-2 12.

---

### Mode opératoire [51]

Dans un ballon rond à 2 cols de 250 ml surmonté d'un réfrigérant à spirales nous introduisons 0,82 g (10 mmol) d'isopropylate de sodium, 150 ml de toluène sec et 1,79 g (10 mmol) de méthyl-6 (pyrrolidinyll-1)-4 pyrone-2 12 progressivement. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation et à reflux pendant 2 jours. Après refroidissement, nous hydrolysons avec HCl 2N jusqu'à pH = 4-5. Nous éliminons le solvant,

repreons le résidu dans environ 70 ml d'eau et extrayons avec  $\text{CHCl}_3$ . La phase organique est séchée sur  $\text{CaCl}_2$  anhydre. Nous éliminons le solvant sous vide et nous obtenons 1,98 g de produit brut. Après purification par chromatographie sur colonne, ( $\text{SiO}_2$ , ligroïne -  $\text{CHCl}_3$  - acétate d'éthyle 7 / 2 / 1) nous obtenons 70 mg de produit 23.

23. ACTION DES ALDEHYDES ET DE L'ACETONE SUR L'ANION DE BUTEN-2  
(PYRROLIDINYL-1)-3 OATE DE METHYLE 21.

---

Mode opératoire [52]

Exemple : 26f

Dans un ballon de 100 ml à trois cols muni d'un thermomètre, d'un septum et d'une agitation mécanique, on place 30 ml de THF sec, 5,5 ml (8,8 mmol, 1,6 M, 1,1 éq.) de n-butyllithium et on refroidi à  $-55^\circ\text{C}$ . Puis, on ajoute à l'aide d'une seringue, une solution de 1,35 g (8 mmol) de butèn-2 (pyrrolidinyl-1)-3 oate de méthyle 21 dans 5 ml de THF sec. Après 5 min de réaction à  $-55^\circ\text{C}$ , on introduit goutte à goutte une solution de 1.08 ml (8,8 mmol, 1,1 éq.) d'hexanal dans 5 ml de THF et on laisse sous agitation pendant 5 min. Le mélange réactionnel est ensuite ramené à température ambiante (45 min env.) et ensuite hydrolysé avec de l'eau. Le THF est éliminé sous vide, le résidu extrait au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , séché sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporé à pression réduite. On obtient 1,75 g de 26f (92%) brut qui cristallise au repos ( $F^\circ$  :  $98^\circ\text{C}$ ).

|            |                              |      |                     |
|------------|------------------------------|------|---------------------|
| <u>26a</u> | $\text{CH}_3$                | 27 % | $F^\circ$ : 119-121 |
| b          | $(\text{CH}_3)_2$            | 40 % | 139                 |
| c          | $\text{C}_2\text{H}_5$       | 40 % | 97                  |
| d          | $\text{C}_3\text{H}_7$       | 33 % | 78                  |
| e          | $\text{C}_4\text{H}_9$       | 32 % | 70-71               |
| g          | $\text{C}_{11}\text{H}_{23}$ | 56 % | 100                 |

24. REACTIONS DIVERSES A PARTIR DE BUTEN-2 (PYRROLIDINYL-1)-3  
OATE DE METHYLE 21.

---

24.1 Réaction de l'anion de 21 avec du phosgène.

---

Mode opératoire [52]

Le mode opératoire est à la base identique à celui sous 21.3. Les quantités de réactifs employés sont de 20,6 ml (33 mmol, 1,1 éq, 1,6 M) de n-butyllithium dans 100 ml de THF, 5,07 g (30 mmol, 1 éq.) de 21 dans 40 ml de THF et 16,3 g (33 mmol, 1,1 éq.) d'une solution de phosgène de 20% dans le toluène. La réaction est réalisée à -70°C. Obtenu 1,7 g de 28 soit 29% de rdt (F : 156°C).

24.2 Réaction de l'anion 21 avec le chloroformiate de méthyle.

---

Mode opératoire [52]

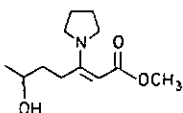
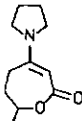
Le mode opératoire suivi est identique que sous 21.3. Le rendement en 27 est de 61% et le p.f est 68°C.

### 24.3 Réaction de l'anion 21 avec de l'oxyde de propylène.

#### Mode opératoire [52]

Dans un ballon à trois cols muni d'une agitation KPG , on place 1,05 éq. de n-butyllithium (1,6 M) et à 0° on ajoute 1,1 éq. d'isopropylamine. Le mélange est refroidi à -70°, puis, une solution de l'énamine 21 dans le THF (2,5 ml de THF/g d'énamine) est ajoutée à l'aide d'une seringue et le mélange est laissé sous agitation pendant 30 min. Une solution d'oxyde de propylène (1,1 éq.) dans du THF (4 ml/ mmol d'époxyde) et une solution de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (0,8 ml/mmol d'énamine) sont ensuite additionnées, puis le mélange est ramené progressivement à 0°C et agité pendant 2 h. Après hydrolyse avec du NaHCO<sub>3</sub> sat. jusqu'à neutralité, on extrait à l'éther, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et élimine le solvant sous vide. On obtient un produit huileux lequel est analysé par GC-MS. A la base des spectres de masse on établi la présence de 29 et de 30.

Tableau

| Produit  | MS             |     |
|--|----------------|-----|
|  | m/z            |     |
|  <p style="text-align: center;"><u>29</u></p> | M <sup>+</sup> | 227 |
|  |                | 212 |
|  |                | 196 |
|  |                | 169 |
|  |                | 154 |
|  |                | 124 |
|  |                | 110 |
|  |                | 70  |
|  <p style="text-align: center;"><u>30</u></p> | M <sup>+</sup> | 195 |
|  |                | 125 |
|  |                | 97  |
|  |                | 69  |

## 25. DESEMINATION DES ENAMINOLACTONES

---

### 25.1 Hydrolyse acide du composé 26f.

---

#### Mode opératoire [52],[32]

L'hydrolyse du produit 26f a été effectuée dans un mélange de HCl conc./ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à température ambiante. Après extraction, séchage sur dessiccant, évaporation et filtration sur colonne chromatographique, les produits obtenus sont analysés par RMN. On observe la présence de 34 comme produit principal et des traces de 32. Une série de modifications ont été portées au mode opératoire quant au solvant et la température de la réaction sans toutefois obtenir le produit désiré 32 comme produit majeur.

### 25.2 Réduction de 26f par Li dans de l'ammoniac liquide.

---

#### Mode opératoire [31]

Dans un ballon à 3 cols de 250 ml, muni d'une agitation mécanique KPG, d'une fermeture "Sovirel" et d'une fermeture à robinet, nous plaçons 50 ml de THF et refroidi à -58°C. On introduit de l'ammoniac sec qui est laissée à condenser jusqu'à un volume total de 150 ml. On introduit par la suite 1,77 g (7,5 mmol, 1 équ.) de 26f dissous dans 10 ml de THF et immédiatement après 0,15 g (22,5 mmol, 3 équ.) de lithium en petits morceaux, puis, 0,56 ml (6 mmol, 0,8 équ.) de t-butanol. Après la disparition de la coloration bleue (10 min environ), on ajoute du NH<sub>4</sub>Cl

solide et on laisse l'ammoniac s'évaporer à température ambiante. On hydrolyse à l'eau, élimine le THF sous vide, extrait au dichlorométhane, sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et on élimine le solvant sous vide. On obtient ainsi 1,61 g (89%) d'aminolactone 33 qu'on utilise sans purification pour la suite de l'opération.

25.3 Désamination de 33 par l'acide m-chloroperbenzoïque.  
Synthèse de la massialactone racémique 31.

---

#### Mode opératoire [52]

Dans un ballon à 2 cols surmonté d'une agitation KPG, nous plaçons 1 éq. d'aminolactone 33 dans du toluène sec (4 mlde toluène par mmol d'amine) sous atmosphère inerte. Nous ajoutons 1,5 éq. de mcpba (acide m-chloroperbenzoïque) 55% à 0°C et agitions pendant 24 h à température ambiante. Nous ajoutons ensuite 0,7 ml de triéthylamine par mmol d'aminolactone et nous chauffons à reflux pendant 30 min. Après refroidissement, nous diluons avec de l'éther et nous lavons la phase étherée avec  $\text{NaHSO}_3$ , puis avec de l'eau jusqu'à neutralité. Nous séchons sur  $\text{MgSO}_4$  et éliminons le solvant. Nous avons distillé la massialactone 31 brute dans un appareil "Kugelrohr" (Eb: 120°C/ 0,5 mmHg).

26.1 Synthèse du (-)-butèn-2 [(S)-(méthoxyméthyl-2) pyrroli-  
dinyl-1]-3 oate de méthyle 35Mode opératoire

Dans un ballon rond de 500 ml surmonté d'un séparateur azéotropique pour solvants plus légers que l'eau et d'un réfrigérant à spirale nous introduisons dans l'ordre, 300 ml de pentane distillé, 12 ml [ 96,9 mmol,  $[\alpha]_{D}^{20} = -3$  à  $-4^{\circ}$ , (neat)] de (S)-(-)-(méthoxyméthyl-2) pyrrolidine et 10,4 ml (96.4 mmol) d'acétoacétate de méthyle. On agite manuellement le ballon pour mélanger les phases, puis nous chauffons à reflux pendant 24 h. A la fin de la réaction, on élimine le pentane sous vide léger, on transvase le produit dans un ballon Claisen et on enlève toute trace d'acétoacétate et d'amine en chauffant légèrement (ventilateur à résistance) sous vide moyen ( $\approx 0,5$  mmHg) pendant environ 2-3 h. Il est recommandé de ne pas distiller le produit. Le rendement en 35 est de 18,9 g (91%) de pureté  $>99\%$  (GC, colonne capil., diméthyl-diphénylpolysiloxane 5%, 15 m,  $120^{\circ}$  pdt 3 min, ensuite  $5^{\circ}/\text{min}$  à  $320^{\circ}\text{C}$ ). [Eb/mmHg :  $127^{\circ}/0,15$  ;  $[\alpha]_{D}^{20} = -6,28^{\circ}$  ( $\text{CHCl}_3$ , c = 1,91)].

La formation de l'énamine 35 est gênée par la formation compétitive du  $\beta$ -cétamide correspondant, cela quand on opère à température élevée. En effet, nous avons effectué la même réaction avec les mêmes proportions de réactifs dans des solvants tels que le benzène, le toluène et le xylène (mélange de xylènes). Nous avons observé (GC, GC-MS) que dans le dernier cas la formation du  $\beta$ -cétamide fut complète, dans le toluène à 60% et dans le benzène à 15%. Ce n'est que dans du pentane, que l'on a observé formation exclusive de l'énamine désirée 35. En changeant de l'alcoxyde, à savoir le t-butanolate à la place du méthanolate et en opérant dans le toluène, nous avons obtenu exclusivement le  $\beta$ -cétamide.

## 26.2 Action de l'anion de 35 sur les chlorures d'acides.

---

### Mode opératoire

Exemple : 36e

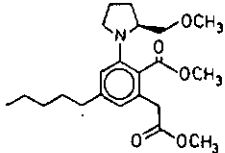
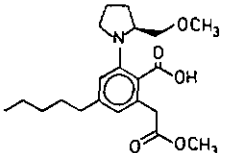
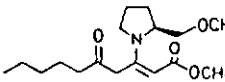
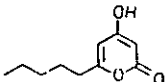
Dans un ballon rond de 1 ml muni d'un septum, on place à l'aide d'une seringue 0,275 ml (0,44 mmol, 1,6 M, 1,1 éq.) de n-butyllithium et on ajoute à 0°C une solution de 0,085 g (0,4 mmol, 1 éq.) de (-)-butèn-2 [(S)-(méthoxyméthyl-2) pyrrolidiny1-1]-3 oate de méthyle 35, dilué dans 0.5 ml de THF sec. Le mélange est laissé à cette température pendant 15 min, puis, il est injecté au moyen d'une seringue dans une solution de chlorure d'hexanoyle (0,1 ml, 0,72 mmol, 1,8 éq.) dans 5 ml de THF à -65°C. Après l'addition, on ramène le tout à la température ambiante et le THF éliminé sous vide. Le résidu est extrait au chloroforme, neutralisé avec du NaHCO<sub>3</sub> sat. à pH 7-7.5, puis évaporé sous vide. Une analyse GC, et GC-MS, à ce stade, a permis de détecter et caractériser les produits formés.

Le mélange brut est ensuite chauffé à reflux dans une solution de 0,05 g de KOH (également dans du DBU pour le cas 36a) dans 10 ml de méthanol pendant 3 h. Après élimination du solvant sous vide, extraction au chloroforme, séchage et élimination du solvant, on obtient 0,0691 g (62%) de produit 36e sous forme d'huile, suffisamment pure (GC) pour la suite des opérations. Dans le cas de distillation dans un appareil "Kugelrohr" (temp. du four : 178°C, pression : 10 mmHg) on obtient 53% de 36e pur ( $[\alpha]_D^{20} = -49,8^\circ$ ,  $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>).

| Produit    | $[\alpha]_D^{20} / c = 1$ , CHCl <sub>3</sub> | Rendement                 |
|------------|---|---------------------------|
| <u>36a</u> | -54,9°  | 28,8 % , 70,5 % (par DBU) |
| b          | -52,2°  | 87,9 %                    |
| c          | -56,4°  | 68,3 %                    |
| d          | -50,7°  | 67,7 %                    |

Caractérisation des produits détectés par GC-MS.

Tableau

| Produit   | MS   |
|---|--|
|   | m/z  |
|  <p data-bbox="161 558 197 581"><u>22a</u></p>    | $M^{+}$ 391, 360, 346, 282, 254, 144               |
|  <p data-bbox="161 792 197 816"><u>22b</u></p>    | $M^{+}$ 377, 332, 306, 289, 274, 264, 246, 234, 70 |
|  <p data-bbox="161 938 197 963"><u>36f</u></p>    | $M^{+}$ 311, 280, 266, 234, 168, 128, 70           |
|  <p data-bbox="161 1084 197 1109"><u>36g</u></p> | $M^{+} +1$ , 183, 126, 111, 99, 71, 55, 43         |

### 26.3 Réduction par hydrogénation catalytique de 36e.

---

#### Mode opératoire

Dans un autoclave de 10 ml on introduit à température ambiante 0,13 g de 36e, puis 5 ml de méthanol, puis 0,013 g de Pd/C 10% et de l'hydrogène à 10 atm. On suit par CCM le déroulement de la réaction qui complète après 42 h. A la fin de la réaction on filtre le catalyseur sur filtre "Millipore" et on obtient le 37e lequel est utilisé directement pour la suite des opérations.

$$[\alpha]_D^{20} = -23^{\circ} \quad c = 1, \quad \text{CHCl}_3$$

### 26.4. Formation de 37e par action de l'hexanal sur l'anion 35.

---

#### Mode opératoire

Dans un ballon de 25 ml muni d'un septum, on place une solution de 1,45 ml (10 mmol) de diisopropylamine dans 10 ml de THF et on ajoute à 0°C à l'aide d'une seringue 6,45 ml (10 mmol, 1,6 M) de n-butyllithium. On refroidit le mélange à -60°, puis, on ajoute goutte à goutte une solution de 2 g (9,3 mmol) de 35 dilué dans 5 ml de THF puis 1,14 ml (9,3 mmol) d'hexanal. Le mélange réactionnel est ramené à température ambiante progressivement, il est hydrolysé avec de NH<sub>4</sub>Cl sat., puis extrait au chloroforme, séché et évaporé. On obtient 2,33 g de produit brut dont la purification sur colonne chromatographique (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutre, acétate d'éthyle/héxane) fournit 1,143 g de produit 37e pur, soit un rendement de 43,7% et  $[\alpha]_D^{20} = -13,6^{\circ} \quad c = 1,17$  (CHCl<sub>3</sub>).

## 26.5 Synthèse de (-)-massoialactone 31e.

---

### Mode opératoire [31]

#### Etape 1

Dans une solution de 0,45 g (1,6 mmol) de (-)-héxadécèn-2 [(S)-(méthoxyméthyl-2) pyrrolidiny1-1]-3 olide-5 37e dans 17 ml de THF on introduit 0,12 ml (1,28 mmol) de t-butanol sec. On refroidi le mélange à -65°C et on introduit de l'ammoniac que l'on liquéfie (50 ml au volume total). On introduit par la suite 0,03 g de Li en une fois. Au bout de 8 min, la solution se colore en bleu et après environ 5 min la coloration disparaît brusquement pour virer au gris. On enlève le bain froid et on ajoute du NH<sub>4</sub>Cl (3 spatules). Nous laissons l'ammoniac s'évaporer, additionnons de l'eau à température ambiante. On évapore le THF par aspiration brève à la trompe à eau, extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, sèche sur MgSO<sub>4</sub>, élimine le solvant. Nous obtenons 0,45 g d'aminolactone brute.

Dans une autre expérience similaire, on obtient 1,68 g (conversion proche de la quantitative, CCM) de produit brut à partir de 1,79 g de énaminolactone 37e de départ. L'aminolactone formé est directement utilisé pour la desamination.

#### Etape 2

Ainsi, dans un ballon rond on place 1,68 g (5,93 mmol) de produit réduit, puis, 1,61g (7,95 mmol, 85%) de mcpba (acide m-chloroperbenzoïque), 50 ml de toluène sec à 0°C et laisse sous agitation pendant 24 h à température ambiante. A la fin de la

réaction on extrait, on lave avec du  $\text{NaHCO}_3$  aq. puis sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et élimine le toluène. On reçoit 0,97 g lactone de que l'on distille (0,5 mmHg, 120°C) dans un appareil "Kügelgor" sous vide. On obtient 0,434 g de (R)-(-)-massoialactone 31e ce qui correspond à un rendement global après 3 étapes ( de 35 à 31e ) de 27,7%  $[\alpha]_D^{20} = -13,5^\circ$  ( $c = 1,99$ ), (16% ee).

L'expérience analogue conduite à partir de 37e, issu de la réduction catalytique de 36e sur Pd/C, donne également 31a avec  $[\alpha]_D^{20} = -24,81^\circ$  ( $c = 1,33$ ) soit ee 30%.

27. SYNTHÈSE DIASTERÉOSELECTIVE DE L'ENAMINOLACTONE 40, INTERMÉDIAIRE CLÉF DE LA SYNTHÈSE DE LA PHÉROMONE DE L'INSECTE CULEX PIPIENS FATIGANS.

---

27.1 Synthèse du (5RS, 6SR)-(pyrrolidiny-1)-3 tétrahydropyranyloxy-6 hexadécène-2 olide-5 39.

---

Mode opératoire

Une quantité de 1,77 g (10,5 mmol) d'énamine 21 sont dissous dans 10 ml de THF sec. A cette solution on ajoute sur 6,8 ml (11,55 mmol) de n-BuLi à -97°C. Le mélange a été agité pendant 5 min et ensuite une solution de 3,0 g (10,5 mmol) de tétrahydropyranyloxy-2 dodecanal est additionnée à -92°C. Le mélange est retenu aux environs des -85 à -90° pour 10 min et ensuite laissé à température ambiante pendant 45 min. On a hydrolysé en y ajoutant quelques ml d'eau. On extrait au dichlorométhane (destruction de l'émulsion en ajoutant de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solide), on sèche et on évapore.

On obtient 4,49 g de produit brut sous forme d'huile. Le rendement est de 58 % après chromatographie.

#### Séparation chromatographique

(Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 25 g, Héxane-acétate d'éthyle, 1:0 9:2 1:1, 0,0573g de produit pur sur 0,1 g brut introduit dans la colonne).

27.2 Synthèse du (5RS, 6SR) hydroxy-6 (pyrrolidiny-1)-3 hexadecèn-2 olide-5 40.

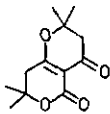
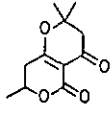
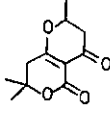
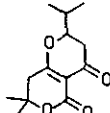
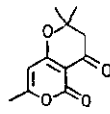
---

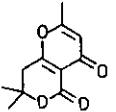
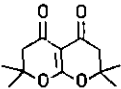
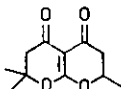
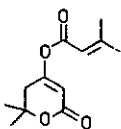
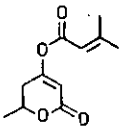
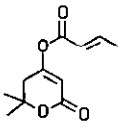
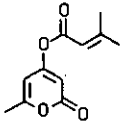
#### Mode opératoire

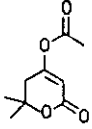

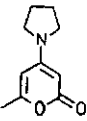
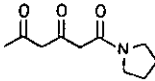
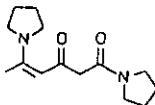
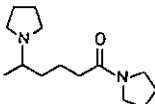
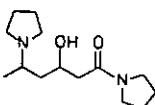
0,2 g (0,47 mmol) de (pyrrolidiny-1)-3 tétrahydropyranyloxy-6 hécadecèn-2 olide-5 39 est dissous dans 10 ml de méthanol. Ensuite, on ajoute 0,061 g (0,51 mmol) de PPTS et le mélange est laissé sous agitation magnétique pendant 18 h. Après l'évaporation complète du solvant, le produit brut est extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ag. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et évaporée à sec. On reçoit 0,16 g de produit brut. Après addition d'un mélange pentane/dichlorométhane le produit brut cristallise pour donner 0,1 g (62 %) de (5R,6S; 5S,6R) hydroxy-6 (pyrrolidiny-1)-3 hécadecèn-2 olide-5 en cristaux blancs sous forme de feuilles. (F° : 76,5°C).

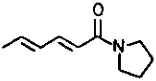
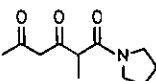
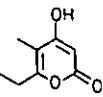

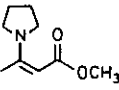
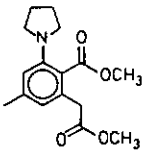
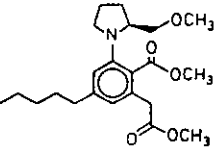
28. SUBSTANCES DECRITES ET SPECTRES

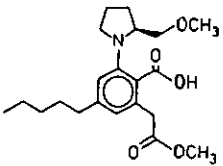
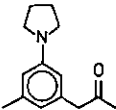
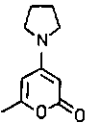
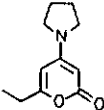
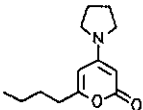
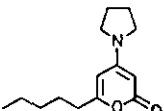
Nous reproduisons ci-après les principales substances décrites dans ce travail. Dans chaque cas nous donnerons la formule, le numéro de la molécule, la page où l'on peut se référer pour le mode opératoire, pour l'analyse et pour les spectres IR, RMN et MS.

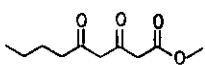
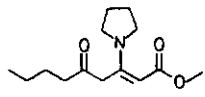
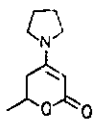
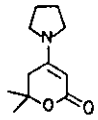
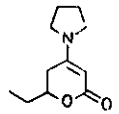
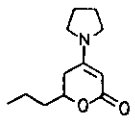
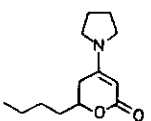
| Formule   | Substance<br>No | Synthèse<br>page | Analyse<br>page | Spectre<br>page |
|---|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
|    | 1a              | 96,97            | 27              | 129,130,<br>131 |
|    | 1b              | 96,97,99         | 27              | 132,133,<br>143 |
|   | 1c              | 96,97,99         | 27,31           | 134,135,<br>143 |
|  | 1d              | 98               | 28,31           | 136,137         |
|  | 2               | 96,97            | 28              |                 |

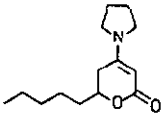
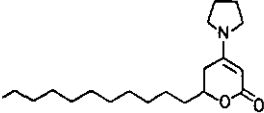
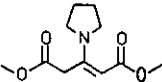
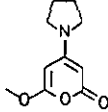
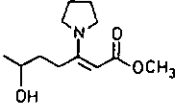
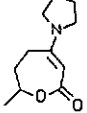
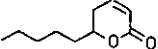
| Formule   | Substance<br>No | Synthèse<br>page | Analyse<br>page | Spectre<br>page |
|---|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
|    | 3               | 98               | 28              |                 |
|    | 6a              | 97               | 28              | 138, 139<br>140 |
|    | 6b              | 96               | 28              | 141, 142<br>143 |
|    | 5a              | 96               | 29              |                 |
|   | 5b              | 96               | 29              | 144             |
|  | 5c              | 96               | 29              |                 |
|  | 9               | 96               | 29              |                 |

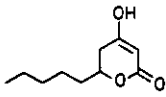
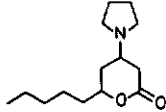
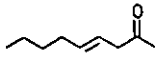
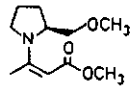
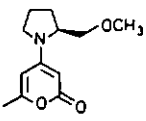
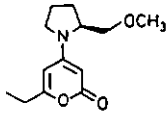
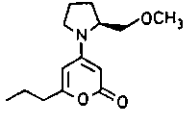
| Formule   | Substance<br>No | Synthèse<br>page | Analyse<br>page | Spectre<br>page |
|---|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
|    | 10              | 96               |                 |                 |
|    | 11              | 98               |                 |                 |
|    | 12, 12a         | 101,106          | 49,59           | 145,146         |
|    | 13              | 102,104          | 49              |                 |
|   | 14              | 102              | 49 - 51         | 147,148         |
|  | 15              | 103              | 53              |                 |
|  | 16              | 103              | 53              |                 |

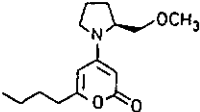
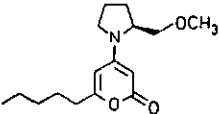
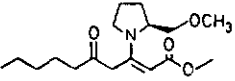
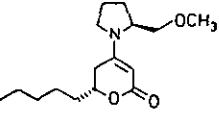
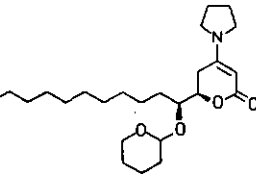
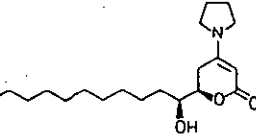
| Formule   | Substance<br>No | Synthèse<br>page | Analyse<br>page | Spectre<br>page |
|---|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
|    | 17              | 103              | 53              |                 |
|    | 18              | 104              | 54              |                 |
|    | 19              | 105              | 54              |                 |
|    | 20              | 105              | 54              |                 |
|    | 21              | 105              | 56              |                 |
|  | 22              | 106              | 56              | 149,150         |
|   | 22a             | 114              | 115             |                 |

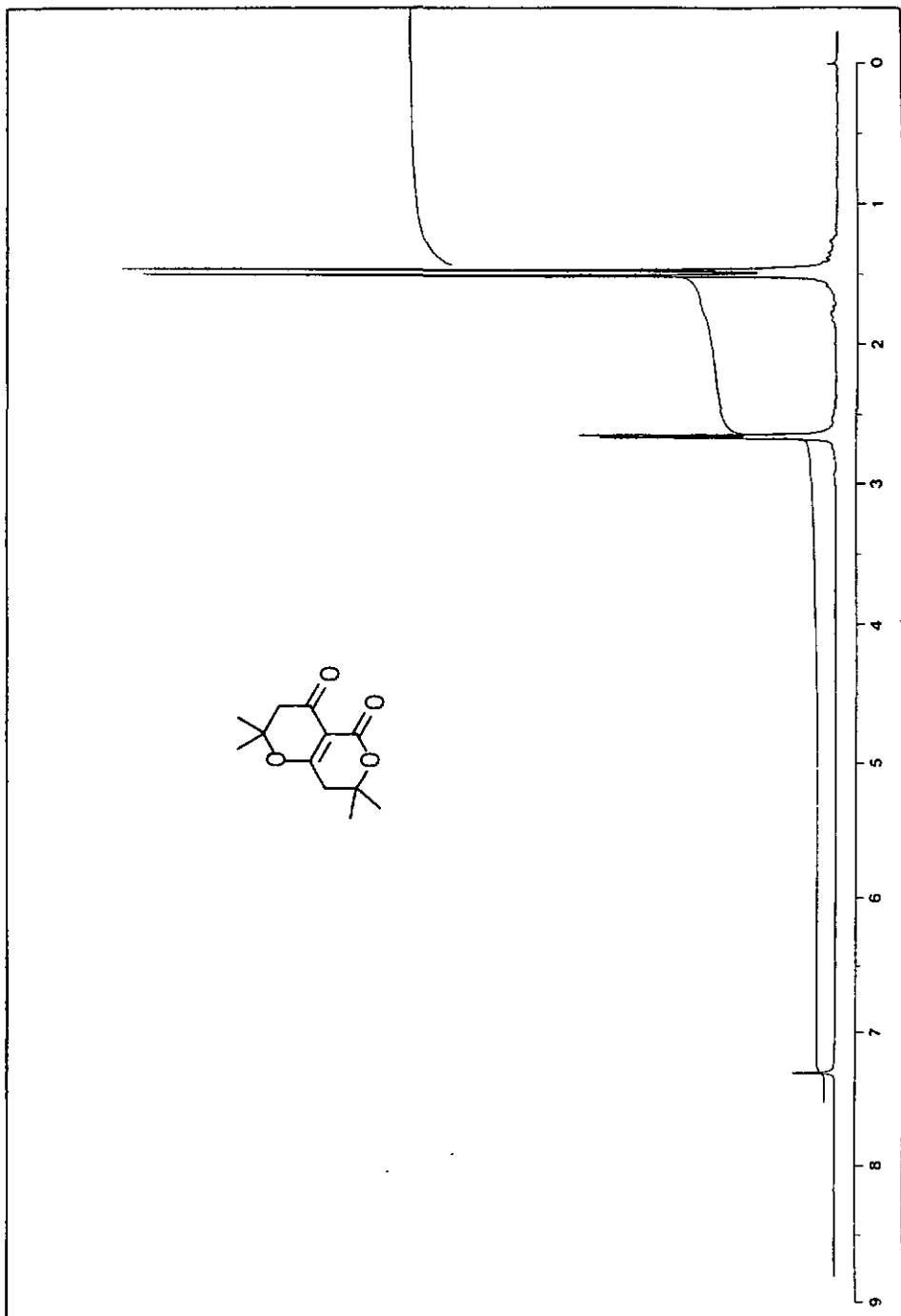
| Formule   | Substance<br>No | Synthèse<br>page | Analyse<br>page | Spectre<br>page |
|---|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
|     | 22b             | 114              | 115             |                 |
|    | 23              | 107              | 56              |                 |
|    | 12a             | 106,101          | 59,49           | 145,146         |
|    | 12b             | 106              | 59              |                 |
|  | 12d             | 106              | 59              |                 |
|   | 12e             | 106              | 59              |                 |

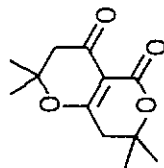
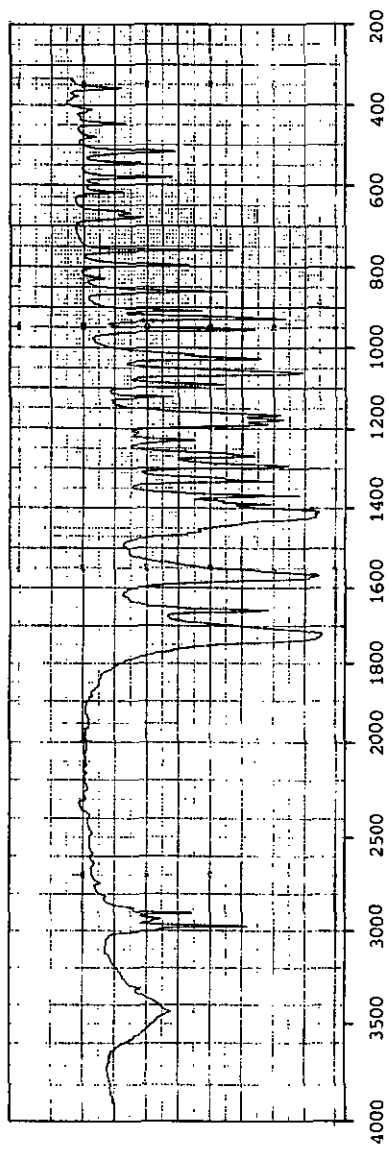
| Formule  | Substance<br>No | Synthèse<br>page | Analyse<br>page | Spectre<br>page |
|--|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
|    | 24              | 106              | 60              |                 |
|    | 25              | 106              | 60              |                 |
|   | 26a             | 108              | 61,62           | 151,152         |
|   | 26b             | 108              | 61,62           |                 |
|   | 26c             | 108              | 61,62           |                 |
|  | 26d             | 108              | 61,63           |                 |
|  | 26e             | 108              | 61,63           |                 |

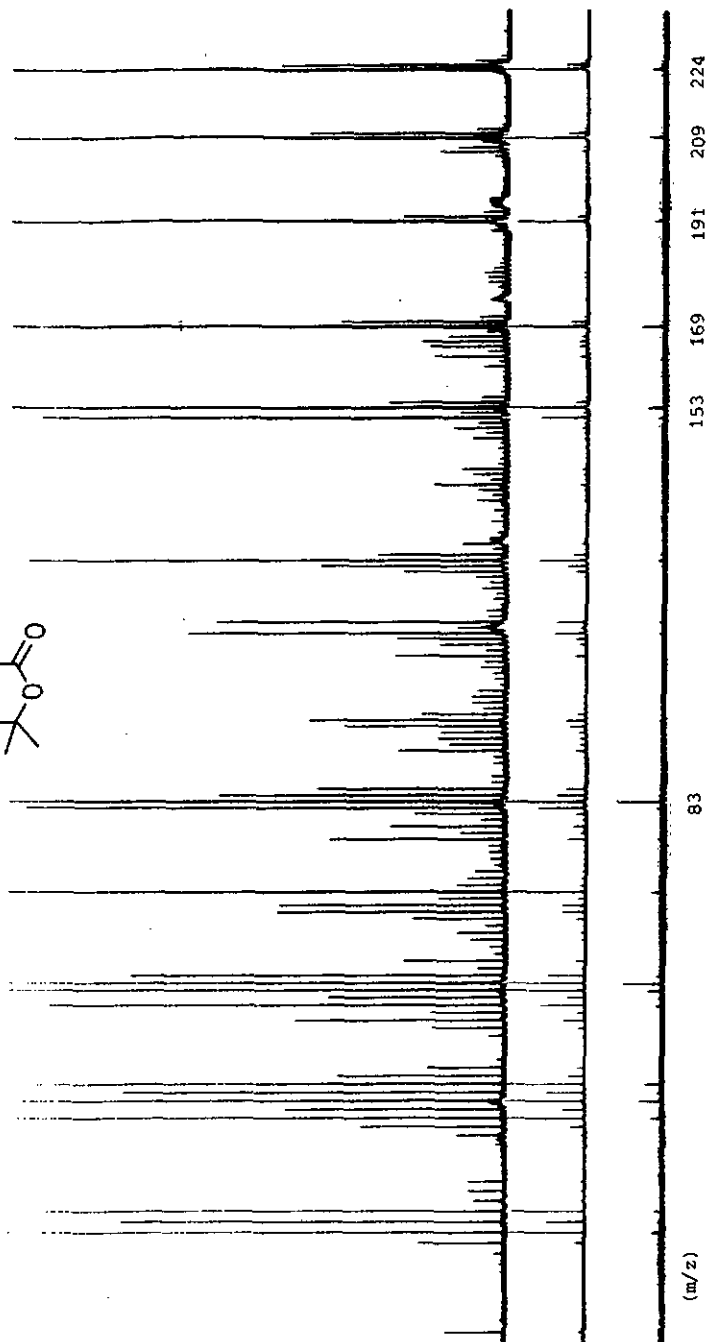
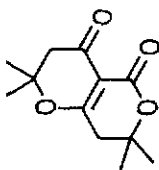
| Formule   | Substance<br>No | Synthèse<br>page | Analyse<br>page | Spectre<br>page |
|---|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
|     | 26f             | 108              | 61,63           |                 |
|     | 26g             | 108              | 61,63           |                 |
|    | 27              | 109              | 66              |                 |
|    | 28              | 109              | 66              | 153,154         |
|   | 29              | 110              | 110             |                 |
|  | 30              | 110              | 110             |                 |
|   | 31, 31e         | 112,117          | 70, 73          | 155,156         |

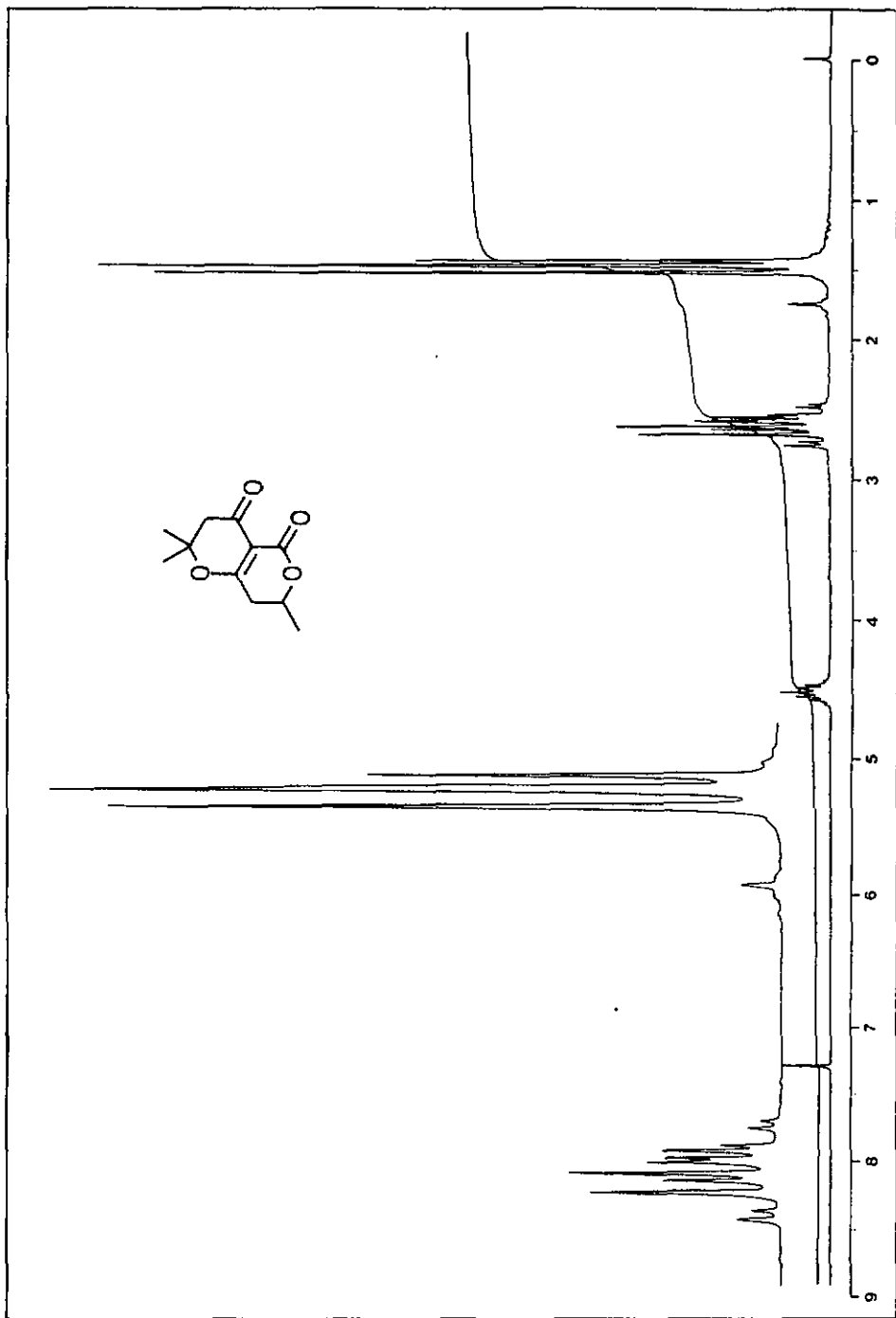
| Formule  | Substance<br>No | Synthèse<br>page | Analyse<br>page | Spectre<br>page |
|--|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
|    | 32              | 111              |                 | 157             |
|    | 33              | 111              |                 |                 |
|    | 34              | 111              | 68              | 157             |
|   | 35              | 113              | 73              | 158,159         |
|   | 36a             | 114              | 73              |                 |
|  | 36b             | 114              | 74              |                 |
|  | 36c             | 114              | 74              |                 |

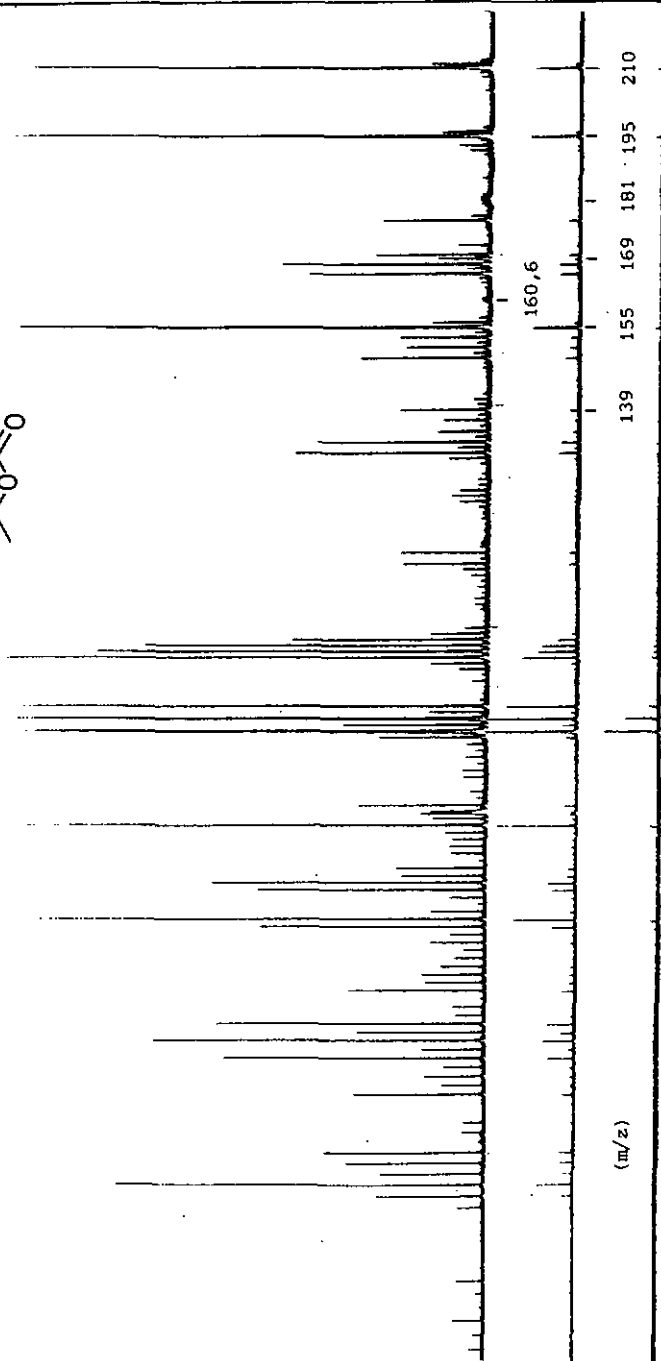
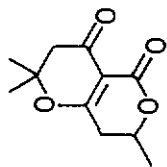
| Formule  | Substance<br>No | Synthèse<br>page | Analyse<br>page | Spectre<br>page |
|--|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
|   | 36d             | 118              | 74              |                 |
|   | 36e             | 118              | 74              | 160,161         |
|    | 36f             | 118              | 115             |                 |
|   | 36g             | 118              | 115             |                 |
|  | 37e             | 116              | 75              |                 |
|  | 39              | 118              | 86              |                 |
|  | 40              | 119              | 86 - 88         | 162,163         |

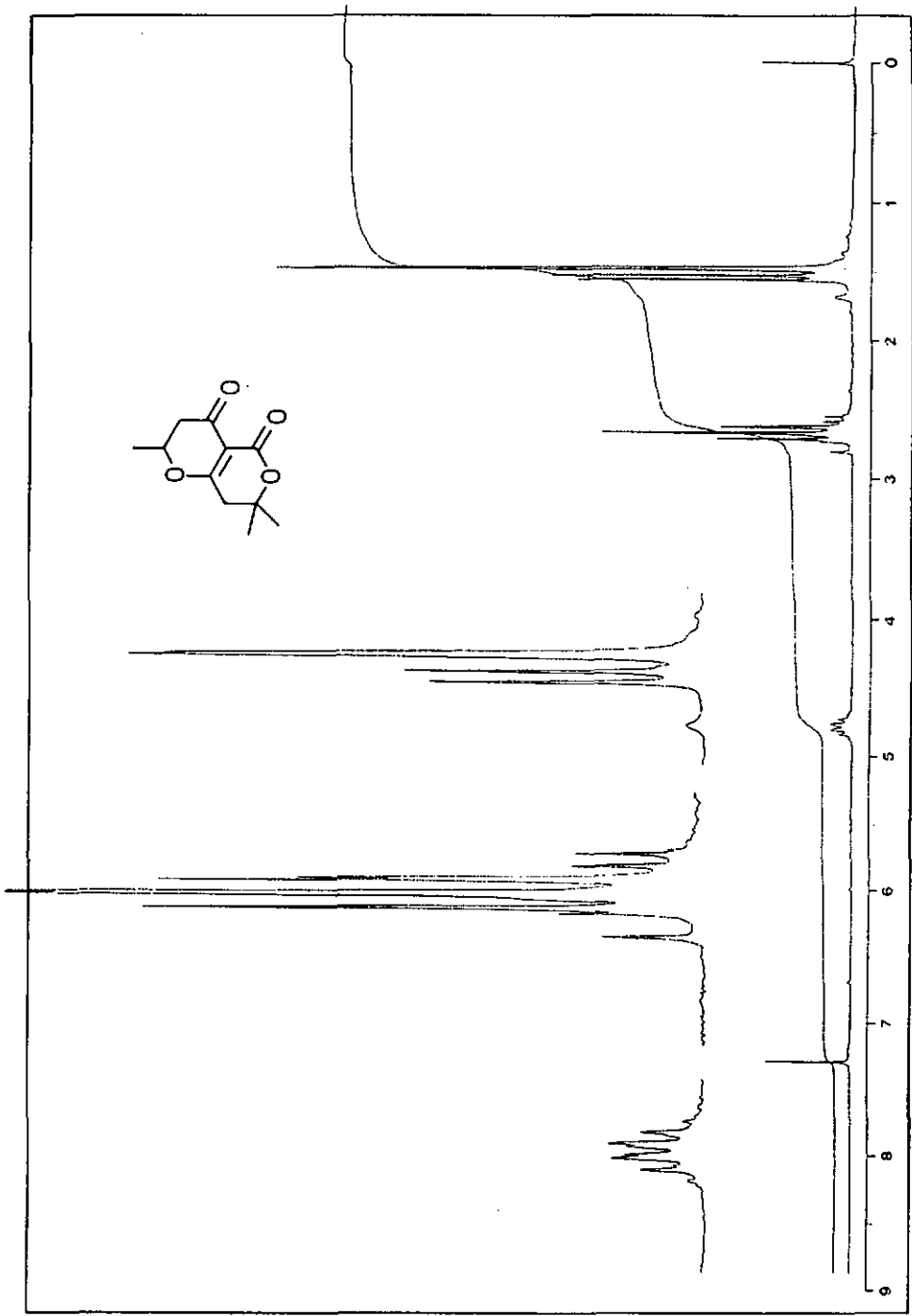
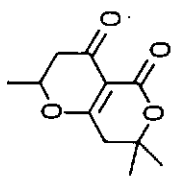


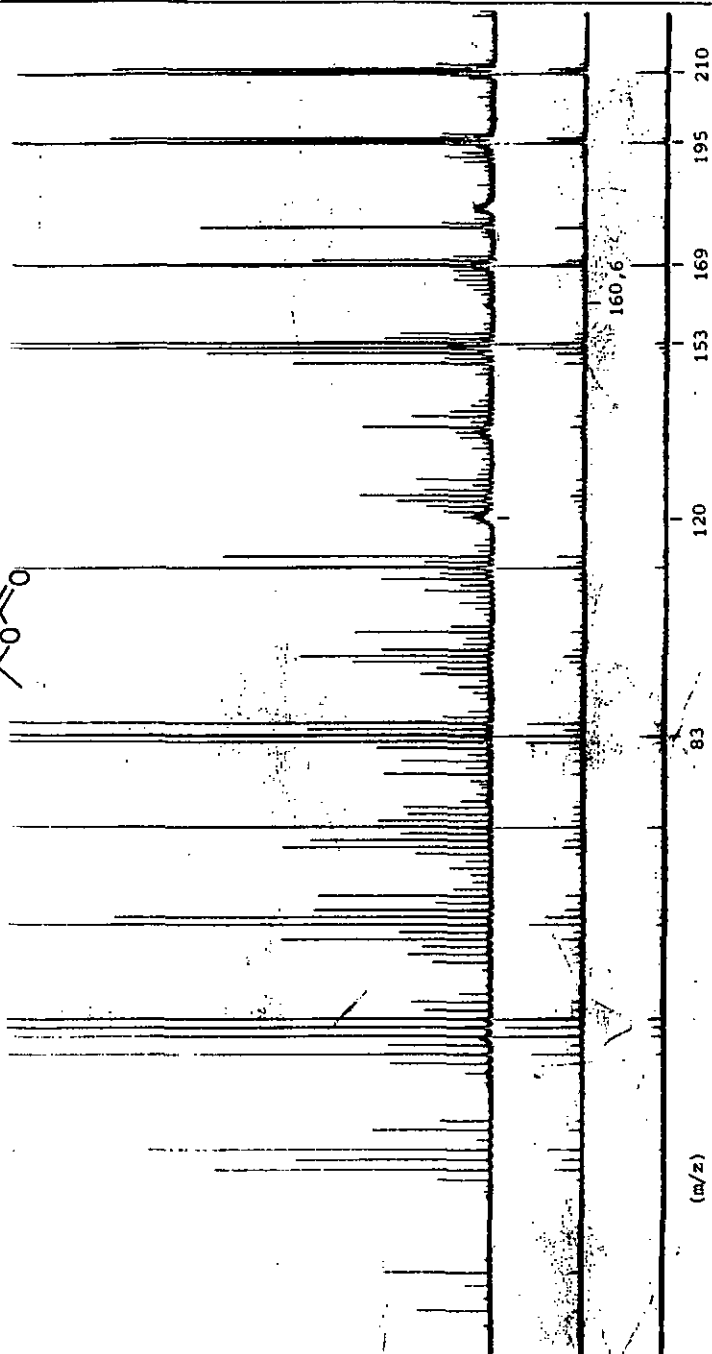
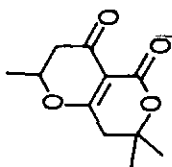


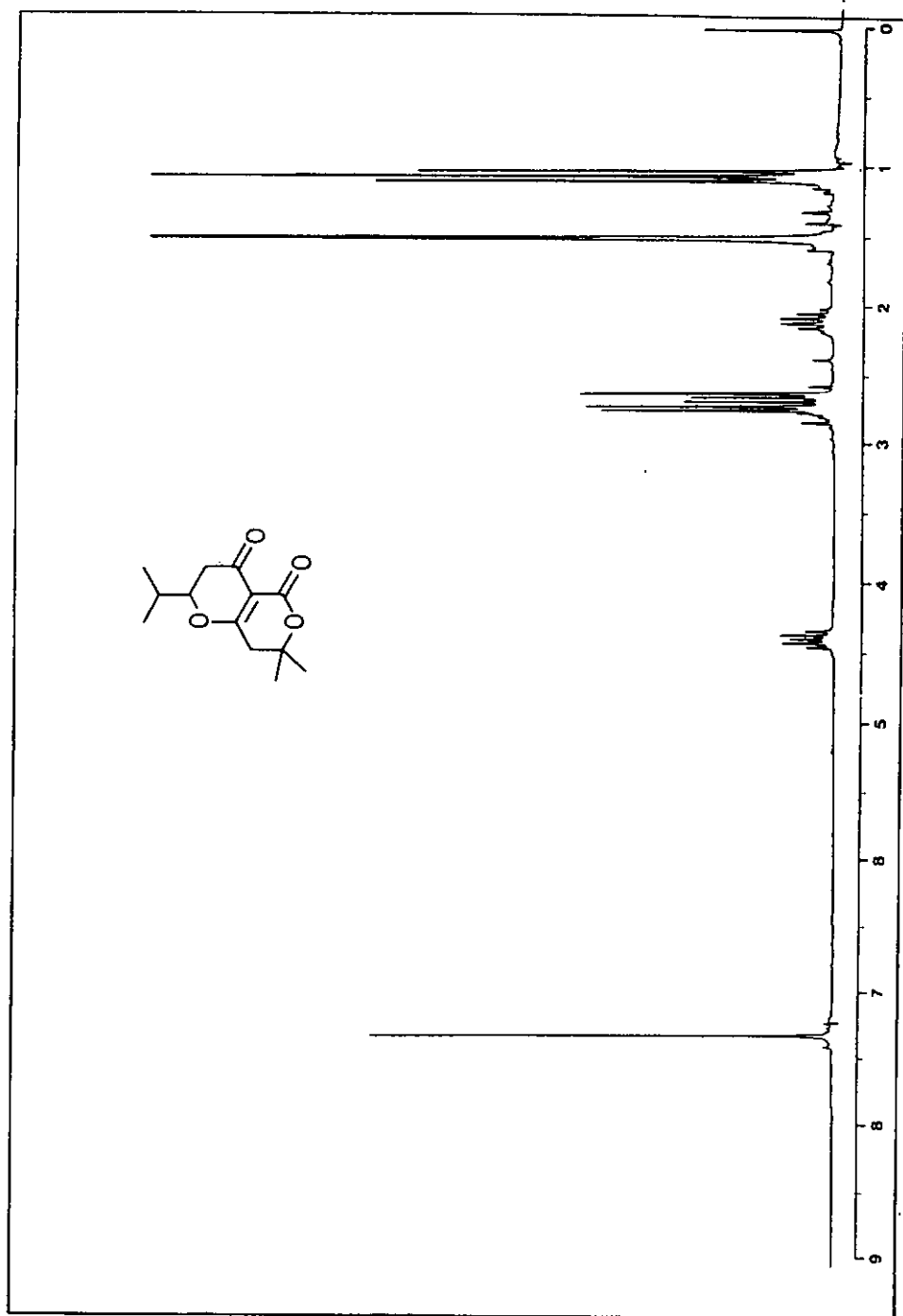


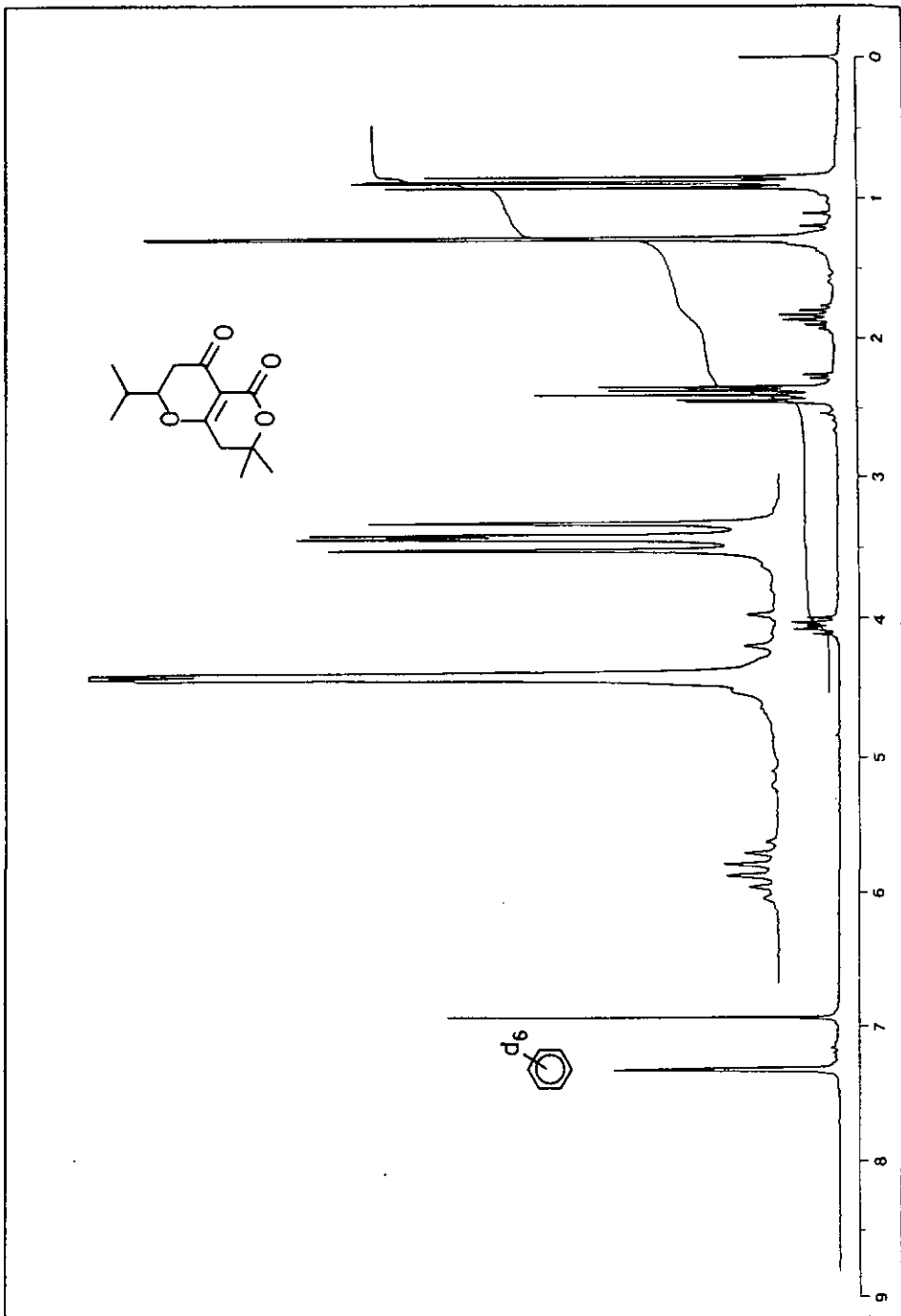


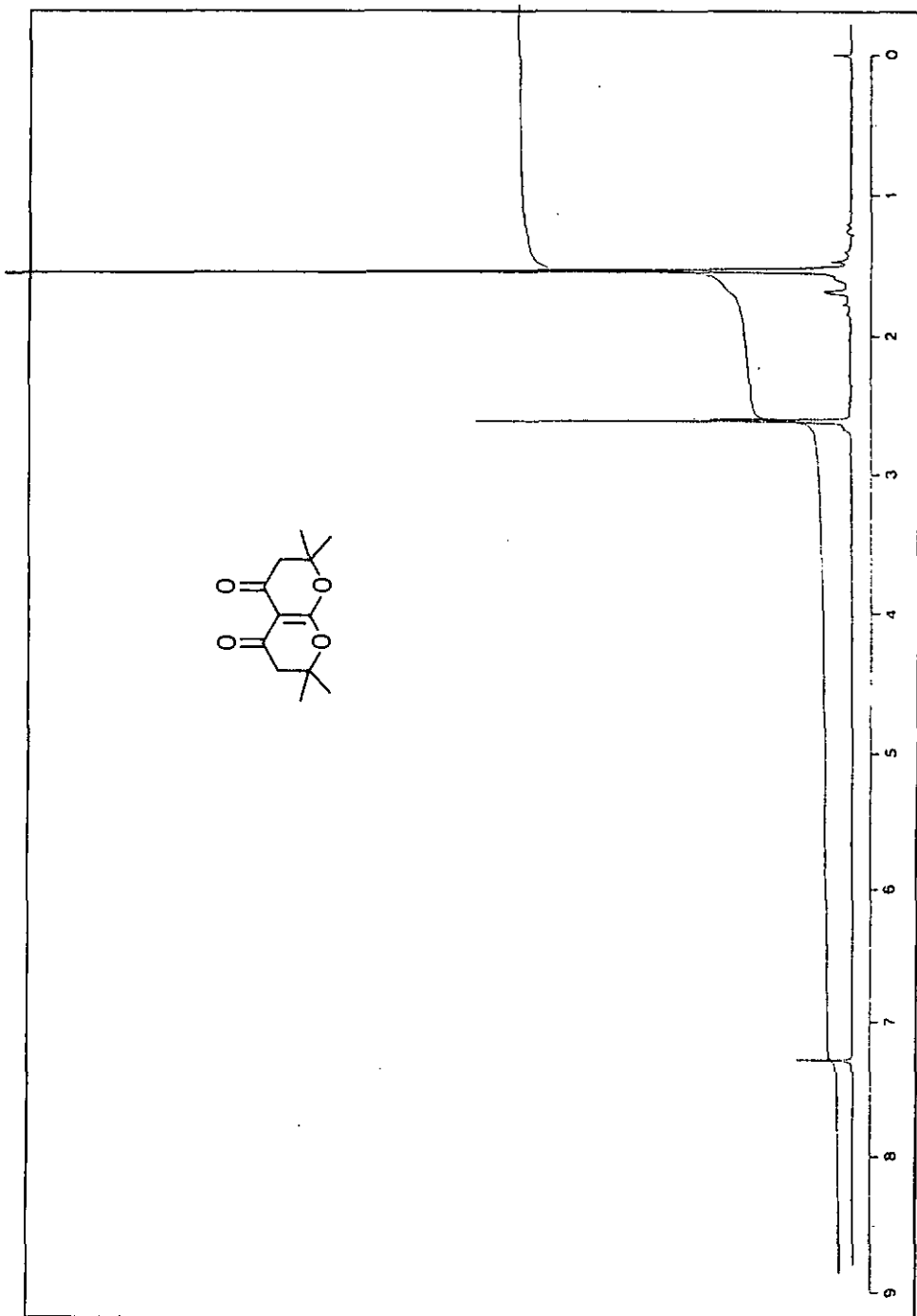
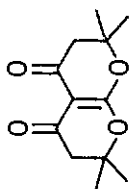












HEPAC-BIDAR U 3.1  
FILE AT THOMAS

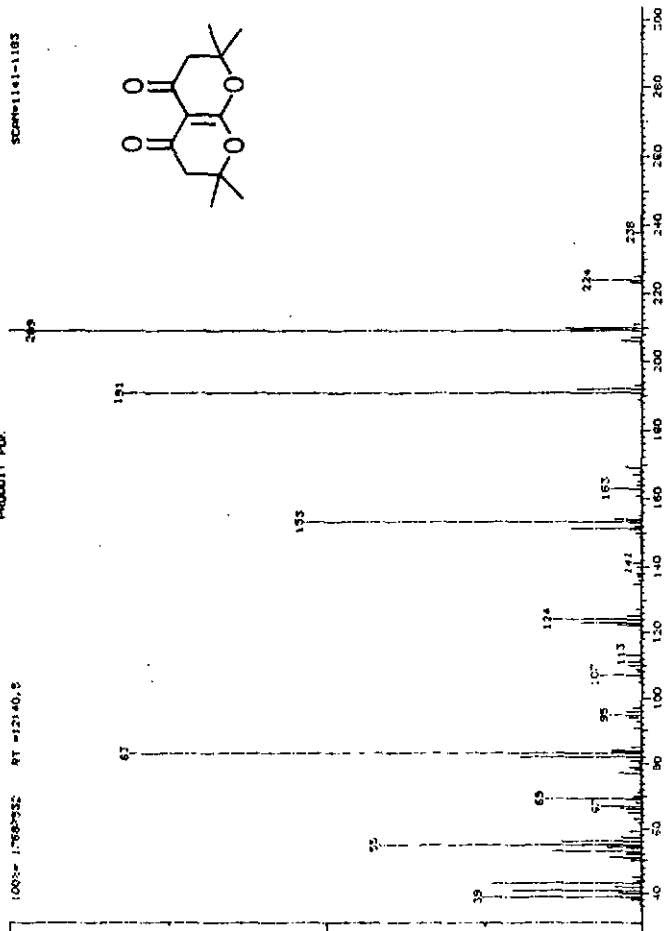
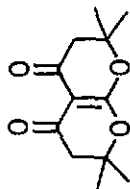
( 64, 83

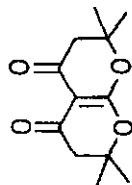
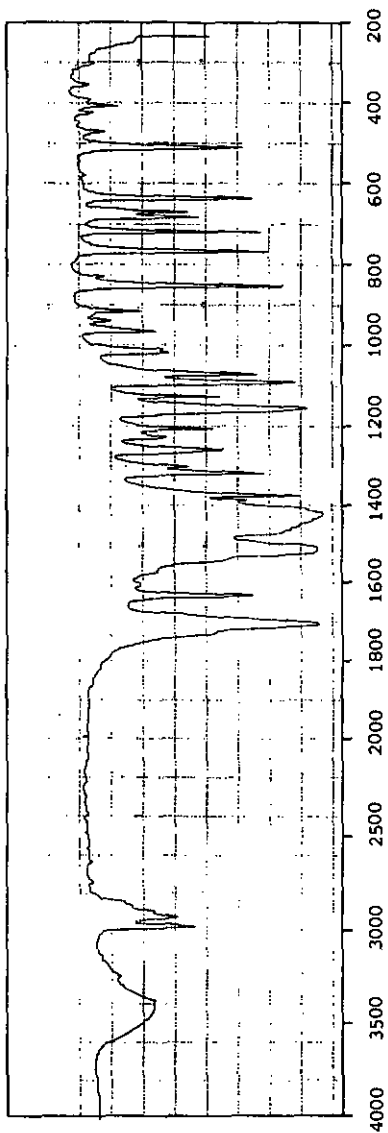
24-AUG-87 1515Z  
24-AUG-87 15141

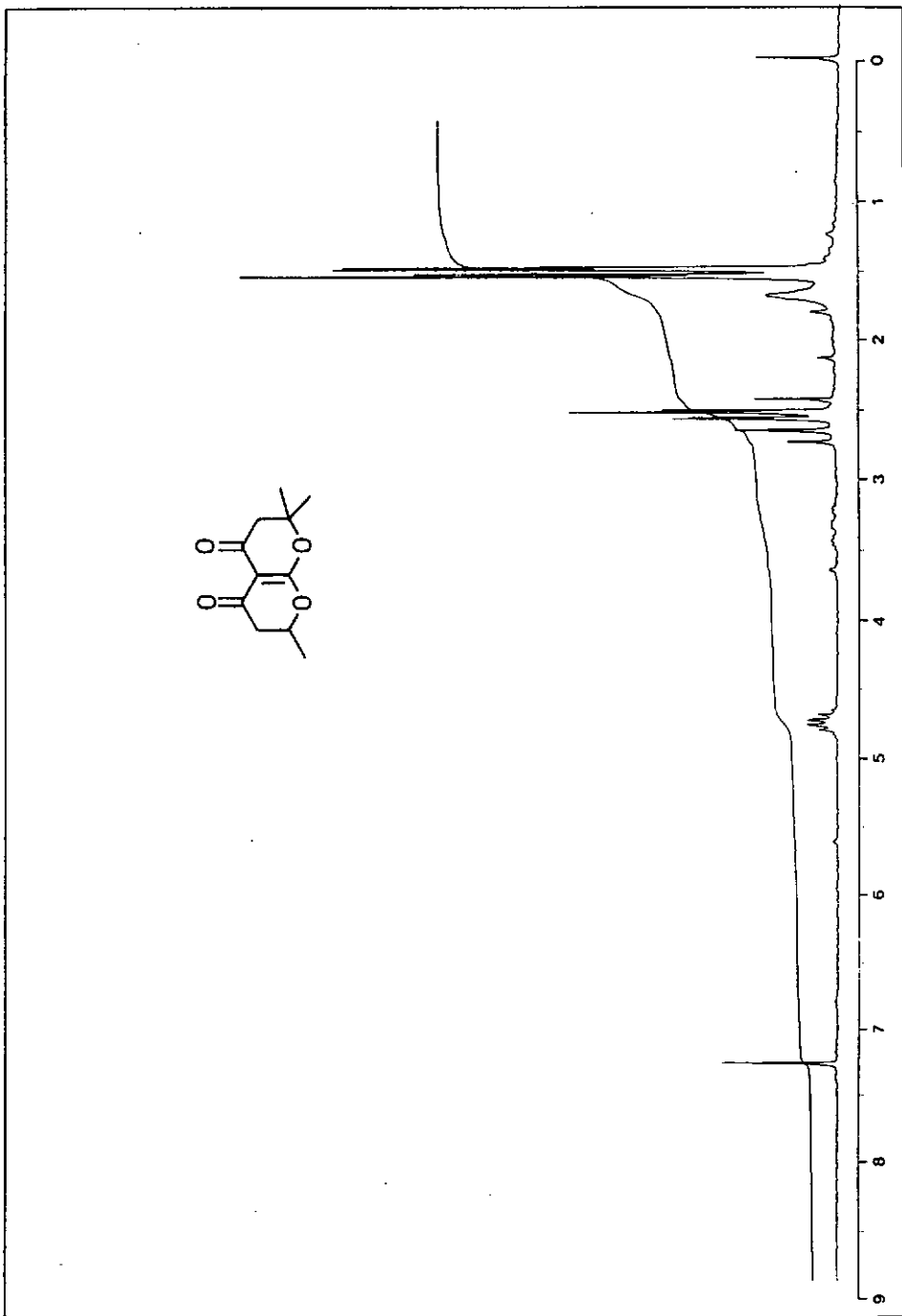
PRODUCT PUP

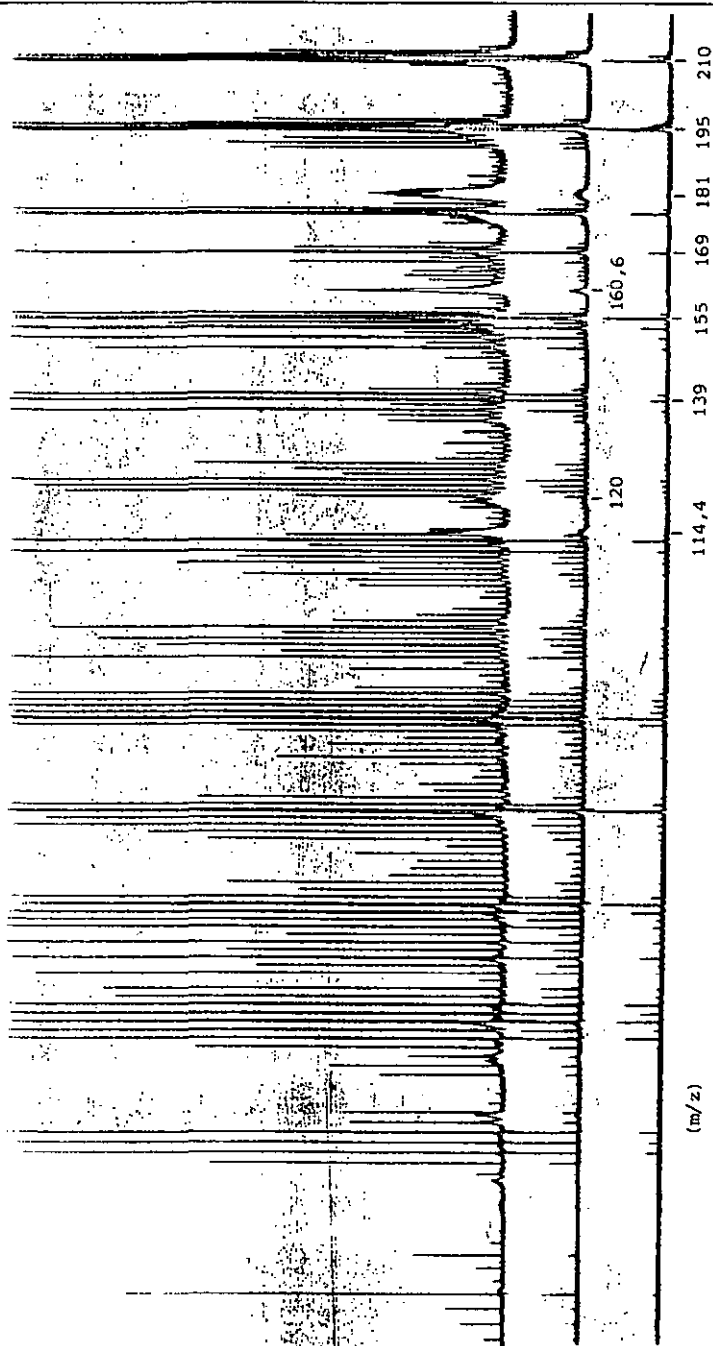
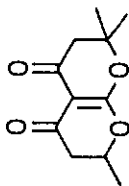
100% 1.768732 RT =121.40,8

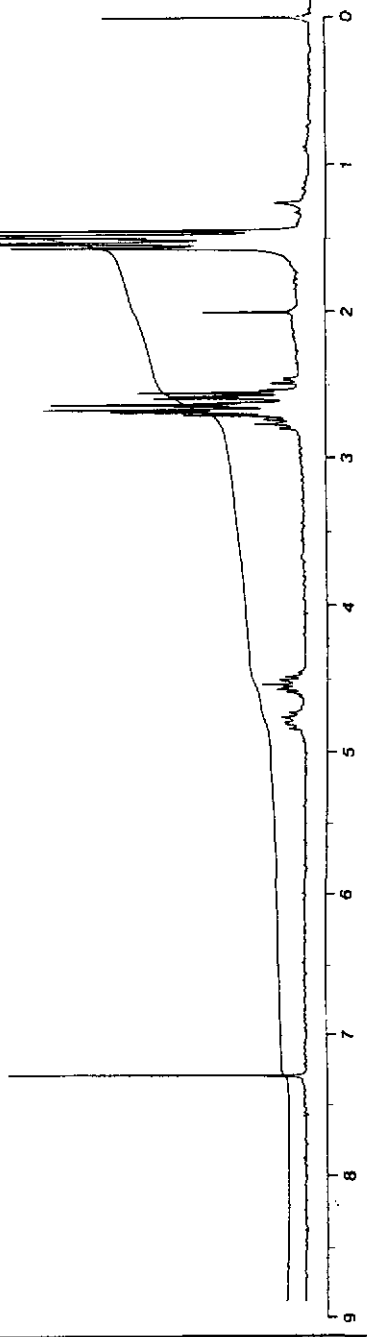
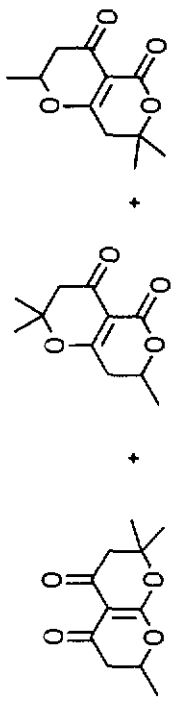
SCHEMATIC-1183

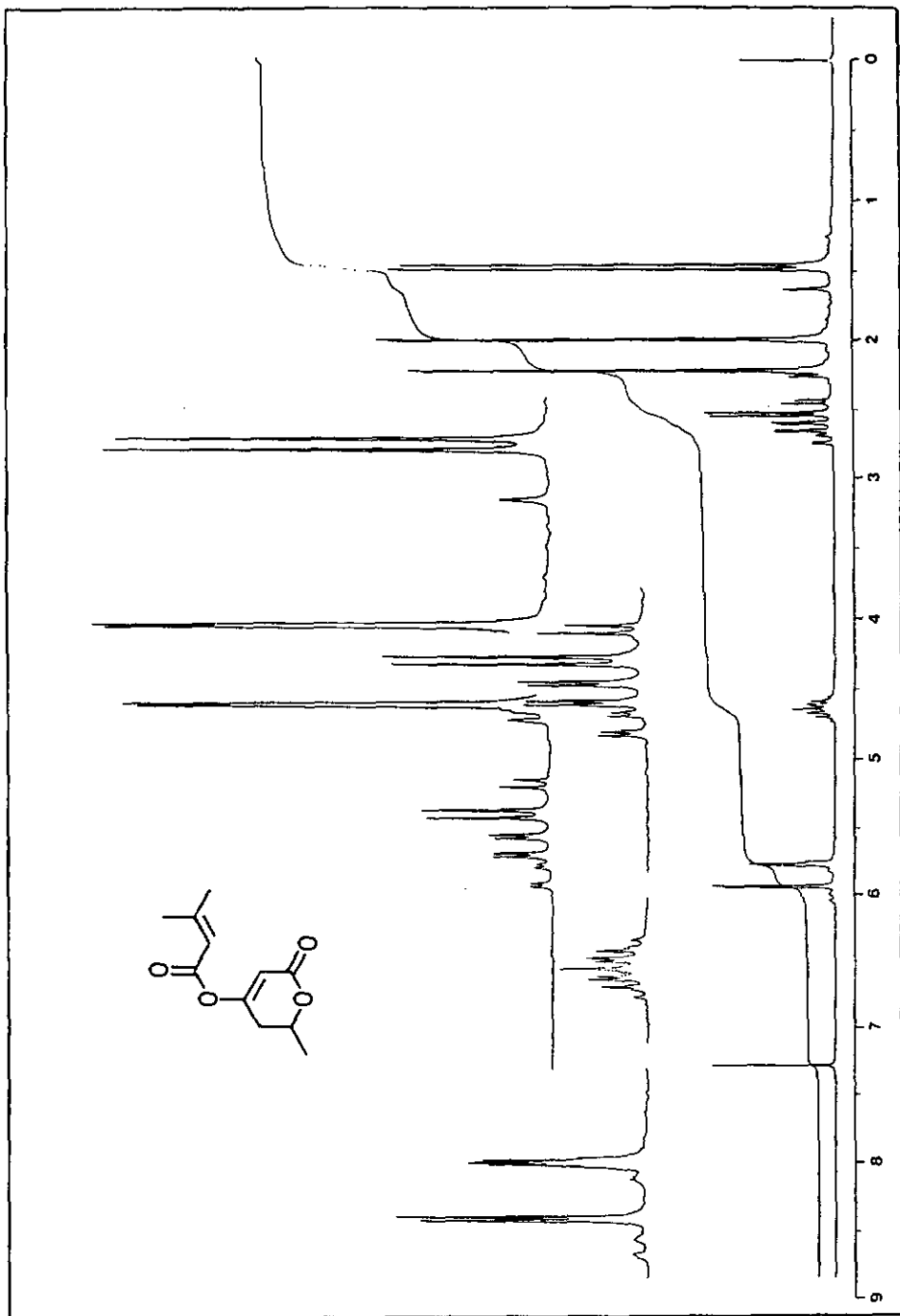


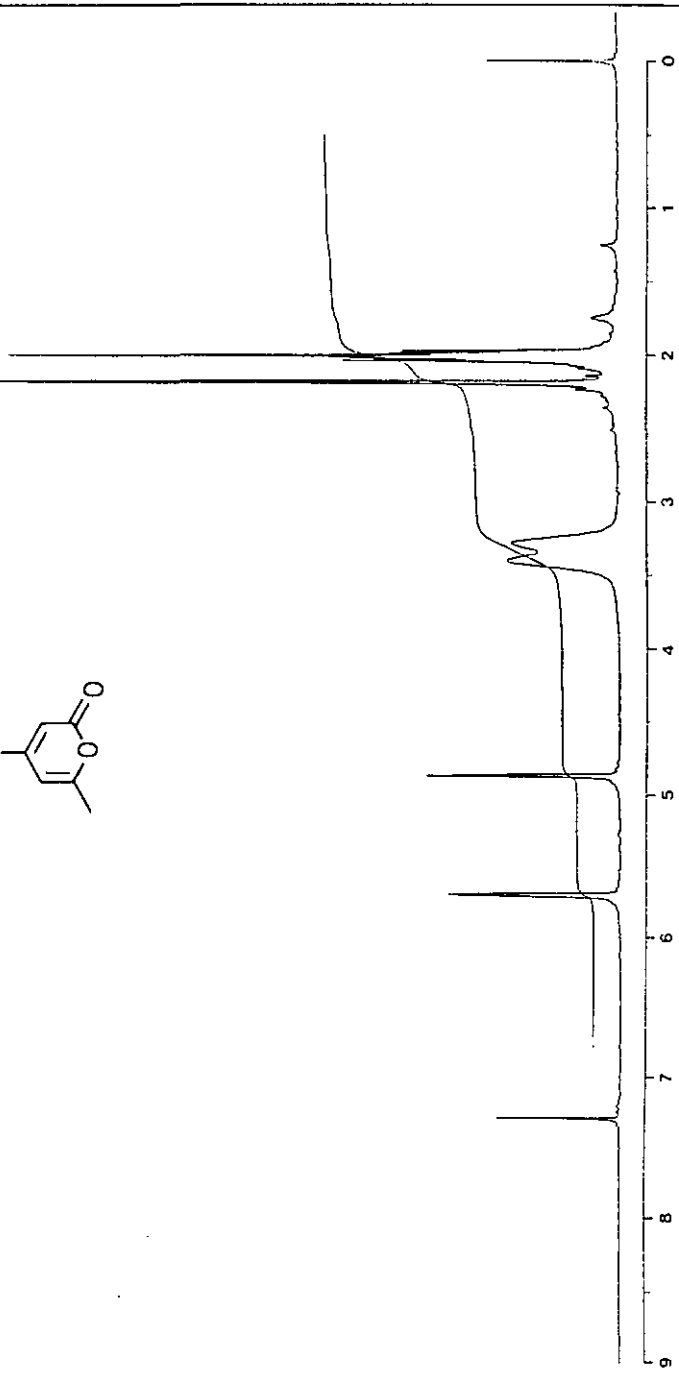
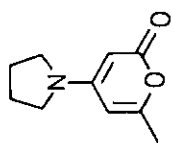












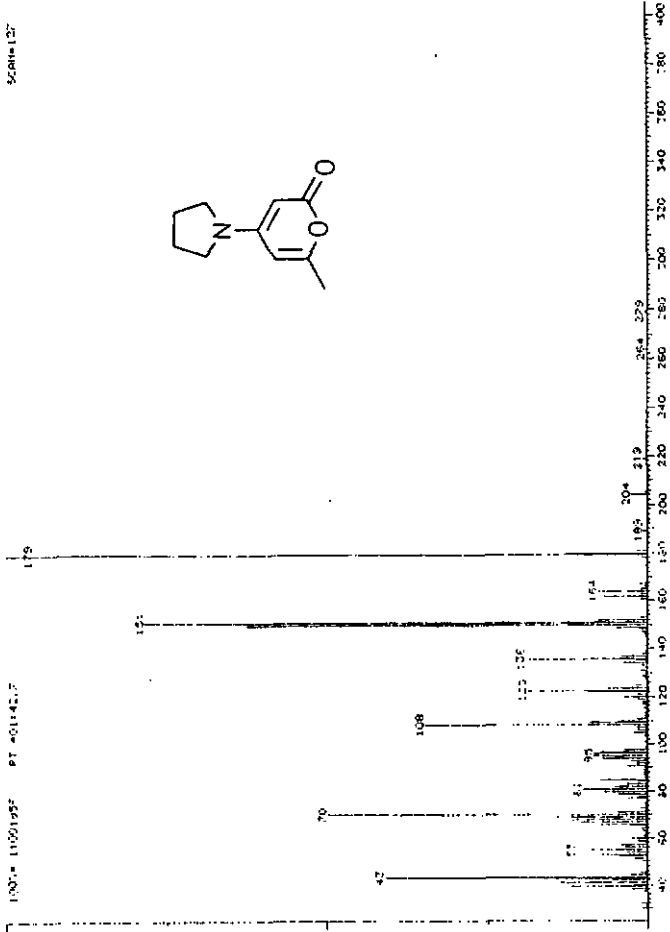
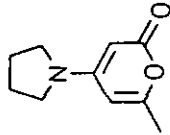
RESEARCH GROUP V D-2  
FILE # 174012

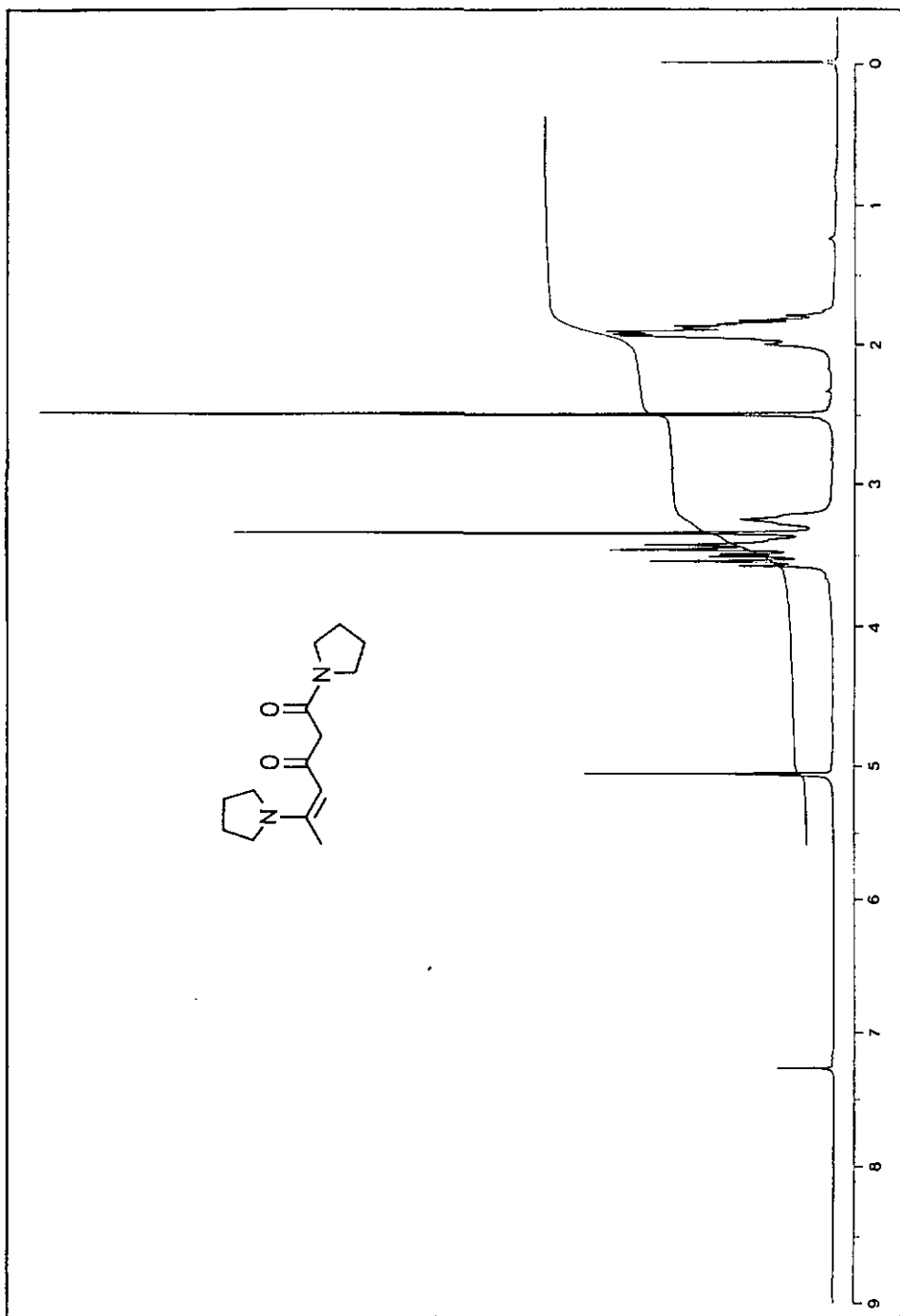
( 64, 81

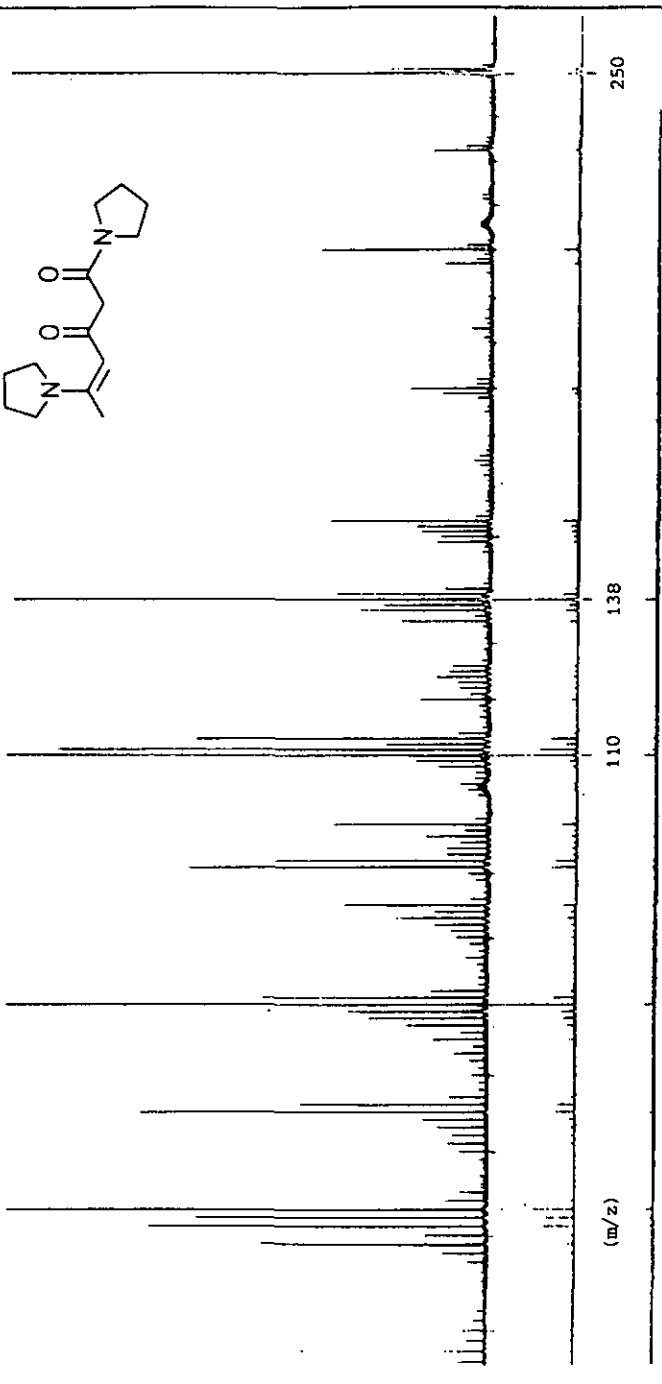
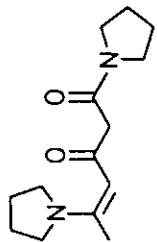
26-FEB-62  
25-FEB-62

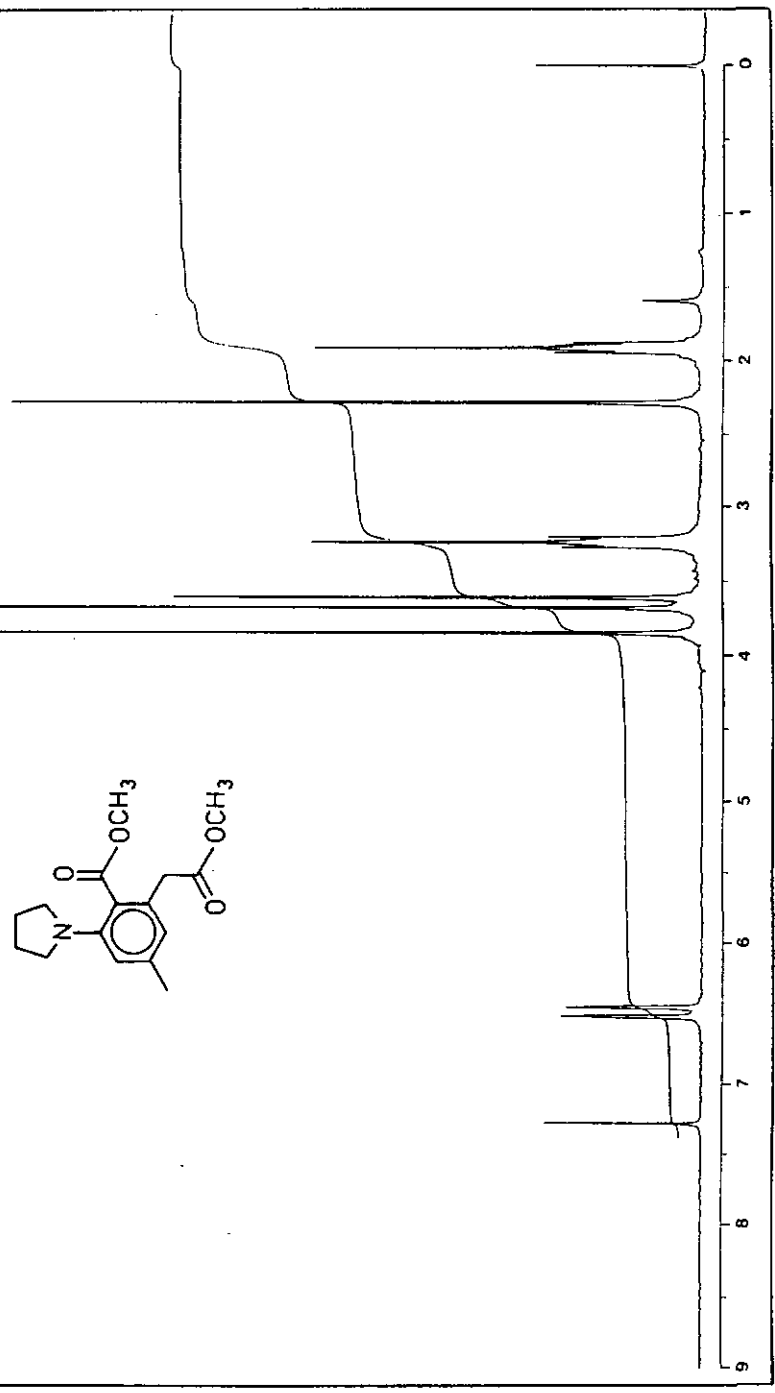
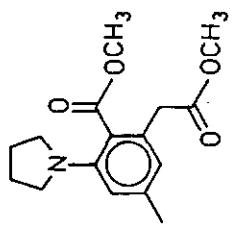
1307-11001957 81-01-42.7

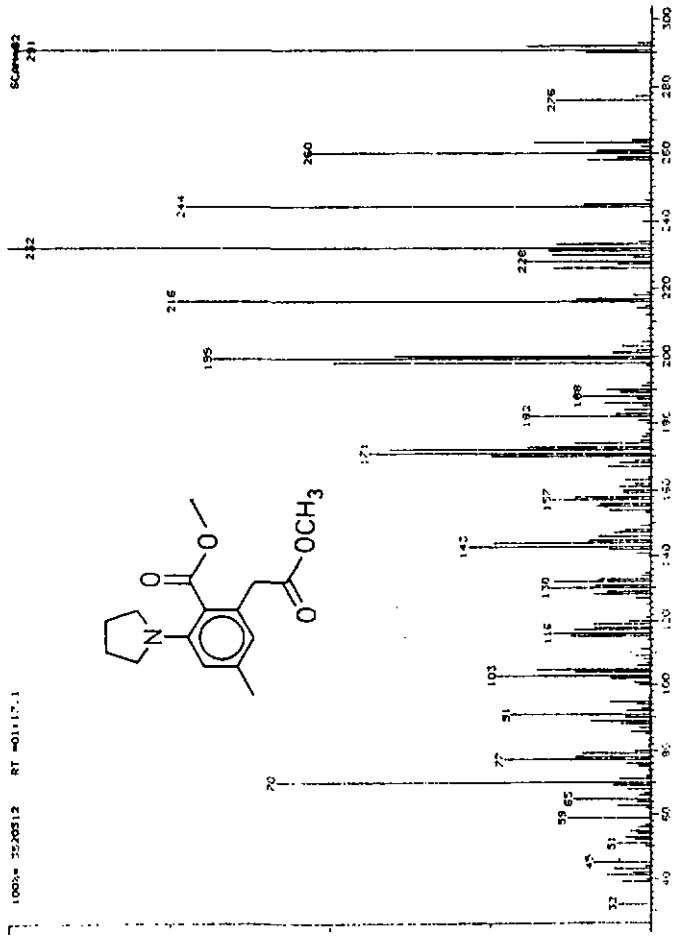
SCAN=127

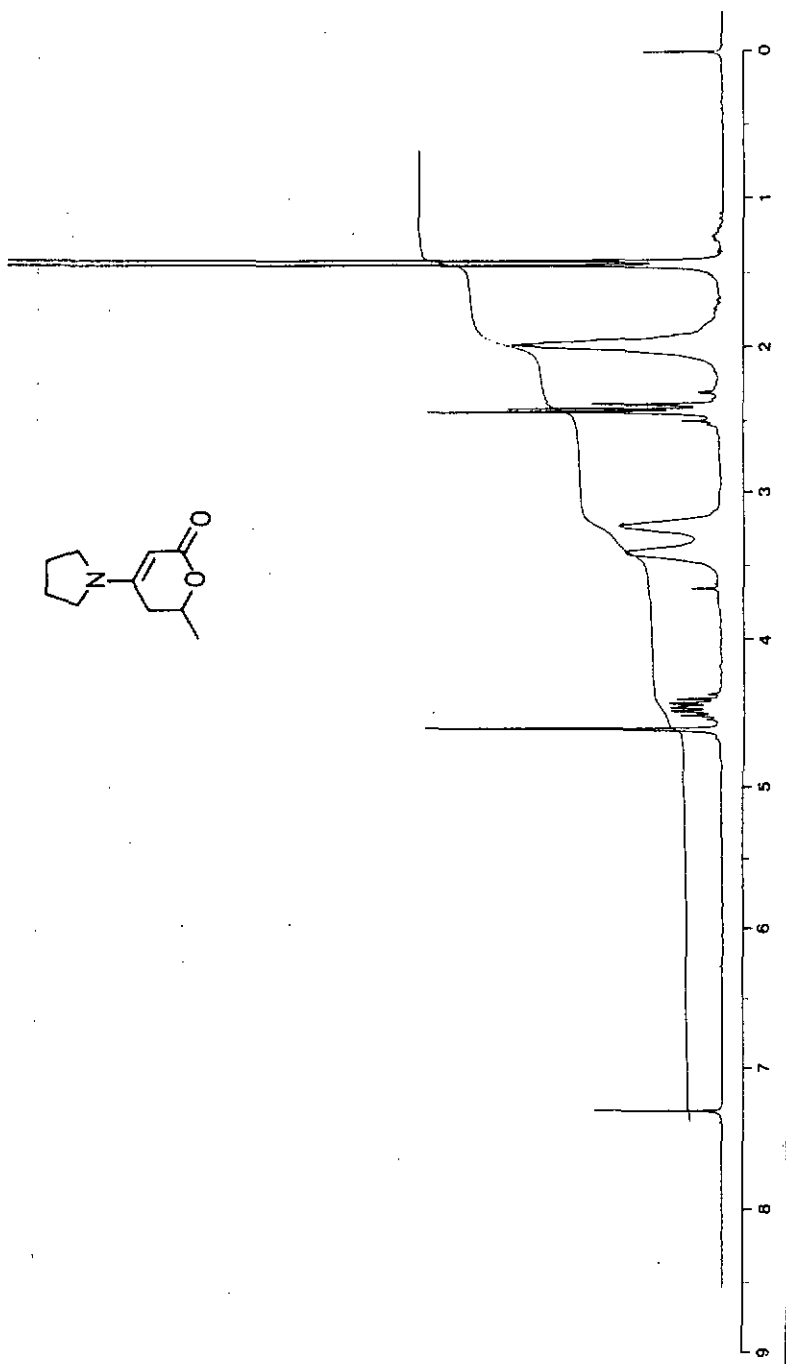
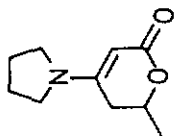




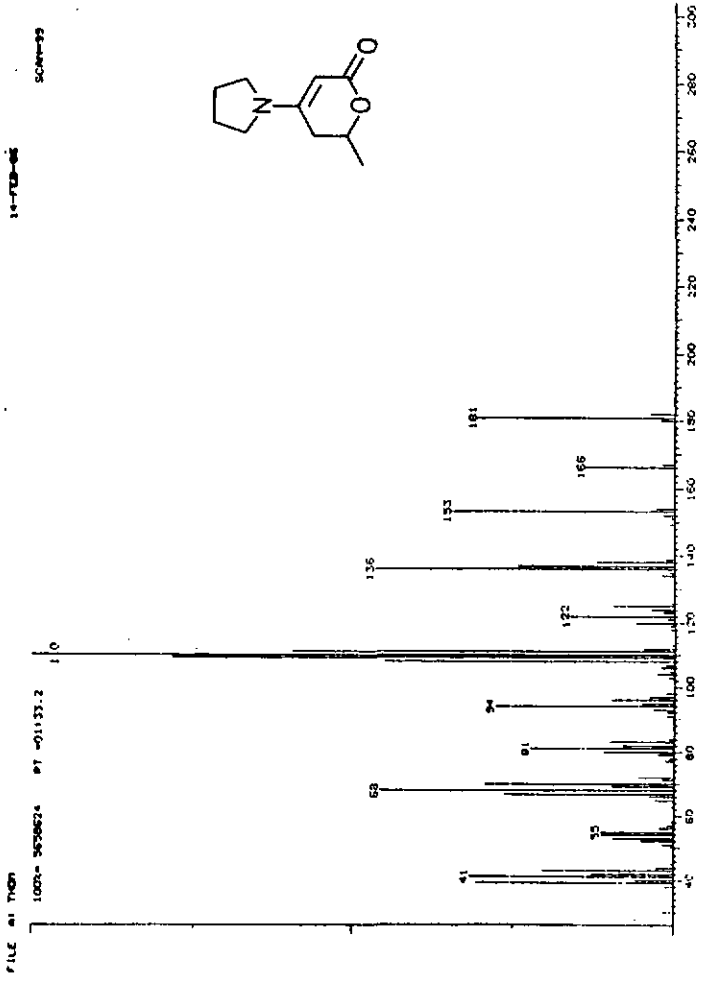
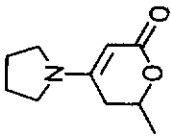


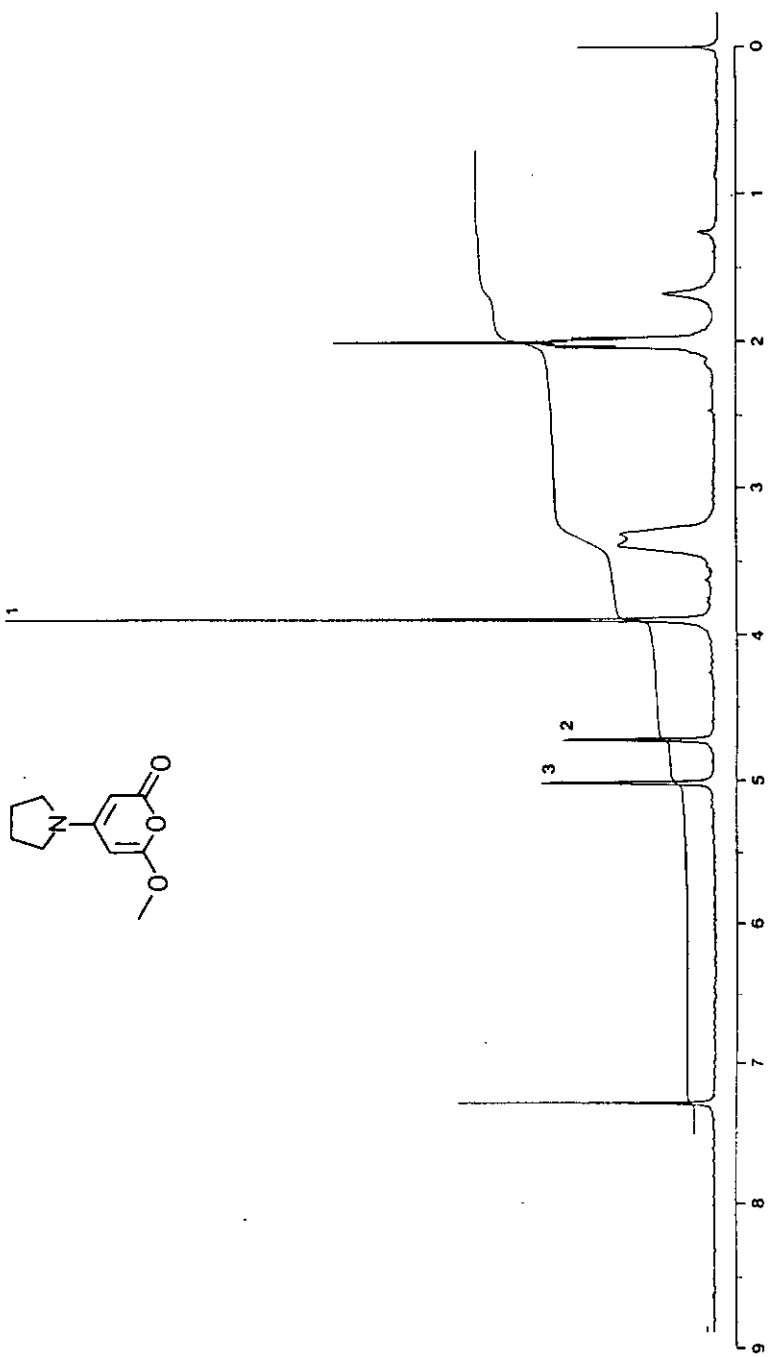


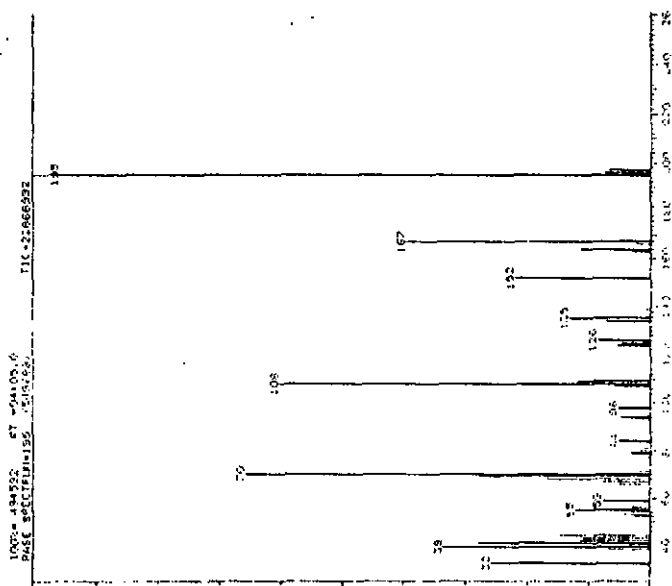
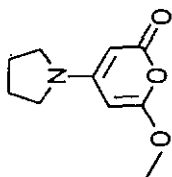


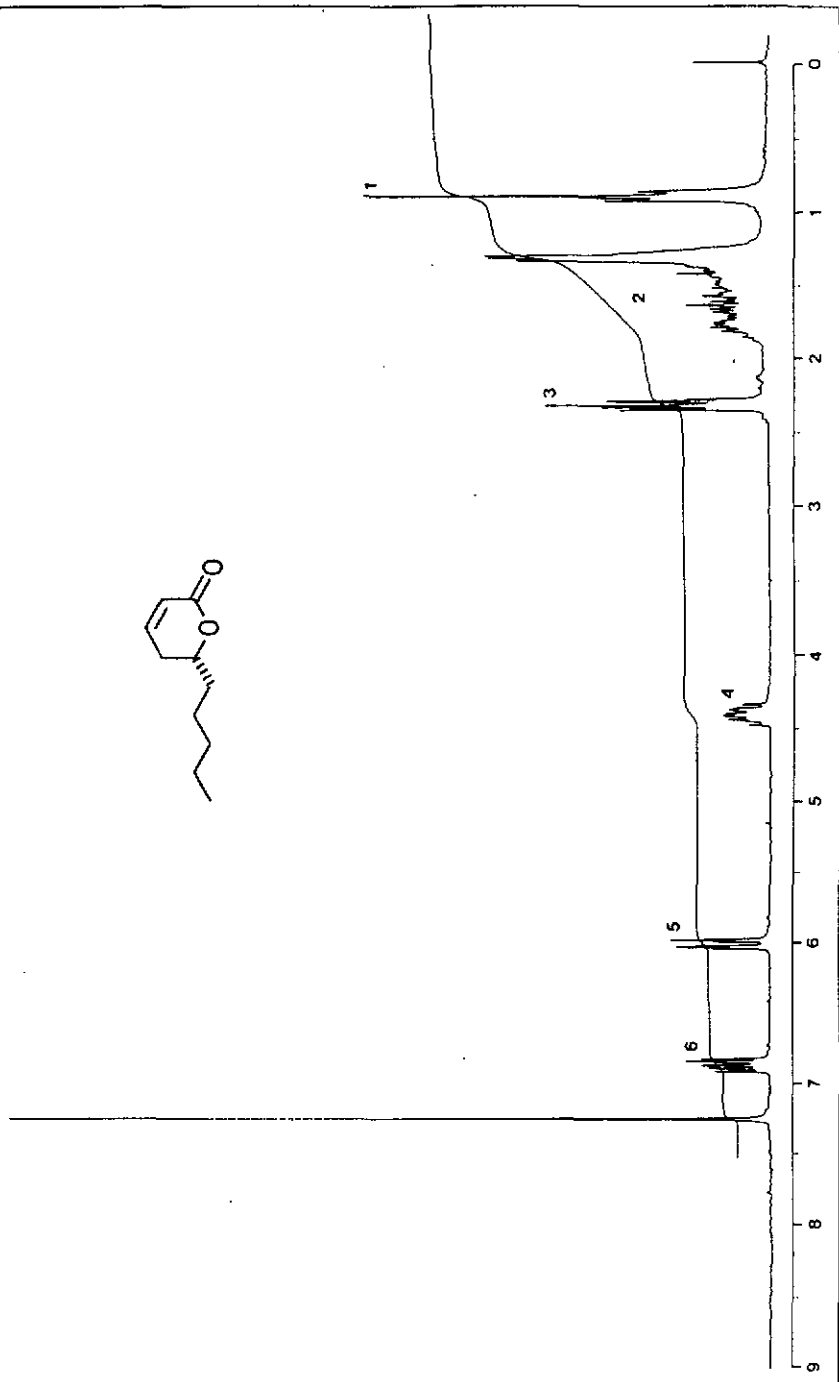
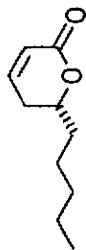


14-723-86  
SCHEM-99







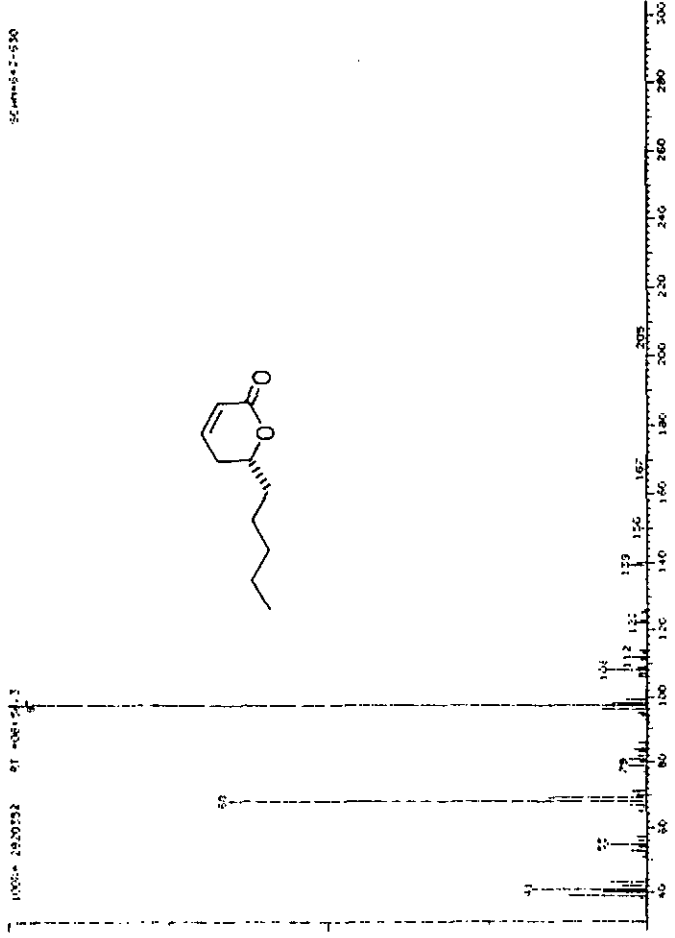


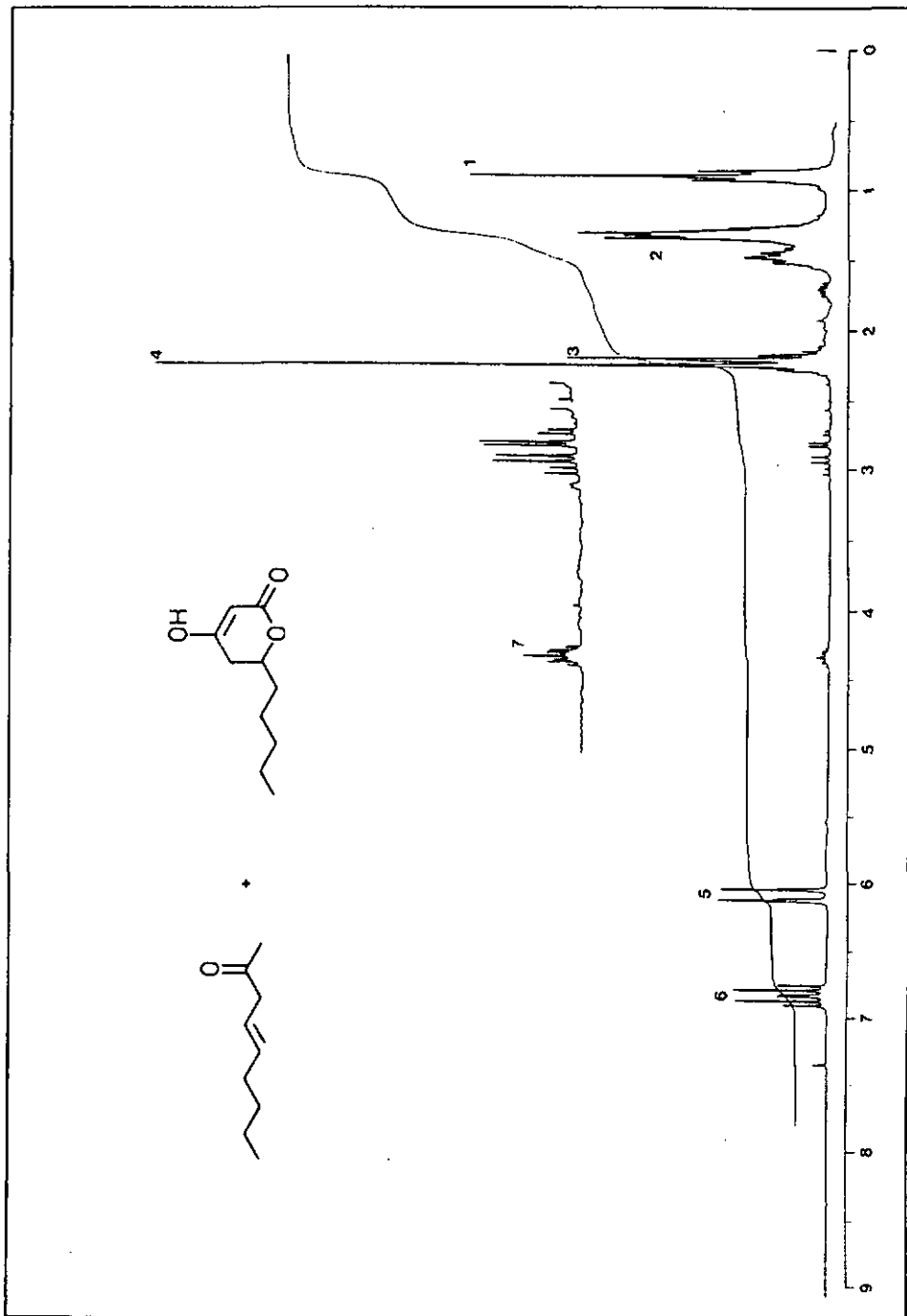
SEMPROSIDO V 3.1  
FILE 41 2700

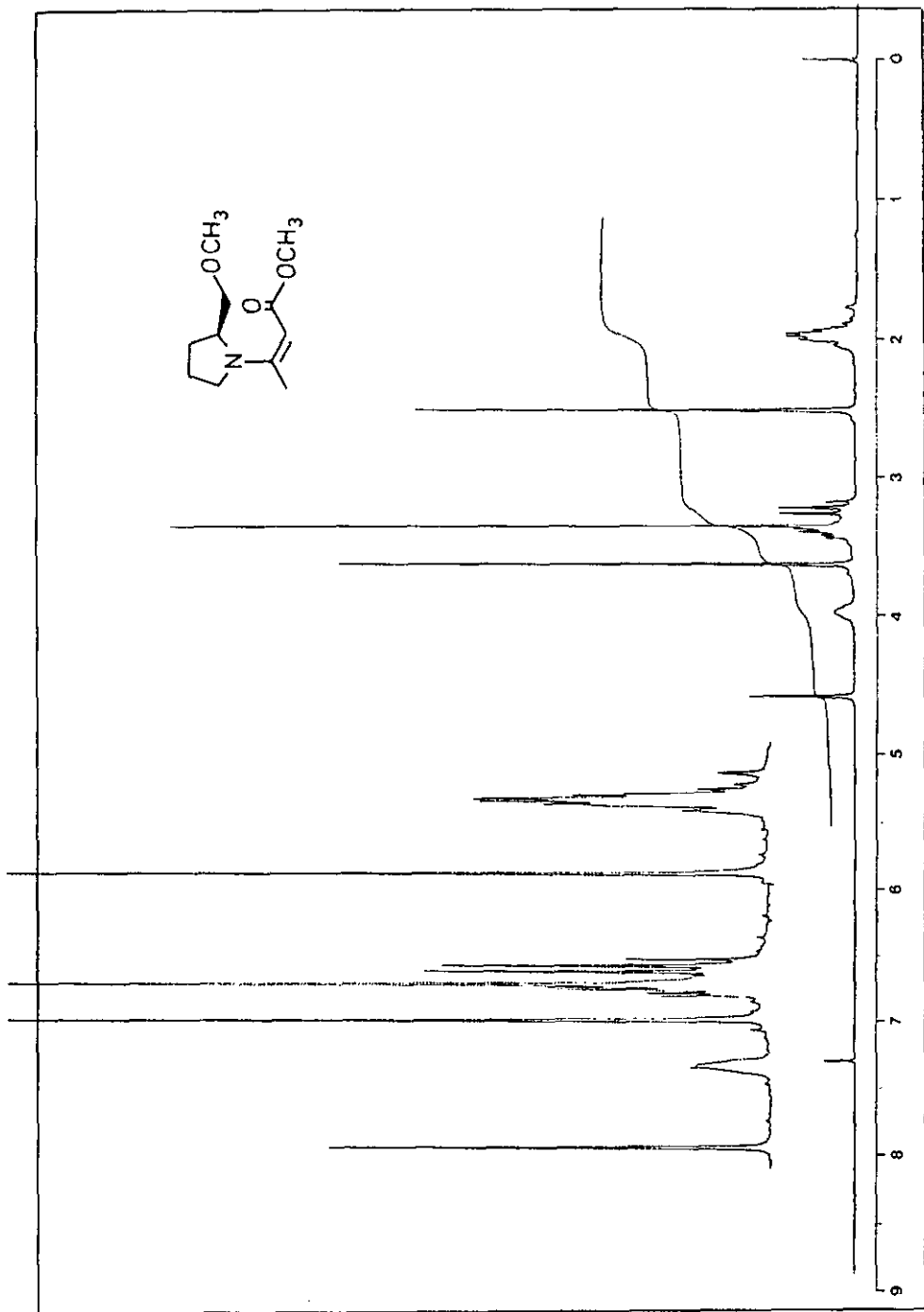
( 64, 8 )

04-000-07 10141  
04-000-07 10101

SCHEM 2-530

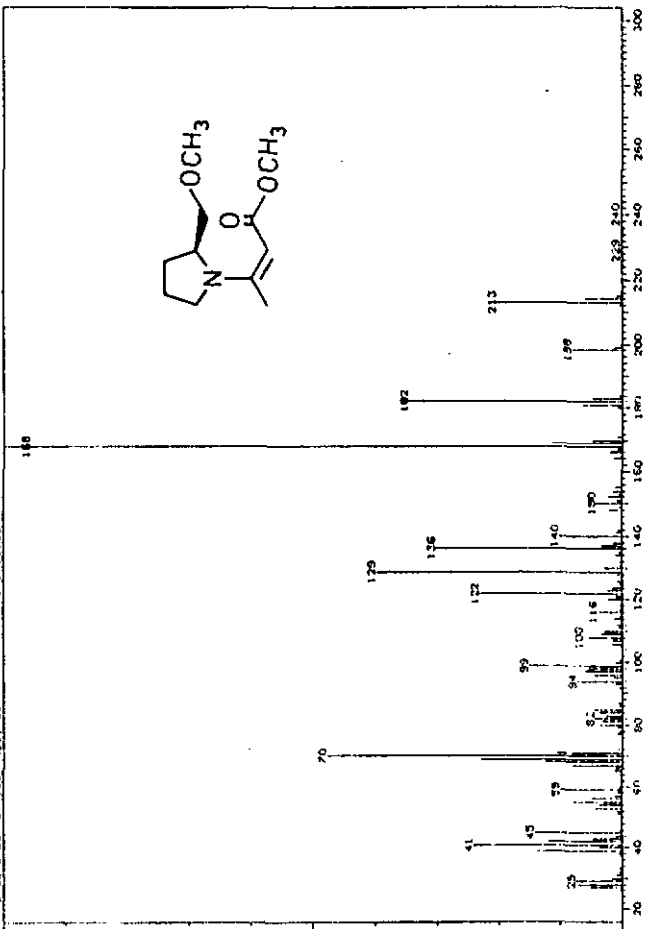
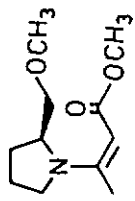


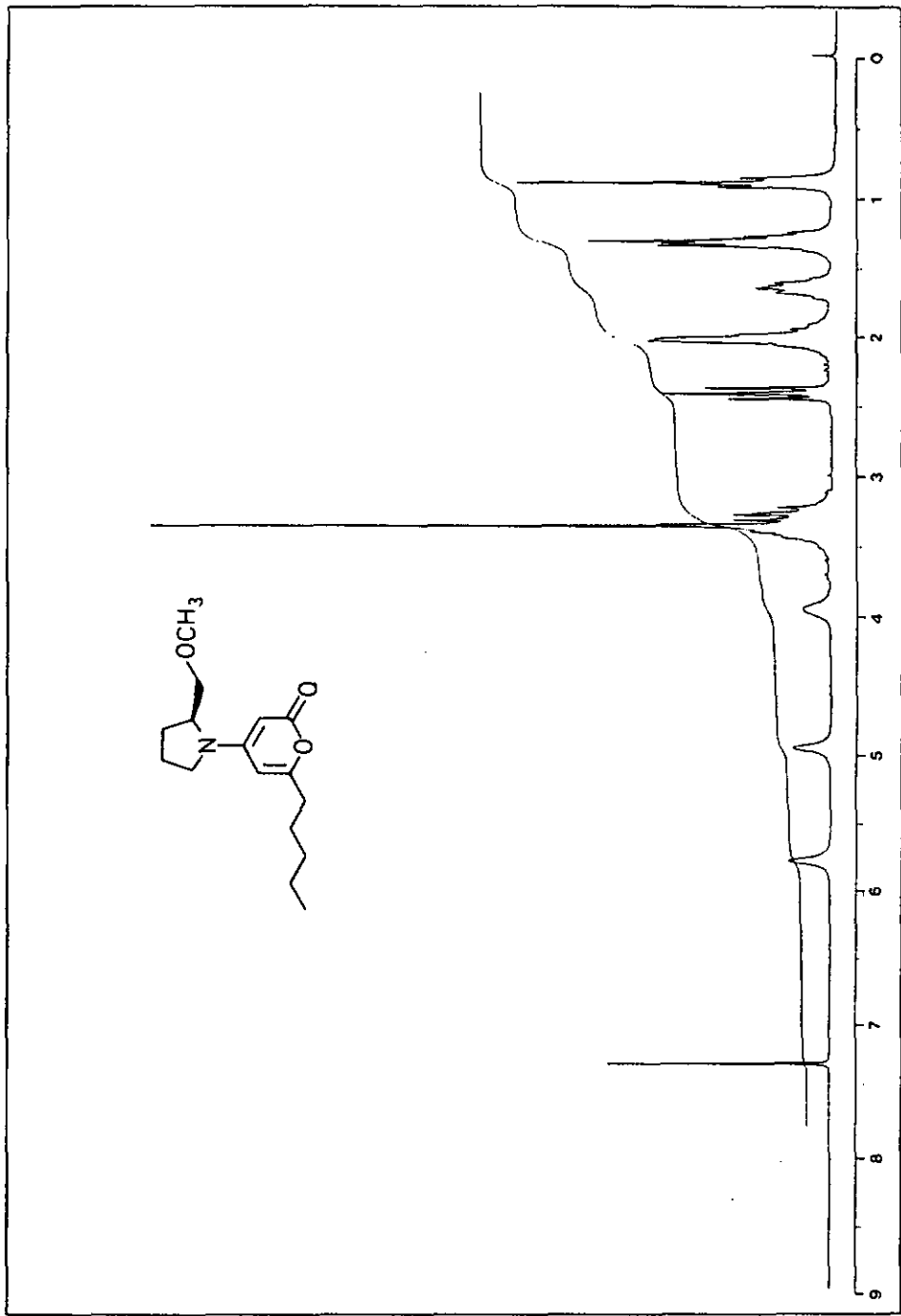




100% 8314304 RT 403154.0  
BASE SPECTRUM=155 (9314304)  
TIC: 67862064

SCHEM-221





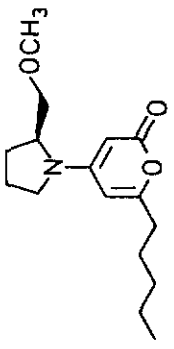
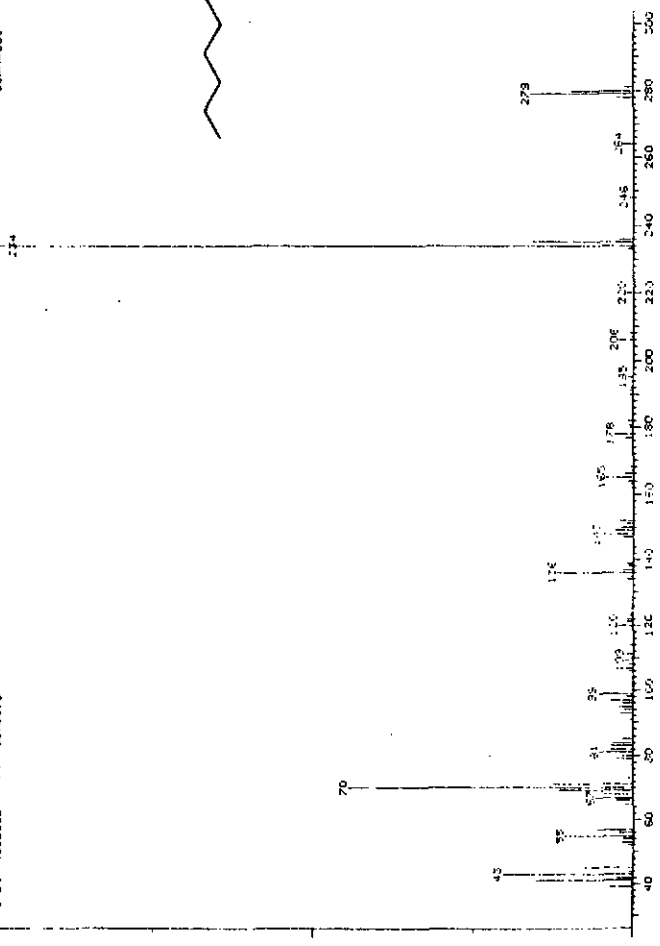
BERINGHAM U 3.0  
FILE 49 THREAS

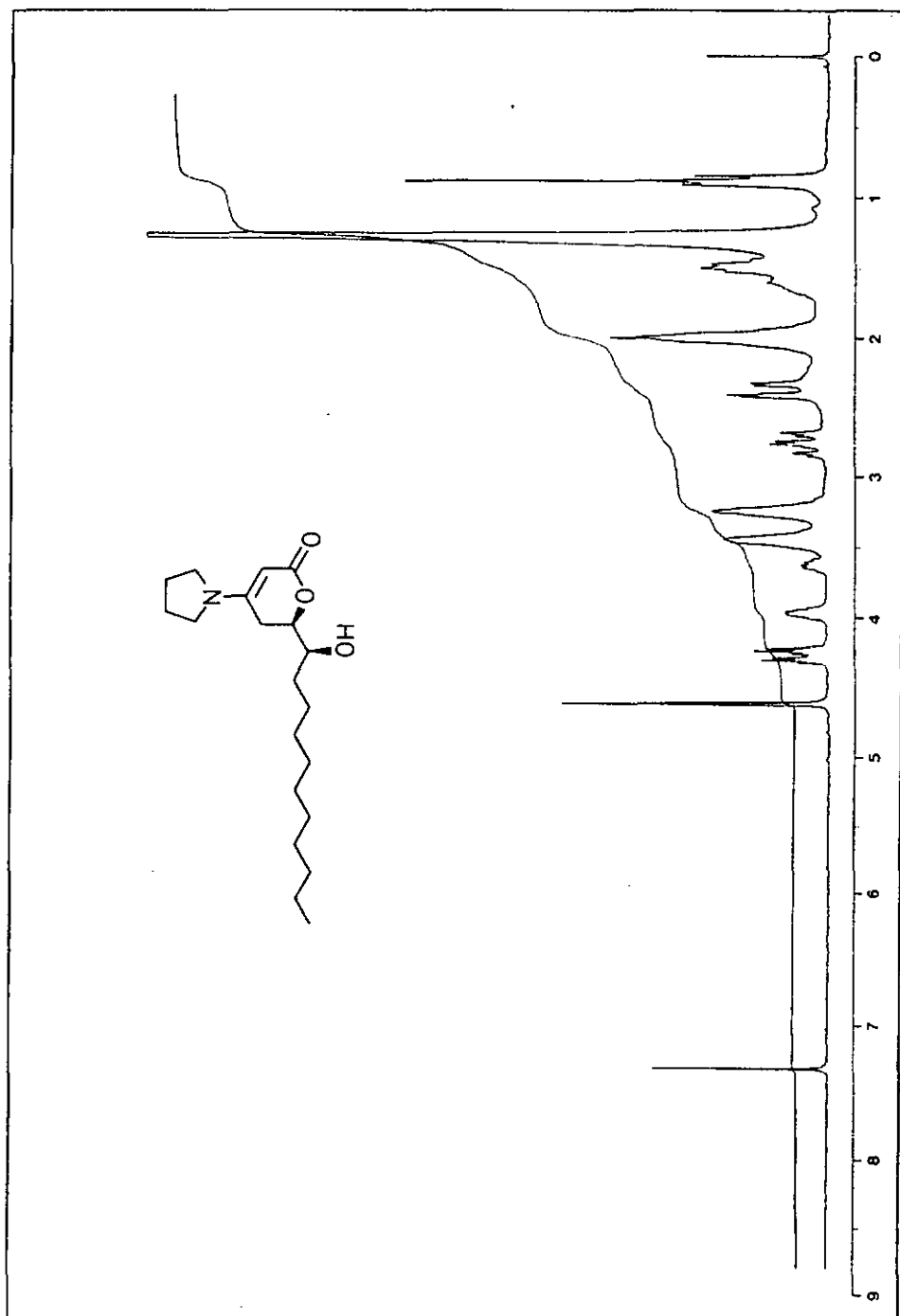
( 64. 8 )

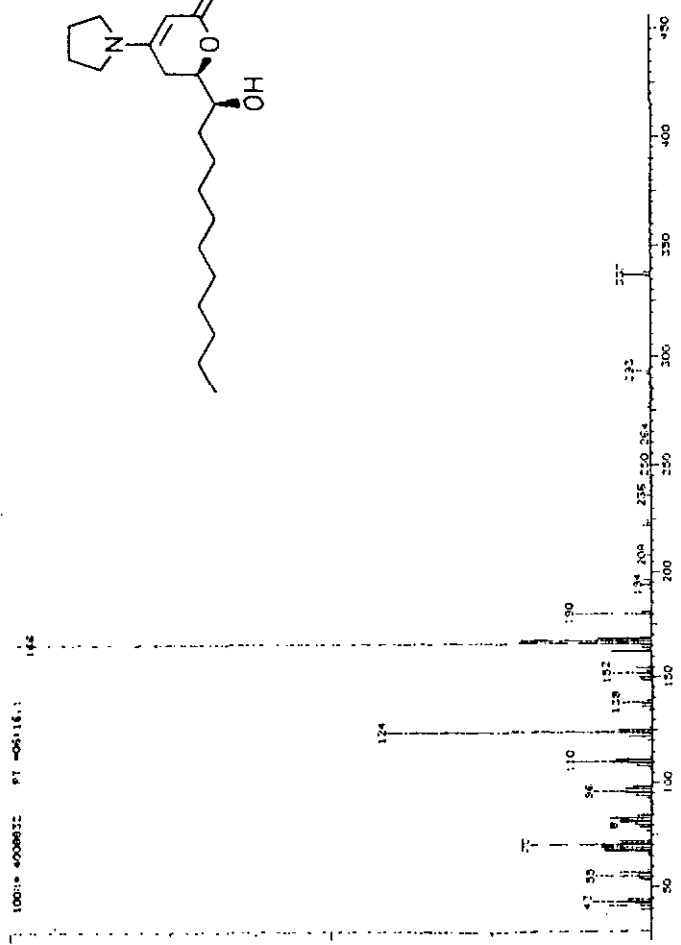
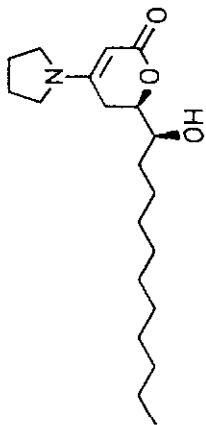
24-DEC-85 09:25  
23-DEC-85 11:59

1000= 4332032 PT 000100.0

SOLVENT=CC







## BIBLIOGRAPHIE

---

- [1] L. Weiler, J.Am.Chem.Soc. 92, 6702, (1970).
- [2] T.H. Chan, J.Chem.Soc.Chem.Comm. 578, (1979).
- [3] Hagiwara H. & coll., J.Chem.Soc.Chem.Comm. 860, (1986).
- [4] Mañas M., Bacardit R., Chem.Lett. 5, (1982).
- [5] Suga K., Watanabe S., J.Jap.Oil Chem.Soc. 32, 8, (1983).
- [6] Pirkle W.H., Adams P.E., J.Org.Chem. 45, 4117, (1980).
- [7] Anwander A., Thèse de doctorat, Université de Neuchâtel, (1984).
- [8] Praill P.F.G., Siddiq M., J.Chem.Soc.Pak. 4, 205, (1982).
- [9] Schweiger H-D., Pharm.Z. 120, 1253, (1975).
- [10] Tan S.F., Aust.J.Chem. 25, 1367, (1972).
- [11] Gelin S. & coll., J.Heterocycl.Chem. 21, 13, (1984).
- [12] Gelin S. & coll., Synthesis 1108, (1982).
- [13] Caputo O., Viola F., Biglino G., Cattel L., Gazz.Chim.Ital. 109, 339, (1979).
- [14] Caputo O., Viola F., Biglino G., Cattel L., Gazz.Chim.Ital. 107, 455, (1977).
- [15] Cattel L., Nobili G., Biglino G., Caputo O., Il Farmaco-Ed.Sc. 26, 247, (1971).
- [16] Cattel L., Caputo O., Biglino G., Nobili G., Ann.Chim. 62, 655, (1972).
- [17] Amistadi P., Ceruti O., Ann.Chim. 63, 291, (1973).
- [18] Robson J.H., Marcus E., Chem. and Ind. 1306, (1969).
- [19] Wiley R.W. & coll., J.Am.Chem.Soc. 77, 5102, (1955).
- [20] Tanabe Y. & coll., Chem.Lett. 1543, (1982).
- [21] Gelin S., Dolmazon R., J.Heterocycl.Chem. 22, 793, (1985).
- [22] F. Wessely & G.H. Moser, Monatsh. Chem. 56, 97, (1930).
- [23] P.F.G. Praill, A.L. Whitear, Proc. Chem. Soc. 112, (1961).
- [24] G.Cook, Enamines: Synthesis, Structure and Reactions, M.Dekker N.Y. (1969).
- [25] Marcus E., Stephen J.F., J.Org.Chem. 34, 2527, (1969).
- [26] Deschenaux F. Travail de diplôme., Neuchâtel (1988).
- [27] Briand et coll., Acta Crystallogr., Sect. C, 40, 1374, (1984)

- [28] H. Stoeckli-Evans, T. Kallimopoulos, P. de Angelis et A. Jacot-Guillarmod, *Acta Crystallogr., Sect. C*, 43, 2155, (1987).
- [29] Singh J., Dhar K.L., Atal C.K., *Tetrahedron Lett.* (1983), 4525.
- [30] Moriyama T. & coll., *J.Org.Chem.* 51, 3896, (1986).
- [31] M.J. Fray, E.J. Thomas, D.J. Williams, *J.Chem.Soc.Perkin I*, (1985), 2763.
- [32] Brevet Lonza, N°=2878/83
- [33] J. Garnero, D. Joulain, "Massoiae essential oil", XIIème Congrès International des Huiles Essentielles, Singapour 13-17 Mars 1983.
- [34] G.W.K. Cavill, D.V. Clark, F.B. Whitfield, *Austr.J.Chem.* 21, 2819, (1968).
- [35] M. Midland et coll., *Tetrahedron*, 40, 1371, (1984).
- [36] J.A. Pickett, B.R. Laurence, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, (1982), 59.
- [37] K. Mori, T. Otsuka, *Tetrahedron*, 39, 3267, (1983).
- [38] Lin Guo-qiáng et coll., *Tetrahedron Lett.* (1985), 1233.
- [39] Kozo Machiya et coll., *Agric.Biol.Chem.* 49(3), 643, (1985).
- [40] C.W. Jefford, J. Boukouvalas, *Tetrahedron Lett.*, (1986).
- [41] R.H. Schlessinger, M.A. Poss, *J.Am.Chem.Soc.*, 104, 357, (1982).
- [42] E.J. Thomas, et coll., *J.Chem.Soc.Perkin I*, 2763, (1985).
- [43] R.H. Schlessinger, J.R. Tata et coll., *J.Org.Chem.*, 51, 3070, (1986).
- [44] R.H. Schlessinger, J.R. Tata et coll., *ibid.*, 52, 710, (1987).
- [45] R.H. Schlessinger, J.R. Tata et coll., *Tetrahedron Lett.*, 5423, (1987).
- [46] K. Prasad, F.G. Kathawala et coll., *Helv.Chim.Acta*, 69, 803, (1986).
- [47] T. Sato, *Heterocycles*, 24, 2173, (1986).
- [48] K. Nakamura et coll., *Chem.Lett.*, 679, (1987).
- [49] M. Larchevêque, S. Henrot, *Tetrahedron Lett.*, 1781, (1987).
- [50] P. Veya, Travail de diplôme, Université de Neuchâtel, (1987)
- [51] P. de Angelis, Travail de diplôme, Université de Neuchâtel, (1986).
- [52] L. Ballerini, Travail de diplôme, Université de Neuchâtel, (1987).