

UNIVERSITE DE NEUCHÂTEL

FACULTE DES SCIENCES

Etude des réactions Diels-Alder de N-butadiényl-amides,
de N-butadiényl-imides et de leurs dérivés N,O-silyl
acétal en vue de leur utilisation dans des réactions
tandem.

et

Synthèse d'analogues simples de l'acide nonactique

Thèse

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Neuchâtel

pour l'obtention du grade de docteur ès Sciences

par

Jean-Mary Simone

de Röthenbach (BE)

Chimiste diplômé de l'Université de Neuchâtel

Août 2001

Th. 1579

IMPRIMATUR POUR LA THESE

**Etude des réactions Diels-Alder de N-butadienyl-
imides et de leurs dérivés N,O-silyl acétal en vue de
leur utilisation dans des réactions tandem et
synthèse d'analogues simples de l'acide nonactique**

de M. Jean-Mary Simone

UNIVERSITE DE NEUCHÂTEL

FACULTE DES SCIENCES

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

MM. R. Neier (directeur de thèse),
R. Deschenaux et P. Renaud (Berne)

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 18 octobre 2001

Le doyen:



F. Zwahlen

Université de Neuchâtel



1041155672



Ce travail de recherche a été effectué de janvier 1998 à août 2001 dans les laboratoires de de l'Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel, sous la direction du Professeur Reinhard Neier.

Je le remercie très sincèrement de m'avoir accueilli au sein de son groupe de recherche. Je suis reconnaissant de la confiance qu'il m'a accordé pour les sujets de recherche qu'il m'a permis d'explorer ainsi que pour les diverses tâches qu'il m'a confié. Merci aussi pour la liberté laissée, non seulement pour mes travaux, mais aussi pour m'avoir permis d'enseigner de manière régulière tout au long de ces années.

Mes remerciements vont aussi au Professeur Philippe Renaud de l'Université de Berne et au directeur de notre Institut, le Professeur Robert Deschenaux, pour avoir accepté de prendre part à mon jury de thèse.

Je tiens à remercier bien évidemment les membres du groupe, anciens et actuels, que j'ai eu le plaisir de fréquenter: Yann Berger, Christiane Bobillier, Valeria Botomei, David Carcache, Lenuta Cires, Thomas Engeloeh, Jean-Philippe Faurite, Alain Greppi, Christophe Heiss, Laurent Ingrassia, Caroline Jarret, Sebastien Lanaspèze, Luc-Alexis Leuthold, Klaus Neuschütz, Jean-Philippe Roblin, Michael Schmid, Olivier Siri, Carole Soldermann, Nicolas Soldermann, Frédéric Stauffer, Manuel Tzouros, Olivier Vallat, Jörg Velker et Eleonora Zizzari. Un merci particulier à mes collègues du labo E28.

Merci à David Schwab, que j'ai eu plaisir à encadrer pendant sa première année d'apprentissage de laborant. Merci à David Carcache pour ses travaux qui ont lancé le sujet de *la nonactine*. Merci à Carine Eng pour son aide précieuse pour l'obtention de macrocycles. Enfin et non des moindres, merci à Michael Schmid pour son travail sur le sujet *Diels-Alder* lors de ses travaux avancés, ainsi que pour son travail de diplôme sur le sujet de *la nonactine*. Merci à eux pour le travail accompli, pour leur motivation ainsi que leur bonne humeur.

Je tiens également à remercier toutes celles et ceux sans qui l'identification des composés obtenus ne serait pas possible: Guy-Marie Dubin, Armelle Michel, Nicolas Mottier, Camille Perret, Christine Poliart pour le service de spectrométrie de masse, Heinz Bursian et Claude Saturnin pour le service de spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.

Merci aussi à l'ensemble du staff permettant une vie agréable dans cet Institut, pour leur disponibilité et leurs sourires, concierges, magasiniers, secrétaires et les dames de la cafétéria.

Merci à mes collègues "de bout de couloir" qui ont agrémenté de discussions, conseils et plaisanteries les mois pendant lesquels je me suis acharné sur le clavier.

Merci à l'Etat de Neuchâtel pour m'avoir accordé un poste d'assistant pendant presque quatre ans.

Enfin merci à mes parents et à Janick pour l'amour et la confiance qu'ils ont mis en moi ainsi que les sacrifices qu'ils ont consentis pour me permettre de mener à terme mes études.

Abréviations

AcOH, acide acétique; **ADP**, adénosine diphosphate; **ATP**, adénosine triphosphate; **BHT**, 2,6-di-*tert*-butyl-*p*-crésol; **Bt**, benzotriazole; **BuLi**, butyllithium; **CAN**, nitrate de cérium et d'ammonium; **CCM**, chromatographie sur couche mince; **DBU**, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène; **DCC**, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide; $\Delta\delta$, différence de déplacement chimique; δ , déplacement chimique; **DMAP**, 4-diméthylaminopyridine; **DMF**, diméthylformamide; **DMPU**, 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2-(1H)-pyrimidinone; **EDCI**, hydrochlorure de N-diméthylaminopropyle-N'-éthyle carbodiimide; **EtOAc**, acétate d'éthyle; **EtOH**, éthanol; **GC**, chromatographie en phase gazeuse; **HMPA**, hexaméthylphosphoramide; **IR**, spectroscopie infra-rouge; **LDA**, lithium diisopropylamine; **LHMDS**, lithium hexaméthylidisylasane; **MeOH**, méthanol; **MHz**, mega hertz; **MS**, spectroscopie de masse; **PCC**, chlorure de chromate de pyridine; **PLAP**, estérase de foie de porc en poudre; **PLE**, estérase de foie de porc; ppm, partie par million; **PPTS**, para-Toluène sulfonate de pyridine; **RMN**, résonance magnétique nucléaire; **TBAF**, fluorure de tetrabutylamonuim; **TBDMSCl**, chlorure de *tert*-butyl-diméthyl-silane; **THF**, tétrahydrofurane; **TMS**, tetraméthylsilane; **TMSCl**, chlorure de triméthylsilane

Remarque:

Dans le cadre de ces travaux, aucune synthèse asymétrique n'a été faite. Pour les substances sous la forme de mélanges racémiques, un seul énantiomère est représenté.

UNIVERSITE DE NEUCHÂTEL

FACULTE DES SCIENCES

Août 2001

Etude des réactions Diels-Alder de N-butadiényl-amides,
de N-butadiényl-imides et de leurs dérivés N,O-silyl
acétal en vue de leur utilisation dans des réactions
tandem.

Jean-Mary Simone

Index

1. Introduction.....	6
1.1. La nature, un modèle.....	6
1.2. La synthèse idéale.....	7
1.3. La cycloaddition de Diels-Alder.....	7
1.4. Les réactions tandem dans la littérature.....	11
1.5. Les réactions tandem dans le groupe.....	12
1.6. Problème.....	15
1.7. But du travail.....	15
2. Résultats et discussion.....	17
2.1. Obtention des butadiényles.....	17
2.1.1. Obtention de la N-butadiényl-amide.....	17
2.1.2. Obtention de la N-butadiényl-amide.....	20
2.1.3. Synthèse des dérivés N,O-silyl acétal.....	25
2.2. Cycloadditions de Diels-Alder.....	26
2.2.1. Cycloadditions de Diels-Alder des butadiényles non dérivés.....	27
2.2.2. Cycloadditions de Diels-Alder avec les dérivés N,O-silyl acétal.....	28
3. Conclusions.....	31

A. Diels-Alder	5
4. Partie expérimentale.....	34
4.1. Méthodes analytiques et appareils.....	34
4.1.1. Indice de réfraction.....	34
4.1.2. Point de fusion (PF).....	34
4.1.3. Chromatographie.....	34
4.1.4. Spectroscopie infrarouge (IR).....	34
4.1.5. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN).....	34
4.1.6. Spectroscopie de masse (MS).....	35
4.1.7. Analyse élémentaire (AE).....	35
4.1.8. Verreries, systèmes de chauffage et de refroidissement.....	35
4.1.9. Solvants.....	35
4.1.10. Produits chimiques et gaz.....	36
4.2. Synthèses.....	37
4.2.1. Obtention de la N-butadiényl-amide.....	37
4.2.2. Obtention de la N-butadiényl-imide.....	39
4.2.3. Synthèse des dérivés N,O-silyl acétal.....	44
4.2.4. Cycloadditions de Diels-Alder.....	47
4.2.5. Cycloadditions de Diels-Alder avec les dérivés N,O-silyl acétal.....	53
4.3. Annexes.....	55
5. Littérature.....	56

1. Introduction

1.1. La nature, un modèle

Malgré les connaissances acquises par les alchimistes depuis des siècles et les progrès faits ces dernières décades par les chimistes, nous avons beaucoup à apprendre de la nature qui n'a pas dévoilé tous ses secrets. En effet, bien que la structure de nombreux composés naturels autour de nous soit connue, comme c'est le cas par exemple pour les vitamines A, C et B₁₂ (Figure 1), il reste beaucoup de composés naturels à découvrir. Mais le travail du chimiste ne s'arrête pas lorsque la structure est élucidée. En effet, il s'agit aussi de pouvoir synthétiser tous ces composés pour subvenir à nos besoins et nos exigences toujours plus grandes tout en préservant les ressources naturelles.

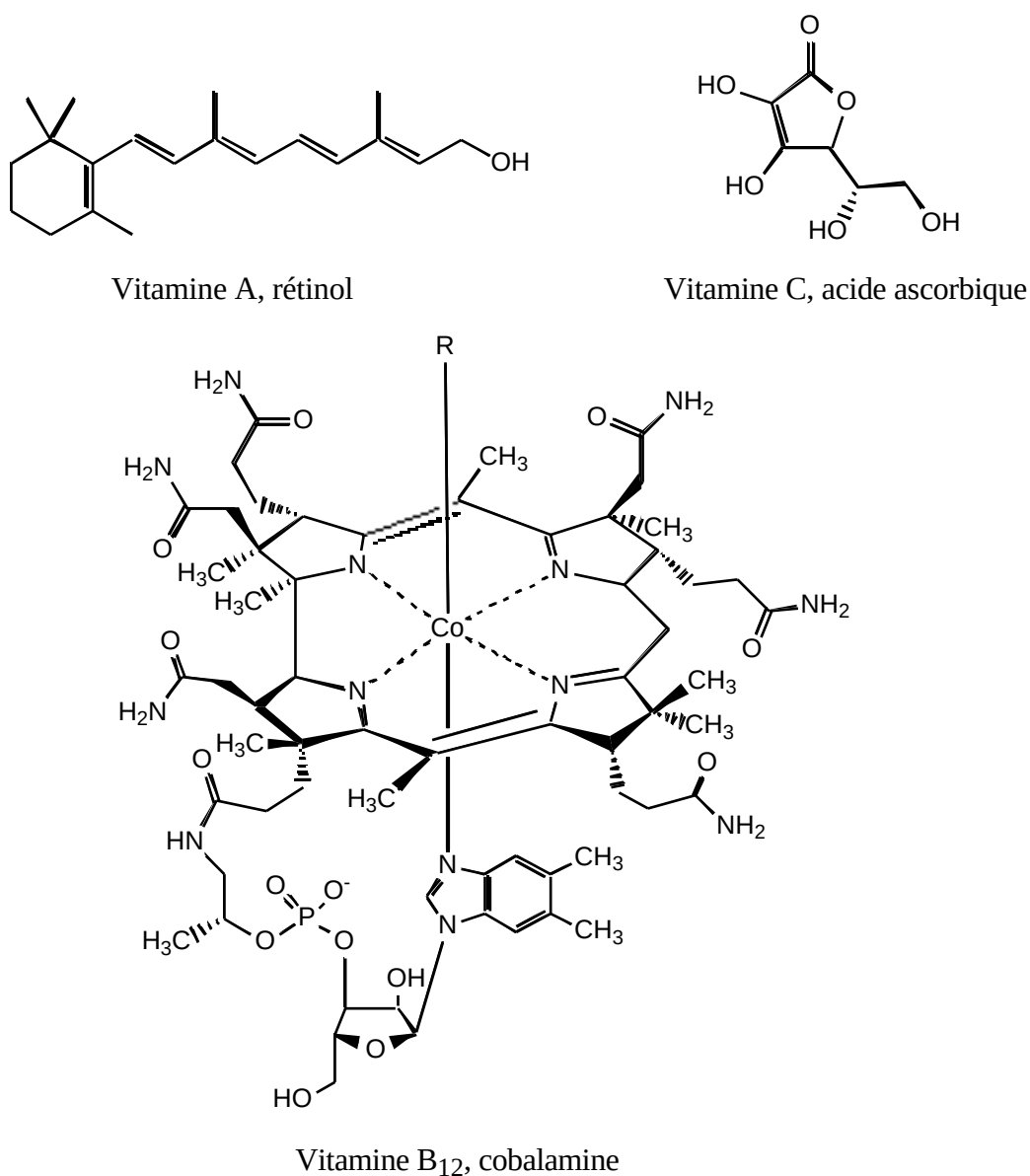


Figure 1: Quelques vitamines [1]

Une fois découverte la structure moléculaire, il reste donc à synthétiser ces composés, ou à les imiter dans les cas les plus complexes. Là, commence le travail du chimiste de synthèse. Il s'agit de connecter entre eux les différents atomes de manière adéquate [2]. Comme pourrait le faire un sculpteur, il ne suffit pas de savoir tailler dans la pierre un pied ou une main, mais encore faut-il s'assurer que le pied soit au bout de la jambe ou que la main droite ne soit pas à gauche. Il s'agit d'être capable de soigner le détail sans oublier l'emplacement correct dans un ensemble défini.

1.2. La synthèse idéale

La nature, en championne incontestée de la synthèse tant par sa spécificité que par son efficacité, sert de modèle. En effet, pour obtenir la molécule désirée, la nature ne pollue pas, crée exactement ce dont elle a besoin et sans gaspiller, car ce qui n'est pas utilisé ou consommé est recyclé ailleurs. Le chimiste rêve donc de la synthèse idéale avec laquelle chaque étape serait caractérisée par un rendement de 100 %, un grand nombre de liaisons seraient formées de manière sélective dans le but d'avoir un nombre d'étapes minimales, ce qui permettrait des économies de temps, de ressources chimiques et bien sur d'argent et tout ceci dans le respect le plus strict de notre environnement [3].

En prenant le cas d'une synthèse nécessitant vingt étapes avec pour chacune un rendement de 80 %, le rendement final sera seulement de 1.2 % (0.80^{20}). Bien que le rendement individuel de chaque étape synthétique soit bon, les pertes sur les 20 étapes de la synthèse totale s'élèvent à 98 %! La possibilité de diminuer le nombre d'étapes en utilisant des procédés aboutissant à une plus grande complexité de l'édifice moléculaire ou le fait d'augmenter les rendements prend toute son importance (Figure 2, [3]).

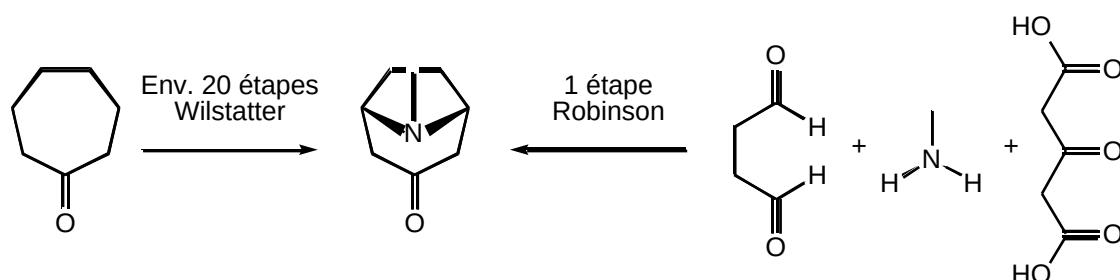


Figure 2: Synthèse de la tropinone selon Willstätter et Robinson [3].

1.3. La cycloaddition de Diels-Alder

Un des outils synthétiques utilisés pour obtenir la formation de plusieurs liaisons ainsi qu'un bon contrôle des centres chiraux formés est la réaction de Diels-Alder [4] (Figure 3). Cette réaction fait intervenir un diène conjugué avec un alcène ou un alcyne pour former finalement une molécule cyclique par la formation simultanée de deux nouvelles liaisons C-C avec de plus l'apparition de centres chiraux.

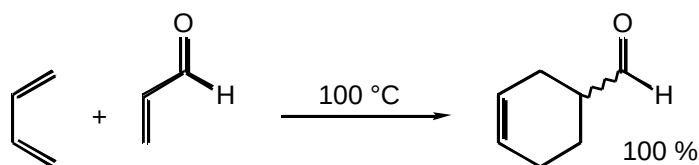


Figure 3: Réaction de Diels-Alder [5]

Pour que la réaction puisse avoir lieu, les composés réagissant doivent remplir quelques conditions au niveau de leurs orbitales moléculaires (Figure 4, [5]). En effet, à la manière des couches électroniques externes d'un atome qui régissent sa réactivité, il est raisonnable de dire qu'il en est de même pour une molécule. Plus précisément, il s'agit des orbitales moléculaires occupées présentant l'énergie la plus haute (HOMO) qui régissent la réactivité d'une molécule. Mais dans la mesure où les deux molécules devant réagir possèdent déjà deux électrons par orbitale, qui sont ainsi complètes, il est impossible d'avoir une interaction entre les orbitales HOMO des deux molécules. Donc pour que la réaction puisse avoir lieu, l'orbitale HOMO de la première molécule doit réagir avec une orbitale moléculaire inoccupée de la deuxième molécule. Dans la mesure où les deux orbitales réagissant acquièrent des niveaux énergétiques voisins, il devient évident que l'orbitale HOMO de la première molécule interagit mieux avec l'orbitale inoccupée disposant du niveau énergétique le plus bas (LUMO) de la seconde molécule. De plus, Les orbitales doivent être de même phase (de même signe) pour éviter une répulsion due à des orbitales de signes différents.

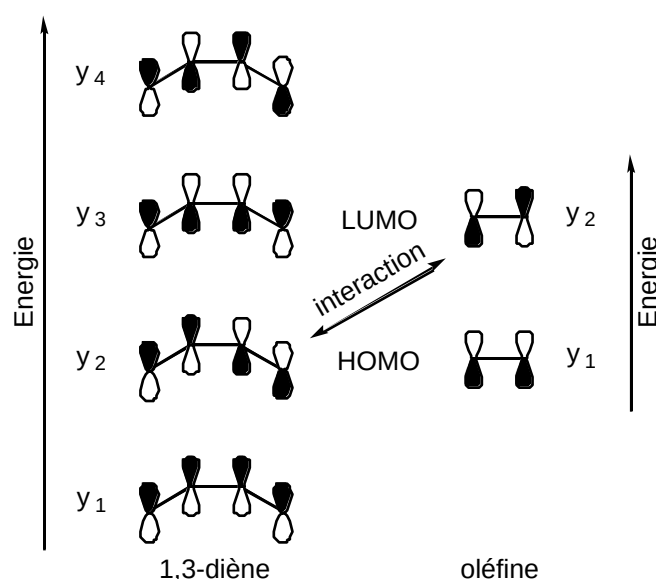


Figure 4: Orbitales moléculaires d'un 1,3-diène et d'une oléfine [5]

La réaction entre le butadiène et l'éthylène est l'exemple de réaction de Diels-Alder le plus simple (Figure 5), dans lequel un diène conjugué réagit avec un composé ayant une double ou une triple liaison carbone (diénophile). La réaction est décrite comme étant une cycloaddition [4+2], nombres se référant au nombre d'électrons p entrant en jeu pour chacun des composés.

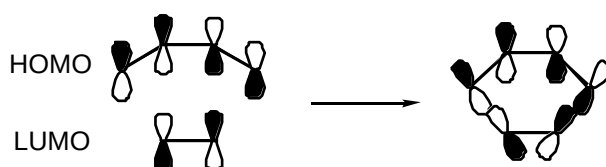


Figure 5: Réaction de Diels-Alder entre du 1,3-butadiène et de l'éthylène [5]

Bien que la réaction de cycloaddition entre le butadiène et l'éthylène fonctionne, le rendement est faible. Il en est de même pour d'autres oléfines simples ou des acétylènes. Cependant, lorsque le diénophile est conjugué avec des groupes désactivants, comme des groupes carbonyles, nitro ou cyano, la réaction fonctionne avec de meilleurs rendements

et des conditions plus douces. Il semble en effet, que ces substituents abaissent le niveau énergétique de l'orbitale LUMO du diénophile diminuant ainsi la différence énergétique avec l'orbitale HOMO du diène, ce qui accroît l'interaction liante entre les deux orbitales. De plus, il est possible d'accroître la réactivité en utilisant des acides de Lewis. Ces derniers complexant avec le substituant du diénophile diminuent encore plus la densité électronique, ce qui participe à un abaissement supplémentaire du niveau énergétique de l'orbitale LUMO.

Pour que la réaction puisse avoir lieu, les diènes doivent toujours présenter une configuration s-cis compatible avec la formation d'un cycle à six. Ceci est la plupart du temps possible pour les composés acycliques, mais pas forcément pour les composés cycliques qui sont moins flexibles (Figure 6).

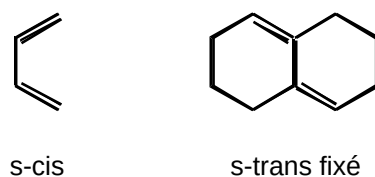


Figure 6: Conformations de diènes

Cependant, pour les composés acycliques si la double liaison présente en position 1 un substituant ayant une configuration cis (Figure 7), l'encombrement stérique engendré par ce substituant, empêchant un bon parallélisme entre les orbitales p, la réaction est fortement ralentie.

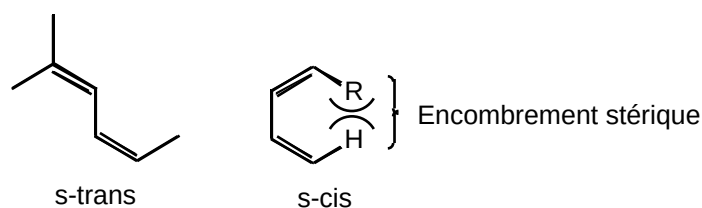


Figure 7: Empêchement stérique augmentant l'énergie d'activation [5]

Il est aussi possible d'augmenter la réactivité du diène en utilisant un groupe substituant donneur d'électrons. Ainsi, le niveau énergétique de l'orbitale HOMO est augmenté et s'approche donc du niveau énergétique de l'orbitale LUMO du diénophile.

La formation du cycle à six a lieu via la formation de deux nouvelles liaisons C-C, mais en plus de ces nouvelles liaisons, la réaction de Diels-Alder conserve la configuration du diénophile (Figure 8), elle est régiosélective et aussi stéréospécifique.

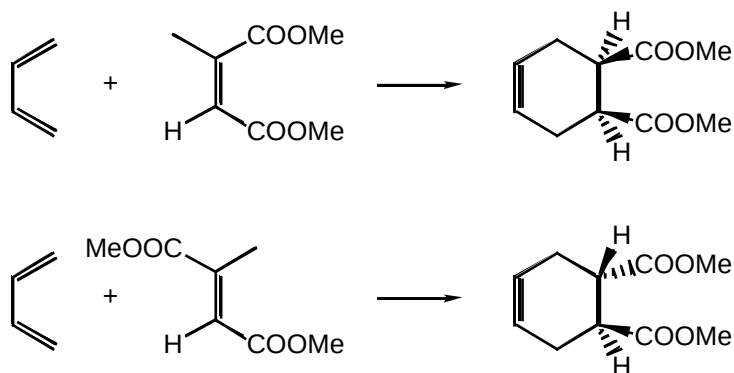


Figure 8: Conservation des conformations lors de la réaction de Diels-Alder [5]

La conservation de la conformation est due au fait que la réaction est concertée. En effet, pour permettre un recouvrement optimal des orbitales moléculaires, les plans contenant respectivement le diène et le diénophile doivent être quasiment parallèles, ainsi, le diénophile arrive par dessous ou par dessus le plan du diène. En subissant une réhybridation simultanée de leurs orbitales sp^2 en orbitales sp^3 , les deux atomes de carbone du diénophile conservent leur configuration.

La réaction de Diels-Alder est régiosélective. Lorsque le diène et le diénophile sont substitués, plusieurs produits sont possibles (Figure 9). Cependant, le fait d'avoir un substituant électro-donneur et un autre électro-attracteur favorise les produits substitués en position 1,2- ou 1,4- au détriment des produits substitués en position 1,3-.

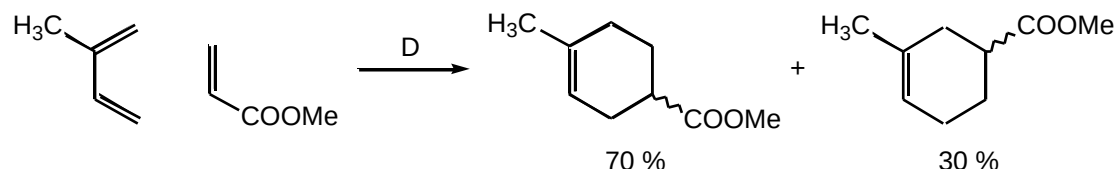


Figure 9: Produit de Diels-Alder disubstitués [5]

La stéréospécificité de la réaction de Diels-Alder provient non seulement de la configuration initiale des réactifs, mais aussi de la manière d'approcher du diénophile par rapport au diène. En effet, lors de la réaction entre le cyclopentadiène et le diméthyle cis-2-butènedioate (Figure 10), deux produits sont possibles.

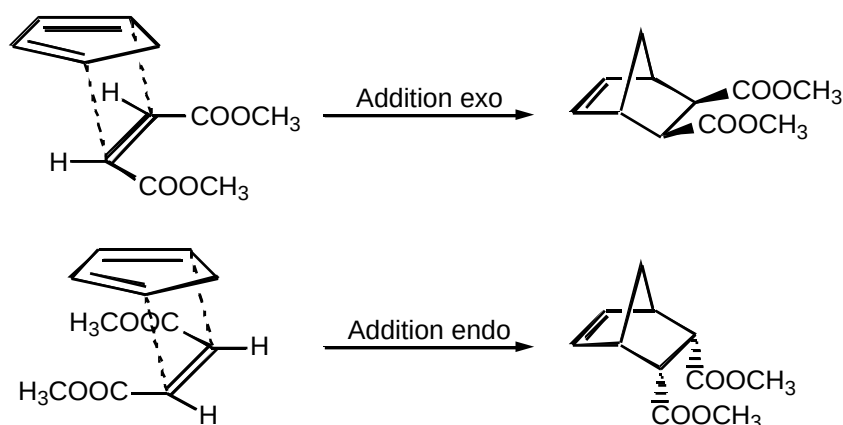


Figure 10: Addition exo et endo [5]

Bien que deux produits soient possibles, le produit endo est favorisé (Figure 12). En effet, lors de l'approche endo, en plus des interactions liantes entre les orbitales moléculaires du diène et celles du diénophile, il y a des interactions secondaires au niveau des autres lobes des orbitales des substituants du diénophile et de celles du système conjugué di diène, ce qui n'est pas possible lors de l'approche exo (Figure 11).

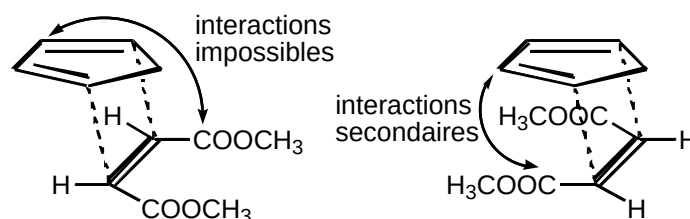


Figure 11: Interactions secondaires pour les additions exo et endo

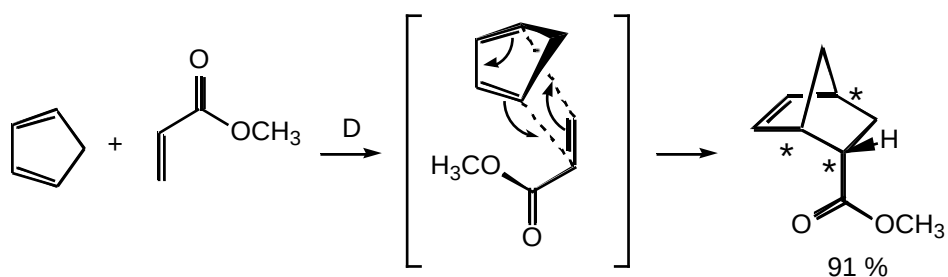


Figure 12: La réaction de Diels-Alder suit la règle endo [5]

1.4. Les réactions tandem dans la littérature

En plus de réactions, comme la réaction de Diels-Alder, apportant une "plus-value" moléculaire, il est possible d'enchaîner plusieurs réactions pour qu'elles se suivent de manière spontanée et sans aucune aide externe (Figure 13).

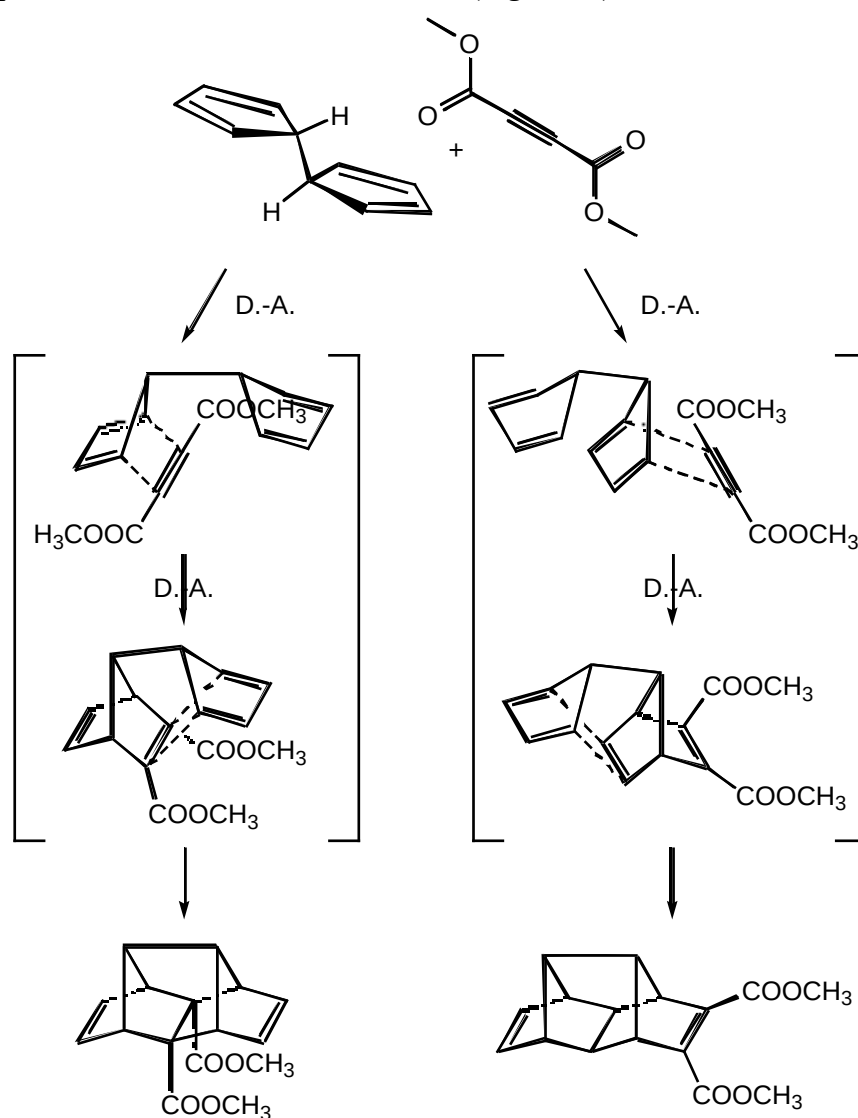


Figure 13: Réaction impliquant deux Diels-Alder consécutives selon Paquette[6]

Ces réactions sont appelées tandem [7-9], domino [6,10-12] ou cascade [13-15], ces deux dernières dénominations laissent comprendre qu'une fois le processus lancé, et sous les bonnes conditions réactionnelles, "il suffit de laisser faire". Ces dernières années, de nombreux travaux impliquant des réactions tandem pour la synthèse de produits naturels ont été publiés [16,17] (Figure 14).

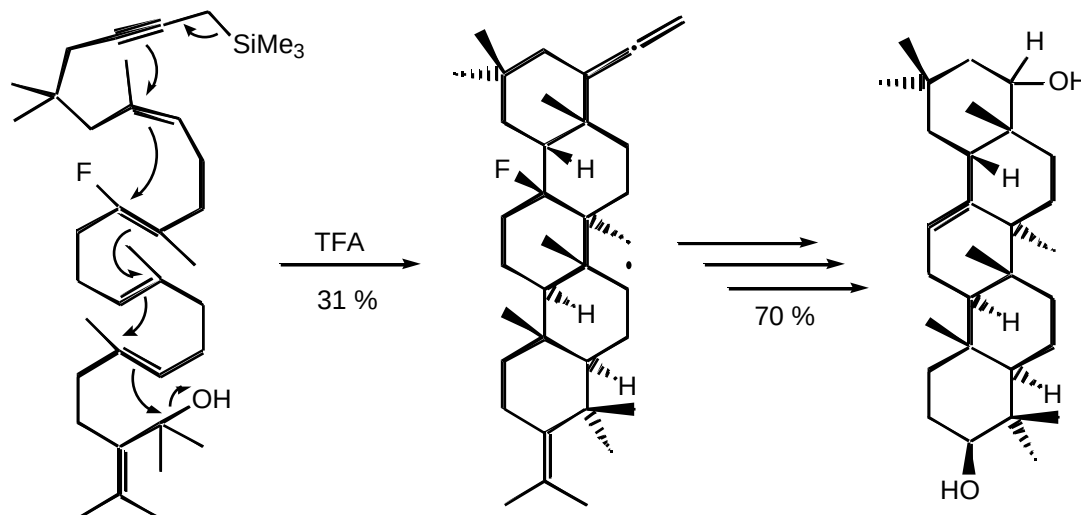


Figure 14: L'étape "cascade" de la synthèse du sophoradiol selon Johnson [16]

1.5. Les réactions tandem dans le groupe

Depuis de nombreuses années notre groupe travaille entre autres dans le domaine des réactions tandem, plus particulièrement sur la séquence faisant intervenir une réaction de cycloaddition de Diels-Alder [4] suivie d'une réaction de réarrangement [3,3]-sigmatropique [18,19] (Figure 15).

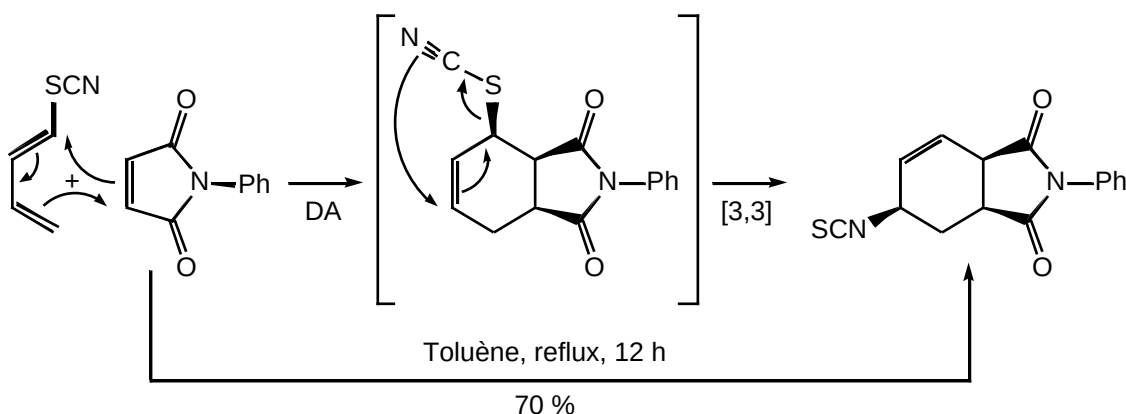


Figure 15: Première publication du groupe sur le sujet tandem [20]

Cette séquence a été observée pour la première fois dans le groupe en utilisant un diène substitué par un groupe thiocyanate ainsi que le N-phénylmaléimide (Figure 15). L'utilisation de ce diénophile fortement désactivé permet d'obtenir un bon rendement pour l'intermédiaire résultant de la réaction de cycloaddition. Le réarrangement allylique du groupe thiocyanate qui suit, donne un produit présentant un groupe isothiocyanate qui est un intermédiaire intéressant pour d'autres transformations. En effet, en changeant le diénophile, après la réaction tandem, il est possible d'arriver, moyennant quelques pas synthétiques supplémentaires à un précurseur du squelette de l'ibogamine (Figure 16).

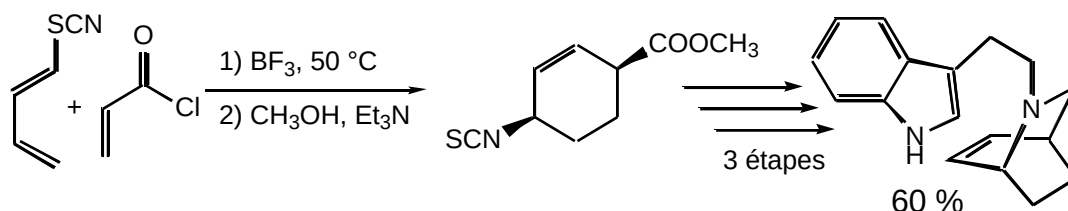


Figure 16: Réaction tandem appliquée à la synthèse d'un précurseur du squelette de l'ibogamine [21]

Dans le but d'augmenter l'utilité synthétique de cette séquence tandem, d'autres diènes ont été étudiés afin d'obtenir la formation d'une liaison carbone-carbone lors de l'étape de réarrangement [22,23]. En effet, en utilisant des O-butadiényl-O-trialkylsilyl-cétèneslacétals (Figure 17), plus riches en électrons, donc plus réactifs que les butadiènes portant un groupe thiocyanate, ce sont trois liaisons carbone-carbone qui sont formées, tout en permettant le contrôle des configurations relatives des trois centres chiraux formés, deux endocycliques et un exocyclique. Cette famille de butadiènes ouvre de nouvelles perspectives, entre autres la synthèse de la juvabione sous forme racémique (Figure 17).

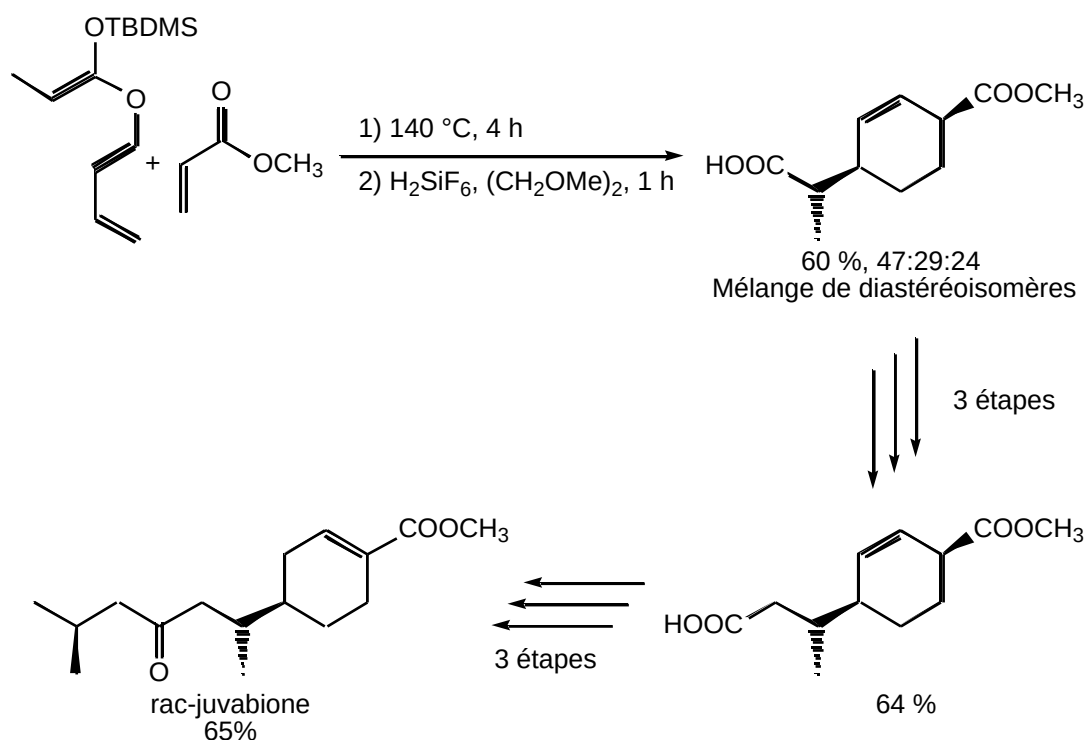


Figure 17: Réaction tandem appliquée à la synthèse de la juvabione [24]

Dans le même but, un atome d'oxygène est remplacé par un atome d'azote. Des N-butadiényl-O-trialkylsilyl-N,O-cétèneslacétals substitués sur l'azote sont donc étudiés (Figure 18). La séquence de la réaction tandem prévoit une réaction de Diels-Alder suivie d'un réarrangement amino-Claisen. Pour les réarrangements [3,3]-sigmatropiques impliquant une rupture de liaisons carbone-azote, une nomenclature systématique est proposée [25], basée sur les réarrangements de Cope et la nomenclature de remplacement de la IUPAC. En suivant cette nomenclature, la réaction étudiée (Figure 18) serait en fait un réarrangement 3-aza-Cope [26-28]. Cependant pour les réarrangements [3,3]-sigmatropiques ou la partie énol du réactif possède le même état d'oxydation qu'une fonction ester, les dénominations triviales suivantes ont été utilisées

par la plupart des auteurs travaillant dans le domaine. Les variantes du réarrangement Ireland-Claisen (Figure 17) pour lesquelles un des atomes d'oxygène est remplacé par un atome d'azote sont appelés réarrangement de Eschenmoser [29] si l'atome d'oxygène remplacé est celui qui est exocyclique dans l'état de transition. Lorsque l'atome d'oxygène remplacé est l'atome se trouvant dans le cycle de l'état de transition ces variantes sont appelées réarrangement aza-Claisen, ou amino-Claisen (Figure 18).

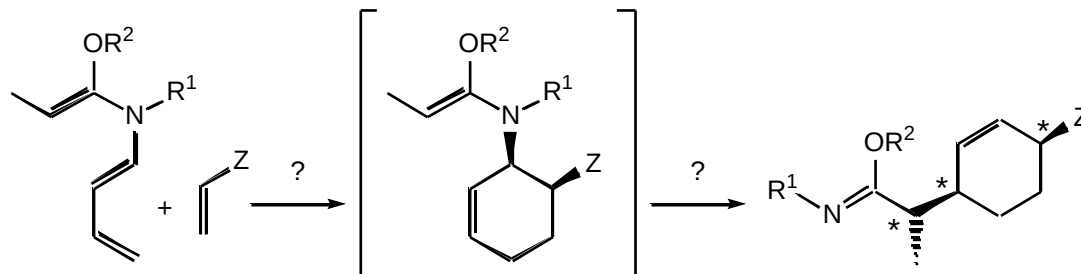


Figure 18: Réaction tandem prévue Diels-Alder / réarrangement amino-Claisen

Ces composés devraient suivre la même voie réactionnelle que pour les composés précédents (Figure 17), cependant, à la place d'obtenir l'enchaînement attendu, une séquence cycloaddition de Diels-Alder / acylation intramoléculaire est obtenue. En effet, le réarrangement amino-Claisen ayant besoin de températures de l'ordre de 135-150 °C [30-32], l'acylation intramoléculaire est préférée. Le produit bicyclique obtenu est intéressant comme précurseur du g-lycorane (Figure 19) [33].

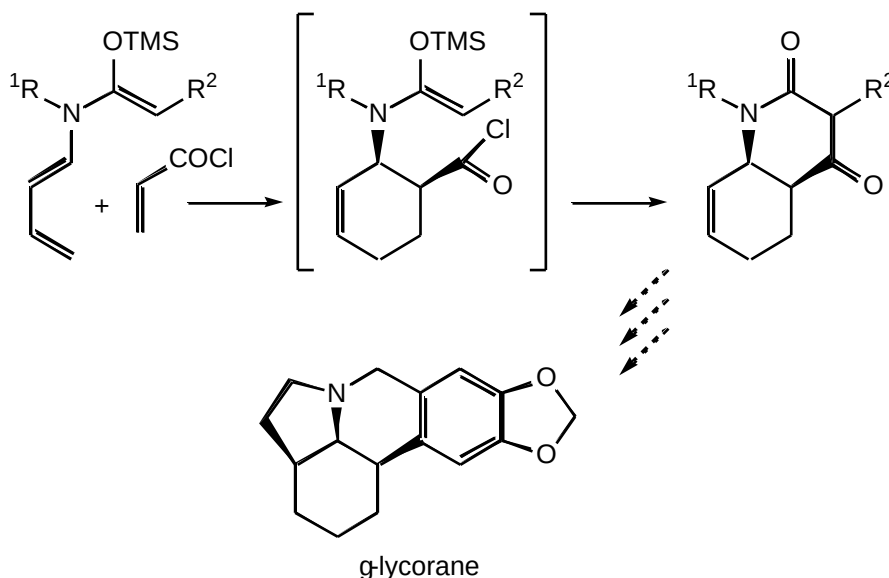


Figure 19: Nouvelle séquence, Diels-Alder / acylation intramoléculaire [33]

1.6. Problème

Dans le but d'activer le diène conjugué lors de la réaction de Diels-Alder, des substituants N,O-céténelacétals sont étudiés. Après la première étape de cycloaddition, c'est une réaction d'acylation intramoléculaire qui est observée par Andreas Franz (Figure 20), [23,34,35] au lieu d'une réaction de réarrangement. Les conditions réactionnelles favorisent la réaction menant à la molécule bicyclique plutôt que le réarrangement. Ces observations ouvrent de nouvelles perspectives. En effet, il devrait être possible de choisir une de ces deux voies tandem en ne faisant que des variations minimales telles que varier le substituant sur l'azote, le groupe protecteur, ou le diénophile. Donc, à partir de composés et d'une chimie fondamentalement semblables il doit être possible d'avoir accès à deux familles de composés totalement différents.

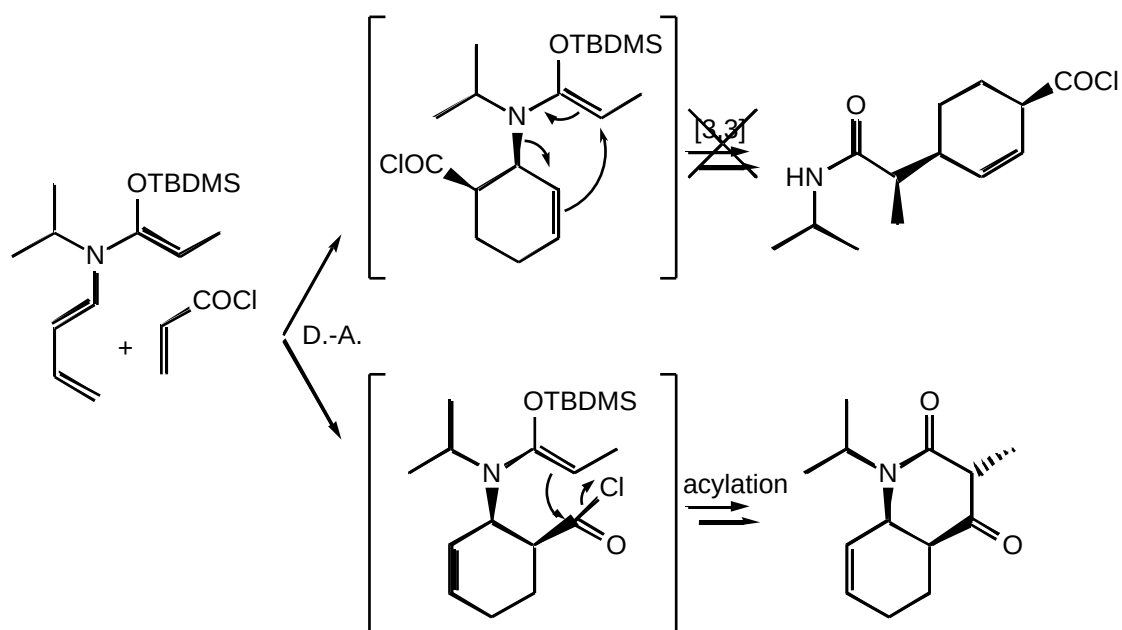


Figure 20: Deux séquences tandem différentes [33]

1.7. But du travail

Pour pouvoir profiter d'un tel potentiel (Figure 20), les deux étapes de la réaction tandem Diels-Alder / réarrangement sont étudiées séparément. Thomas Thyraann s'est occupé de la réaction de cycloaddition de Diels-Alder [36] et Klaus Neuschütz du réarrangement amino-Claisen, aussi appelé aza-Claisen [37,38]. Les études sur des analogues d'intermédiaire de notre séquence Diels-Alder / réarrangement (Figure 21) ont montré de meilleurs résultats en utilisant un substituant benzoyle à la place d'un substituant benzyle sur l'atome d'azote [37-39].

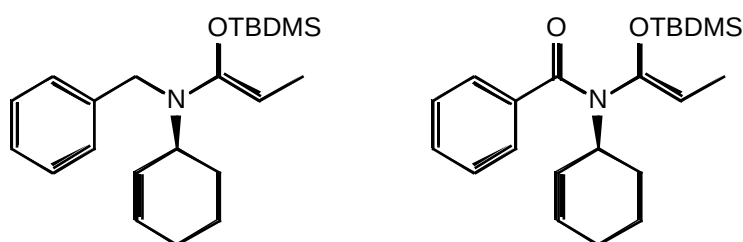


Figure 21: Composés utilisés pour des essais de réarrangement [37,39]

A la suite du travail post-doctoral de Thomas Thyraann [36], le but de ce travail consiste premièrement à synthétiser divers *N*-butadiényl-amides et *N*-butadiényl-imides (Figure 22), de manière à pouvoir étudier leur comportement lors de la réaction de Diels-Alder et vérifier l'influence des divers substituants sur l'atome d'azote.

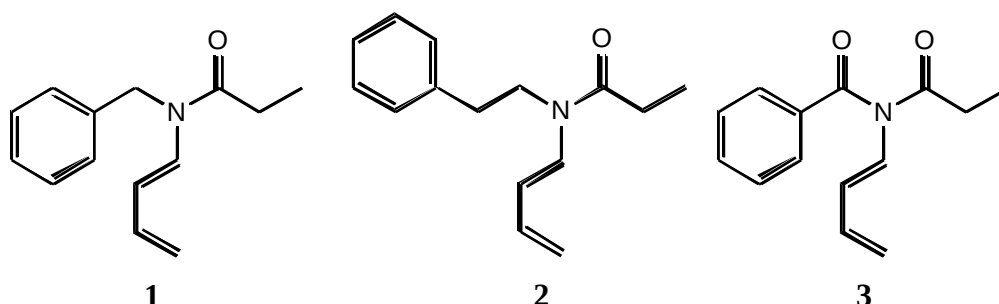


Figure 22: Composés utilisés pour les réactions de cycloaddition

Dans un deuxième temps, il s'agit de synthétiser leurs dérivés *N,O*-silyl acétal (Figure 23) pour obtenir après cycloaddition, des composés susceptibles de subir un réarrangement. De plus, il s'agit de vérifier la stabilité de ces dérivés 4, 5 et 6 dans les conditions de la réaction Diels-Alder et de comparer leurs résultats avec ceux fournis par leurs précurseurs 1, 2 et 3.

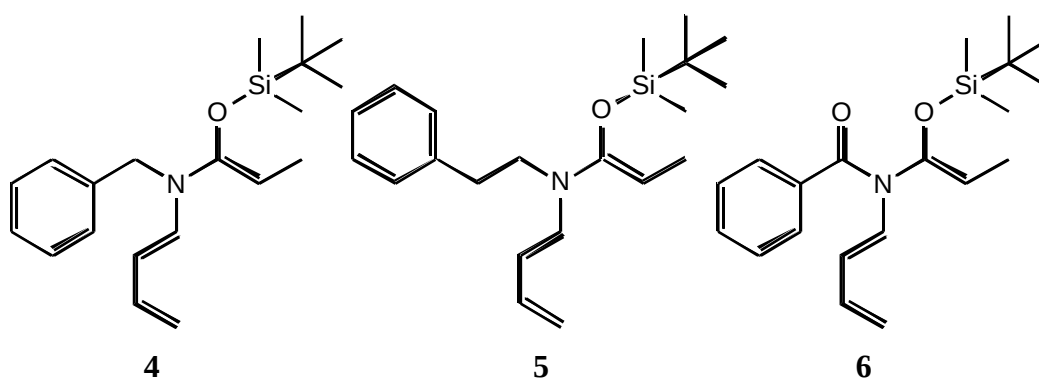


Figure 23: Dérivés *N,O*-silyl acétal utilisés pour les réactions de cycloaddition

2. Résultats et discussion

2.1. Obtention des butadiényles

2.1.1. Obtention de la *N*-butadiényl-amide [33]

La (E)-*N*-buta-1,3-diényl-*N*-benzyl-propionamide (**1**) déjà synthétisée par Andreas Franz [33] de même que la (E)-*N*-buta-1,3-diényl-*N*-(2-phényléthyl)-propionamide (**2**), non reportée dans la littérature, sont obtenues en suivant les mêmes manipulations, décrites plus bas. L'intérêt de la molécule **2**, substituée par un groupe phényléthyle, est d'observer l'influence de l'éloignement du groupe aromatique par rapport au butadiényle, siège de la réaction de cycloaddition

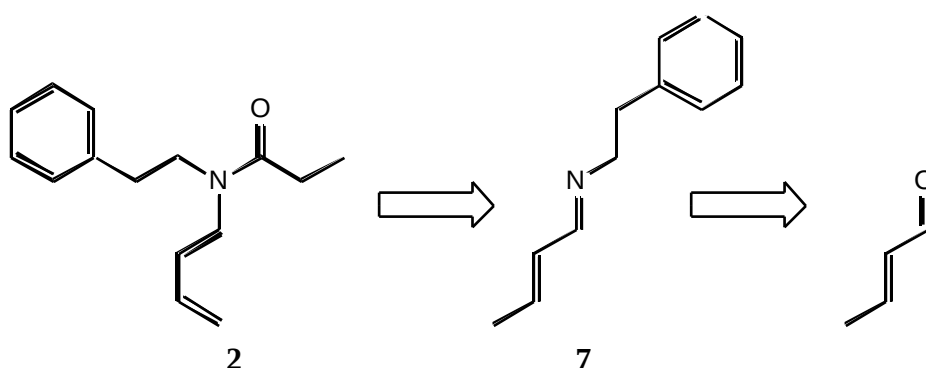


Figure 24: Rétrosynthèse de la *N*-butadiényl-amide **2**

2.1.1.1. *N*-Phényléthyl-(E)-but-1-en-1-imine (**7**) [40]

La synthèse de l'imine **7** se fait dans des conditions douces. Le fait de mettre l'amine primaire en présence de l'aldéhyde suffit. L'adjonction de tamis moléculaire, qui trappe l'eau éliminée de l'hémiaminal intermédiaire, permet de déplacer l'équilibre et d'avoir ainsi une réaction plus efficace.

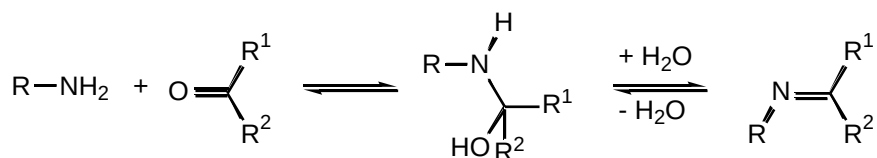


Figure 25: Formation d'une imine.

Le crotonaldéhyde et le diéthyléther sont préalablement distillés et le tamis utilisé est fraîchement activé. L'adjonction du tamis au mélange réactionnel est exothermique et se fait à 0 °C, par petites portions car le crotonaldéhyde et l'imine conjuguée **7** formée risquent de polymériser en cas de trop forte hausse de la température. Une agitation manuelle du récipient et de son contenu de temps en temps est suffisante. Cependant après évaporation du solvant, la distillation sous pression réduite est source de pertes par polymérisation. Il faut utiliser le produit obtenu **7** (Figure 17) au plus vite, sous peine de voir le rendement de 53 % baisser, car le liquide incolore obtenu jaunit très vite. Les spectres RMN montrent une pureté après distillation de seulement 36 %, cependant d'après le rendement de l'étape suivante, il semble qu'une grande partie des "impuretés"

de l'imine **7** sont en fait des synthons équivalents menant lors de la synthèse suivante au même produit **2**.

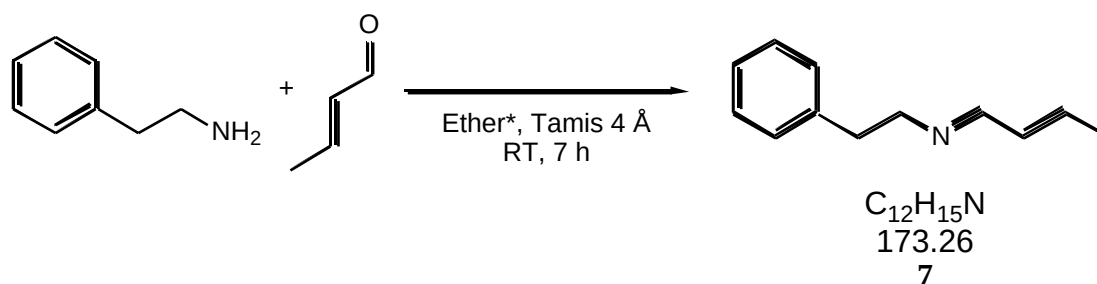


Figure 26: Synthèse de *N*-phényléthyl-(*E*)-butèn-1-imine (**7**) [40]

2.1.1.2. (*E*)-*N*-buta-1,3-diényl-*N*-(2-phényléthyl)-propionamide (**2**) [41]

La synthèse de l'amide **2** à lieu aussi sous des conditions douces. Dans le but d'éviter l'hydrolyse du chlorure de propionyle, ce dernier ainsi que le toluène sont distillés. La réaction procède par acylation de l'imine **7** par le chlorure de propionyle pour donner le chlorure d'iminium **8** qui est déprotonné par une base faible pour donner le diénamide **2** avec un rendement de 72 % (Figure 27).

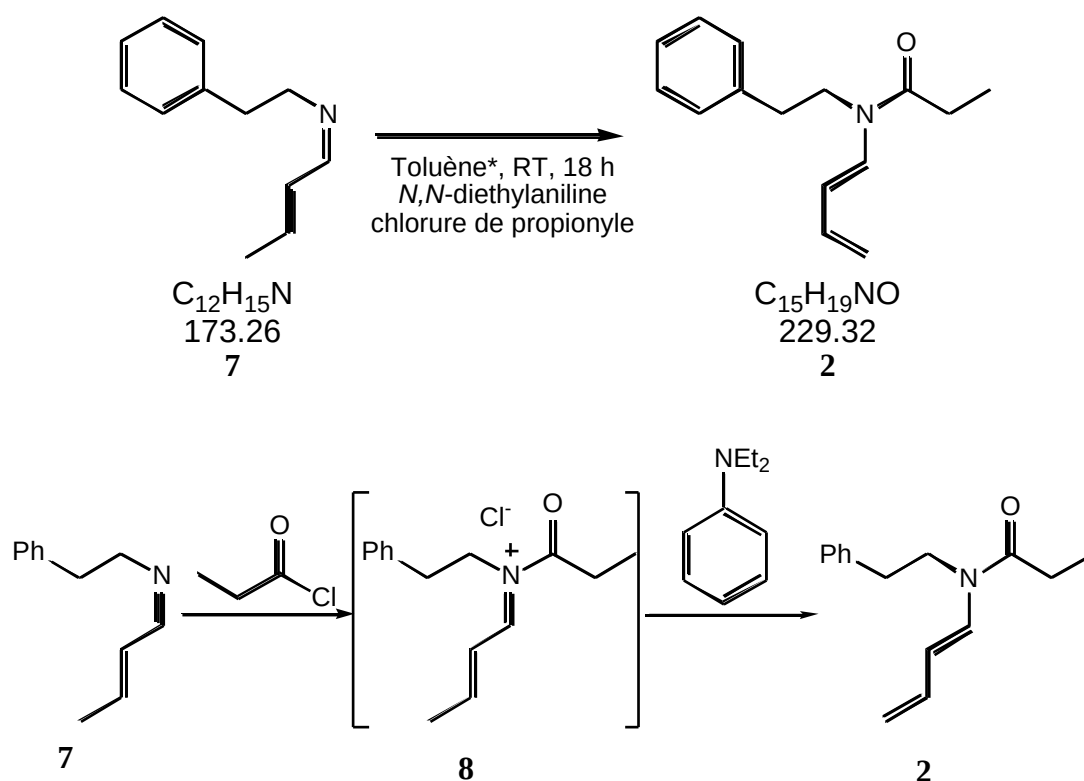


Figure 27: Séquence acylation déprotonation menant à l'amide **2**

Lors de l'analyse RMN de l'amide **2**, ainsi que de son homologue **1**, les spectres sont particuliers. En effet, selon les formes mésomères, la liaison amide est une double liaison partielle, ce qui empêche la rotation autour de la liaison C-N. Les spectres effectués à 25 °C dans du CDCl_3 montrent en effet plusieurs multiplets (Figure 28). Pour résoudre ce problème, des mesures sont faites à 80 °C dans du $\text{DMSO}-d_6$. A cette température, la rotation autour des liaisons est facilitée et les multiplets difficilement interprétables deviennent des signaux donnant une meilleure lisibilité au spectre (Figure 29).

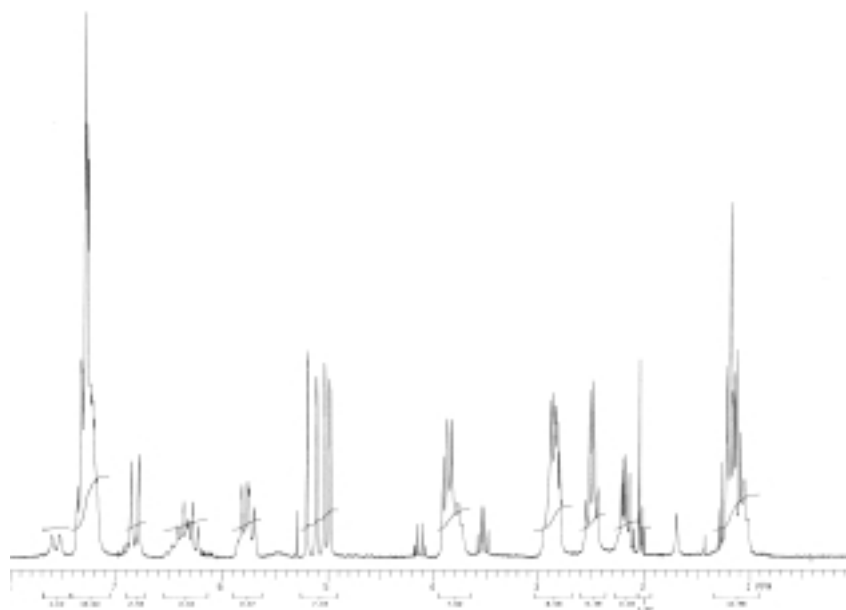


Figure 28: Spectre de **2** mesuré à 200 MHz à 298 K dans CDCl₃

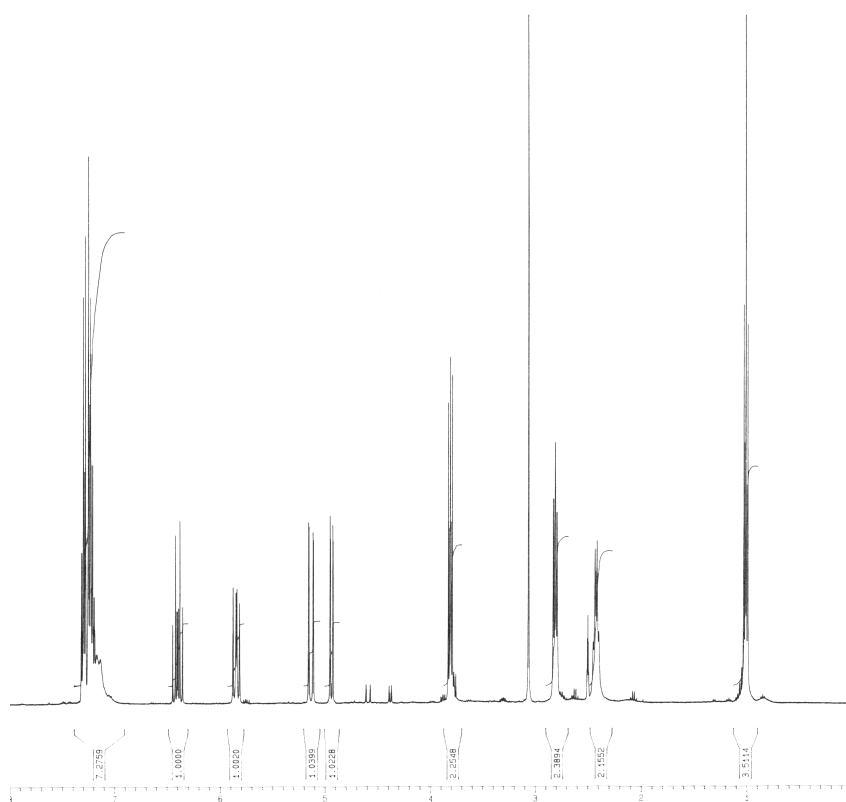


Figure 29: Spectre de **2** mesuré à 400 MHz à 353 K dans DMSO-D₆

En chauffant, l'apport énergétique est suffisant pour que les rotations autour des différentes liaisons se fassent de manière rapide. Ainsi, la position moyenne des divers protons est la même pour toutes les molécules, ce qui permet d'avoir un seul signal par proton.

2.1.2. Obtention de la *N*-butadiènyl-imide **3** [36]

Pour arriver à l'imide **3** désirée (Figure 30), les travaux de Katritzky [42] nous ont servi de point de départ.

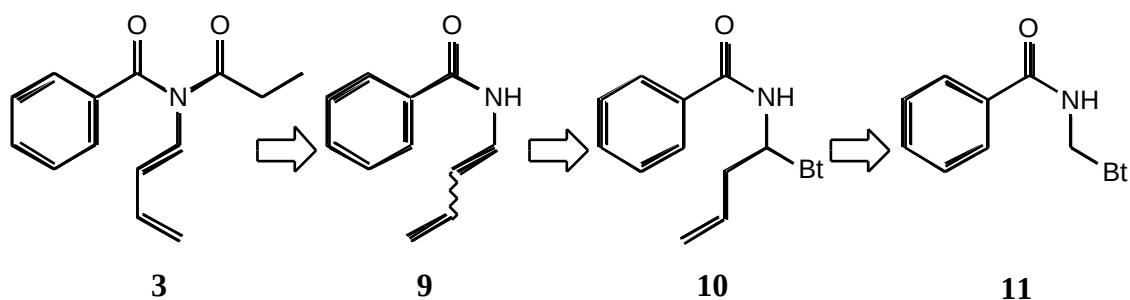


Figure 30: Rétrosynthèse de la *N*-butadiènyl-imide **3**

2.1.2.1. 1-Hydroxyméthylbenzotriazole (**12**) [43]

Pour obtenir l'amide **11**, il faut tout d'abord préparer le 1-hydroxyméthylbenzotriazole (**12**) (Figure 31, [43,44]), par une méthode éprouvée et qui donne après recristallisation un rendement de 85 %.

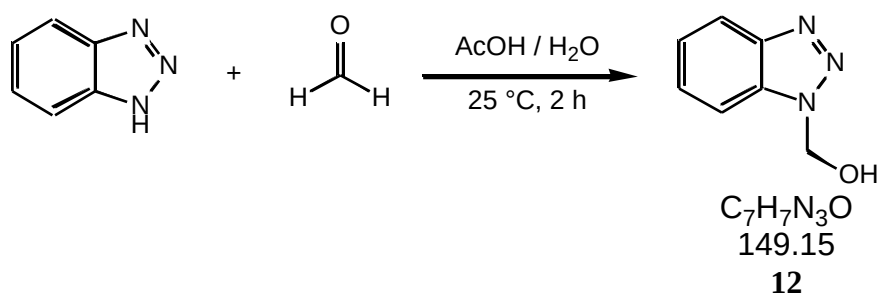


Figure 31: Synthèse du 1-hydroxyméthylbenzotriazole (**12**)

2.1.2.2. *N*-(Benzotriazol-1-yl-méthyl)benzamide (**11**) [44]

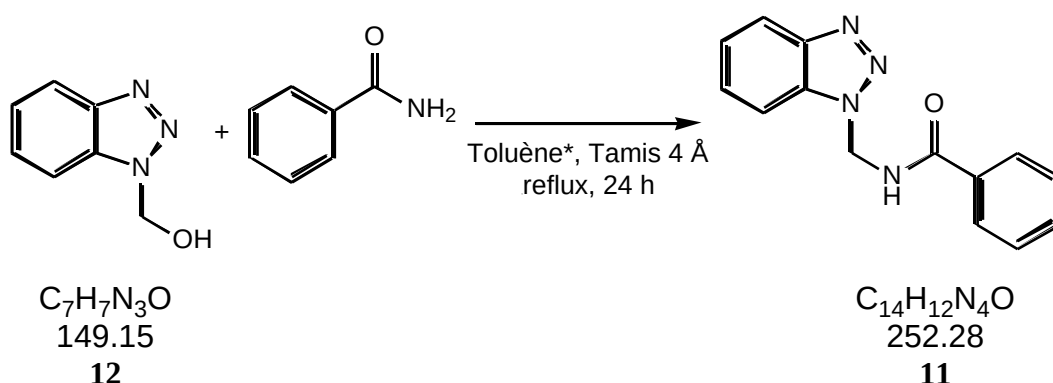
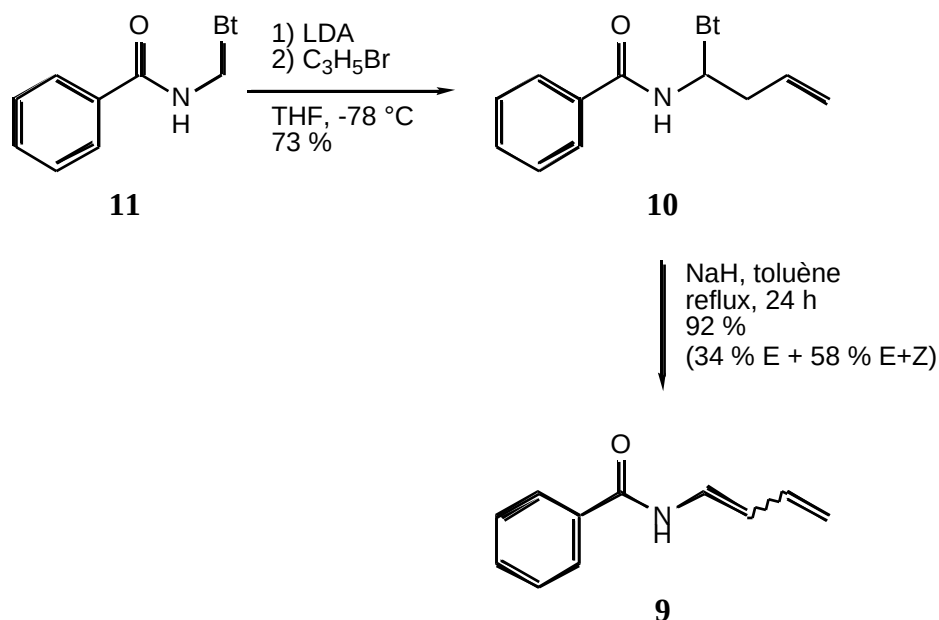


Figure 32: Synthèse *N*-(Benzotriazol-1-yl-méthyl)benzamide (**11**)

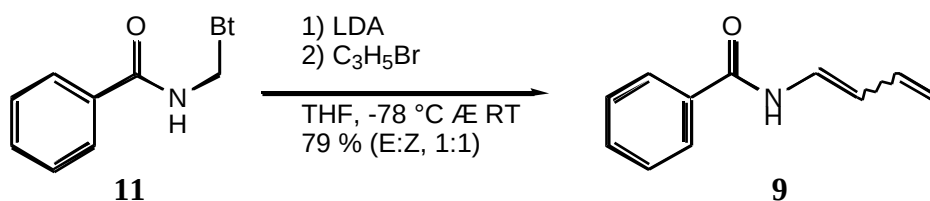
Une fois le réactif **12** obtenu, l'amide **11** est synthétisé (Figure 32) en utilisant un appareillage de Dean-Stark pour déplacer l'équilibre en éliminant l'eau formée par distillation azeotropique. Après recristallisation le produit est obtenu avec un rendement de 59 %.

2.1.2.3. *N*-(*E/Z*)-Buta-1,3-diényl-benzamide (**9**) [42,45]

D'après Katritzky [42], l'alkylation du composé **11** par formation d'un carbanion avec 2 équivalents de LDA mène, après substitution sur du bromure d'allyle, au composé **10** [45] (Figure 33). Après isolation, **10** subit une élimination du benzotriazole en présence de NaH dans du toluène à reflux pendant 24 h. Une recristallisation permet d'obtenir **9** sous sa forme isomère E ainsi qu'un mélange de ces deux isomères E et Z.

Figure 33: Synthèse de **9** selon Katritzky [42,44,45]

Nos travaux s'appuient sur les résultats de Katritzky. En partant du réactif **11**, nous suivons le même mode opératoire, mais nous n'arrivons pas à reproduire ses résultats, **10** n'est pas isolé. En effet, le produit obtenu est un mélange des deux isomères E et Z du composé **9** (Figure 34)! Au moment de procéder à l'extraction, nous avons attendu que la température remonte à température ambiante. Ce changement de manipulation permet donc d'obtenir un mélange d'isomères E, Z du composé **9**.

Figure 34: Réaction "one pot" permettant d'obtenir **9** à partir de **11**

Cette réaction "one pot" est intéressante du point de vue du temps gagné et des économies faites, de plus le rendement est amélioré.

Katritzky (Figure 33) utilise de l'hydruure de sodium à reflux pendant 24 h pour obtenir le composé **9** à partir de **10** en passant par l'intermédiaire **13** (Figure 35). Les modifications que nous apportons (Figure 34) permettent d'éviter l'extraction et l'isolation menant à **10**. Le fait de laisser le mélange réactionnel remonter lentement à température ambiante et laisser agiter pendant la nuit, suffit pour obtenir l'élimination du benzotriazole et accéder directement au composé **9**. En effet, une fois la substitution faite, l'intermédiaire **13** est obtenu (Figure 35). Donc, plutôt que de procéder à l'extraction, et de purifier le composé **10**, pour enfin le déprotoner encore pour obtenir

l'élimination du benzotriazole, il suffit de laisser remonter à température ambiante pour obtenir l'élimination. L'intermédiaire **14** subit une isomérisation pour donner le composé **9** (Figure 35), sous forme d'un mélange équimolaire d'isomère E et Z.

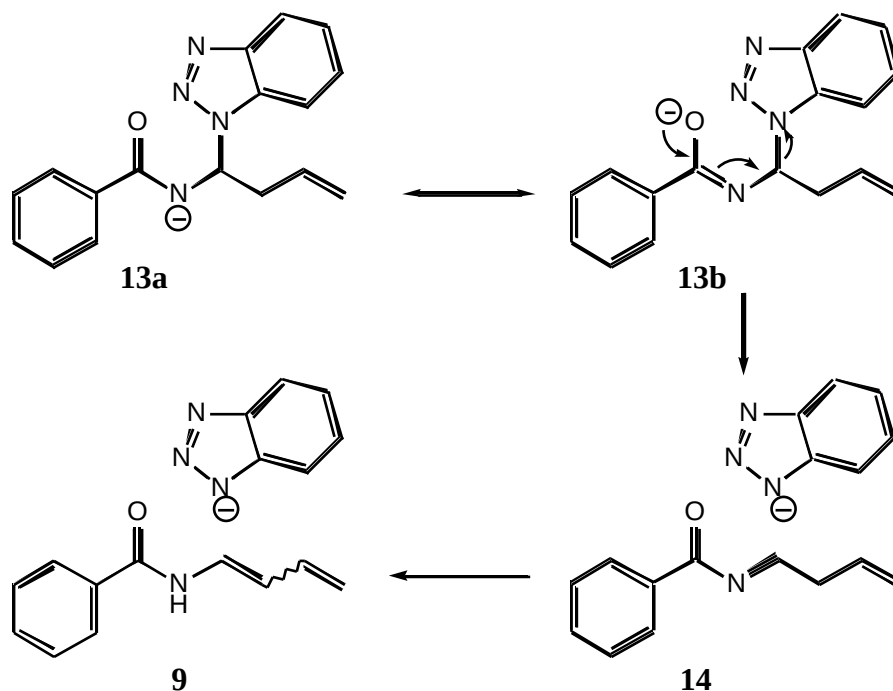


Figure 35: Processus d'élimination du benzotriazole

Après extraction et purification sur colonne, le mélange d'isomères du composé **9** est isomérisé [46] à reflux dans du dioxane en présence de 3 équivalents de DBU. La réaction est suivie par GC (Figure 36). A l'aide de l'intégration des pics, les proportions de chacun des isomères sont déterminées. Après 4 heures de réaction, 90 % du mélange des deux isomères est sous la forme E (Figure 37).

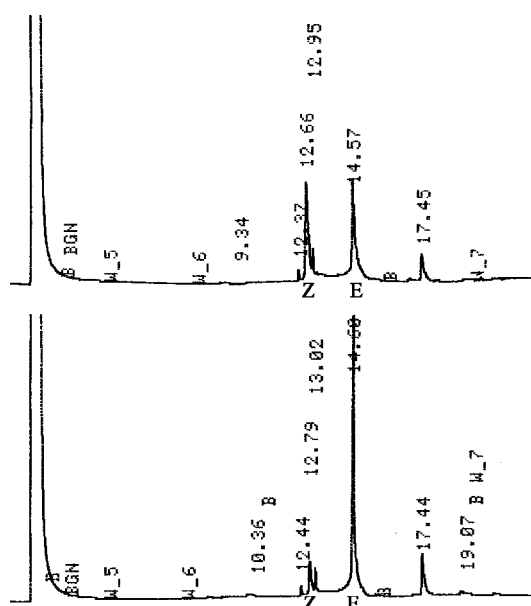


Figure 36: GC du mélange d'isomères E et Z de **9**, après 20 min. (en haut) et après 4 h

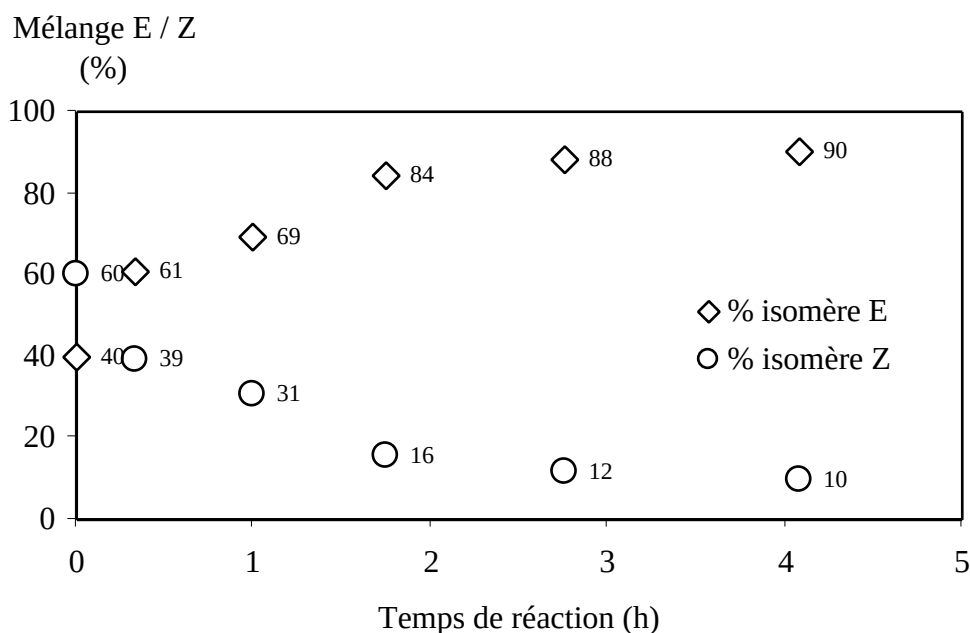


Figure 37: Isomérisation du composé **9** avec DBU dans du dioxane à reflux

D'après le graphique issu de notre suivi par GC (Figure 37), après 4 h de temps, la vitesse d'isomérisation est faible. D'après des observations faites sur les CCM et la couleur du mélange devenant plus foncée, pour éviter d'éventuelles pertes par réactions secondaires ou de décomposition, nous décidons de sacrifier le taux de conversion et d'arrêter la réaction. Donc, le mélange des isomères E et Z du composé **9** obtenu est isomérisé pendant 4 h pour donner, après purification 72 % de l'isomère E de **9**. Enfin, en partant du composé **11** pour arriver, après isomérisation, à l'isomère E du produit **9**, le rendement est de 57 %.

Dans l'élan de cette réaction "one pot", l'idée vient de combiner non seulement l'alkylation par le bromure d'allyle et l'élimination du benzotriazole, mais aussi l'étape d'isomérisation. Les manipulations sont donc les mêmes, sauf qu'après avoir laissé remonter à température ambiante et laissé agiter pendant la nuit, du DBU est ajouté et le tout est porté à reflux. Lors du premier essai, 3.5 équivalents de DBU sont ajoutés après avoir laissé agiter pendant 21 h. Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 5 h 30. La réaction est suivie par CCM, mais après trois heures déjà, il semble que la quantité de produit secondaire augmente. L'extraction avec de l'acétate d'éthyle, une solution saturée de NaHCO_3 puis une solution saturée de NaCl , est suivie d'une séparation sur colonne. Mais, seulement 30 % d'un mélange brut des deux isomères E et Z sont récoltés, le reste est constitué de produits non identifiés. Lors de la seconde tentative, après une agitation à température ambiante pendant la nuit, 2 équivalents de DBU sont ajoutés. Le mélange réactionnel est porté à reflux et agité pendant un peu plus de 3 h. Le suivi de la réaction par CCM montre qu'à nouveaux, l'apparition de produits secondaires est visible. Après 3 h, des lavages avec de l'acétate d'éthyle et une solution saturée en NaCl sont suivis d'une séparation sur colonne. Mais lors de la séparation, la colonne se bouche totalement, rendant impossible la séparation sur la colonne. Suite à ces deux échecs, disposant de l'isomère E du produit **9** en quantités suffisantes, nous ne poursuivons pas dans d'autres tentatives de gérer les multiples paramètres d'une telle réaction.

2.1.2.4. (E)-N-buta-1,3-diényl-N-propionyl-benzamide (**3**) [47-49]

L'amide **9** est acylée pour obtenir l'imide **3** (Figure 38). Il est nécessaire d'utiliser une méthode douce pour éviter que le réactif **9** ainsi que le produit **3** ne subissent des réactions secondaires. La méthode utilisée [50,51] fait appel à un chlorure d'acide.

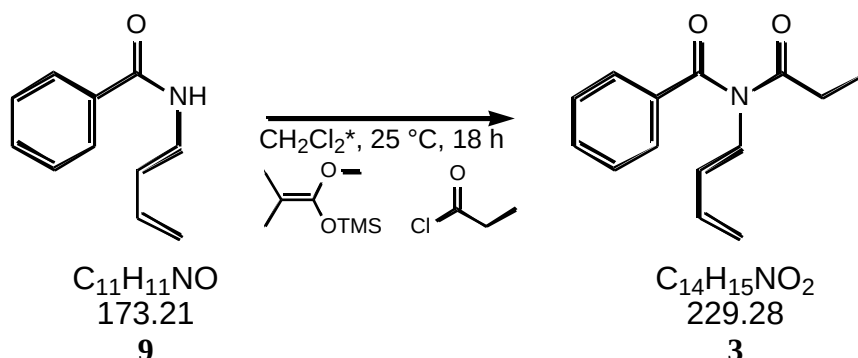


Figure 38: Synthèse de l'imide

L'accumulation d'acide chlorhydrique, formé lors de la réaction, peut provoquer la rupture des liaisons amide à peine formées [51], de plus la présence d'un substituant butadiényle à proximité peut provoquer une polymérisation. Il est impératif d'avoir une trappe à HCl, comme du N-triméthylsilyl-trifluoroacétamide [50] ou du N-triméthylsilyl-uréthane [51] (Figure 39), cependant, les produits issus de ce trappage doivent être éliminés lors de la purification.

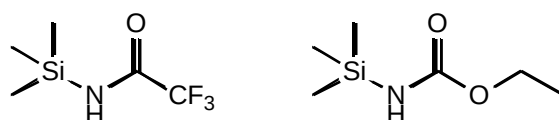


Figure 39: Deux molécules trappes à HCl [50,51]

Il est donc souhaitable d'utiliser un trappeur à HCl [49] dont les produits de trappage sont faciles à éliminer. C'est le cas du 1-méthoxy-2-méthyl-1-[(triméthylsilyl)oxy]prop-1-ène (Figure 38) qui après réaction avec l'acide est hydrolysé pour donner du chlorure de triméthylsilyle qui est volatile ainsi que du méthyl-isobutyrate dont le point d'ébullition est de 91-93 °C, donc facilement éliminé à l'évaporateur rotatif (Figure 40). La réaction d'acylation se fait donc dans des conditions douces et donne l'imide **3** désirée avec un rendement de 67 %.

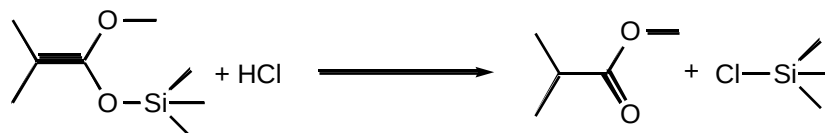


Figure 40: Trappage de l'acide

2.1.3. Synthèse des dérivés N,O-silyl acétal [23,34,52]

A partir des composés **1**, **2** et **3** leurs dérivés N,O-silyl acétal respectifs sont synthétisés. Le composé **4**, tout comme son précurseur **1** sont déjà connus [22,23,34]. La formation de l'énol se fait à basse température en présence d'une base forte, puis l'adjonction de TBDMSCl permet de protéger la fonction énol formée. Cette procédure est donc utilisée pour obtenir les composés **4**, **5** et **6**. Cependant, elle est légèrement modifiée. Le lithium diisopropylamide (LDA), synthétisé in situ à partir de butyllithium et de diisopropylamine distillée sur hydrure de calcium, est remplacé par du lithium hexaméthylidisylasane (LHMDS), commercial, dans le but de simplifier les manipulations. Le co-solvant hexaméthylphosphotriamide (HMPA), toxique, pouvant provoquer le cancer ainsi que des séquelles héréditaires au niveau de l'ADN, est avantageusement remplacé par de la *N,N'*-diméthyl-*N,N'*-propylèneurée (DMPU) [52].

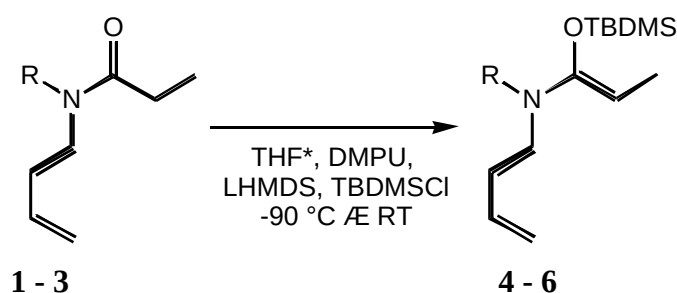


Figure 41: Synthèse des dérivés N,O-silyl acétal

Malgré ces changements, les rendements restent très bons (Tableau 1).

Tableau 1: Dérivés N,O-silyl acétal

Réactif	R	Produit	Rendement
1	CH ₂ C ₆ H ₅	4	99.9 %
2	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	5	82 %*
3	COC ₆ H ₅	6	99 %

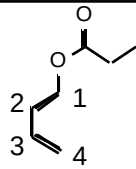
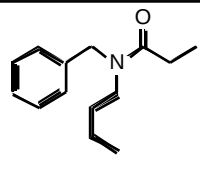
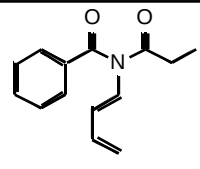
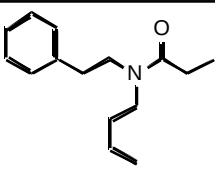
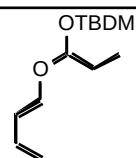
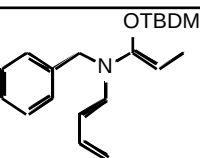
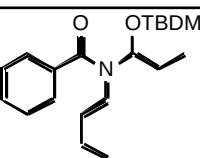
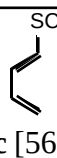
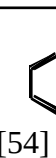
* Réaction effectuée une seule fois, sans suite.

Le dérivé **6** N,O-silyl acétal de l'imide **3** est comme prévu plus stable que les dérivés des amides **1** et **2**. En effet, ce genre de composés sensibles à l'hydrolyse ne supportent pas de purification par chromatographie sur colonne et plus particulièrement le contact avec la silice. Cependant, dans le cas du composé **6**, il a été possible de l'obtenir avec un rendement de 27 % après purification sur colonne.

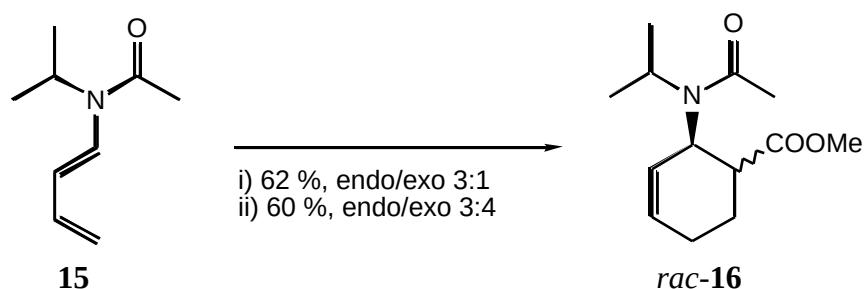
2.2. Cycloadditions de Diels-Alder

Il est connu que les substituants au carbone 1 d'un butadiène ont une grande influence sur les niveaux énergétiques des orbitales moléculaires [53], cette influence s'étend aussi à la réaction de Diels-Alder. La densité électronique autour de chaque atome de carbone est directement corrélée au déplacement chimique (δ) en ^{13}C -RMN [54]. Il doit donc être possible de prédire la réactivité des diènes en comparant leurs données spectroscopiques. Si les doublets libres de l'hétéroatome sont plus disponibles pour activer le système diényle par conjugaison, les positions C(2) et C(4) devraient être plus riches en électrons. Dans les spectres ^{13}C -RMN, ces deux atomes de carbone présenteraient donc un Dd vers des champs plus hauts. Au contraire, le carbone en position C(1), légèrement appauvri en électrons, présenterait un léger Dd vers des champs plus bas. Enfin, le carbone en position C(3) resterait inchangé. Les données ^{13}C -RMN de nos diènes **1**, **2**, **3**, **4** et **6** sont comparées à quelques diènes connus **a-d** (Tableau 2). les composés **a** et **b** montrent clairement l'effet électro-donneur de leur substituant, comparés au buta-1,3-diène (**d**). Inversement, **c** montre l'effet d'un substituant électro-attracteur. Nos composés **1**, **2** et **3** ont grossièrement le même Dd pour le signal de C(1), c'est à dire qu'ils subissent un Dd de + 12 à + 15 ppm par rapport au signal C(1) de **d**. Les signaux C(2) de **1** et **2** sont déplacés de - 25 ppm, tandis que **3**, avec un doublet de l'azote moins délocalisé sur le système du butadiène, subit un déplacement plus modéré de - 13 ppm. Une comparaison entre **4** et son précurseur **1** montre une nette activation en faveur de **4**; de manière analogue, la comparaison de **3** et **6** montre que **6** est plus activé. En résumé, les spectres ^{13}C -RMN prédisent une activation des butadiènes **a**, **1**, **2** et **3**. Les cétènes acétals **b**, **4** et **6** devraient être encore plus activés que leurs précurseurs synthétiques **a**, **1** et **3**.

Tableau 2: Quelques déplacements (ppm) ^{13}C -RMN de butadiènes substitués

					
	a [55]	1	3	2	
C(1)	138.7	130.0	128.1	130.2	
C(2)	115.8	112.5	123.6	111.5	
C(3)	131.7	135.4	133.7	135.4	
C(4)	116.9	113.2	117.4	113.0	
					
	b [55]	4	6	c [56]	d [54]
C(1)	145.1	137.3	139.0	112.9	116.0
C(2)	113.4	104.3	115.9	138.4	136.9
C(3)	132.2	137.1	134.6	133.4	136.9
C(4)	114.2	108.6	115.0	121.3	116.0

Pour notre étude des réactions Diels-Alder, le diénophile choisi est l'acrylate de méthyle. Bien que présentant une réactivité plus faible que le chlorure d'acryloyle en tant que diénophile (Figure 42), il est choisi afin d'éviter des réactions d'acylation intramoléculaires (Figures 19 et 20).



- i) 1) Chlorure d'acryloyle, CH₂Cl₂, 0 °C, 18 h, 2) MeOH, RT
ii) Acrylate de méthyle, toluène, 85 °C, 36 h

Figure 42: Produit de cycloaddition employant deux diénophiles différents [33]

Dans le but d'abaisser la température réactionnelle et donc d'améliorer la sélectivité endo/exo, ainsi que le rendement, un large excès (23 équivalents) d'acrylate de méthyle est utilisé, ce qui permet aussi de l'utiliser comme solvant. Pour éviter le plus possible des phénomènes de polymérisation, des traces de 2,6-di-(*t*-butyl)-*p*-crésol (BHT) sont systématiquement ajoutées comme inhibiteur de radicaux.

2.2.1. Cycloadditions de Diels-Alder des butadiényles non dérivés

Pour commencer, nous procédons aux cycloadditions des *N*-butadiénylamides **1** et **2** et de la *N*-butadiénylimide **3** (Figure 43, Tableau 3)

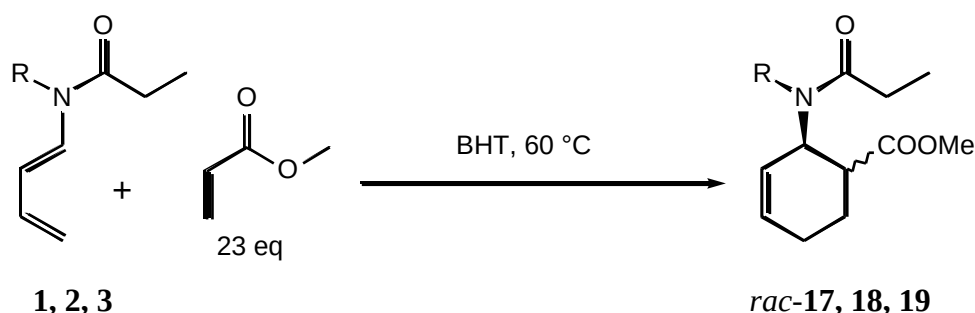


Figure 43: Réactions de cycloaddition de Diels-Alder des composés **1**, **2**, **3**

Le diénophile jouant aussi le rôle de solvant, l'excès est tel qu'il est possible de considérer que sa concentration varie si peu qu'elle est constante. Ainsi, la vitesse de réaction ne dépend plus que de la concentration du diène en solution. Il s'agit donc d'une réaction de pseudo premier ordre. D'après les lois d'Arrhenius régissant la disparition des réactifs ainsi que la formation des produits, il est possible d'avoir une estimation sur la vitesse relative des cycloadditions faisant intervenir les diènes **1**, **2** et **3**.

Loi d'Arrhenius

$$R = R_0 \cdot e^{-kt} \quad k = \ln(R / R_0) / -t$$

R: Quantité de réactif restant, R₀: Quantité de réactif au début, k: constante de vitesse, t: temps de réaction

Pour pouvoir déterminer la réactivité relative des diènes, nous admettons que nous sommes en présence de réactions idéales, c'est à dire qu'il n'y a pas de pertes par réactions secondaires, ni de dégradation. Ainsi, nous admettons ce qui n'est pas récupéré sous forme de produit se trouve sous forme de réactif. De cette manière, nous disposons de toutes les informations nécessaires (R, R₀, t) pour déterminer la constante k.

Dans le cas de la réaction faisant intervenir l'amide **1**, le produit *rac*-**17** est obtenu après 67 h avec un très bon rendement de 95 % et une légère préférence pour l'isomère endo de 2:1. Après 117 h de réaction, le réactif **2** a donné le produit de cycloaddition *rac*-**18** avec un rendement correct de 71 % et une sélectivité endo/exo de 2.7:1, de plus la chromatographie sur colonne permet de séparer les isomères, ainsi, 13 % d'isomère trans et 36 % d'isomère cis sont isolés, le solde est obtenu sous forme de mélange. Quant à l'imide **3**, après 149 h de réaction, le produit *rac*-**19** de la réaction de Diels-Alder est obtenu avec un rendement de 78 % et un mélange équimolaire des deux isomères endo/exo.

Tableau 3: Cycloadditions de Diels-Alder de **1**, **2** et **3**

réactif	R	temps	produit	rendement	endo : exo	réactivité relative
1	benzyl-	67 h	<i>rac</i> - 17	95 %	2 : 1	4.40
2	phényléthyl-	117 h	<i>rac</i> - 18	71 %*	2.7 : 1	1.04
3	benzoyl-	149 h	<i>rac</i> - 19	78 %**	1 : 1	1.00 (ref)

* Rendement total, isomères endo/exo séparés

** Réaction dans une ampoule scellée

L'observation du tableau 2 indique que **1** et **2**, avec des valeurs de d très proches, devraient se comporter de manière semblable; il est donc surprenant de voir (Tableau 3) que la réactivité relative de **2** est plus proche de celle de **3** que de celle de **1**. Les résultats obtenus (Tableau 3) sont comparables, quel que soit le substituant sur l'azote. Il semble donc que la substitution sur l'atome d'azote par un groupe benzyle, phényléthyle ou benzoyle n'ai que peu d'influence sur la réactivité. Les réactions de Diels-Alder observées ne montrent qu'une légère préférence pour la forme endo. Cette faible sélectivité est en partie expliquée par le fait que les longs temps de réaction sont responsables d'une épimérisation au niveau du carbone en position *a* de la fonction ester. Cependant, lors d'une application dans un processus tandem, le réarrangement devrait avoir lieu immédiatement après la réaction de cycloaddition, la réaction d'épimérisation, plus lente, devrait donc perdre son importance à ce niveau. Tout comme les *N*-butadiényl-amides **1** et **2** (Figures 28 et 29), les analyses ¹H-RMN et ¹³C-RMN de leurs produits respectifs de cycloaddition doivent être effectuées à haute température, en l'occurrence, 100 °C. A nouveau, dans le cas des produits portant le groupe benzoyle, il n'y a pas besoin de prendre de telles mesures pour obtenir une bonne résolution.

2.2.2. Cycloadditions de Diels-Alder avec les dérivés N,O-silyl acétal

Les mêmes conditions que pour les composés **1** et **3** sont appliquées à leurs dérivés **4** et **6**. Dans un souci de reproductibilité, pour chaque synthèse avec le composé **4** ou **6**, la même réaction est menée avec respectivement les composés **1** et **3**. Vue la sensibilité des réactifs silylés, ces réactions sont menées dans des ampoules scellées pour annuler les facteurs externes tels l'humidité. La réaction de Diels-Alder menée avec le composé **4**

(Figure 44, Tableau 4) donne seulement 5 % de produit de cyclisation non silylé *rac*-**17** ainsi que des traces de produit de cycloaddition ayant subi une rupture de liaison C-N *rac*-**21** (Figure 45), et du polymère durci malgré la présence de BHT. De son côté, la réaction parallèle menée avec le réactif **1** donne un résultat reproductible de 93 % de produit *rac*-**17** par rapport aux des réactions effectuées dans un montage normal (Tableau 3). Les réactions de Diels-Alder menées avec respectivement les composés **3** et **6** donnent de bons résultats. Le produit issu de la réaction avec **3** est bien le composé *rac*-**19** obtenu de manière reproductible avec un rendement de 78 %, comparé aux 73 % de rendement obtenus pour la même réaction dans un montage normal. Le produit de la réaction impliquant le produit silylé **6** est bien un produit de cycloaddition, cependant, la fonction N,O-silyl acétal n'a pas subi d'hydrolyse. Ce composé *rac*-**20** est donc obtenu après séparation sur colonne avec un rendement de 61 % (Figure 44, Tableau 4)! En plus, à part 7 % de réactif silylé **9** non consommé, 11 % de produit de cycloaddition ayant subi une rupture de liaison C-N *rac*-**22** (Figure 45) est récupéré.

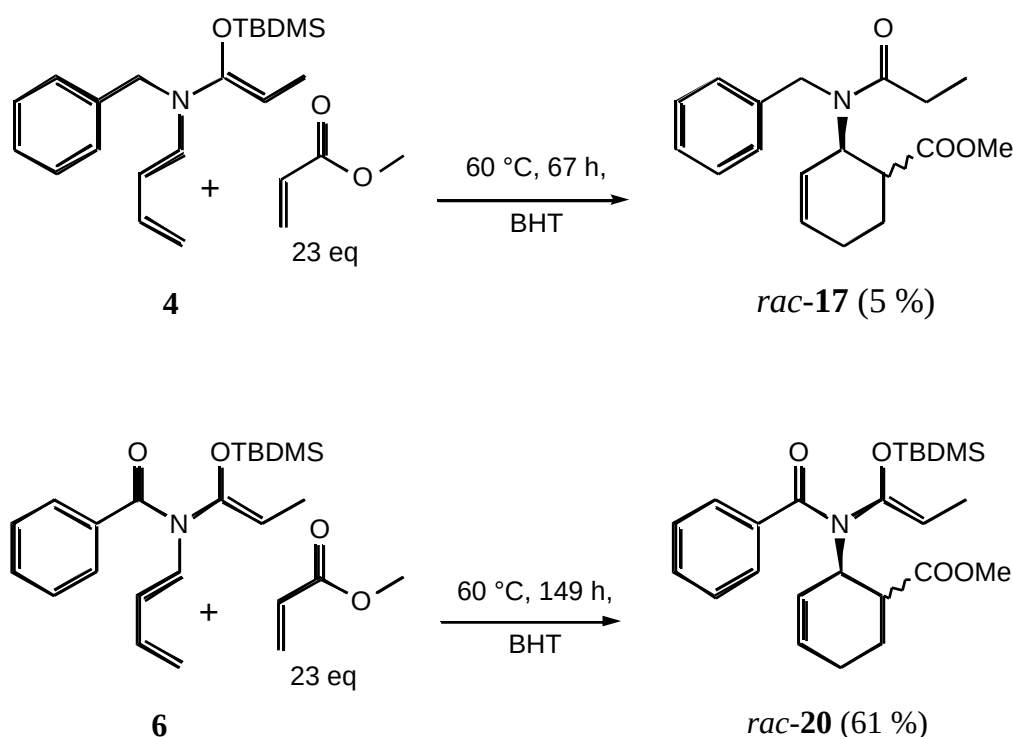


Figure 44: Cycloaddition des dérivés N,O-silyl acétal

Tableau 4: Résumé des réactions menées dans des ampoules scellées

réactif	substituant	temps	produit	rendement	réactivité relative
1	benzyl-	67 h	<i>rac</i> - 17	93 %	4.55
4	benzyl-	67 h	<i>rac</i> - 17	5 %*	0.075
3	benzoyl-	149 h	<i>rac</i> - 19	78 %	1 (ref)
6	benzoyl-	149 h	<i>rac</i> - 20	61 %*	0.35

* En plus, traces de produit de cycloaddition ayant subi une rupture de liaison C-N du côté de la fonction N,O-silyl acétal

Ces résultats font du composé **6** un réactif intéressant dans le cadre des réactions tandem envisagées. En effet, son produit de cycloaddition *rac*-**20**, n'ayant pas subi d'hydrolyse, pourrait encore subir soit un réarrangement [3,3]-sigmatropique, soit une acylation intramoléculaire.

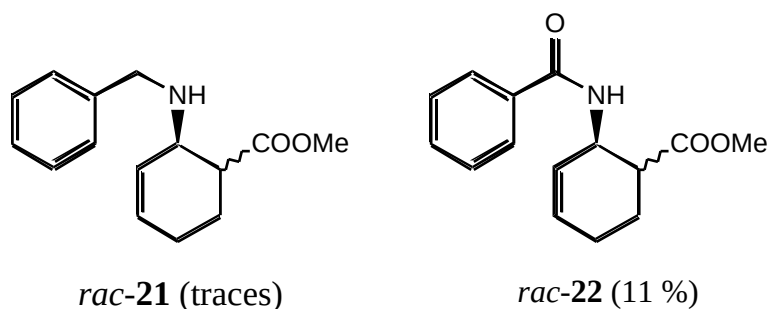


Figure 45: Produits de cycloaddition ayant subi une rupture C-N

Le mécanisme menant aux composés *rac*-**21** et *rac*-**22** n'est pas connu, mais il est possible de faire une hypothèse. En effet, ces deux composés proviennent de l'ampoule contenant la réaction avec leurs précurseurs silylés respectifs **4** et **6**, il est donc logique de chercher une corrélation entre cette rupture de liaison et la présence d'un éno! silyl éther. De plus comme dans le cas du réactif **6**, le produit majoritaire *rac*-**20** ne subit pas d'hydrolyse et conserve cette fonction, l'hypothèse d'une rupture non radicalaire (BHT présent) sur le produit de cycloaddition non hydrolysé semble plausible (Figure 46).

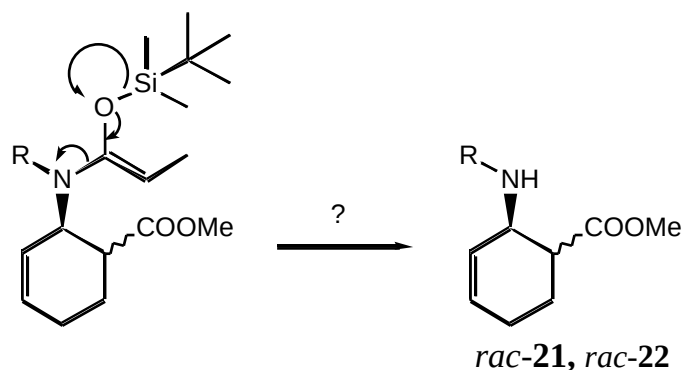


Figure 46: Hypothèse de mécanisme de rupture de liaison C-N

3. Conclusions

Le travail post-doctoral de Thomas Thyran [36] à été complété, en effet, Les différents butadiényles amides **1**, **2** et imide **3** ont été obtenus. Leur dérivés *N,O*-silyl acétal respectifs **4**, **5** et **6** ont été obtenus en appliquant une méthode déjà connue [23,34,52] mais modifiée pour l'occasion en remplaçant avantageusement la base LDA par LHMDs et le co-solvant toxique HMPA par DMPU.

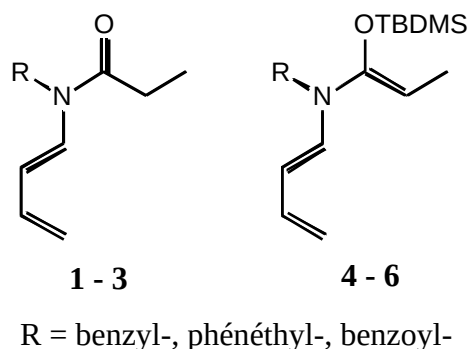


Figure 47: Composés obtenu en vue d'une utilisation pour les réactions de cycloaddition

Lors des différentes étapes synthétiques menant à l'imide **3**, les résultats de Katritzky [42,45] ont été améliorés. Une réaction "one pot" impliquant une alkylation par du bromure d'allyle est suivie d'une élimination de benzotriazole pour obtenir le composé **9** (Figure 48).

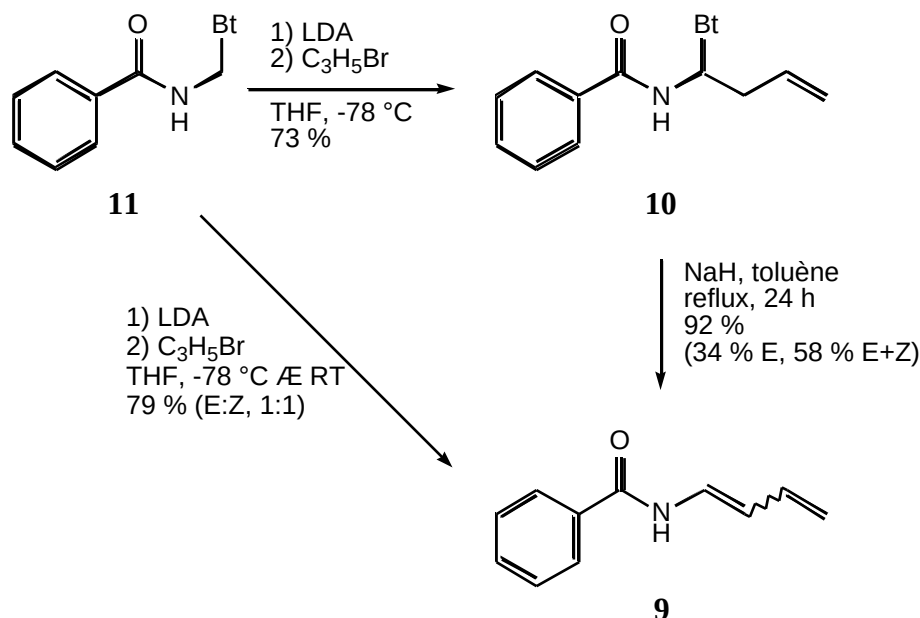


Figure 48: Réaction "one pot" comparés à la séquence de réactions originale

Enfin les réactions de Diels-Alder ont donné des résultats similaires pour les composés **1**, **2** et **3**. Les rendements sont intéressants, cependant, la sélectivité endo/exo de la cycloaddition est faible. Ceci peut être expliqué par la température de 60 °C et les temps de réaction allant de 67 à 149 h qui débouchent pour les produits de cycloaddition sur une épimérisation au niveau du carbone en α de la fonction ester. Cependant, lors d'une application dans un processus tandem, le réarrangement devrait avoir lieu tout de suite

après la réaction de cycloaddition, la réaction d'épimérisation, plus lente, devrait donc perdre son importance à ce niveau.

Les composés **4** et **6** ont aussi été utilisés pour étudier des réactions de Diels-Alder (Figure 49) en appliquant exactement les mêmes conditions que pour leurs analogues non silylés. Vu le faible rendement obtenu pour la réaction faisant intervenir **4**, il en résulte que peut-être le réactif lui-même ainsi que son produit de cycloaddition supportent mal les conditions réactionnelles. De plus, le produit de la réaction *rac*-**17** résulte en fait d'une hydrolyse au niveau de la liaison Si-O du produit direct de Diels-Alder; montrant ainsi la faible résistance du groupe protecteur utilisé. C'est peut-être cette hydrolyse qui provoque la réaction de polymérisation qui forme la masse importante de polymère obtenue.

La réaction faisant intervenir le composé **6** donne de bons résultats. En effet, non seulement le rendement de produit de cycloaddition *rac*-**20** obtenu après séparation sur colonne est bon, mais en plus le groupe N,O-silyl acétal n'est pas hydrolysé.

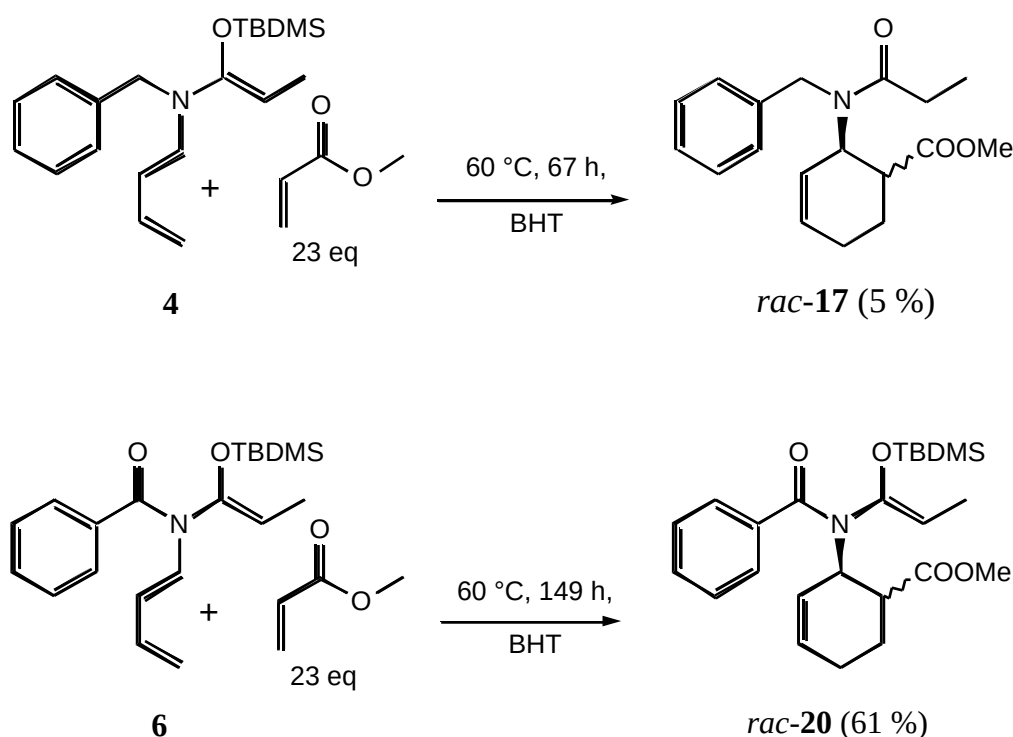


Figure 49: Réaction de Diels-Alder des butadiènes **4** et **6**

Concernant la réactivité des diènes, les mesures spectroscopiques (Tableau 2) montrent que les diènes **1** et **2** sont plus activés que **3**. Les résultats expérimentaux montrent qu'en effet, la réaction impliquant **1** est la plus rapide, et que les réactions de Diels-Alder de **2** et **3** sont plus lentes, ce qui n'était pas prévu pour **2**. Les dérivés N,O-silyl acétal **4** et **6** sont censés être plus activés que leurs précurseurs. La réaction impliquant une cycloaddition avec **4** fonctionne mal. Quant à la réaction avec **6**, la vitesse est comparable à son précurseur non silylé **3**.

Klaus Neuschütz [37,57] ayant travaillé sur les réarrangements aza-Claisen, a étudié le réarrangement thermique d'un composé *rac*-**23** (Figure 50) très proche de notre produit de Diels-Alder *rac*-**20** (Figure 49). Il a obtenu 11 % de rendement du produit de réarrangement *rac*-**24**, ainsi que 7 % d'un produit d'acylation intramoléculaire *rac*-**25**. Le produit *rac*-**25**, implique le passage par un intermédiaire tendu présentant un cycle constitué de 4 atomes.

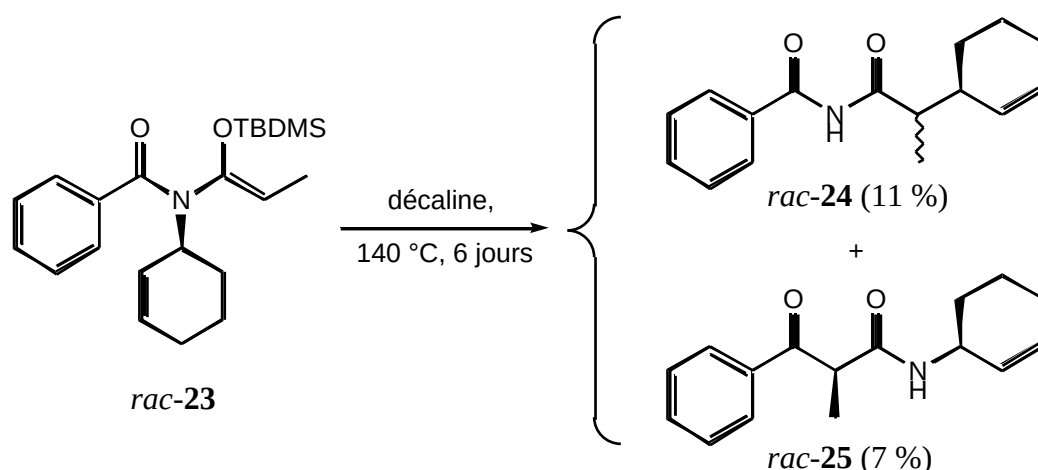


Figure 50: Résultat d'une réaction de réarrangement aza-Claisen [37,57]

La présence de la fonction ester supplémentaire sur notre produit *rac*-20, par rapport à *rac*-23, pourrait influencer au niveau électronique un éventuel réarrangement. Mais sachant que lors des tentatives de réarrangements de *rac*-23, un phénomène d'acylation intramoléculaire passant par un intermédiaire cyclique tendu entre en concurrence, il semble probable que la présence de la fonction ester sur *rac*-20 mène plutôt à une acylation intramoléculaire. En effet, cette acylation impliquant la formation d'un cycle à six atomes, donc non tendu, l'acylation devrait être obtenue plus facilement qu'une réaction de réarrangement. Ce qui pourrait mener à des composés bicycliques [23,33-35].

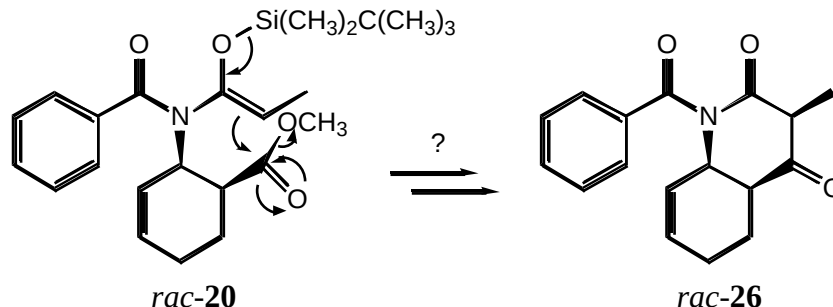


Figure 51: Formation de composés bicycliques à partir de *rac*-20 ou de ses analogues

En conclusion, il ressort que le substituant benzoyl sur l'atome d'azote stabilise la fonction N,O-silyl acétal, ce qui favorise l'obtention de bons résultats pour la réaction de Diels-Alder. Donc des homologues de **3**, présentant une fonction imide semblent intéressants. Des conditions permettant des temps de réaction plus courts pour la réaction de Diels-Alder sont néanmoins souhaitables. Pour l'instant, Les conditions réactionnelles du réarrangement ne permettent pas d'appliquer une séquence Diels-Alder / réarrangement avec nos composés, cependant, une séquence Diels-Alder / acylation intramoléculaire semble plus appropriée à nos composés.

4. Partie expérimentale

4.1. Méthodes analytiques et appareils

4.1.1. Indice de réfraction

Appareil: Carl Zeiss

4.1.2. Point de fusion (PF)

Appareil: Gallenkamp MFB-595.

4.1.3. Chromatographie

Chromatographie sur couche mince (CCM):

Couches minces sur aluminium, gel de silice 60 F₂₅₄, (épaisseur de la couche 0.2 mm) avec indicateur de fluorescence (Merck, Darmstadt). Révélateurs (par atomisation): solutions de basique aqueuse de KMnO₄ [58].

Chromatographie sur colonne - chromatographie- éclair:

Gel de silice 60, grosseur de grains 0.040 - 0.063 mm (230 - 400 mesh ASTM) (Merck, Darmstadt). L'éluant et les proportions du mélange utilisé sont décrits dans la partie expérimentale. Toutes les chromatographies sur colonnes s'effectuent sous pression ($p = 0.5 - 0.9 \text{ atm}$).

Chromatographie gazeuse (GC)

Chromatographe Perkin-Elmer Sigma 3B Dual FID. Colonne: 25 m MN OV-1701, température d'injection: 250 °C, température du détecteur: 280 °C. Programme de température 1: injection à 110 °C, temps d'initiation = 4 min, 8 °C/min jusqu'à 250 °C, 15 min à 250 °C.

4.1.4. Spectroscopie infrarouge (IR)

Un spectromètre du type Perkin Elmer FT-IR 1720 X est utilisé pour l'obtention des spectres IR, avec une résolution de 2 cm⁻¹. Des pastilles de KBr sont préparées pour les substances cristallines, la technique de film liquide (sandwich) entre 2 plaques de KBr est utilisée pour les liquides purs ou en solution. Les bandes d'absorption sont décrites par des abréviations *vs* (très intense), *s* (intense), *m* (moyenne), *w* (faible), *vw* (très faible) ou *br* (large) et données en longueur d'onde (cm⁻¹).

4.1.5. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les mesures RMN sont effectuées avec un spectromètre Gemini XL-2000 de Varian, spectres ¹H à 200 MHz et ¹³C à 50 MHz; ou Bruker AMX-400, spectres ¹H à 400 MHz et ¹³C à 100 MHz. La fréquence de mesure, la température ainsi que le solvant sont précisés entre parenthèse dans chaque cas. Standard interne pour les spectres du proton (¹H): TMS ($d_H = 0 \text{ ppm}$) ou CHCl₃ ($d_H = 7.26 \text{ ppm}$); pour les spectres du carbone (¹³C): CDCl₃ ($d_C = 77.0 \text{ ppm}$).

Tous les déplacements chimiques sont donnés en ppm et les constantes de couplage J en Hz. Les spectres ^{13}C sont mesurés avec découplage large en proton. Les multiplicités des signaux sont abrégées par: s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, sx = sextet, m = multiplet et br = large.

Pour permettre l'interprétation, des spectres HETCOR (low range ou short range), COSY, DEPT, ont été mesurés de manière systématique, des spectres APT ou NOESY ont été mesurés lorsque cela s'avérait nécessaire.

4.1.6. Spectroscopie de masse (MS)

Pour les spectres EI, un spectromètre Nermag RC 30-10 (EI: 70 eV; DCI: NH_4^+) a été utilisé. Les spectres ESI sont enregistrés avec un appareil Finnigan, LCQ, ils sont tous en mode positif. Les pics sont donnés en m/e et en pour-cent du pic de base (100 %). Les intensités individuelles sont données entre parenthèse. Les spectres haute résolution sont mesurés à l'Université de Fribourg dans le groupe du Professeur A. Gossauer par M. F. Nydegger sur un appareil Bruker BioAPEX II.

4.1.7. Analyse élémentaire (AE)

Les analyses CHN sont effectuées par l'Ecole d'Ingénieurs de Fribourg, Bd de Péroles 80 1705 Fribourg.

4.1.8. Verreries, systèmes de chauffage et de refroidissement

La verrerie pour les réactions sous N_2 , sous argon ou sans humidité est chauffée à 120 °C minimum à l'étuve durant la nuit, elle est montée chaude et refroidie à température ambiante sous un flux d'azote.

Les réactions à basses températures (en dessous de -40 °C) se font dans un bain froid acétone/ N_2 liquide.

Les réactions à 180 °C se font dans un bain de polyéthylène glycol.

4.1.9. Solvants

Solvants standards

Les solvants standards sont utilisés pour les traitements finaux, les extractions, ainsi que pour la purification par chromatographie (CCM, colonnes).

Solvant	dans le texte	distillé sur
Acétone	acétone	
Chloroforme	CHCl_3	CaCl_2
Dichlorométhane	CH_2Cl_2	CaCl_2
Diéthyléther	éther	CaCl_2
Acétate d'éthyle	EtOAc	K_2CO_3
Ethanol	EtOH	CaO
Hexane	hexane	CaCl_2
Isopropanol	isopropanol	CaO
Méthanol	MeOH	CaO
Dioxane	dioxane	Fluka, purum, dégazé

Solvants séchés

Pour toutes les réactions sous atmosphère gazeuse, des solvants secs sont utilisés. Les solvants standards sont distillés sur un agent desséchant. Les solvants secs distillés une deuxième fois (qualité absolue) sont indiqués par un astérisque (*).

Solvant	dans le texte	agent desséchant
Chloroforme	CHCl ₃ *	CaH ₂
Dichlorométhane	CH ₂ Cl ₂ *	CaH ₂
Diéthyléther	éther*	LiAlH ₄
Tetrahydrofurane	THF*	K ^o (benzophénone)
Toluène	toluène*	K ^o (benzophénone)

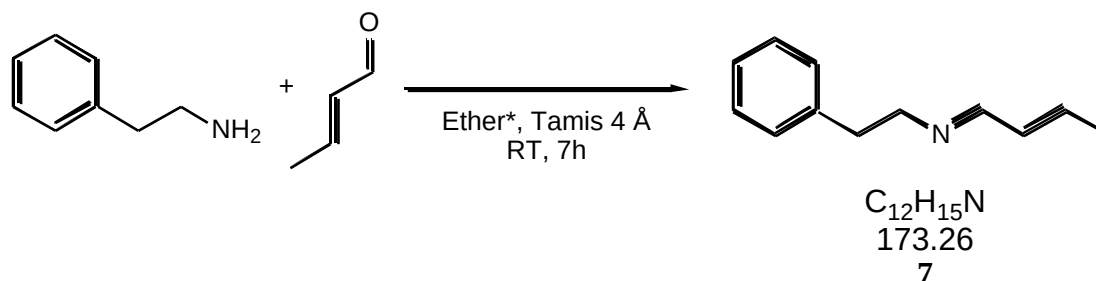
4.1.10. Produits chimiques et gaz

Produits chimiques	abréviation	qualité
Acide acétique	AcOH	Fluka, puriss p.a.
Acrylate de méthyle		Fluka, purum, distillé
Azote	N ₂	Carbagas, techn.
Benzamide		Fluka, purum
Benzotriazole	Bt	Fluka, pract > 98 %
Benzylamine		Fluka puriss p.a.
2,6-di- <i>tert</i> -butyl- <i>p</i> -crésol	BHT	Fluka, purum
Bromure d'allyle		Fluka, puriss
Butyllithium	BuLi	Aldrich, 1.6 M dans hexane
Chlorure de benzoyle		Fluka, puriss p.a.
Chlorure de <i>tert</i> -butyl-diméthyl-silyle	TBDMSCl	Fluka, purum
Chlorure de propionyle		Fluka, purum, distillé
Crotonaldéhyde		Fluka, puriss, dist CaH ₂
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	DBU	Fluka, puriss
<i>N,N</i> -Diéthylaniline		Fluka, puriss p.a.
Diisopropylamine		Fluka, purum, dist CaH ₂
Formaldéhyde		Fluka, purum 36 % dans H ₂ O
Hydroxyde de sodium	NaOH	Fluka, puriss p.a. ACS
Lithium hexaméthylidisylasane	LHMDS	Aldrich, 1 M dans THF
1-Méthoxy-2-méthyl-1-triméthylsiloxypène		Fluka, pract ~ 95 %
1,3-Diméthyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone	DMPU	Fluka, puriss, abs. sur tamis
Phényléthylamine		Fluka, purum > 99 %
Tamis moléculaire 4 Å	tamis 4 Å	Fluka, billes

4.2. Synthèses

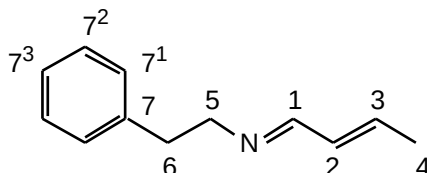
4.2.1. Obtention de la *N*-butadiényl-amide [33]

4.2.1.1. *N*-Phényléthyl-(*E*)-butèn-1-imine (7) [40]



Dans un ballon sec de 500 ml sous N_2 , on ajoute 150 ml d'éther*, 27.2 ml (331 mmol) de crotonaldéhyde, préalablement distillé sur CaH_2 , et 38.0 ml (302 mmol) de phényléthylamine, puis on refroidit à 0 °C et on ajoute lentement 130 g de tamis moléculaire 4 Å. On protège de la lumière en entourant le récipient d'une feuille d'aluminium. On laisse revenir à température ambiante et on agite le récipient de temps en temps. Après 7 h, le tamis est filtré puis rincé avec 4 portions de 100 ml d'éther. Les phases organiques sont réunies, on y ajoute une pointe d'inhibiteur de radicaux (BHT), puis évaporées. Après distillation (120 °C, 40 Torr), on obtient 28.0 g (53 %) de produit 7. Pour des raisons d'instabilité, on l'utilise tout de suite pour l'étape suivante.

Données analytiques de 7:



P.Eb. 120 °C (40 Torr)

IR (film. KBr):

3085w, 3062w, 3027m, 3001w, 2929m, 2835m, 1658s, 1626m, 1604w, 1497m, 1454m, 1371w, 1343w, 1196w, 1166w, 1082w, 1031w, 977m, 931w, 749m, 700s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K)*:

7.72 (*dt***, $^3J(1,2)=8.4$, $^4J(1,3)^a$ $^5J(1,4)^a$ 1.2, 1H, HC(1)); 7.34-7.11 (*m*, 5H, HC(7¹), HC(7²), HC(7³)); 6.23-6.07 (*m*, 2H, HC(2), HC(3)); 3.67 (*t*, $^3J(5,6)=7.5$, 2H, H₂C(5)); 2.92 (*t*, $^3J(6,5)=7.5$, 2H, H₂C(6)); 1.86 (*d*, $^3J(4,3)=5.8$, 3H, H₃C(4)).

*Les signaux aromatiques sont trop intenses (produit de départ?), on en déduit une pureté d'après RMN de 36 %. De plus, nous observons des signaux supplémentaires à 7.58, 7.57, 3.71, 3.48, 3.06, 2.97, 2.75 et 1.92.

** Les signaux de faible intensité ne sont pas visibles, on a donc *dt* à la place de *dq*.

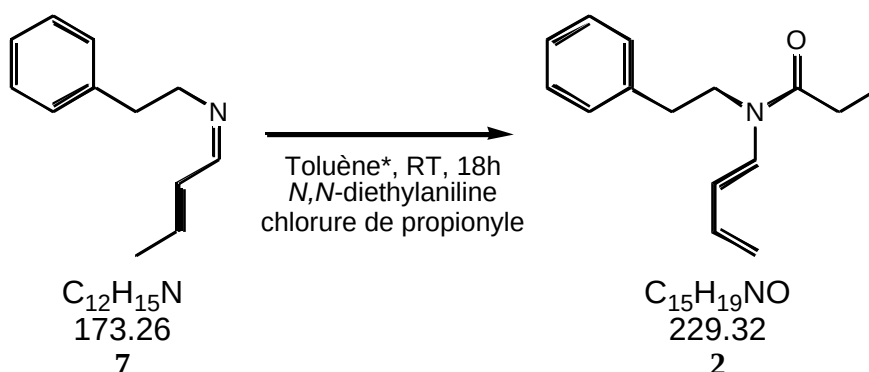
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 293 K) :

163.1 (C(1)), 140.4, 131.9 (C(3), C(2)), 139.9 (C(7)), 128.9, 128.3 (C(7¹), C(7²)), 126.0 (C(7³)), 62.7 (C(5)), 37.5 (C(6)), 18.3 (C(4)).

EI-MS:

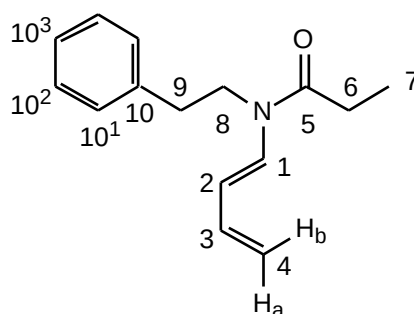
174 (1, $[M+1]^+$), 173 (1, M^+), 91 (15), 86 (13), 84 (22), 82 (100), 80 (14), 77 (15), 65 (12), 55 (23), 49 (14).

4.2.1.2. (E)-N-buta-1,3-diènyl-N-(2-phényléthyl)-propionamide (2) [41]



Dans un ballon sec de 500 ml sous azote, on place, 300 ml de toluène*, 14.5 ml (165 mmol) de chlorure de propionyle fraîchement distillé, et 32.5 ml (203 mmol) de N,N-diéthyylaniline. Le ballon est surmonté d'une ampoule à brome contenant 28.0 g (162 mmol) d'imide 7 et 60 ml de toluène*. Le ballon est placé dans un bain de glace, puis on ajoute le contenu de l'ampoule à brome en 30 minutes. Après 1 h d'agitation à 0 °C, on laisse agiter 18 h à température ambiante. Le tout est filtré sur cellite, la cellite est rincée avec 4 portions de 50 ml de toluène. Les phases sont réunies et lavées avec deux portions de 100 ml HCl 2 M, deux portions de 100 ml d'une solution saturée en NaHCO_3 puis encore 100 ml d'une solution saturée en NaCl. Les phases organiques sont réunies puis séchées sur MgSO_4 , enfin évaporées. Après purification par chromatographie sur colonne (SiO_2 , hexane/AcOEt 10:1), on obtient 26.6 g (72 %) de l'amide 2 sous forme d'huile très visqueuse.

Données analytiques de 2:



n_D^{20} : 1.5708.

R_f (hexane/EtOAc 4:1 + 1% MeOH)=0.63.

IR (Film):

3086w, 3063w, 3028w, 2980m, 2940m, 2877w, 1677s, 1636vs, 1604m, 1498m, 1456m, 1427s, 1387s, 1346m, 1308m, 1265m, 1239m, 1165s, 1074m, 1033m, 1000m, 886m, 748m, 701m.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 353 K):

7.32-7.10 (m, 6H, HC(10¹), HC(10²), HC(10³), HC(1)); 6.40 (dtd, $^3J(3,4b)=16.9$, $^3J(3,4a)=^3J(3,2)=10.2$, $^4J(3,1)=0.6$, 1H, HC(3)); 5.85 (dd, $^3J(2,1)=14.0$, $^3J(2,3)=10.3$, 1H, HC(2)); 5.14 (dd, $^3J(4b,3)=16.9$, $^2J(4b,4a)=1.9$, 1H, HC(4b)); 4.94 (dd, $^3J(4a,3)=10.2$, $^1J(4a,4b)=1.9$, 1H, HC(4a)); 3.81 (t, $^3J(8,9)=7.7$, 2H, H₂C(8)); 2.81 (t, $^3J(9,8)=7.7$, 2H, H₂C(9)); 2.42 (q, $^3J(6,7)=7.2$, 2H, H₂C(6)); 1.01 (t, $^3J(7,6)=7.3$, 3H, H₃C(7)).

^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , 353 K):

171.6 (C(5)); 138.4 (C(10)); 135.4 (C(3)); 130.2 (C(1)); 128.3, 128.0 (C(10¹), C(10²)); 125.9 (C(10³)); 113.0 (C(4)); 111.5 (C(2)); 44.0 (C(8)); 32.6 (C(9)); 25.9 (C(6)); 8.6 (C(7)).

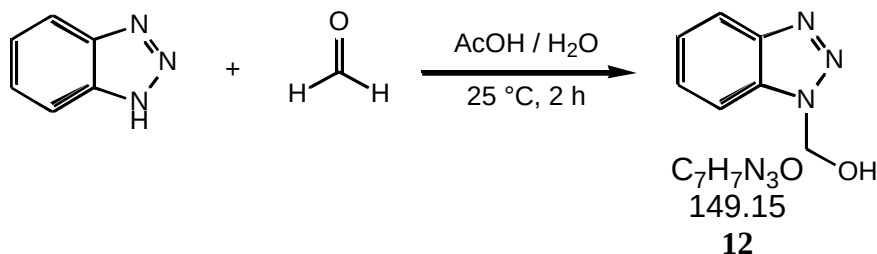
EI-MS:

230 (13, M^+), 175 (11), 122 (50), 105 (87), 96 (33), 79 (12), 77 (100), 69 (21), 68 (39), 67 (29), 58 (25), 53 (11), 51 (26).

HR-ESI-MS: 230.1540950 ($[M+H]^+$, C₁₅H₂₀NO⁺; calc. 230.1539315).

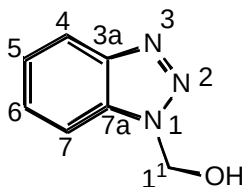
4.2.2. Obtention de la *N*-butadiènyl-imide [36]

4.2.2.1. 1-Hydroxyméthylbenzotriazole (**12**) [43,44]



Dans un ballon rond de 500 ml, on place 48.0 g (400 mmol, 1.0 eq) de benzotriazole, 80 ml d'eau, 40 ml d'acide acétique glacial (62.9 g, 1.05 mol, 2.6 eq) et 31 ml (12.2 g, 1.0 eq) d'une solution aqueuse de formaldéhyde 36 %. On laisse réagir 3 h à température ambiante en agitant avec un agitateur mécanique. Finalement, le mélange réactionnel est filtré, puis les cristaux formés sont lavés avec de l'eau. Les cristaux sont recristallisés à chaud dans 1.5 l d'eau. Après refroidissement de la solution, de fines aiguilles sont obtenues. Après filtration et séchage sous vide, on obtient 50.7 g (85 %) de **12**.

Données analytiques de **12**:



P.F.: 150-151 °C

IR(KBr):

3375w, 3180s, 2965m, 2925 m, 2855m, 2608w, 2290w, 2127w, 1966w, 1927w, 1890w, 1829w, 1789w, 1700w, 1615m, 1592w, 1494m, 1452s, 1388m, 1306s, 1272s, 1253w, 1234s, 1160s, 1148s, 1127m, 1112m, 1076vs, 999vs, 986s, 783s, 744vs, 618s.

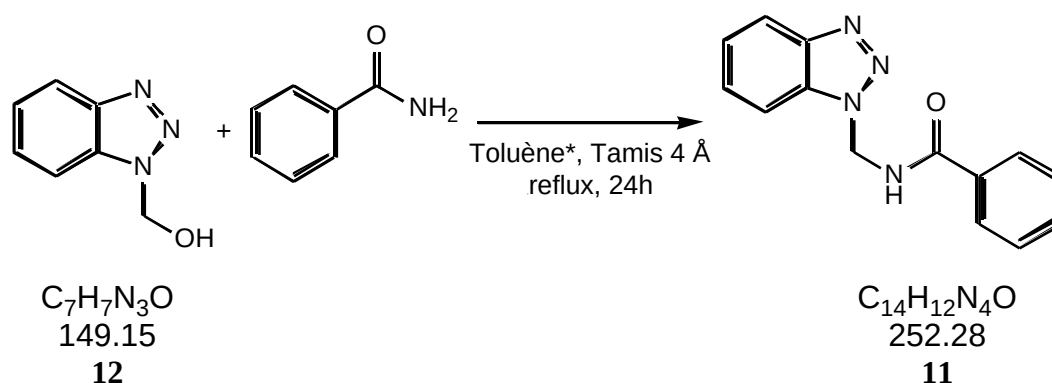
¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆, 298 K):

8.09-8.04 (m, 1H, HC(4)); 7.91 (dm, ³J(7,6)=8.2, 1H, HC(7)); 7.59 (ddm, ³J(6,5)^a ³J(6,7)= 7.1, 1H, HC(6)); 7.47-7.39 (m, 1H, HC(5); 7.27 (br, 1H, HO); 6.03 (s, 2H, H₂C(1¹)).

¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-d₆, 298 K):

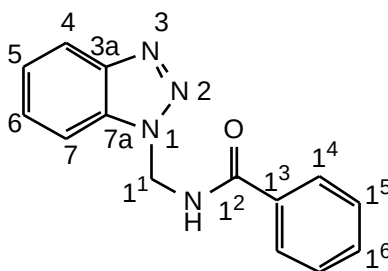
146.2 (C(3a)), 133.0 (C(7a)), 128.1 (C(6)), 124.8 (C(5)), 119.8 (C(4)), 111.7 (C(7)), 70.9 (C(1¹)).

4.2.2.2. *N*-(Benzotriazol-1-yl-méthyl)benzamide (**11**) [44]



Une suspension de 38.9 g (261 mmol, 1.0 eq) d'hydroxybenzotriazole **12**, 32.5 g (268 mmol, 1.0 eq) de benzamide et 200 ml de toluène* est placée dans un ballon rond de 500 ml. Le ballon est fermé avec un appareillage Dean-Stark rempli de tamis moléculaire 4 Å. Le tout est agité à reflux pendant 24 h (le Dean-Stark est vidé 3 fois). Après refroidissement à température ambiante, des cristaux incolores se forment. Après filtration, ils sont dissous à chaud dans 300 ml de méthanol. La solution est filtrée à chaud puis refroidie à température ambiante. Les cristaux obtenus sont filtrés puis rincés avec du méthanol froid. Les eaux-mères sont évaporées puis à nouveaux recristallisées. Cette opération est répétée deux fois. Globalement, on isole 38.5 g (59 %) de produit **11** sous forme de cristaux incolores.

Données analytiques de **11**:



P.F.: 175-176 °C

IR (KBr):

3330m, 3062w, 3029w, 2971w, 2820w, 2322w, 1964w, 1915w, 1892w, 1799w, 1731w, 1676vs, 1633w, 1615w, 1605m, 1589w, 1583m, 1540vs, 1490s, 1450s, 1429m, 1395w, 1382w, 1340w, 1315m, 1306m, 1294s, 1284s, 1271s, 1239m, 1187w, 1160s, 1124w, 1108w, 1098w, 1073w, 1050w, 1029w, 1003m, 776s, 759s, 744vs, 686s.

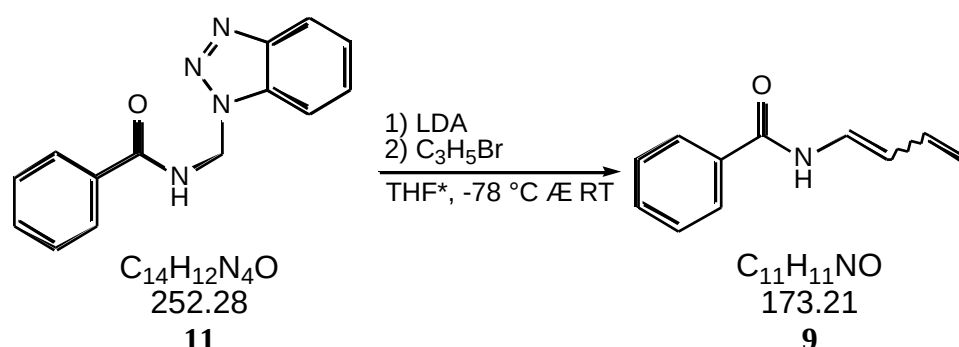
^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6 , 298 K):

9.94 (t, $^3J(\text{NH}, 1^1)=6.2$, 1H, HN)); 8.09-8.03, 7.94-7.88, 7.63-7.37 (m, 9H, HC(4,5,6,7,1⁴,1⁵,1⁶)); 6.23 (d, $^3J(1^1, \text{NH})=6.3$, 2H, H₂C(1¹)).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl₃, 298 K):

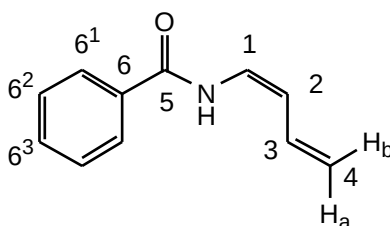
167.8 (C(1²)), 145.9 (C(3a)), 132.7/132.5/132.3 (C(1³,7a,1⁶)), 128.6 (C(1⁵)), 128.0/127.5 (C(6,1⁴)), 124.4 (C(5)), 119.2 (C(4)), 111.2 (C(7)), 51.5 (C(1¹)).

4.2.2.3. *N*-(*E/Z*)-Buta-1,3-diényl-benzamide (**9**) [42,45]



Dans un tricol sec sous N₂, on ajoute 80 ml de THF* et 16.5 ml (11.8 g, 117 mmol, 2.1 eq) de diisopropylamine, puis on refroidit à -78 °C. A cette température, on ajoute goutte à goutte en 30 minutes 74 ml (118 mmol, 2.1 eq) d'une solution 1.6 M de *n*-BuLi. Après 15 minutes, on éloigne le bain réfrigérant et pendant 30 minutes, on laisse la température augmenter à 0 °C. Ensuite on fait redescendre la température à -78 °C et à l'aide d'une ampoule à brome, on ajoute en 30 minutes une solution de 13.9 g (55.1 mmol) de réactif **11** dans 300 ml de THF*. Déjà après la première goutte, le mélange réactionnel devient violet foncé. Une fois l'adjonction terminée, on laisse réagir 2 h à -78 °C et enfin, on ajoute rapidement 4.70 ml (672 mg, 55.5 mmol, 1.0 eq) de bromure d'allyle. Après 10 minutes, le bain réfrigérant est éloigné de manière à laisser remonter lentement à température ambiante le mélange réactionnel qu'on laisse sous agitation pendant la nuit, ce qui rend le mélange réactionnel orange. Le tout est ensuite dilué avec AcOEt et lavé trois fois avec une solution saturée de NaCl. Les phases organiques sont réunies puis séchées sur Na₂SO₄ et enfin évaporées. Après purification par chromatographie sur colonne (SiO₂, hexane/AcOEt 12:1 à 7:1) on obtient 7.58 g (79 %) de produit **9** sous forme d'un mélange d'isomères.

Données analytiques de **9-Z**:



M.p. 93.5 °C

R_f (hexane/ CH_2Cl_2 4:1 + 1% MeOH)=0.08.

IR (KBr):

3271m, 3162w, 3068w, 3016w, 2982w, 2926w, 2789w, 2642w, 2555w, 2323w, 1965w, 1922 w, 1819w, 1734w, 1655s, 1638vs, 1601s, 1578m, 1510s, 1485s, 1425m, 1364m, 1307m, 1279vs, 1187m, 1160w, 1132m, 1104w, 1077m, 1045m, 1028w, 1001m, 704s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

8.02 (*brd*, $^3J(\text{NH},1)=9.1$, 1H, NH); 7.82-7.80 (*m*, 2H, HC(6¹)); 7.57-7.48 (*m*, 1H, HC(6³)); 7.47-7.45 (*m*, 2H, HC(6²)); 6.94 (*brdd*, $^3J(1,2)^a$ $^3J(1,\text{NH})=10.0$, 1H, HC(1)); 6.54 (*dddd*, $^3J(3,4b)=16.6$, $^3J(3,2)=11.3$, $^3J(3,4a)=10.3$, $^4J(3,1)=1.0$, 1H, HC(3)); 5.54 (*dd*, $^3J(2,3)=10.9$, $^3J(2,1)=9.5$, 1H, HC(2)); 5.29 (*ddd*, $^3J(4b,3)=16.6$, $^2J(4b,4a)=1.6$, $^4J(4b,2)=0.8$, 1H, HC(4b)); 5.15 (*ddd*, $^3J(4a,3)=10.3$, $^2J(4a,4b)=2.5$, $^5J(4a,1)=1.5$, 1H, HC(4a)).

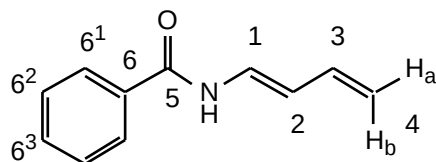
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 293 K) :

164.2 (C(5)), 133.5 (C(6)), 132.2 (C(6³)), 128.8 (C(6²), C(3)), 127.1 (C(6¹)), 121.8 (C(1)), 117.2 (C(4)), 111.4 (C(2)).

EI-MS:

173 (24, M^+), 105 (100), 86 (14), 84 (22), 77 (57), 51 (20), 49 (18).

Données analytiques de **9-E** :



M.p. 122.1 °C

R_f (hexane/ CH_2Cl_2 4:1, 1% méthanol)=0.13

IR (KBr):

3294s, 3088w, 3062w, 3049w, 3032w, 3000w, 2923w, 2851w, 2385w, 1963w, 1904w, 1782w, 1645vs, 1605s, 1581m, 1516s, 1490m, 1447m, 1407m, 1317s, 1246w, 1200m, 1157w, 1097w, 1075w, 1028w, 694s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

8.06 (*brd*, $^3J(\text{NH},1)=9.8$, 1H, NH); 7.82-7.80 (*m*, 2H, HC(6¹)); 7.55-7.50 (*m*, 1H, HC(6³)); 7.46-7.42 (*m*, 2H, HC(6²)); 7.21 (*dd*, $^3J(1,2)=14.1$, $^3J(1,\text{NH})=10.9$, 1H, HC(1)); 6.35 (*ddd*, $^3J(3,4b)=16.9$, $^3J(3,2)=^3J(3,4a)=10.4$, 1H, HC(3)); 5.99 (*dd*, $^3J(2,1)=14.1$, $^3J(2,3)=10.7$, 1H, HC(2)); 5.11 (*ddd*, $^3J(4b,3)=16.9$, $^2J(4b,4a)=0.7$, $^4J(4b,2)=0.7$, 1H, HC(4b)); 5.00 (*dt*, $^3J(4a,3)=10.6$, $^2J(4a,4b)=0.7$, $^4J(4a,2)=0.7$, 1H, HC(4a)).

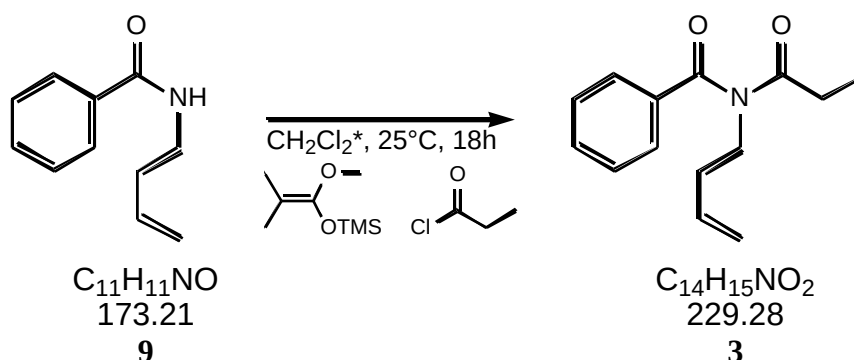
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

164.5 (C(5)), 134.5 (C(3)), 133.3 (C(6)), 132.1 (C(6³)), 128.7 (C(6²)), 127.1 (C(6¹)), 126.1 (C(1)), 114.8 (C(2), C(4)).

EI-MS:

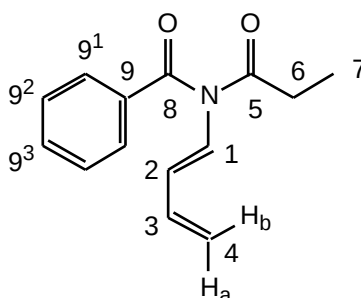
173 (27, M^+), 106 (9), 105 (100), 77 (50).4.2.2.4. *N*-(*E*)-Buta-1,3-diényl-benzamide (**9**-E) [46]

336 mg (1.94 mmol) de mélange d'isomères **9** sont dilués dans 15 ml de dioxane dégazé puis on ajoute 0.90 ml (917 mg, 6.02 mmol, 3.1 eq) de 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU). On chauffe à reflux pendant 4 h et finalement, on lave dans AcOEt avec H_2O . Les phases organiques sont réunies puis séchées sur Na_2SO_4 et enfin évaporées. Après purification par chromatographie sur colonne (SiO_2 , hexane/AcOEt 12:1) on obtient 242 mg (72 %) d'isomère E **9** sous forme d'un solide légèrement jaunâtre.

4.2.2.5. (*E*)-*N*-buta-1,3-diényl-*N*-propionyl-benzamide (**3**) [47-49]

Dans un ballon sec de 100 ml sous N_2 , on ajoute 3.91 g (22.6 mmol) de *N*-(*E*)-butadiényl-benzamide **9** à 50 ml de CH_2Cl_2^* . On ajoute ensuite 13.6 ml (67.1 mmol) de 1-méthoxy-2-méthyl-1-triméthylsiloxypyrène et enfin 6 ml (68.7 mmol) de chlorure de propionyle. Après 18 h d'agitation à température ambiante sous N_2 , on dilue dans 100 ml CH_2Cl_2 et on lave avec deux portions de 100 ml d'une solution saturée en NaHCO_3 puis encore 100 ml d'une solution saturée en NaCl . Les phases organiques sont réunies puis séchées sur MgSO_4 , enfin évaporées. Après purification par chromatographie sur colonne (SiO_2 , hexane/AcOEt 10:1), on obtient 3.46 g (67 %) de l'imide **3** sous forme d'une huile jaune.

Données analytiques de **3**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.40.

IR (KBr):

3064 m , 2983 s , 2943 m , 2882 m , 2450 w , 1975 w , 1696 vs , 1644 s , 1600 s , 1452 s , 1421 s , 1360 s , 1329 s , 1291 s , 1253 s , 1226 s , 1179 s , 1148 s , 1077 s , 1042 m , 1001 s , 937 s , 888 s , 809 s , 724 s , 693 s .

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.80-7.77 (m , 2H, HC(9 1)); 7.59-7.55 (m , 1H, HC(9 3)); 7.48-7.43 (m , 2H, HC(9 2)); 6.97 (dm , $^3J(1,2)=14.1$, 1H, HC(1)); 6.24 (dt , $^3J(3,4b)=17.1$, $^3J(3,4a)=^3J(3,2)=10.2$, 1H, HC(3)); 5.59 ($dddd$, $^3J(2,1)=14.4$, $^3J(2,3)=10.6$, $^4J(2,4b)=^4J(2,4a)=0.8$, 1H, HC(2)); 5.00-4.95 (m , 2H, H $_2$ C(4)); 2.55 (q , $^3J(6,7)=7.4$, 2H, H $_2$ C(6)), 1.16 (t , $^3J(7,6)=7.4$, 3H, H $_3$ C(7)).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

174.0 (C(8)), 172.4 (C(5)), 133.7 (C(3), C(9 3)), 133.2 (C(9)), 130.1 (C(9 1)), 128.9 (C(9 2)), 128.1 (C(1)), 123.7 (C(2)), 117.4 (C(4)), 29.7 (C(6)), 9.2 (C(7)).

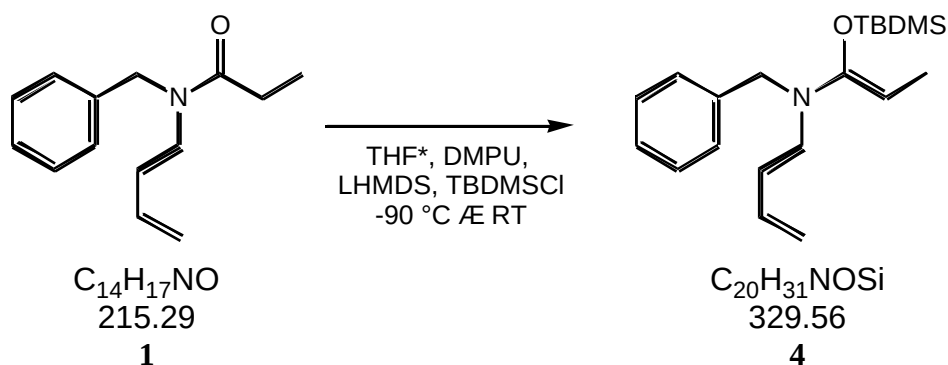
EI-MS:

230 (9, $[M+1]^+$), 229 (11, M^+), 174 (9), 173 (31), 105 (100), 86 (12), 84 (19), 77 (54), 57 (14), 51 (11).

HR-ESI-MS: 230.1199680 ($[M+H]^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$; calc. 230.1175534).

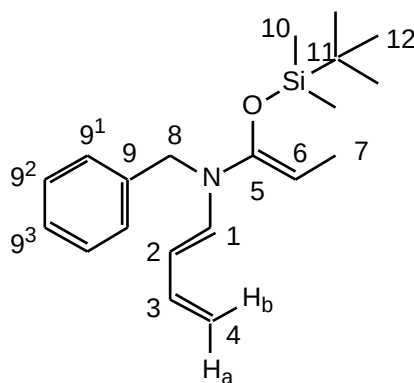
4.2.3. Synthèse des dérivés *N,O*-silyl acétal [23,34,52]

4.2.3.1. *(Z)*-*N*-(*E*)-buta-1,3-diényl-*N*-benzyl-1-[(*tert*-butyl-diméthylsilyl)oxy]-prop-1-énamine (**4**)



Dans un bicol sec de 25 ml sous N₂ équipé d'un thermomètre à basse température et d'un septum, on ajoute 1.2 ml de THF*, 1.2 ml (1.2 mmol) d'une solution 1 M de LHMDs et 0.5 ml (8 % de vol.) de DMPU. On baisse la température à -85 °C et on ajoute en 10 minutes une solution de 2.5 ml de THF* contenant 0.2013 g (0.94 mmol) d'amide **1**, puis on laisse agiter 30 minutes. On baisse la température à -90 °C, puis on ajoute rapidement une solution de 1.5 ml de THF* contenant 0.1898 g (1.26 mmol) de TBDMSCl. On laisse agiter 1 h à -78 °C, puis on enlève le bain réfrigérant et on laisse revenir à température ambiante. On dilue dans 10 ml de pentane puis on lave avec trois portions de 10 ml de solution saturée en NH₄Cl et enfin 10 ml d'une solution saturée en NaCl. Les phases organiques sont réunies puis séchées sur MgSO₄ et enfin évaporées. On obtient 0.3077 g (99.9 %) de produit **4** sous forme d'huile jaune.

Données analytiques de **4**:



IR (CCl₄):

3080-3010 m , 2960 m , 2950 m , 2885 m , 2860 m , 1670 m , 1635 s , 1425 m , 1385 m , 1330 m , 1255 m , 1200 m , 1060 m , 995 m , 885 m , 840 m .

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 298 K):

7.35-7.19 (m , 5H, HC(9¹), HC(9²), HC(9³)); 6.66 (d , ³ J (1,2)=13.7, 1H, HC(1)); 6.26 (dt , ³ J (3,4b)=16.7, ³ J (3,4a)=10.2, ³ J (3,2)=10.6, 1H, HC(3)); 5.19 (dd , ³ J (2,1)=13.7, ³ J (2,3)=10.6, 1H, HC(2)); 4.75 (dd , ³ J (4b,3)=16.7, ² J (4b,4a)=1.8, 1H, HC(4b)); 4.60 (dd , ³ J (4a,3)=10.2, ² J (4a,4b)=1.8, 1H, HC(4a)); 4.49 (s , 2H, H₂C(8)); 4.23 (q , ³ J (6,7)=6.7, 1H, HC(6)), 1.58 (d , ³ J (7,6)=6.7, 3H, H₃C(7)); 1.02 (s , 9H, H₃C(12)); 0.17 (s , 6H, H₃C(10)).

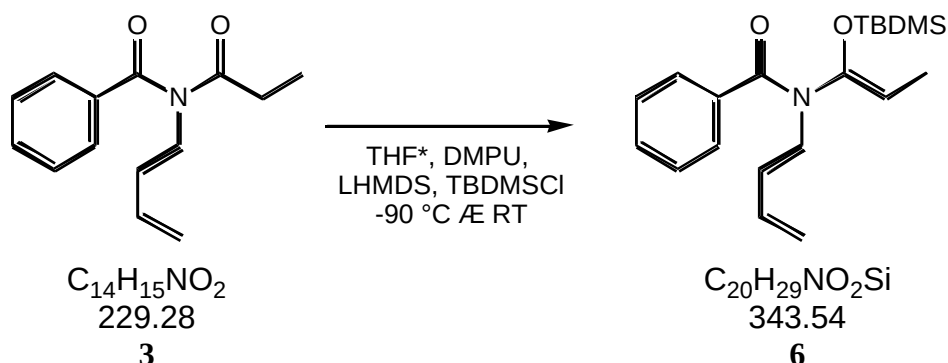
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃, 298 K)

149.6 (C(5)), 138.4 (C(9)), 137.6, 137.4 (C(3), C(1)), 129.1 (C(9²)), 127.5 (C(9³)), 127.3 (C(9¹)), 108.1 (C(4)), 104.0 (C(2)), 91.0 (C(6)), 50.5 (C(8)), 26.4 (C(12)), 18.9 (C(11)), 11.7 (C(7)), -3.8 (C(10)).

EI-MS:

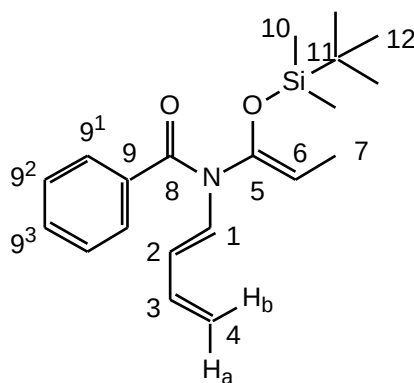
330 (5, [M+1]⁺), 329 (17, [M]⁺), 314 (23), 288 (9), 238 (9), 159 (11), 91 (100), 75 (23), 65 (18).

4.2.3.2. (Z)-N-(E)-buta-1,3-diényl-N-[1-(*tert*-butyl-diméthylsilanoxy)-propènyl]-benzamide (**6**)



Dans un bicol sec de 25 ml sous N₂ équipé d'un thermomètre à basse température et d'un septum, on ajoute 2.2 ml de THF*, 2.2 ml (2.2 mmol) d'une solution 1 M de LHMDs et 1.0 ml (8 % de vol.) de DMPU. On baisse la température à -85 °C et on ajoute en 15 minutes une solution de 4.4 ml de THF* contenant 0.3800 g (1.66 mmol) d'imide **3**, puis on laisse agiter 30 minutes. On baisse la température à -90 °C, puis on ajoute rapidement une solution de 2.2 ml de THF* contenant 0.3314 g (2.20 mmol) de TBDMSCl. On laisse agiter 1 h à -78 °C, puis on enlève le bain réfrigérant et on laisse revenir à température ambiante. On dilue dans 10 ml de pentane puis on lave avec trois portions de 10 ml de solution saturée en NH₄Cl et enfin 10 ml d'une solution saturée en NaCl. Les phases organiques sont réunies puis séchées sur Na₂SO₄ et enfin évaporées. On obtient 0.5643 g (99 %) de produit **6** sous forme d'huile jaune.

Données analytiques de **6**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.56.

IR (KBr):

3317w, 3061m, 3038w, 2957s, 2931s, 2887m, 2859s, 2712w, 1737m, 1667vs, 1581m, 1493w, 1473s, 1464m, 1447m, 1420m, 1385m, 1333vs, 1255vs, 1154vs, 1127s, 1083s, 1031m, 1006s, 956m, 939m, 905m, 889m, 840vs, 784s, 708s, 698s, 682m, 672m.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 298 K):

7.63 (dd, ³J(9¹,9²)=7.0, ⁴J(9¹,9³)=1.5, 2H, HC(9¹)); 7.42 (tt, ³J(9³,9²)=7.3, ⁴J(9³,9¹)=1.7, 1H, HC(9³)); 7.36 (td, ³J(9²,9¹)=³J(9²,9³)=6.6, ⁴J(9²,9^{2'})=1.5, 2H, HC(9²)); 7.20-7.10 (br, 1H, HC(1)); 6.36 (dt, ³J(3,4b)=16.9, ³J(3,4a)=³J(3,2)=10.3, 1H, HC(3)); 5.96 (dd, ³J(2,1)=14.1, ³J(2,3)=10.8, 1H, HC(2)); 5.13 (ddt, ³J(4b,3)=16.9, ²J(4b,4a)=1.6, ⁴J(4b,2)=⁵J(4b,1)=0.8, 1H, HC(4b)); 5.00 (ddt, ³J(4a,3)=10.2,

$^2J(4a,4b)=1.5$, $^4J(4a,2)=^5J(4a,1)=0.7$, 1H, HC(4a)); 4.67 (q, $^3J(6,7)=6.5$, 1H, HC(6)), 1.57 (d, $^3J(7,6)=6.8$, 3H, H₃C(7)); 0.87 (s, 9H, H₃C(12)); 0.13 (s, 6H, H₃C(10)).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl₃, 298 K)

168.6 (C(8)), 140.0 (C(5)), 135.2 (C(9)), 134.6 (C(3)), 130.6 (C(9³)), 130.0 (C(1)), 128.0 (C(9¹)), 127.8 (C(9²)), 115.9 (C(2)), 115.0 (C(4)), 105.9 (C(6)), 25.5 (C(12)), 18.1 (C(11)), 10.7 (C(7)), -4.2 (C(10)).

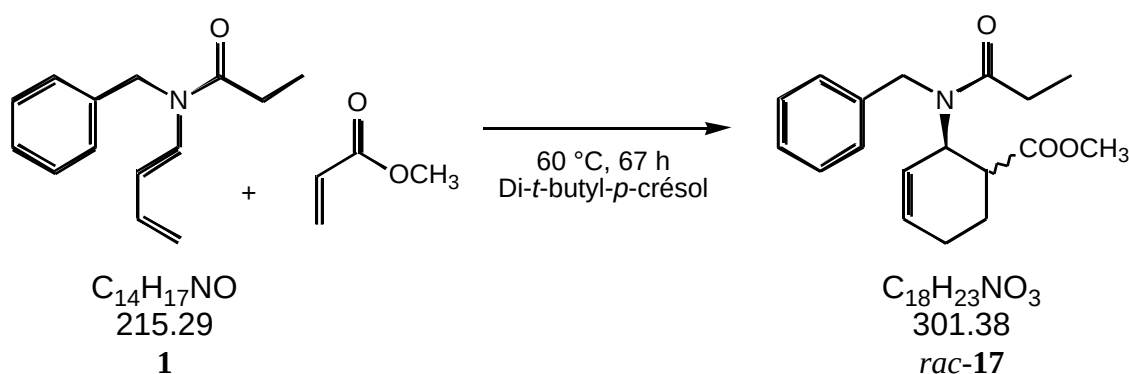
EI-MS:

344 (2, [M+1]⁺), 286 (4), 238 (4), 212 (2), 156 (14), 106 (15), 105 (100), 77 (29), 75 (13), 73 (36).

HR-ESI-MS: 344.2040820 ([M+H]⁺, C₂₀H₃₀NO₂Si⁺; calc. 344.2040314).

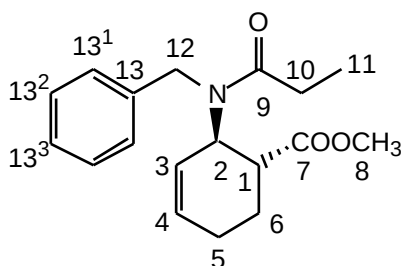
4.2.4. Cycloadditions de Diels-Alder [33]

4.2.4.1. rac-trans-2-(N-benzyl-N-propionyl-amino)cyclohex-3-èn-1-carboxylate de méthyle (*rac-trans*-17) et rac-cis-2-(N-benzyl-N-propionyl-amino)cyclohex-3-èn-1-carboxylate de méthyle (*rac-cis*-17).



Dans un ballon sec de 25 ml sous N₂ et à l'abri de la lumière, on fait réagir pendant 67 h à 60 °C un mélange contenant 1.24 g (5.76 mmol) du diène **1**, 12.0 ml (133 mmol) d'acrylate de méthyle et 0.05 g (0.23 mmol) de BHT. L'excès d'acrylate de méthyle est évaporé. Après purification par chromatographie sur colonne (SiO₂, hexane/AcOEt 15:1 à 8:1), on obtient 1.6522 g (95 %) de produit *rac*-17 sous forme d'huile. Le rapport cis/trans est environ de 2:1.

Données analytiques de *rac-trans*-17:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.16.

IR (Film):

3087w, 3063w, 3029w, 2977m, 2947m, 2882m, 2840w, 1955w, 1734s, 1651s, 1606w, 1496m, 1453m, 1435s, 1412s, 1365m, 1314m, 1269m, 1232s, 1199m, 1175s, 1076w, 1041m, 1029m, 967m, 754m, 734m, 699m.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 373 K):

7.31-7.15* (m, 5H, HC(13¹), HC(13²), HC(13³)); 5.86-5.82 (m, 1H, HC(4)); 5.41 (dq, $^3J(3,4)=10.1$, $J=2.2$, 1H, HC(3)); 5.02 (br, 1H, HC(2)); 4.64-4.25* (m, 2H, H₂C(12)); 3.53** (s, 3H, H₃C(8)); 2.72-2.66 (m, 1H, HC(1)); 2.35-2.18* (m, 2H, H₂C(10)); 2.12-1.96* (m, 2H, H₂C(5)); 1.92-1.67* (m, 2H, H₂C(6)); 1.03 (t, $^3J(11,10)=7.2$, 3H, H₃C(11)).

* Superposition des signaux des isomères cis-trans. Intégrales par extrapolation du rapport cis:trans 2:1.

** 2° signal à 3.52 ppm dû aux rotamères, rapport 3:1.

^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , 373 K):

174.1, 174.0 (C(7), C(9)); 139.5 (C(13)); 130.5 (C(4)); 128.3 (C(13²)); 127.7 (C(3)); 126.8, 126.7 (C(13¹), C(13³)); 51.4 (C(8)); 50.4 (C(2)); 48.4 (C(12)); 43.8 (C(1)); 26.4 (C(10)); 25.4, 23.7 (C(6), C(5)); 9.5 (C(11)).

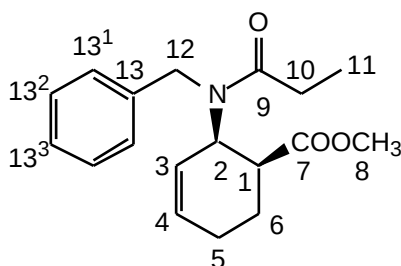
EI-MS:

302 (1, $[M+1]^+$), 301 (1, M^+), 244 (14), 162 (13), 154 (47), 106 (38), 91 (100), 79 (27), 77 (14), 65 (14), 57 (19).

Anal. calc. for C₁₈H₂₃NO (301.17): C 71.73, H 7.69, N 4.65; found: C 71.76, H 7.90, N 4.53.

HR-ESI-MS: 302.1754980 ($[M+H]^+$, C₁₈H₂₄NO⁺; calc. 302.1750581).

Données analytiques de *rac*-cis-**17**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.16.

IR (Film):

3087w, 3063w, 3029w, 2977m, 2947m, 2882m, 2840w, 1955w, 1734s, 1651s, 1606w, 1496m, 1453m, 1435s, 1412s, 1365m, 1314m, 1269m, 1232s, 1199m, 1175s, 1076w, 1041m, 1029m, 967m, 754m, 734m, 699m.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 373 K):

7.31-7.15* (*m*, 5H, HC(13¹), HC(13²), HC(13³)); 5.89 (*m*, 1H, HC(4)); 5.54 (*ddt*, $^3J(3,4)=10.1$, $J=4.2$, $J=2.1$, 1H, HC(3)); 5.25 (*br*, 1H, HC(2)); 4.64-4.25* (*m*, 2H, H₂C(12)); 3.57** (*s*, 3H, H₃C(8)); 2.97 (*ddd*, $J=10.4$, $J=6.1$, $J=4.2$, 1H, HC(1)); 2.35-2.18* (*m*, 2H, H₂C(10)); 2.12-1.96* (*m*, 2H, H₂C(5)); 1.92-1.67* (*m*, 2H, H₂C(6)); 0.96 (*t*, $^3J(11,10)=7.2$, 3H, H₃C(11)).

* Superposition des signaux des isomères *cis-trans*. Intégrales par extrapolation du rapport *cis:trans* 2:1.

** 2° signal à 3.56 ppm dû aux rotamères, rapport 3:1.

^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , 373 K):

174.1, 174.0 (C(7), C(9)); 139.5 (C(13)); 130.5 (C(4)); 128.3 (C(13²)); 127.7 (C(3)); 126.8, 126.7 (C(13¹), C(13³)); 51.4 (C(8)); 50.4 (C(2)); 48.4 (C(12)); 43.8 (C(1)); 26.4 (C(10)); 25.4, 23.7 (C(6), C(5)); 9.5 (C(11)).

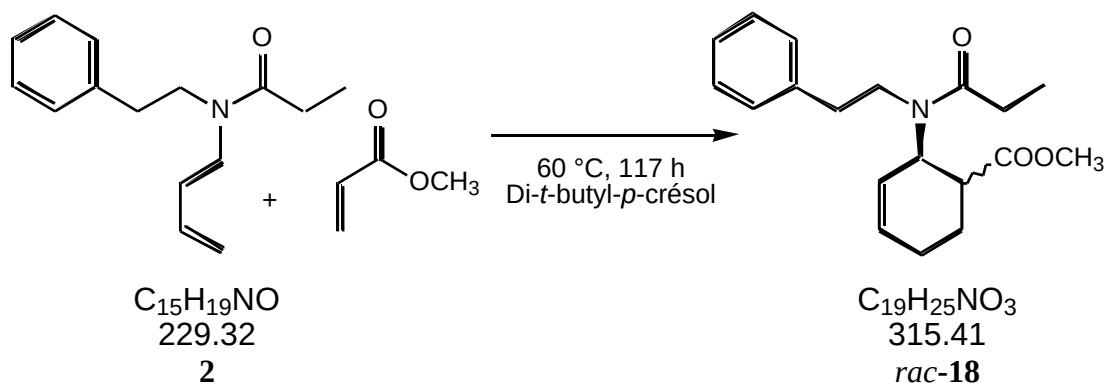
EI-MS:

302 (1, $[M+1]^+$), 301 (1, M^+), 244 (14), 162 (13), 154 (47), 106 (38), 91 (100), 79 (27), 77 (14), 65 (14), 57 (19).

Anal. calc. for C₁₈H₂₃NO (301.17): C 71.73, H 7.69, N 4.65; found: C 71.76, H 7.90, N 4.53.

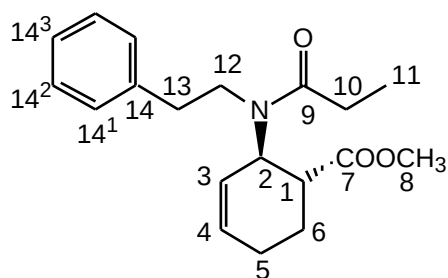
HR-ESI-MS: 302.1754980 ($[M+H]^+$, C₁₈H₂₄NO⁺; calc. 302.1750581).

4.2.4.2. rac-trans-2-(N-propionyl-N-(2-phényléthyl)-amino)cyclohex-3-èn-1-carboxylate de méthyle (*rac-trans-18*) et rac-cis-2-(N-propionyl-N-(2-phényléthyl)-amino)cyclohex-3-èn-1-carboxylate de méthyle (*rac-cis-18*).



Dans un ballon sec de 25 ml sous N₂ et à l'abri de la lumière, on fait réagir pendant 117 h à 60 °C un mélange contenant 1.3219 g (5.77 mmol) du diène **2**, 12.0 ml (133 mmol) d'acrylate de méthyle et 0.05 g (0.23 mmol) de BHT. L'excès d'acrylate de méthyle est évaporé. Après purification par chromatographie sur colonne (SiO₂, hexane/AcOEt 15:1 à 4:1), on obtient 1.2914 g (71 %) de produit *rac-18* sous forme d'huile, dont une partie d'isomère *trans* (13 %) et d'isomère *cis* (36 %) sont isolés séparément. Le rapport *cis/trans* est environ de 2.7:1.

Données analytiques de *rac*-trans-**18**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.14.

IR (Film):

3456w, 3278w, 3086w, 3062m, 3027s, 2975s, 2939s, 2878m, 2841m, 2666vw, 2361vw, 2063vw, 1950vw, 1875vw, 1734vs, 1652vs, 1604m, 1497m, 1455vs, 1436vs, 1418vs, 1373s, 1314m, 1236s, 1217s, 1192s, 1171vs, 1073m, 1041s, 1000m, 918m.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 373 K):

7.14-7.04 (m, 5H, HC(14¹), HC(14²), HC(14³)); 5.69 (br, 1H, HC(4)); 5.24 (d, $^3J(3,4)=9.9$, 1H, HC(3)); 4.68 (br, 1H, HC(2)); 3.45 (s, 3H, H₃C(8)); 3.24-3.12 (2m, 2H, H₂C(12)); 2.75-2.63 (m, 3H, H₂C(13), HC(1)); 2.20 (q, $^3J(10,11)=7.2$, 2H, H₂C(10)); 1.96-1.87 (m, 2H, H₂C(5)); 1.83-1.80 (m, 1H, HC(6a)); 1.67-1.57 (m, 1H, HC(6b)); 0.88 (t, $^3J(11,10)=7.3$, 3H, H₃C(11)).

^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , 373 K):

173.4, 172.7 (C(7), C(9)); 138.9 (C(14)); 129.3 (C(4))*; 127.9, 127.8 (C(14¹), C(14²)); 127.4 (C(3)); 125.6 (C(14³)); 54.5 (C(2))*; 50.8 (C(8))*; 45.1 (C(12))*; 43.3 (C(1))*; 35.2 (C(13))*; 25.4 (C(10)); 24.7 (C(6)); 23.1 (C(5)); 8.9 (C(11)).

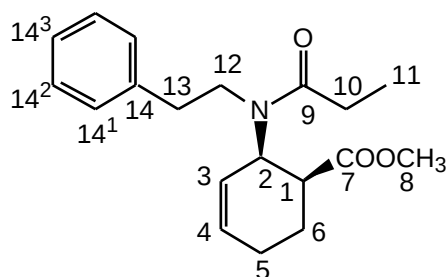
*Signaux larges.

EI-MS:

317 (23, $[M+2]^+$), 316 (86, $[M+1]^+$), 315 (14, M^+), 259 (12), 258 (65), 224 (56), 178 (51), 169 (17), 168 (95), 154 (17), 140 (11), 139 (100), 108 (11), 107 (31), 105 (36), 104 (14), 103 (11), 91 (51), 86 (14), 82 (18), 81 (17), 80 (27), 79 (99), 78 (12), 77 (36), 65 (19), 59 (15), 57 (60), 55 (18).

HR-ESI-MS: 316.1908210 ($[M+H]^+$, C₁₉H₂₆NO₃⁺; calc. 316.1907174).

Données analytiques de *rac*-cis-**18**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.11.

IR (Film):

3475w, 3278w, 3085w, 3062w, 3026m, 2948s, 2880m, 2840m, 2669w, 1951w, 1874w, 1734vs, 1646vs, 1604m, 1497m, 1455s, 1436s, 1413s, 1370s, 1342m, 1304s, 1265s, 1232s, 1215s, 1199s, 1162s, 1088m, 1071m, 1044s, 1032s, 999m, 981m.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 373 K):

7.00-6.86 (m, 5H, HC(14¹), HC(14²), HC(14³)); 5.74-5.71 (m, 1H, HC(4)); 5.28 (dm, $^3J(3,4)=7.9$, 1H, HC(3)); 4.74 (br, 1H, HC(2)); 3.252 et 3.247 (s, 3H, H₃C(8))*; 3.21-3.05 (m, 2H, H₂C(12)); 2.62 (br, 1H, HC(1)); 2.51-2.47 (m, 2H, H₂C(13)); 2.11-2.08 (m, 2H, H₂C(10)); 1.98-1.93 (m, 1H, HC(5a)); 1.77-1.67 (m, 1H, HC(5b)); 1.57-1.53 (m, 2H, H₂C(6)); 0.79-0.74 (m, 3H, H₃C(11)).

^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , 373 K):

173.2, 172.5 (C(7), C(9)); 139.1 (C(14))*; 130.8 (C(4)); 128.0 (C(14¹), C(14²)); 125.7 (C(14³)); 125.1 (C(3)); 50.6 (C(8)); 49.4 (C(2))*; 46.0 (C(12))*; 43.3 (C(1))*; 35.4 (C(13))*; 25.6 (C(10)); 22.7 (C(5)); 20.6 (C(6)); 9.1 (C(11)).

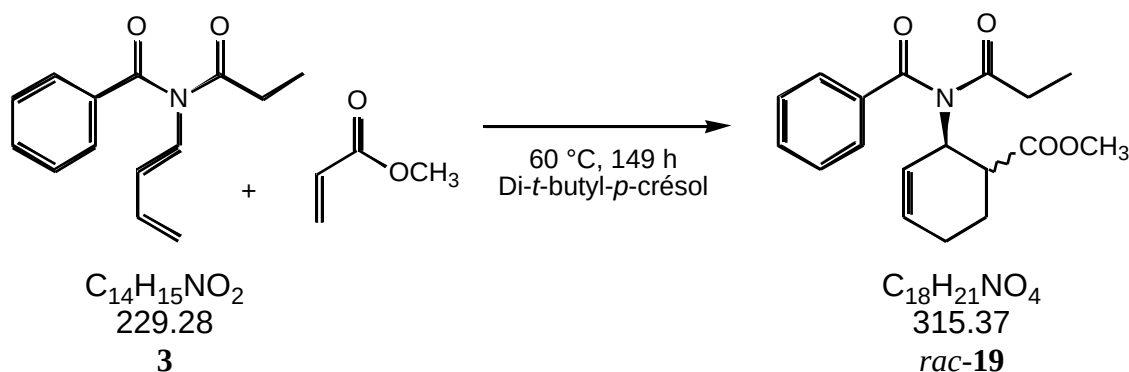
*Signaux larges.

EI-MS:

317 (10, $[M+2]^+$), 316 (57, $[M+1]^+$), 315 (9, M^+), 284 (11), 259 (16), 258 (79), 224 (53), 178 (41), 173 (10), 169 (27), 168 (100), 154 (17), 140 (11), 139 (93), 108 (11), 107 (29), 106 (10), 105 (45), 104 (19), 103 (12), 91 (54), 86 (17), 82 (43), 81 (24), 80 (43), 79 (99), 78 (15), 77 (48), 67 (14), 65 (25), 61 (16), 59 (23), 57 (77), 55 (29), 53 (14), 51 (11).

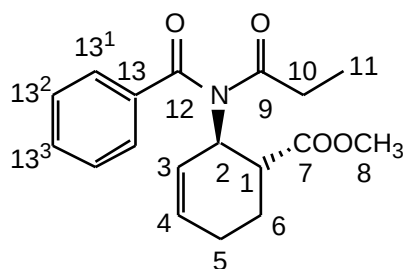
HR-ESI-MS: 316.1906420 ($[M+H]^+$, C₁₉H₂₆NO₃⁺; calc. 316.1907174).

4.2.4.3. rac-trans-2-(N-benzoyl-N-propionyl-amino)cyclohex-3-èn-1-carboxylate de méthyle (rac-trans-**19**) et rac-cis-2-(N-benzoyl-N-propionyl-amino)cyclohex-3-èn-1-carboxylate de méthyle (rac-cis-**19**).



Dans une ampoule scellée sous N₂ et à l'abri de la lumière, on fait réagir pendant 149 h à 60 °C un mélange contenant 0.1324 g (577 μmol) du diène **3**, 1.1 ml (12.2 mmol) d'acrylate de méthyle et 0.0045 g de BHT. L'excès d'acrylate de méthyle est évaporé, puis le tout est dissout dans CH₂Cl₂ avant d'être évaporé à sec. Après purification par chromatographie sur colonne (SiO₂, hexane/AcOEt 20:1 à 5:1), on obtient 0.1425 g (78 %) de produit *rac*-**19** sous forme d'huile. Le rapport cis/trans est de 1:1.

Données analytiques de *rac*-trans-**19**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.24.

IR (Film):

3362w, 3028m, 2943s, 2840m, 1734vs, 1665vs, 1599m, 1582m, 1450s, 1436s, 1369s, 1279vs, 1197vs, 1073m, 1045s, 924m, 797m, 755s, 700s, 669m.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.71-7.41* (m, 5H, HC(13¹), HC(13²), HC(13³)); 5.83-5.79 (m, 1H, HC(4)); 5.57-5.54 (m, 1H, HC(3)); 5.03 (ddd, $J=10.2$, $J=4.1$, $J=2.2$, 1H, HC(2)); 3.58 ou 3.55* (s, 3H, H₃C(8)); 3.50 (ddd, $J=13.1$, $J=10.1$, $J=3.0$, 1H, HC(1)); 2.42-1.69* (m, 4H, H₂C(5), H₂C(6)); 2.32 (q, $^3J=(10a,11)=7.5$, 1H, HC(10a)); 2.22 (q, $^3J=(10b,11)=7.3$, 1H, HC(10b)); 0.98 (t, $^3J(11,10)=7.4$, 3H, H₃C(11)).

* Superposition des signaux des isomères cis-trans.

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K):

177.3, 177.0, 174.7, 174.5, 173.5, 173.4 (C(7), C(9), C(12))*; 136.0 (C(13)); 132.6 (C(13²)); 129.0, 128.9, 128.7, 128.7, 128.6 (C(13²), C(13¹), C(4))*; 126.9 (C(3)); 56.8 (C(2)); 51.7, 51.5 (C(8))*; 43.2 (C(1)); 32.3 (C(10)); 26.2 (C(5)); 24.2 (C(6)); 9.5 (C(11)).

*Pas de distinction possible entre cis et trans. Les signaux sont attribués cis ou trans selon leurs intensités à l'aide d'un spectre ayant un rapport cis:trans de 1:2.

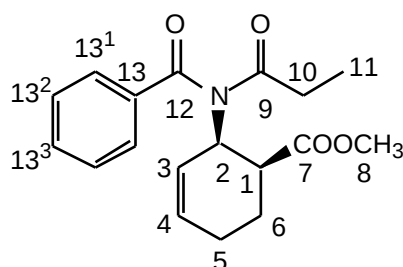
EI-MS:

316 (14, $[M+1]^+$), 260 (27), 259 (12), 226 (29), 210 (44), 178 (27), 154 (66), 139 (18), 122 (15), 106 (11), 105 (100), 79 (24), 77 (68).

Anal. calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (315.15): C 68.55, H 6.71, N 4.44; found: C 68.14, H 6.78, N 4.18.

HR-ESI-MS: 316.1539700 ($[M+H]^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_4^+$; calc. 316.1443230).

Données analytiques de *rac*-trans-**19**:



R_f (Hexane/EtOAc 4:1 + 1% MeOH)=0.24.

IR (Film):

3362w, 3028m, 2943s, 2840m, 1734vs, 1665vs, 1599m, 1582m, 1450s, 1436s, 1369s, 1279vs, 1197vs, 1073m, 1045s, 924m, 797m, 755s, 700s, 669m.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.71-7.41* (m, 5H, HC(13¹), HC(13²), HC(13³)); 5.96-5.92 (m, 1H, HC(4)); 5.49-5.44 (m, 2H, HC(2), HC(3)); 3.58 ou 3.55* (s, 3H, H₃C(8)); 2.90 (ddd, $J=10.3$, $J=6.5$, $J=3.9$, 1H, HC(1)); 2.42-1.69* (m, 4H, H₂C(5), H₂C(6)); 2.02 (q, $^3J=(10,11)=7.3$, 2H, H₂C(10)); 0.90 (t, $^3J(11,10)=7.3$, 3H, H₃C(11)).

* Superposition des signaux des isomères cis-trans.

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K):

177.3, 177.0, 174.7, 174.5, 173.5, 173.4 (C(7), C(9), C(12))*; 136.6 (C(13)); 132.9 (C(13²)); 131.7 (C(4)), 129.0, 128.9, 128.7, 128.7, 128.6 (C(13²), C(13¹), C(4)trans)*; 123.0 (C(3)); 51.7, 51.5 (C(8))*; 51.2 (C(2)), 42.9 (C(1)); 33.4 (C(10)); 23.4 (C(6)); 20.4 (C(5)); 9.6 (C(11)).

*Pas de distinction possible entre cis et trans. Les signaux sont attribués cis ou trans selon leurs intensités à l'aide d'un spectre ayant un rapport cis:trans de 1:2.

EI-MS:

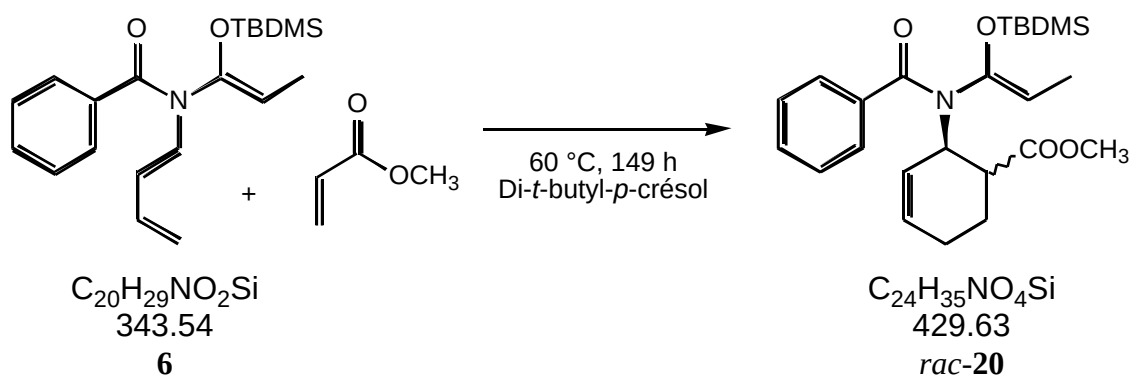
316 (14, $[M+1]^+$), 260 (27), 259 (12), 226 (29), 210 (44), 178 (27), 154 (66), 139 (18), 122 (15), 106 (11), 105 (100), 79 (24), 77 (68).

Anal. calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (315.15): C 68.55, H 6.71, N 4.44; found: C 68.14, H 6.78, N 4.18.

HR-ESI-MS: 316.1539700 ($[M+H]^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_4^+$; calc. 316.1443230).

4.2.5. Cycloadditions de Diels-Alder avec les dérivés *N,O*-silyl acétal [33]

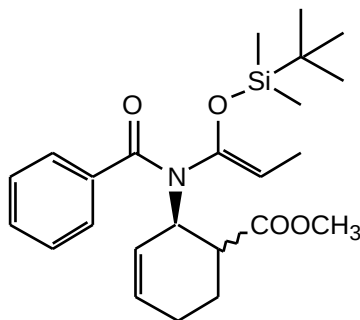
4.2.5.1. rac-trans-2-(*N*-benzoyl-*N*-[1-(*tert*-butyl-diméthylsilanoxy)-propényl]-amino)cyclohex-3-èn-1-carboxylate de méthyle (*rac*-trans-**19**) et rac-cis-2-(*N*-benzoyl-*N*-[1-(*tert*-butyl-diméthylsilanoxy)-propényl]-amino)cyclohex-3-èn-1-carboxylate de méthyle (*rac*-cis-**19**).



Dans une ampoule scellée sous N_2 et à l'abri de la lumière, on fait réagir pendant 149 h à 60 °C un mélange contenant 0.2021 g (588 μmol) du diène **6**, 1.1 ml (12.2 mmol) d'acrylate de méthyle et 0.0045 g de BHT. Il y a formation d'un polymère blanc dans

l'ampoule scellée, le léger excès restant d'acrylate de méthyle est évaporé, puis le tout est dissout dans CH_2Cl_2 avant d'être évaporé à sec. Après purification par chromatographie sur colonne (SiO_2 , hexane/ AcOEt 20:1 à 5:1), on obtient 0.1552 g (61 %) de produit *rac*-**20** sous forme d'huile ainsi que 0.0170 g (11 %) de produit *rac*-**22** et 0.0136 g (7 %) de réactif **6**.

Données analytiques de *rac*-**20**:



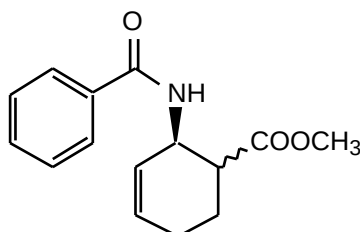
R_f (hexane/ AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.30.

ESI-MS: 430.1 ($[M+H]^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NO}_4\text{Si}^+$)

HR-ESI-MS: 430.2405300 ($[M+H]^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NO}_4\text{Si}^+$; calc. 430.2408094).

rac-trans-2-(*N*-benzoyl-amino)cyclohex-3-èn-1-carboxylate de méthyle (*rac*-trans-**22**) et *rac*-cis-2-(*N*-benzoyl-amino)cyclohex-3-èn-1-carboxylate de méthyle (*rac*-cis **22**).

Données analytiques de *rac*-**22**:



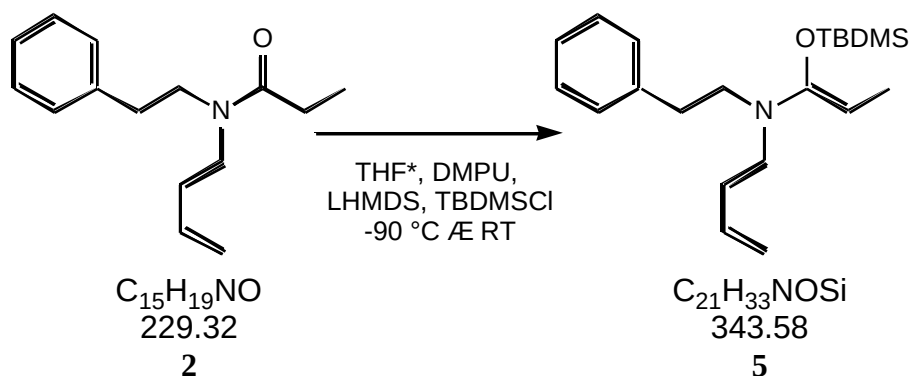
R_f (hexane/ AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.10.

ESI-MS: 260.1 ($[M+H]^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}^+$)

HR-ESI-MS: 260.1282040 ($[M+H]^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}^+$; calc. 260.1281174).

4.3. Annexes

(Z)-N-(E)-buta-1,3-diényl-N-phényléthyl-1-[(*tert*-butyl-diméthylsilyl)oxy]-prop-1-enamine (5)



Dans un bicol sec de 25 ml sous N_2 équipé d'un thermomètre à basse température et d'un septum, on ajoute 1.1 ml de THF*, 1.1 ml (1.1 mmol) d'une solution 1 M de LHMDS et 0.5 ml (8 % de vol.) de DMPU. On baisse la température à $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$ et on ajoute en 10 minutes une solution de 2.2 ml de THF* contenant 0.1820 g (0.79 mmol) d'amide **2**, puis on laisse agiter 30 minutes. On baisse la température à $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$, puis on ajoute rapidement une solution de 1.4 ml de THF* contenant 0.1488 g (0.99 mmol) de TBDMSCl. On laisse agiter 1 h à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, puis on enlève le bain réfrigérant et on laisse revenir à température ambiante. On dilue dans 7 ml de pentane puis on lave avec trois portions de 7 ml de solution saturée en NH_4Cl et enfin 7 ml d'une solution saturée en NaCl. Les phases organiques sont réunies puis séchées sur $MgSO_4$ et enfin évaporées. On obtient 0.2225 g (82 %) de produit **5** sous forme d'huile jaune.

5. Littérature

- [1] Enciclopædia Universalis, Encyclopædia Universalis, France, **1973**,
- [2] S. Warren, Conférence dans le cadre du 3^e Cycle. Organic synthesis: the disconnection approach, **2001**, (UnPub)
- [3] P. A. Wender, B.L. Miller, in 'Organic Synthesis: Theory and Applications Vol. 2', Ed. T. Hudlicky, JAI Press, Greenwich, 1993, p. 27.
- [4] K. Alder, M. Schumacher, O. Wolff, *Liebigs Ann.Chem.* **1949**, 79.
- [5] R.O.C. Norman, in 'Principles of organic chemistry', Ed. John Wiley & Sons, New-York, 1978, p. 284.
- [6] L. A. Paquette, J. Wyvratt, *J.Am.Chem.Soc.* **1974**, 96, 4671.
- [7] K. Neuschütz, J. Velker, R. Neier, *Synthesis* **1998**, 227.
- [8] S. E. Denmark, A. Thorarensen, *Chem.Rev.* **1996**, 96, 137.
- [9] T.L. Ho, Tandem Reactions in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, New York, **1992**.
- [10] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl* **1993**, 32, 131.
- [11] L. F. Tietze, *Chem.Rev.* **1996**, 96, 115.
- [12] L. A. Paquette, M. J. Wyvratt, H. C. Berk, R. E. Moerck, *J.Am.Chem.Soc.* **1978**, 100, 5845.
- [13] K. K. Wang, *Chem.Rev.* **1996**, 96, 207.
- [14] A. Padwa, M. D. Weingarten, *Chem.Rev.* **1996**, 96, 223.
- [15] H. A. Dondas, R. Grigg, M. Thonton-Pett, *Tetrahedron* **1996**, 52, 13455.
- [16] P. V. Fish, W. S. Johnson, *J.Org.Chem.* **1994**, 59, 2324.
- [17] L. F. Tietze, J. Bachmann, W. Schul, *Angew.Chem.* **1988**, 100, 983.
- [18] L. Claisen, *Ber.Dtsch.Chem.Ges.* **1912**, 45, 3157.
- [19] A. C. Cope, E. M. Hardy, *J.Am.Chem.Soc.* **1940**, 62, 441.
- [20] S. Huber, P. Stamouli, R. Neier, *J.Chem.Soc.,Chem.Commun.* **1985**, 533.
- [21] J. Schoepfer, C. Marquis, C. Pasquier, R. Neier, *J.Chem.Soc.,Chem.Commun.* **1994**, 1001.

- [22] M. Baak, Y. Rubin, A. Franz, H. Stoeckli-Evans, L. Bigler, J. Nachbauer, R. Neier, *Chimia* **1993**, *47*, 233.
- [23] A. Franz, P. -Y. Eschler, M. Tharin, R. Neier, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11643.
- [24] N. Soldermann, J. Velker, O. Vallat, H. Stoeckli-Evans, R. Neier, *Helv.Chim.Acta* **2000**, *83*, 2266.
- [25] H. Heimgartner, H.-J. Hansen, H. Schmid, *Advances in organic chemistry*, John Wiley & Sons, 2nd ed., New-York, **1979**, p. 655.
- [26] N. S. Barta, G. R. Cook, M. S. Landis, J. R. Stille, *J.Org.Chem.* **1992**, *57*, 7188.
- [27] M. A. Walters, A. B. Hoem, C. S. McDonough, *J.Org.Chem.* **1996**, *61*, 55.
- [28] R. Sreekumar, R. Padmakumar, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5281.
- [29] A. Eschenmoser, K. Steen, D. Felix, A. E. Wick, *Helv.Chim.Acta* **1964**, *47*, 2425.
- [30] R. E. Ireland, A. K. Willard, *J.Org.Chem.* **1974**, *39*, 421.
- [31] T. Tsunoda, O. Sasaki, S. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 727.
- [32] M. J. Kurth, O. H. W. Decker, H. Hope, M. D. Yanuck, *J.Am.Chem.Soc.* **1985**, *107*, 443.
- [33] A. Franz, Tandemreaktion von N-Butadienyl-N-Alkylketen-N,O- Silylacetale, Dissertation, Neuchâtel, **1995**,
- [34] A. Franz, P. -Y. Eschler, M. Tharin, H. Stoeckli, R. Neier, *Synthesis* **1996**, 1239.
- [35] A. Franz, P.-Y. Eschler, M. Tharin, R. Neier, in 'Electronic Conference on Trends in Organic Chemistry (ECTOC-1) ISBN 0 85404899', Ed. H.S. Rzepa, J.M. Goodman, C. Leach, Royal Society of Chemistry Publications, 1995,
- [36] T. Thyran, unveröffentlichte Arbeiten, **1998**, (UnPub)
- [37] K. Neuschütz, Aza-Claisen Umlagerungen ausgehend von N,O- und N,S-Keten-Acetalen, Dissertation, Neuchâtel, **2000**,
- [38] K. Neuschütz, J. Fernandez, J.-M. Simone, R. Neier, N,O- and N,S-Ketene Acetals as Substrates for Aza-Claisen Rearrangement, Article 102, "Electronic Conference on Heterocyclic Chemistry 98", Imperial College Press, ISBN 981-02-3594-1, **1998**,
- [39] J.-M. Simone, Synthèse et étude du réarrangement Aza-Claisen des énols silylés de N-allyl-N-benzyl-propionamide et de N-Cyclohexényle-N-benzyl-propionamide, Université de Neuchâtel, Neuchâtel, **1997**,
- [40] K. Taguchi, F. H. Westheimer, *J.Org.Chem.* **1971**, *36*, 1570.

- [41] W. Oppolzer, L. Bieber, E. Francotte, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 11, 981.
- [42] A. R. Katritzky, A. V. Ignatchenko, H. Lang, *J.Org.Chem.* **1995**, 60, 4002.
- [43] J. H. Burckhalter, V. C. Stephens, L. A. R. Hall, *J.Am.Chem.Soc.* **1952**, 74, 3868.
- [44] A. R. Katritzky, M. Drewniak, *J.Chem.Soc.,Perkin Trans 1* **1988**, 2339.
- [45] A. R. Katritzky, J. Köditz, H. Lang, *Inorganica Chimica Acta* **1993**, 220, 67.
- [46] L. E. Overman, L. A. Clizbe, R. L. Freerks, C. K. Marlowe, *J.Am.Chem.Soc.* **1981**, 103, 2807.
- [47] M. T. Reetz, K. Schwellnus, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 17, 1455.
- [48] C. Ainsworth, F. Chen, N. -Y. Kuo, *J.Organomet.Chem.* **1972**, 46, 59.
- [49] N. -Y. Kuo, F. Chen, C. Ainsworth, J. J. Bloomfield, *J.Chem.Soc.,Chem.Comm.* **1971**, 136.
- [50] S. Karady, S. H. Pines, L. M. Weinstock, F. E. Roberts, G. S. Brenner, A. M. Hoinowski, T. Y. Cheng, M. Sletzing, *J.Am.Chem.Soc.* **1972**, 95, 1410.
- [51] L. M. Weinstock, S. Karady, F. E. Roberts, A. M. Hoinowski, G. S. Brenner, T. B. K. Lee, W. C. Lumma, M. Sletzing, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 46, 3979.
- [52] T. Mukhopadhyay, D. Seebach, *Helv.Chim.Acta* **1982**, 65, 385.
- [53] I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons, London, **1976**,
- [54] O. Kajimoto, T. Fueno, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 32, 3329.
- [55] J. Velker, J. -P. Roblin, A. Neels, A. Tesouro, H. Stoekli-Evans, F.-G. Klaerner, J. S. Gehrke, R. Neier, *Synlett* **1999**, S1, 925.
- [56] S. Huber, P. Stamouli, T. Jenny, R. Neier, *Helv.Chim.Acta* **1986**, 69, 1898.
- [57] K. Neuschütz, J.-M. Simone, T. Thyran, R. Neier, *Helv.Chim.Acta* **2000**, 83, 2712.
- [58] *Dyeing reagents for thin layer and paper chromatography*, Merck, Darmstadt(D), **1980**,

UNIVERSITE DE NEUCHÂTEL

FACULTE DES SCIENCES

Août 2001

Synthèse d'analogues simples de l'acide nonactique

Jean-Mary Simone

Index

1. Introduction.....	62
1.1. Les macrocycles naturels.....	62
1.2. Le transport membranaire.....	68
1.3. Les ionophores.....	70
1.3.1. Les canaux ionophores.....	71
1.3.2. Les ionophores transporteurs.....	72
1.3.3. La sélectivité des ionophores.....	76
1.3.4. Quelques applications des ionophores.....	79
1.4. Problème.....	81
1.4.1. La nonactine.....	81
1.5. Quelques synthèses de l'acide nonactique et de la nonactine.....	82
1.5.1. L'acide nonactique.....	82
1.5.2. La nonactine.....	91
1.6. But du travail.....	93
2. Résultats et discussion.....	94
2.1. Rétrosynthèse.....	94
2.2. Synthèse d'analogues de l'acide nonactique.....	97
2.2.1. Substitution sur le furane.....	97
2.2.2. Protection de la fonction alcool.....	100
2.2.3. Malonylation sur le furane.....	101
2.2.4. Alkylation du groupe malonyle.....	105
2.2.5. Hydrolyse enzymatique.....	106
2.2.6. Décarboxylation et décarbalkoxylation.....	109
2.2.7. Hydrogénation.....	111
2.3. Synthèse de dimères linéaires.....	113
2.3.1. Déprotection du benzyl éther.....	113
2.3.2. Déprotection de l'éthyl ester.....	114
2.3.3. Protection de l'acide en tert-butyl ester.....	115
2.3.4. Dimères linéaires.....	116
2.4. Déprotection des dimères linéaires.....	118
2.4.1. Déprotection du benzyl éther du dimères linéaire.....	118
2.4.2. Déprotection de l'éthyl ester des dimères linéaires.....	119
2.5. Synthèse de macrocycles.....	121
2.5.1. Macrocycles.....	121
3. Conclusions.....	124

4. Partie expérimentale.....	127
4.1. Méthodes analytiques et appareils.....	127
4.1.1. Chromatographie.....	127
4.1.2. Spectroscopie infrarouge (IR).....	127
4.1.3. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN).....	127
4.1.4. Spectroscopie de masse (MS).....	127
4.1.5. Analyse élémentaire (AE).....	128
4.1.6. Verreries, systèmes de chauffage et de refroidissement.....	128
4.1.7. Hydrogénateur, autoclave.....	128
4.1.8. Solvants.....	128
4.1.9. Produits chimiques et gaz.....	129
4.2. Synthèse d'analogues de l'acide nonactique.....	131
4.2.1. Substitution sur le furane.....	131
4.2.2. Protection de la fonction alcool.....	134
4.2.3. Malonylation sur le furane.....	137
4.2.4. Alkylation du groupe malonyle.....	156
4.2.5. Hydrolyse enzymatique.....	158
4.2.6. Décarboxylation et décarbalkoxylation.....	160
4.2.7. Hydrogénation.....	171
4.3. Synthèse de dimères linéaires.....	176
4.3.1. Déprotection du benzyl éther.....	176
4.3.2. Déprotection de l'éthyl ester.....	179
4.3.3. Protection de l'acide en tert-butyl ester.....	184
4.3.4. Dimères linéaires.....	186
4.4. Déprotection des dimères linéaires.....	191
4.4.1. Déprotection du benzyléther du dimères linéaire.....	191
4.5. Synthèse de macrocycles.....	192
4.5.1. Macrocycles.....	192
4.6. Annexes.....	198
5. Littérature.....	199

1. Introduction

L'environnement dans lequel nous vivons n'a pas comme seul protagoniste vivant l'homme. Nous ne sommes qu'une espèce parmi tant d'autres, animales ou végétales. Cette vie, qui s'organise malgré nous, tisse sa toile déjà au niveau de l'infiniment petit. Ainsi, pour que les cellules, dont tous les êtres vivants sont constitués, puissent s'organiser, il faut aller voir au niveau moléculaire ce qui se passe. La vie repose donc bien sur des réactions chimiques. D'innombrables composés aux structures et fonctions diverses sont donc conçus au sein de chaque organisme vivant. Parmi ces molécules, nous nous intéressons à une molécule en particulier, la nonactine (Figure 1).

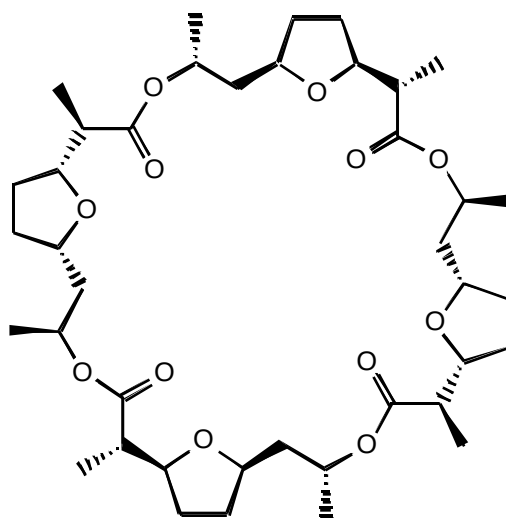


Figure 1: La nonactine [1]

La nonactine possède des caractéristiques structurales desquelles découlent des propriétés telles que la capacité d'encapsuler des ions et de leur faire traverser des membranes. Mais avant de focaliser notre attention sur la structure ou les propriétés de la nonactine, nous passerons en revue une petite sélection de composés naturels suivie d'un aperçu de ce qui se passe au niveau des membranes entourant les cellules.

1.1. Les macrocycles naturels

En analysant les structures de produits naturels, on constate que les molécules aux structures cycliques sont très répandues. Il est possible de les classer en fonction du type de liaisons présentes dans le cycle (polypeptides, éthers, lactones...), de s'intéresser à leur origine naturelle (végétale ou animale), à leur applications connues ou espérées, ou de s'intéresser à la taille du cycle principal. Pour notre petite revue de molécules trouvées en feuilletant la littérature des cinq dernières années ainsi que dans divers ouvrages utilisés pour l'enseignement, c'est le critère de la taille que nous retenons. En effet, de la plus petite à la plus grande molécule, il s'agit de montrer la diversité des structures et des géométries ainsi que les éventuelles vertus, vérifiées d'une petite série, non exhaustive, de composés présents dans la nature dont la structure a été déterminée récemment. Les cycles formés de 3 à 6 atomes sont des petits cycles, viennent ensuite les cycles moyens formés de 7 à 11 atomes et enfin les macrocycles, à partir de 12 atomes. La première catégorie est constituée de petits cycles. Leurs structures ne leur permettent d'avoir qu'un nombre limité de configurations, en effet, la flexibilité de ces

composés est limitée, voire même inexistante pour des cycles formés de 3 atomes. Contrairement aux molécules linéaires qui présentent, par leur souplesse, plusieurs configurations, cette rigidité permet aux molécules avec de petits cycles, et dans une certaine mesure aux autres molécules cycliques d'être reconnus par des protéines ou des enzymes, selon un concept décrit par Fischer en 1894, à la manière d'une clef avec une serrure et de déclencher ou d'inhiber un certain nombre de mécanismes biologiques [2]. Comme c'est le cas des esters de l'acide chrysanthémique (Figure 2), trouvés dans les fleurs de pyrèthre, qui présentent une activité insecticide naturelle.

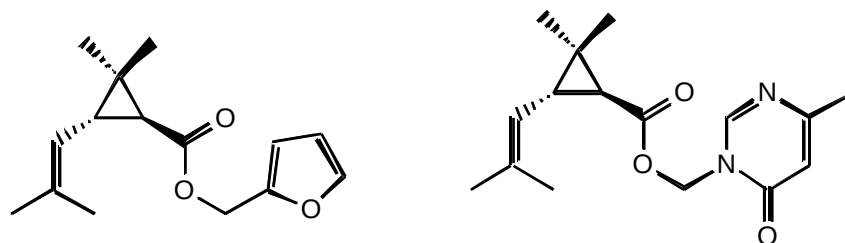


Figure 2: Esters trans-chrysanthémiques [3,4]

La catégorie constituée des cycles de taille moyenne est bien représentée par les sucres (Figure 3) qui, en formant des liaisons hémiacétal, passent d'une structure linéaire à une structure cyclique à 5 ou 6 atomes.

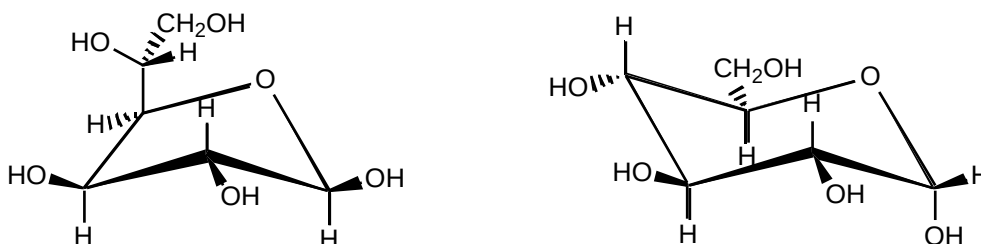


Figure 3: D-glucose sous forme de β -D-glucofuranose et de α -D-glucopyranose [5]

Les macrocycles, de par leur taille, ne présentent plus une structure autant rigide que les cycles plus petits, cependant, les ponts hydrogène intramoléculaires ou l'encombrement stérique de certains substituants imposent des configurations qui déterminent une structure tridimensionnelle. Des modifications minimales de configuration leur permet de s'adapter aux sites actifs d'enzymes ou de protéines ou encore d'accueillir, selon la taille du macrocycle, des molécules ou des ions. La taille du cycle associée au type de fonctions présentes et à leur position déterminent des activités spécifiques débouchant sur des propriétés diverses. Les salicylhalamides A [6] (configuration E, Figure 4) et B (configuration Z), qui sont des macrolactones naturelles formant un cycle de 12 atomes, sont isolées d'éponges marines *Haliclona sp.* et ont des propriétés cytotoxiques envers les cellules cancéreuses.

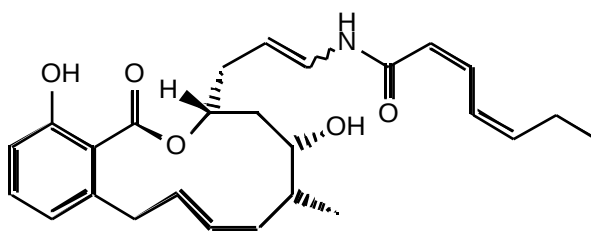


Figure 4: Salicylhalamides A (configuration E) et B (configuration Z) [6]

L'erythromycine A [5] (Figure 5) est une lactone formant un macrocycle de 14 atomes. Ce composé possède des propriétés antibiotiques. En milieu hospitalier, certains traitements antibiotiques, de par leur utilisation systématique, perdent de leur efficacité contre les bactéries qui développent des défenses et sont donc immunisées. Elles n'ont cependant pas encore réussi à s'adapter pour résister à l'erythromycine, qui constitue donc toujours un outil important en milieu hospitalier.

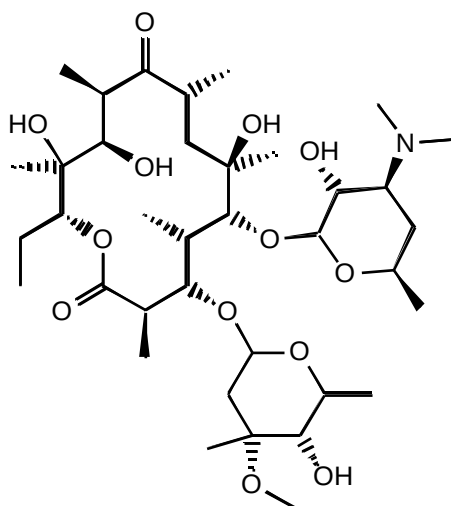


Figure 5: Erythromycine A [5]

Une autre macrolactone possédant un cycle formé de 16 atomes est intéressante. L'épothilone [7] (Figure 6), bien que ne montrant aucune similitude structurale avec le taxol et ses dérivés synthétiques, possède *in vitro* les mêmes caractéristiques en induisant la mort des cellules humaines cancéreuses, déjà à des doses nanomolaires.

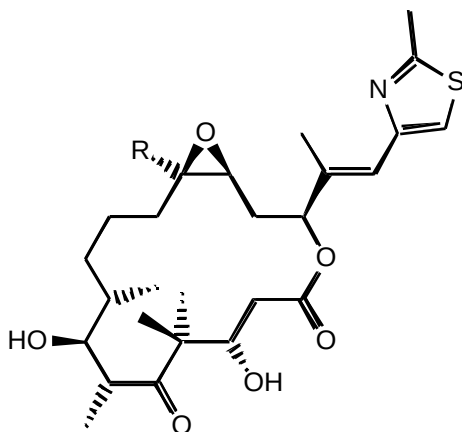


Figure 6: L'épothilone [7], épothilone A (R = H), épothilone B (R = CH₃)

L'épothilone B est même 3 à 20 fois plus puissant que le taxol comme inhibiteur de croissance des cellules cancéreuses. De plus, contrairement au taxol, l'épothilone B est efficace même contre des lignées cellulaires résistantes à une attaque combinée de médicaments. Des tests menés par les industries pharmaceutiques ont montré que cette activité anticancéreuse est aussi conservée *in vivo*, ce qui en fait un composé de grand intérêt.

D'autres macrolactones plus grandes présentent aussi un intérêt pour la recherche contre le cancer. La bryostatine 1 [8] (Figure 7) issue de *bryozoa* marine, dont le cycle est formé par 20 atomes, montre une activité chimiothérapeutique intéressante.

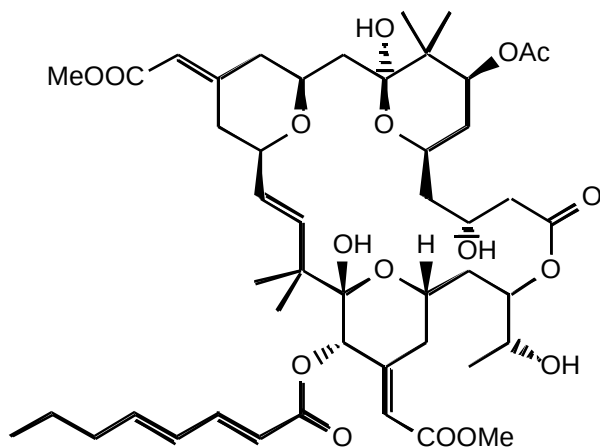


Figure 7: Bryostatine 1 [8]

Des macrocycles dont le cycle est constitué de 21 atomes existent aussi, comme la waiakeamide [9] (Figure 8) qui est un polypeptide isolé de l'algue *Halicona Nigra* provenant de la Nouvelle Guinée et qui se montre être toxique envers les cellules cancéreuses.

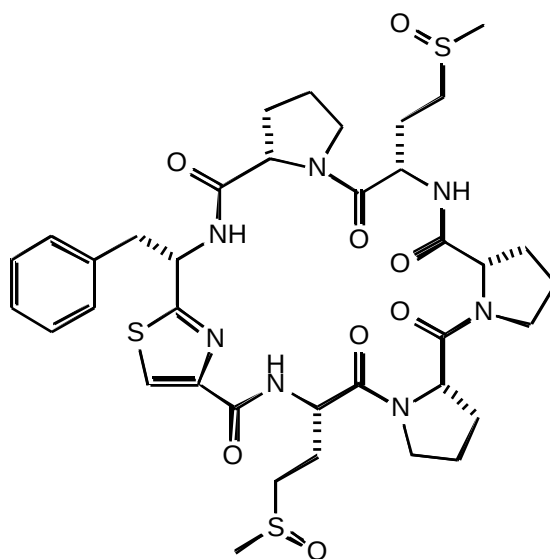


Figure 8: Le polypeptide waiakeamide [9]

Toujours pour les recherches de produits naturels dans le cadre de la lutte contre le cancer, la phakellistatine 5 [10] (Figure 9), polypeptide issu de l'éponge marine *Phakellia costada* provenant de la Fédération des états de Micronésie semble avoir aussi un bon potentiel anticancéreux.

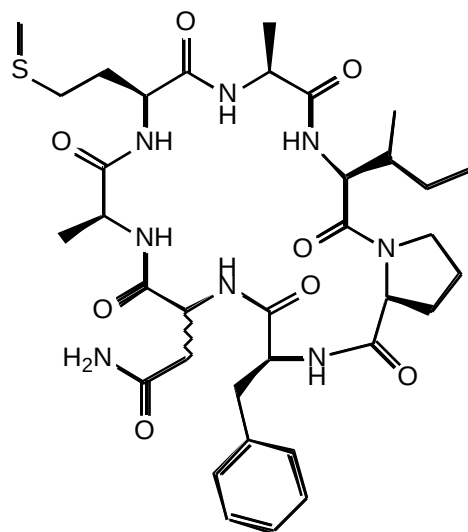


Figure 9: Phakellistatine 5 ou cyclo-(Phe-L-Asn-Ala-Met-Ala-Ile-Pro) et cyclo-(Phe-D-Asn-Ala-Met-Ala-Ile-Pro) [10]

La molécule FK-506 [5] (Figure 10) est encore un macrocycle dont le cycle principal est formé de 21 atomes, mais cette fois, il n'est pas employé dans le cadre des recherches menées contre le cancer. Il s'agit d'un puissant immunosuppresseur permettant de contrôler d'éventuels rejets lors de transplantations d'organes sur des patients humains.

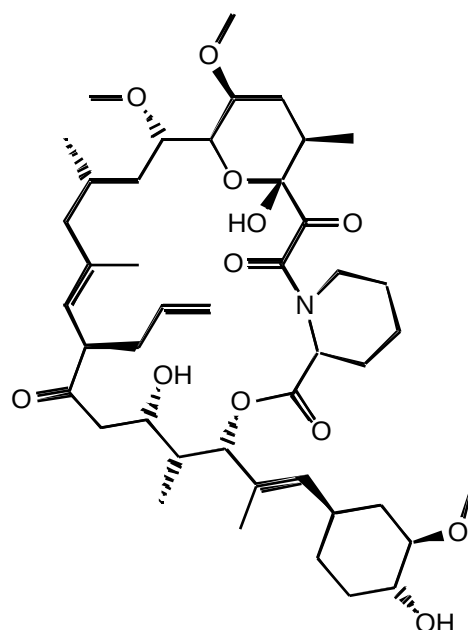


Figure 10: L'immunosuppresseur FK-506 [5]

Dans le vaste plan de recherche de composés actifs dans la lutte contre le cancer, la didemnine B [11] (Figure 11), cycle composé de 23 atomes, et la spongystatine 1 [11] (Figure 12), cycle composé de 32 atomes montrent une activité anticancéreuse. La spongystatine 1 est très efficace, en effet des études in vitro sur des cellules pulmonaires, ont montré qu'une concentration de 10^{-10} M suffit pour provoquer une inhibition de 50 % de la croissance des tumeurs. Cette molécule est efficace dans le cas du cancer du colon, des reins, des ovaires et des sein. Des études in vivo ainsi que son développement préclinique sont en cours [11].

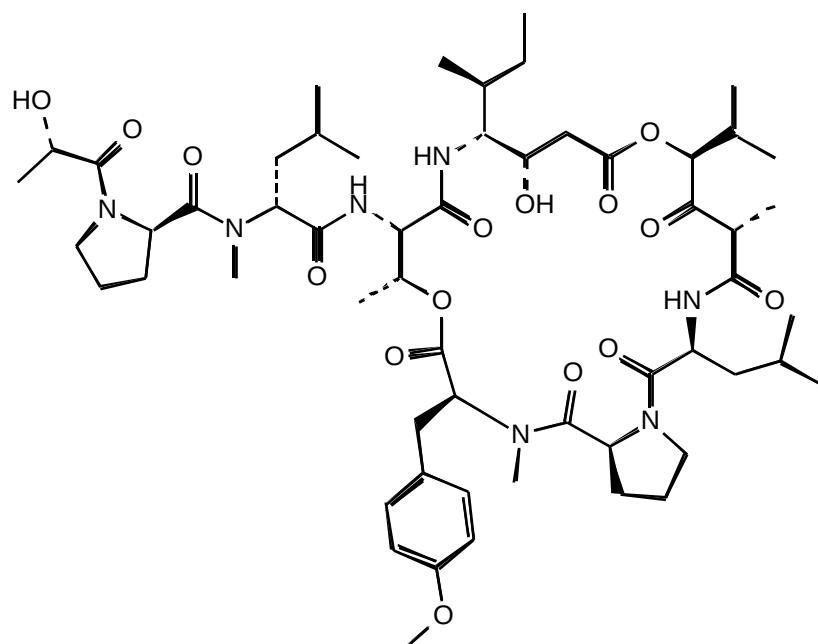


Figure 11: Didemnine B [11]

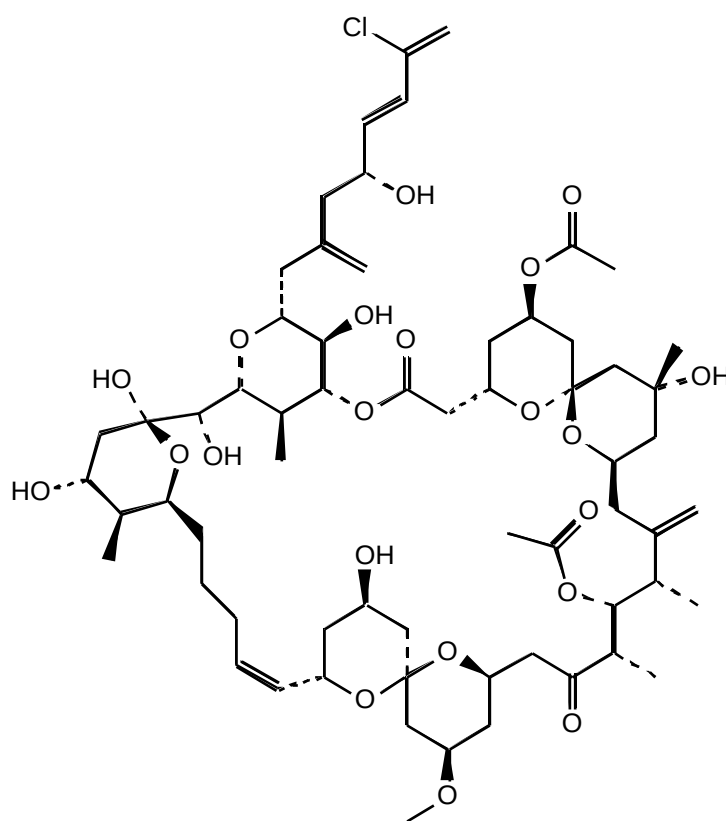


Figure 12: Spongystatine 1 issu d'éponges rouges des Maldives [11]

Pour terminer cette petite revue des macrocycles naturels, que bien que la majorité des composés qui précèdent jouent un rôle dans la recherche contre le cancer, il existe bien sur des composés qui ont d'autres rôles, comme la tolybyssidine A [12] (Figure 13), polypeptide ayant un cycle composé de 39 atomes isolé à partir d'une culture de la cyanobactérie *Tolypothrix byssoidea*, elle même isolée à partir d'un bloc de granite prélevé au Népal en 1967. Ce composé est en fait un fongicide.

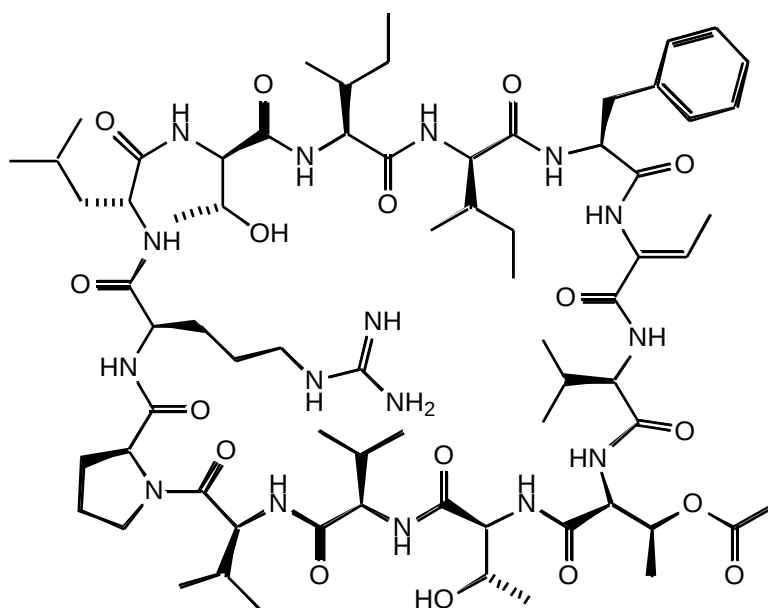


Figure 13: Tolybyssidine A, fongicide [12]

1.2. Le transport membranaire [2]

Le transport membranaire est important pour la vie des cellules, que ce soient des cellules procaryotes, simples, ou des cellules eucaryotes (Figure 14), plus complexes. Les cellules eucaryotes, qui constituent les organismes supérieurs, présentent une grande complexité, contrairement aux cellules procaryotes qui constituent les organismes unicellulaires, dont la structure et le fonctionnement sont plus simples. En effet, les cellules eucaryotes contiennent une profusion d'organelles (mitochondries, réticulum endoplasmique, ribosomes...), qui ont des tâches bien spécifiques et qui contribuent, chacune avec leurs spécificités, au bon fonctionnement de la cellule.

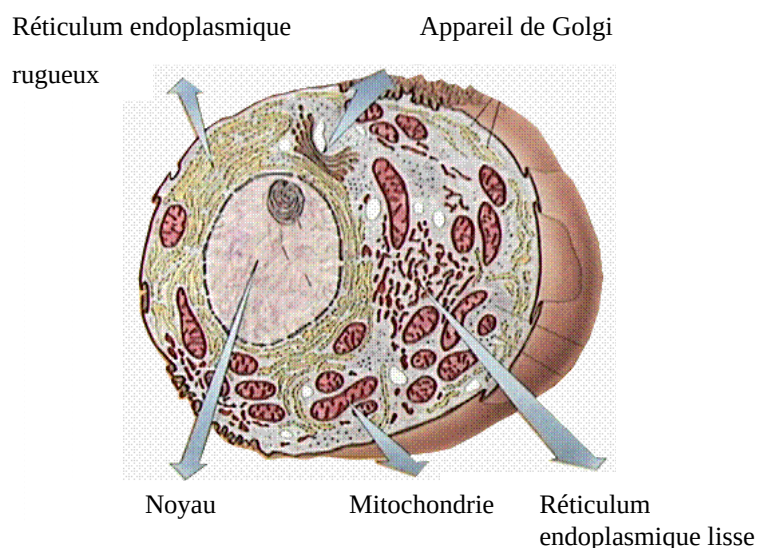


Figure 14: Cellule eucaryote

La cellule est délimitée par une membrane plasmique qui évite que son contenu ne soit dispersé. De même, les organelles contenues dans la paroi cellulaire sont elles aussi délimitées par des membranes. Ainsi par exemple, les mécanismes biochimiques ayant

lieu dans un ribosome ne subissent pas les interférences dues aux mécanismes ayant lieu dans les mitochondries. Cependant, bien que délimitées par des parois cellulaires, les organelles ainsi que les cellules elles même doivent pouvoir faire traverser des substances ou des informations à travers leur membrane. La membrane (Figure 15) est formée principalement de phospholipides, qui par leur structure amphiphile (tête polaire, queue apolaire) s'arrangent en bicouche de manière à ce que sa surface soit compatible avec le milieu aqueux des cellules. Cette structure "sandwich" présente une surface polaire et donc imperméable aux composés apolaires; inversement, la partie médiane, constituée d'enchevêtrement des queues apolaires, est imperméable aux composés polaires.

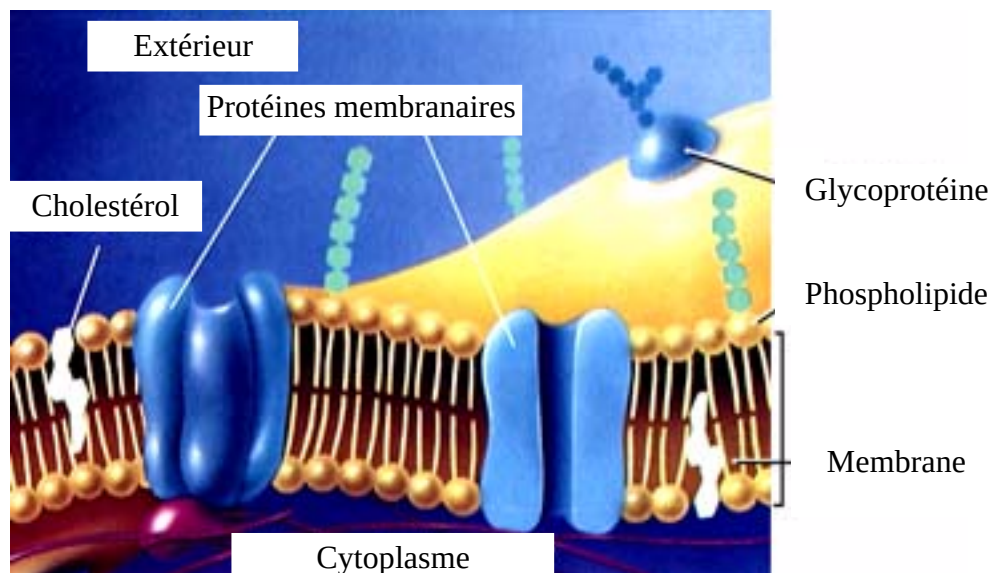


Figure 15: Représentation simple d'une membrane cellulaire [13]

Pour permettre des échanges à travers la membrane, cette dernière contient des protéines (Figure 16) permettant les mouvements trans membranaires d'ions tels Na^+ , K^+ , Ca^{2+} et Cl^- , autant que des métabolites tels le pyruvate, les acides aminés, les sucres et les nucléotides.

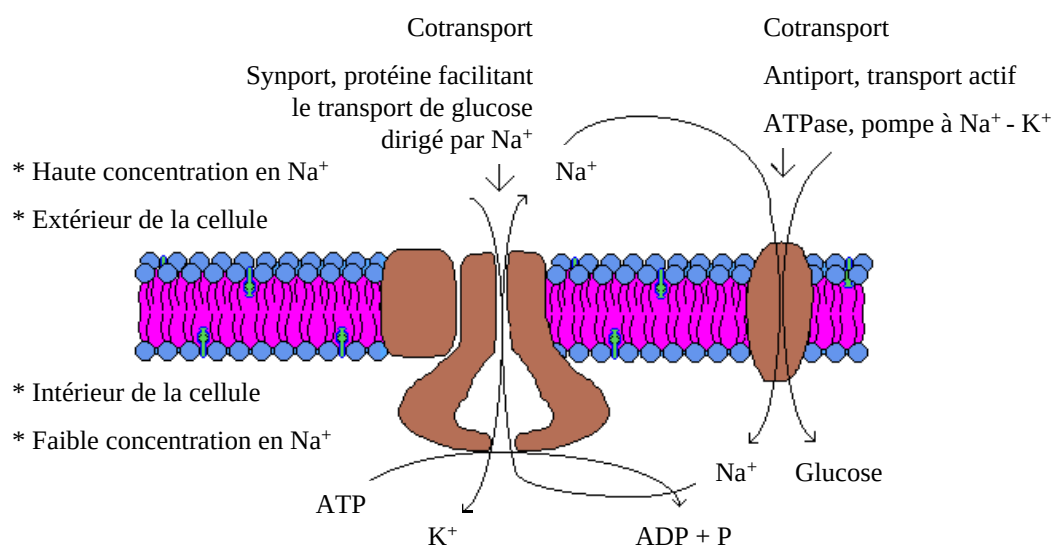


Figure 16: Schéma simplifié de la pompe à sodium [13]

1.3. Les ionophores [2]

La ségrégation des fonctions au sein des cellules eucaryotes exige aussi un transport membranaire sélectif du matériel nécessaire au bon fonctionnement des diverses organelles. Ainsi, les canaux membranaires ou les transporteurs membranaires jouent un rôle important car ils augmentent la perméabilité de la membrane de manière sélective quant aux composés qui la traversent. Dans le cas où le composé traversant la membrane est un ion, les canaux membranaires ou les transporteurs membranaires (Figure 17) sont appelés des ionophores. Les cellules et les organelles maintiennent de manière active les gradients de concentration des divers ions à travers leur membrane, par exemple à l'aide de la pompe à sodium (Figure 16). En effet, à l'aide de l'énergie fournie par la déphosphorylation de l'ATP, elle permet de transporter des ions sodium contre le gradient membranaire naturel, ce qui permet à des molécules de glucose de traverser la membrane avec les ions sodium lorsque ces derniers, poussés par le gradient de concentration, font le chemin inverse pour revenir à l'intérieur. Quant aux ionophores, c'est de leur tendance à décharger les gradients vitaux des bactéries que proviennent leurs propriétés antibiotiques. Il y a en fait deux familles de ionophores. Les ionophores formant des canaux (Figure 17 A) sont statiques et permettent un flux d'ions rapide de plus de 10^7 ions K^+ par seconde dans le cas de la gramicidine A (Figures 18 et 19). Les ionophores transporteurs (Figure 17 B) forment des complexes avec les ions en les enrobant. Ils font la navette en diffusant d'un côté à l'autre de la membrane, ce qui les rends plus lents, mais permet néanmoins le passage d'environ 10^4 ions K^+ par seconde dans le cas de la valinomycine (Figure 23).

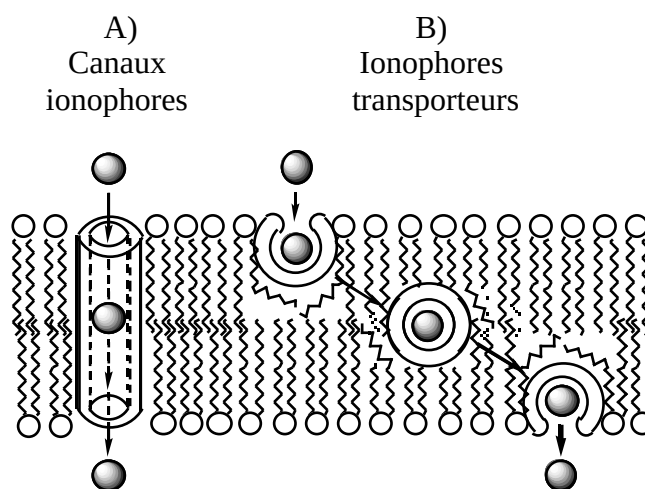


Figure 17: Deux manières de traverser la membrane à l'aide d'ionophores [5]

Une manière de distinguer ces deux types de ionophores est de varier la température. En effet, les transporteurs dépendent de leur capacité à diffuser librement à travers la membrane, c'est pourquoi, en baissant la température, la membrane se fige, rendant ainsi la diffusion et le transport d'ions impossible. Au contraire, la perméabilité membranaire due aux canaux n'est pas dépendante de la température, car une fois en place, ils n'ont plus besoin de bouger pour permettre le transport d'ions.

1.3.1. Les canaux ionophores

L'antibiotique gramicidine A (Figure 18), issue de *bacillus brevis*, est un petit polypeptide constitué de 15 acides aminés alternant les configurations L et D, ce qui influence sa structure tridimensionnelle en provoquant un arrangement en hélice α . Cette hélice correspond à une forme tubulaire. De plus, cette macromolécule est bloquée chimiquement à ses deux extrémités. Un groupe formamide (Figure 18) protège sa terminaison amine et l'éthanolamine forme une fonction amide à sa terminaison carboxylique. Ces terminaisons de bout de chaîne ont pour conséquence que la gramicidine A forme en fait un dimère, car des liaisons hydrogène se forment entre les terminaisons formamide des deux molécules (Figure 19). Du côté de la terminaison C de chacun de ces polypeptides, le groupes N-H de la fonction amide formée avec l'éthanolamine se tourne vers la surface polaire de la bicouche formée par les phospholipides, orientant ainsi l'hélice dimère perpendiculairement à la surface de la membrane (Figure 19). Les résidus des acides aminés sont hydrophobes, ils sont tournés vers l'extérieur de l'hélice α , en accord avec l'environnement apolaire dû aux queues des phospholipides, tandis que les groupes polaires sont tournés vers l'intérieur de l'hélice, formant ainsi un revêtement polaire à l'intérieur du canal, permettant ainsi le passage des ions.

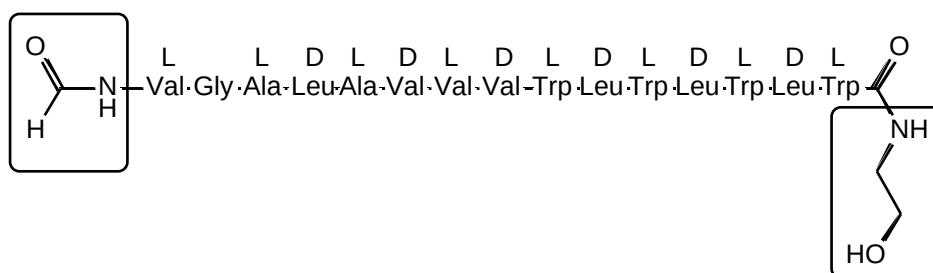


Figure 18: La structure de la gramicidine A [13]

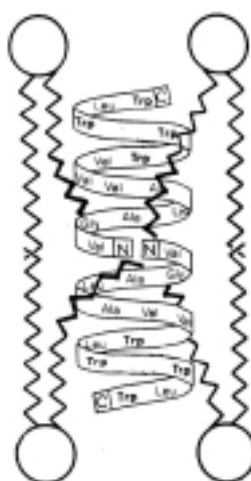


Figure 19: L'hélice formant le canal membranaire [13]

Les dimensions du canal formé sont de 26 Å de longueur et 4 Å de diamètre intérieur, ce qui permet le passage sans distinctions de protons et de cations alcalins tels que Na^+ et K^+ , mais pas de Ca^{2+} et Ba^{2+} qui sont fixés à l'entrée du canal et bloquent le transport.

1.3.2. Les ionophores transporteurs [14]

Il existe deux types de transporteurs d'ions, ceux à utilisation unique et ceux qui sont réutilisables. Les ionophores transporteurs d'ions ayant une très, ou trop forte affinité pour l'ion qu'ils transportent font partie des transporteurs à usage unique. En effet, l'affinité étant trop forte, une fois traversé la membrane, la seule manière pour que la cellule puisse profiter de l'ion est de détruire le transporteur. C'est le cas de l'enterocheline ou enterobactine (Figure 20, [15]) qui se charge d'approvisionner la bactérie *Escherichia coli* en fer (III). Le complexe octaédrique formé par les fonctions phénol autour de l'ion est tellement stable que la seule manière pour la bactérie d'accéder à l'ion est d'hydrolyser le ligand qui l'entoure [13]!

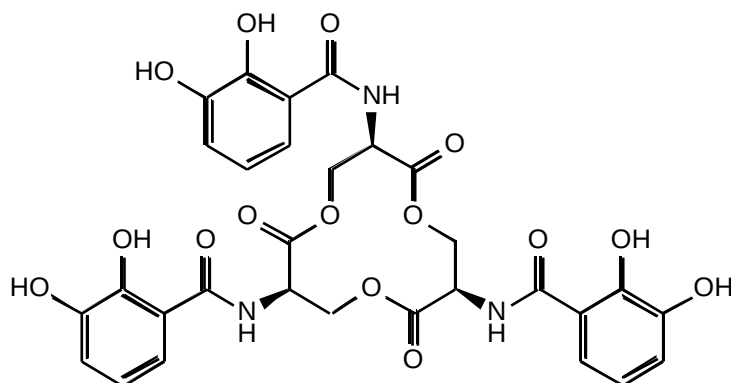


Figure 20: Enterocheline, ionophore à usage unique sélectif pour le fer (III) [13]

Il existe d'autres véhicules moléculaires qui ne sont utilisables qu'une fois. En effet, certaines molécules peuvent être enfermées dans une structure macromoléculaire comme par exemple des dendrimères [16]. Le principe consiste à enfermer des molécules actives dans les ramifications du dendrimère, et une fois le but atteint, de modifier le dendrimère de manière à libérer le passage pour la molécule active, qui peut ainsi sortir du dendrimère et se disperser dans la cellule (Figure 21).

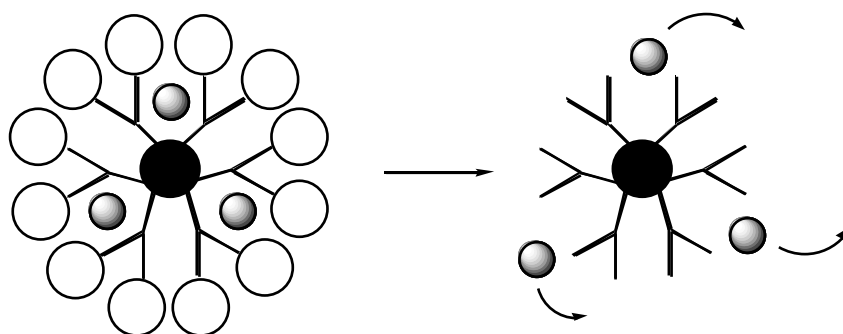


Figure 21: Modification d'un dendrimère permettant de libérer le contenu [16]

Cependant, nous nous intéressons plus particulièrement à des ionophores fonctionnant comme des navettes réutilisables pour ions. Ces derniers sont complexés par le ionophore, traversent la membrane puis s'en détachent laissant ainsi le transporteur libre d'effectuer la navette plusieurs fois à travers la membrane (Figure 17 B).

Il existe deux catégories de ionophores transporteurs de cations. Les ionophores anioniques ou ionisables formant un complexe neutre avec le métal et les ionophores neutres formant un complexe ayant la charge du cation complexé.

Les molécules de la famille de la monensine (Figure 22) sont des ionophores ionisables formant des complexes neutres. Ces composés sont considérés comme des pseudo-macrocycles.

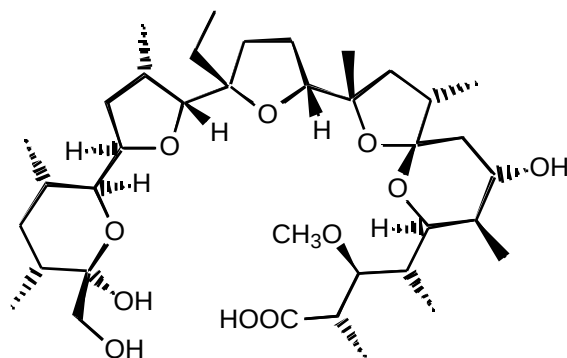


Figure 22: la monensine, ligand ionisable [13]

En effet, après déprotonation de l'acide carboxylique, à la surface de la membrane, la formation de ponts hydrogène entre les deux extrémités de la molécule, explique la forme pseudo-cyclique (Figure 23).

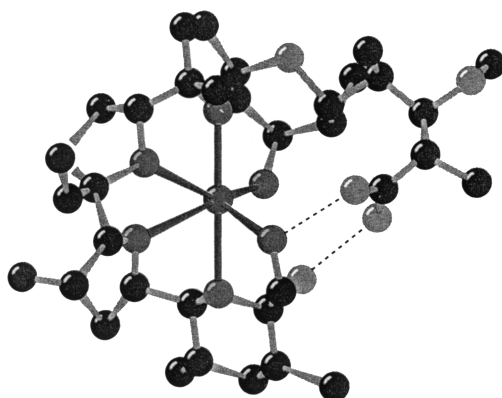


Figure 23: La monensine complexant Na^+ [17]

Le ionophore protoné, donc neutre, diffuse jusqu'à l'interface (Figure 24, a) où il relâche son proton. Ainsi ionisé, il reste à la surface jusqu'à l'arrivée d'un cation (b). Les molécules d'eau formant la couche de solvation de l'ion sont remplacées au profit de l'ionophore qui l'englobe (c et d). Le complexe zwitterionique ayant une somme des charges neutre peut ainsi diffuser de l'autre côté de la membrane (e) où il relâche son cation (f) qui est immédiatement solvato (g). Après protonation (h), le ligand se retrouvant ainsi avec une charge nulle, diffuse de l'autre côté de la membrane (i) pour un nouveau cycle de transport. La vitesse du transport ne dépend pas du potentiel électrique de la membrane vu que la particule diffusant est neutre. Le bilan de ce processus se solde par l'échange d'un cation métallique avec un proton [14].

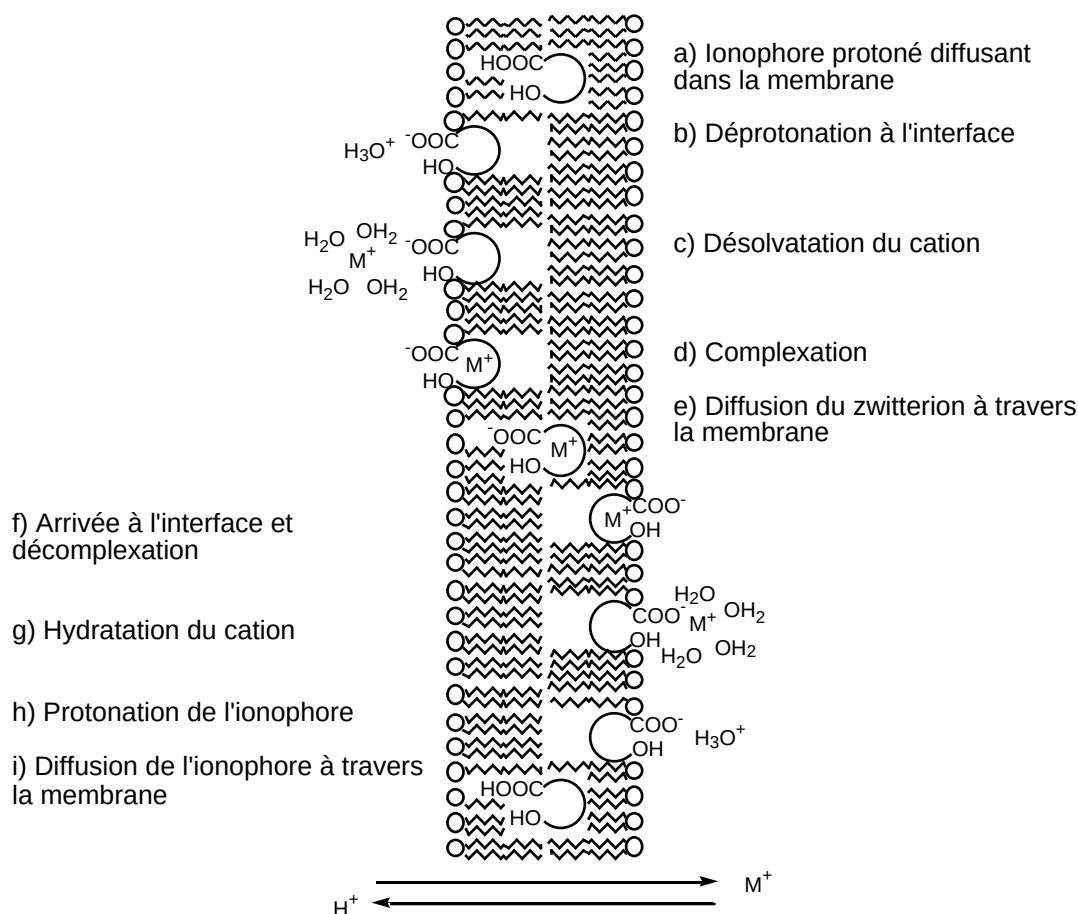


Figure 24: Mode de transport par un ionophore carboxylique [14]

Les molécules de la famille de la valinomycine (Figure 25) sont des ionophores cycliques neutres formant des complexes chargés. Le transport opéré par des molécules neutres débouche sur un déplacement d'un cation de l'autre côté de la membrane, mais sans qu'il y ait, comme pour les ligands ionisables, équilibrage direct des charges entre les deux côtés de la barrière membranaire [14]. La vitesse de ce transport (Figure 26) est donc liée au potentiel électrique de la membrane.

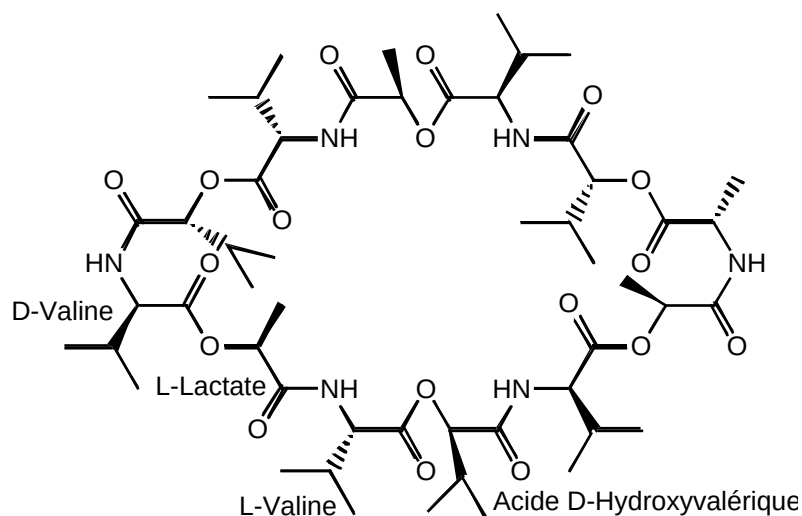


Figure 25: La valinomycine, polypeptide formant un macrocycle de 36 atomes [13]

Le ionophore neutre diffuse jusqu'à l'interface (Figure 26, a et b) où il rencontre le cation à complexer. Le cation se sépare des molécules d'eau constituant sa couche de solvation tout en se liant au ionophore (c et d). Ainsi englobé, le cation, forme un complexe chargé avec le ionophore et peut diffuser (e) de l'autre côté de la membrane où il relâche son cation (f) qui est immédiatement solvaté (g). Le ligand déchargé de son contenu diffuse (h) de l'autre côté de la membrane pour un nouveau cycle de transport. Un tel transport dépend du potentiel électrique existant entre les deux côtés de la membrane. L'équilibre final est donc gouverné tant par le gradient de concentration trans membranaire que par le potentiel de la membrane. Finalement, l'activité électrochimique de M^+ tend à s'égaliser des deux côtés de la membrane [14].

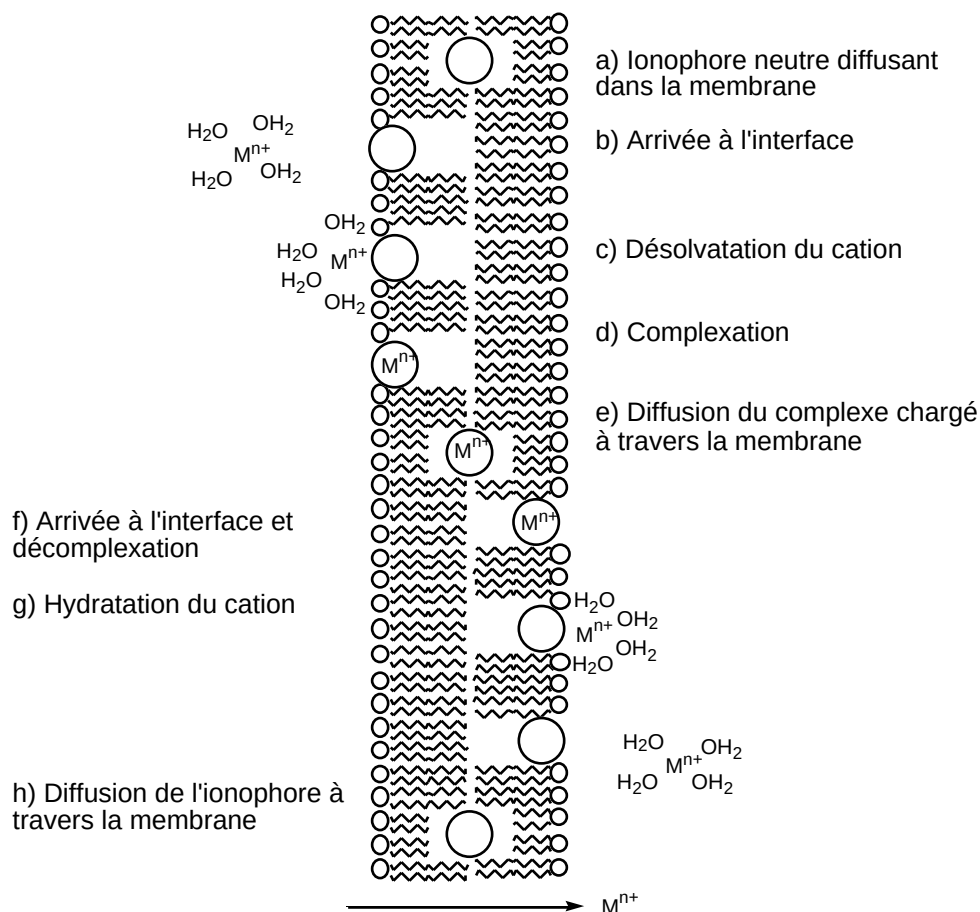


Figure 26: Mode de transport par un ionophore neutre [99]

Les transporteurs d'ions, qu'ils soient ionisables ou neutres, voyagent sans arrêt d'un côté à l'autre de la membrane ce qui les rend moins efficaces par rapport aux canaux ionophores. En effet, la valinomycine (Figure 25) est capable de transporter 10^4 ions K^+ par seconde, environ 1000 fois moins que la gramicidine A (Figure 18 et 19) qui est statique. Mais finalement quel que soit le ionophore considéré, tous ont les mêmes caractéristiques, c'est à dire que les substituants apolaires sont tournés vers l'extérieur pointant vers les queues apolaires des phospholipides, l'intérieur est tapissé de groupes polaires facilitant la complexation des espèces ioniques qui traversent la membrane, enfin, la taille de l'édifice et plus particulièrement de sa cavité, joue un rôle important quant à la sélectivité envers les différents ions candidats au passage.

1.3.3. La sélectivité des ionophores [13,18]

Il est possible d'étudier les ionophores en dehors de leurs membranes, c'est pourquoi, beaucoup de données thermodynamiques concernant la stabilité de leurs complexes ont pu être accumulées [19]. Pour un cation et un ionophore donné, les constantes de formation varient selon la nature du solvant utilisé ainsi que la température, il est donc important de rester sur ses gardes envers les innombrables constantes mesurées et disponibles [20,21], surtout dans les cas où des études thermodynamiques complètes n'ont pas été réalisées.

Tableau 1: Valeurs de $\text{Log}(K_s/\text{M}^{-1})$ dans du méthanol à 298 K [13]

Ligand	Li^+ 0.66 Å	Na^+ 0.95 Å	K^+ 1.33 Å	Rb^+ 1.48 Å	Cs^+ 1.69 Å
Valinomycine	<0.7	0.67	4.90	5.26	4.42
Monactine	<0.3	2.60	4.38	4.38	3.30
Enniatine B	1.28	2.42	2.92	2.74	2.34
Nigericine	-	4.7	5.6	5.0	-
Monensine	3.6	6.5	5.0	4.3	3.6

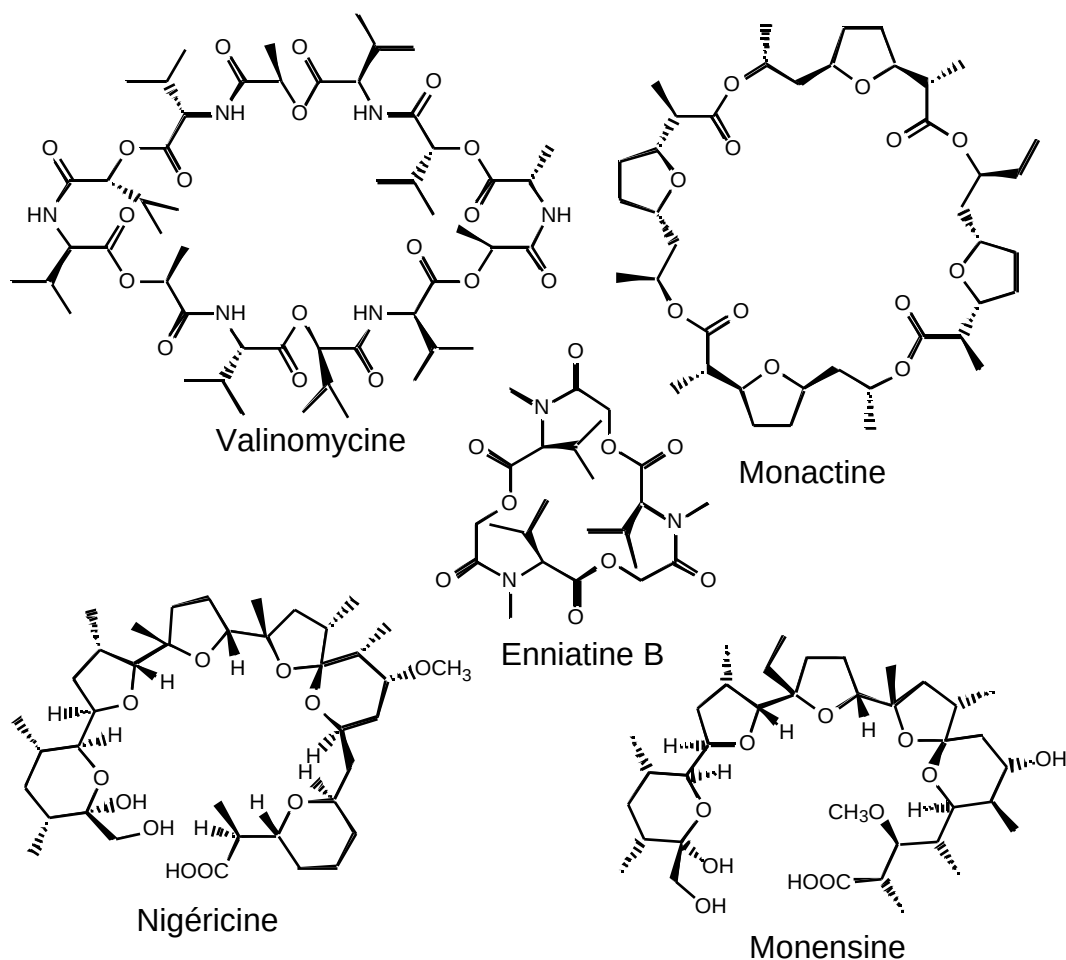


Figure 27: Structures des ionophores cités dans le tableau 1 [13]

La sélectivité de formation ainsi que la stabilité des complexes formés dépend de plusieurs facteurs. Premièrement, la taille de la cavité hydrophile de l'ionophore doit être adaptée à celle du cation. Le nombre d'atomes coordinateurs, de même que leur arrangement spatial doit permettre d'obtenir une interaction maximale avec le cation. Ce facteur est spécialement important avec les ions de métaux de transition, car ces derniers possèdent des orbitales d, hautement directionnelles. De plus, le degré de préorganisation de l'ionophore doit être élevé, c'est à dire que les différences de conformation entre le ligand libre et le ligand formant le complexe doivent être minimales de manière à exiger peu d'énergie pour opérer la transition.

Dans les systèmes biologiques fonctionnels, la faculté de faire une discrimination entre Na^+ et K^+ ne dépend pas directement d'une haute sélectivité absolue. En effet, dans le cas de la valinomycine (Figure 26), les constantes de formation des complexes de Na^+ et K^+ se différencient d'un facteur 10^4 (Tableau 1), donc dans le cas où les deux cations sont présents en quantités égales, le ligand ne complexe pratiquement que le potassium. Le tableau 1 montre aussi que les différences entre le potassium et le sodium sont plus grandes que celles entre le potassium et le rubidium ou le césium. En effet, dans le milieu naturel, la faible abondance naturelle de cations Rb^+ et Cs^+ , n'a pas rendu nécessaire de pouvoir les différencier par rapport au potassium ou au sodium, qui présentent une abondance naturelle élevée.

La nigericine et la monensine (Figure 27) qui font partie de la même famille de ligands présentant une fonction carboxylique en bout de chaîne pouvant se déprotoner pour former un pseudo-macrocycle chargé négativement. Ces ionophores, à cause de leur charge après déprotonation, présentent une plus forte affinité absolue que les ligands du groupe de la valinomycine pour les cations, cependant la sélectivité présentée est plus faible.

La sélectivité de la valinomycine a aussi été examinée par l'analyse aux rayons X. de sa formes libre et complexée. La valinomycine libre à l'état solide est plutôt étendue et ouverte (Figure 28), ce qui au moins dans les premières étapes de la coordination explique que le cation dispose d'un accès facile aux sites donneurs du macrocycle.

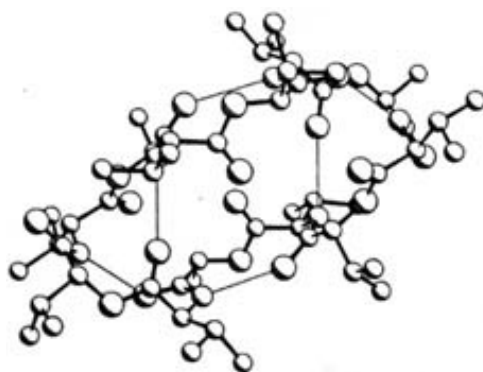


Figure 28: La valinomycine libre [22]

La structure du complexe avec l'ion potassium montre un changement de la conformation. La molécule entoure le cation en offrant une coordination octaédrale par une orientation appropriée de six oxygènes des groupes carbonyles des fonctions ester (Figure 29). Le squelette du ligand prend ainsi la même forme que la ligne en caoutchouc gris d'une balle de tennis. Cette configuration a pour conséquence d'orienter les substituents apolaires vers l'extérieur qui forment ainsi une coquille apolaire optimale pour pouvoir traverser la couche lipophile de la membrane. La taille de la cavité moléculaire joue aussi un rôle prépondérant, en effet, la coordination octaédrale optimale n'est possible que pour certains cations de taille déterminée. Le cation ayant la

meilleure affinité est K^+ (1.33 Å), mais le cation Rb^+ (1.48 Å), de taille semblable, forme un complexe de stabilité quasiment identique à celui formé avec K^+ .



Figure 29: Le complexe octaédrique de la valinomycine avec l'ion K^+ [23]

La taille est un facteur important pour déterminer une bonne sélectivité du ligand. Les ionophores de la famille de l'enniatine B démontrent avoir une faible sélectivité (Tableau 1) par rapport à la valinomycine ou à la famille des nactines (nonactine, monactine...). Ceci est vraisemblablement dû à leur plus petite taille (macrocycle de 18 atomes). En effet, ils ne sont pas capables d'envelopper complètement les cations, à part les plus petits (Figure 30). Ils forment donc non seulement des complexes 1:1 avec les cations les plus petits, mais aussi des complexes de type sandwich avec les cations plus grands (Figure 30).

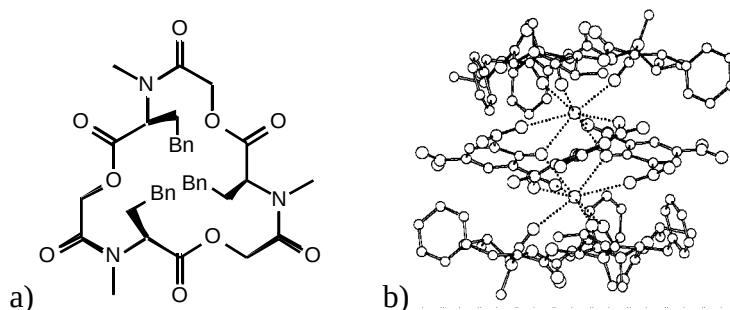


Figure 30: a) Structure de la beauvericin. b) Complexe hydrate à "triple couvercle" formé entre du picrate de barium et la beauvericin ($Bv-Ba-(Pic)_3-Ba-Bv$), ligand de la famille de l'enniatine B [24]

Dans ce cas de complexes sandwich, le cation est englobé pour former un complexe avec un extérieur apolaire. Il suffit aux atomes coordinateurs, les atomes d'oxygène des liaisons peptidiques, de légèrement s'incliner pour mieux s'orienter et s'adapter aux cations des différentes tailles. La faible différence énergétique nécessaire à ce pivotement pour coordonner différents cations explique que cette famille de ligands ne fasse pas ou peu de discrimination entre eux.

Bien que moins bonne que dans le cas de la valinomycine, la sélectivité de la famille de la nonactine [1] (Figure 1 et 27) envers K^+ et Na^+ est meilleure que celle de la famille de l'enniatine B (Tableau 1). La famille des nactines est constituée de cinq membres présentant la structure de la nonactine, avec pour seule différence le nombre de substituants éthyle qui remplacent les groupes méthyle en a de l'atome d'oxygène. Les

nactines sont des antibiotiques macrocycliques constitués de quatre unités d'acide nonactique présentant une alternance de la chiralité [25-27]. Comme pour la valinomycine, ces macrocycles sont suffisamment grands pour totalement envelopper les ions alcalins. Ils adoptent une configuration rappelant la ligne en caoutchouc gris d'une balle de tennis, et présentent huit sites de coordination qui se placent quasiment aux sommets d'un cube. Les atomes d'oxygène de la fonction éther ainsi que ceux des groupes carbonyle de la fonction ester sont les atomes coordinateurs (Figure 31, [18,28,29]).

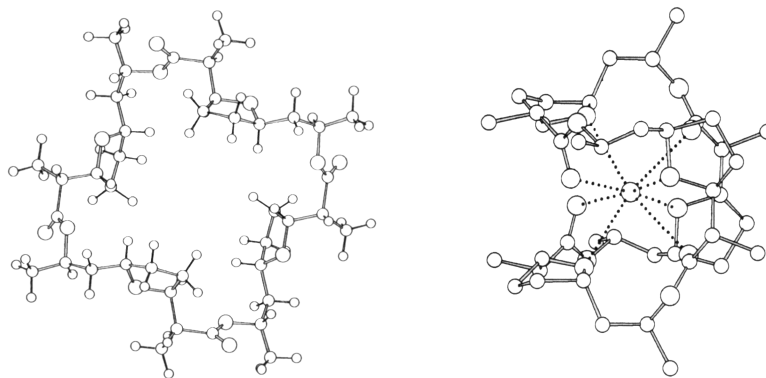


Figure 31: Structures de la nonactine libre et liée à K^+ [18]

Cependant, l'analyse de distances entre les atomes d'oxygène et les cations montre que dans le cas de l'ion potassium, les distances sont plus uniformes. Il semble en effet, que pour le sodium, le ligand, d'une souplesse limitée par la présence de cycles dans sa structure, n'adopte pas une configuration permettant de maximiser l'effet de la coordination. Il en résulte que la nonactine et ses homologues présentent une meilleure affinité envers K^+ (Tableau 1).

1.3.4. Quelques applications des ionophores [14]

La complexation des macrocycles neutres est utilisée dans un grand nombre d'applications. Les ionophores synthétiques de la famille des polyethers (Figure 32), trop polaires pour traverser des membranes, peuvent néanmoins servir d'auxiliaire à la solvation. Ils sont capables de former des complexes avec des composés inorganiques tels KOH , $NaBH_4$ ou $KMnO_4$ [30], ces derniers peuvent alors être plus facilement dissous dans des solvants apolaires, de plus, le rayon effectif du cation étant agrandi, les forces le liant à son contre-ion sont affaiblies, ce qui augmente d'autant plus la réactivité de l'anion actif.

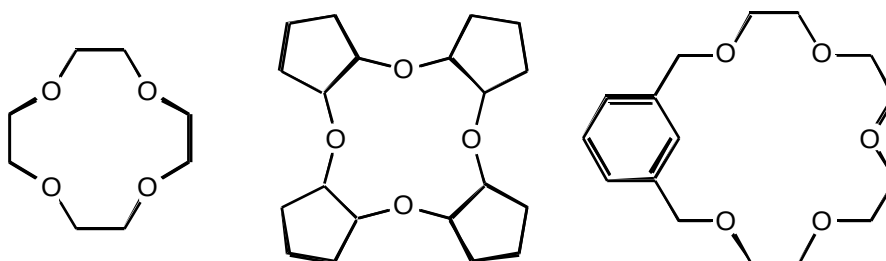


Figure 32: Quelques éthers couronnes [19]

Ces ionophores peuvent aussi servir pour séparer les énantiomères de mélanges racémiques de cations organiques. En effet, il est possible de les fixer dans des polymères qui peuvent alors être utilisés comme phase solide échangeuse d'ions.

Dans les membranes sélectives d'ions [20], le composant le plus important est l'ionophore. C'est le choix de l'ionophore qui détermine la sélectivité de la membrane pour un ion particulier, il permet le passage sélectif d'ions à travers la membrane, et sert donc de détecteur potentiométrique sélectif. En effet, la Valinomycine ayant une grande différence d'affinité entre le potassium et le sodium (Tableau 1), il est possible de l'utiliser, comme un détecteur sensible au potassium. Ainsi, des électrodes à membranes présentant des sélectivités déterminées pour certains ions font appel aux propriétés de ionophores. Les ionophores sont exploités dans le domaine des électrodes depuis plus de 20 ans par des compagnies comme Orion et Beckman.

L'utilisation de ionophores dans des électrodes sélectives permet des applications médicales. Il est ainsi possible de mesurer ou de doser sélectivement les taux de certains ions. Par exemple dans le cas du traitement de patients maniaque-dépressifs, il est fait usage de sels de lithium. Selon l'âge et la gravité des cas, le traitement quotidien varie entre 250 et 1200 mg de sel de lithium avec des concentrations pouvant aller de 0.3 à 1 mmol/l, mais qui pour la majorité se situe entre 0.5 et 0.8 mmol/l. Le suivi médical est rendu possible par l'utilisation d'électrodes à membrane sélectives au lithium, la mesure de la quantité de sel utilisée permet d'adapter les doses aux besoins du patient [31].

Les ionophores peuvent aussi être utilisés pour des applications pharmacologiques comme c'est le cas de la molécule X-537A [32], ionophore carboxylique de la même famille de la monensine (Figure 33). Il a été démontré que l'augmentation de la concentration en Ca^{2+} dans les cellules du cœur permet une meilleure contractilité cardiaque. L'utilisation d'un ionophore pouvant transporter Ca^{2+} , comme c'est le cas de l'ionophore X-537A, devrait donc aussi avoir le même effet. Lors d'essais faits sur des chiens, il a été vérifié que la contractilité cardiaque augmente de 2 à 3 fois, que le débit sanguin double, et qu'il y a une légère hausse de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque [14].

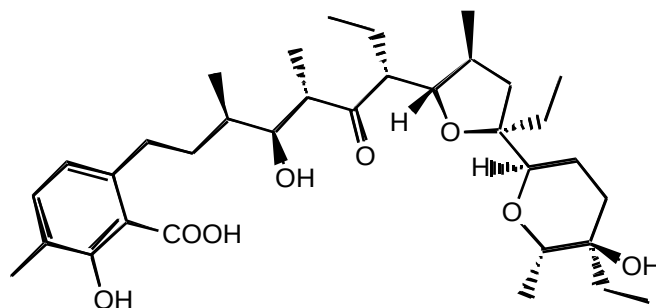


Figure 33: L'antibiotique X-537A découvert par Berger en 1951 [32]

Toujours dans le domaine médical, il est possible d'utiliser des ionophores pour augmenter la perméabilité des membranes et ainsi modifier favorablement la distribution systémique des radionucléotides ^{201}Tl , qui sont utilisés pour l'imagerie médicale lors d'infarctus du myocarde. Ce principe peut être utilisé pour le diagnostic de tumeurs et d'autres pathologies. Enfin l'augmentation de la perméabilité membranaire par l'administration d'ionophores est utilisée lors du traitement d'empoisonnements par des métaux lourds.

En conclusion, les ionophores sont des outils intéressants pour perturber les systèmes biologiques pour l'étude du métabolisme. Leur potentiel thérapeutique est très varié, vu leur large spectre d'action ainsi que la diversité de leur effets physiologiques.

1.4. Problème

Un problème rencontré par l'entreprise OSTEC (Oesch Sensor Technology) de Sargans, produisant des électrodes à membranes sensibles aux cations alcalins et alcalino-terreux, est à la base de ce projet de recherche.

Afin de mesurer, avec une bonne sensibilité, une concentration de cations, la membrane de ces électrodes contient différents ionophores ayant chacun une grande sélectivité envers un des ions susceptible d'être rencontré. La membrane renferme de la nonactine, un ionophore présentant une grande sélectivité pour les cations potassium (K^+). Il s'est avéré avec le temps, que la nonactine n'est pas suffisamment soluble dans la membrane artificielle, et qu'elle a tendance à se dissoudre dans les solutions aqueuses dans lesquelles l'électrode est trempée pour effectuer des mesures. De ce fait, après quelques temps, les électrodes sont rendues inutilisables, puisque en absence de nonactine, le transport des ions K^+ à travers la membrane n'est plus assuré, elles deviennent insensibles au cations K^+ .

1.4.1. La nonactine

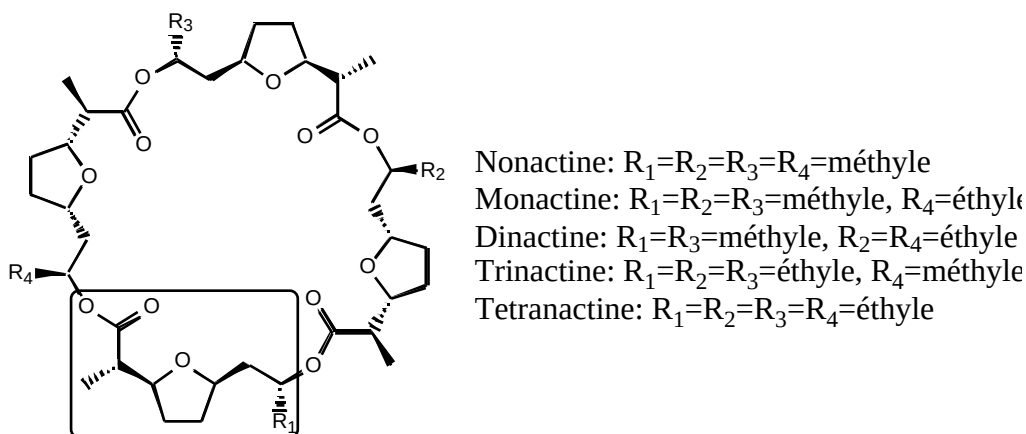


Figure 34: Structure de la famille des nactines

La nonactine, est une molécule qui a suscité beaucoup d'intérêt depuis son isolation en 1955 [1]. La nonactine est l'homologue le plus petit et le plus symétrique de la famille d'antibiotiques nactines comprenant aussi les composés monactine, dinactine, trinactine et tetranactine (Figure 34). Elle a été isolée à partir de cultures d'une variété de *Streptomyces*. La nonactine est formée de quatre unités d'acide nonactique (Figure 34) condensées entre elles par estérification. Bien que contenant des centres chiraux, l'alternance dans le macrocycle d'énantiomères (+) et (-) de l'acide nonactique a pour conséquence que la nonactine est un composé méso, donc optiquement inactif. La nonactine est en fait un ionophore montrant une sélectivité particulière pour l'ion K^+ par rapport aux cations alcalins.

1.5. Quelques synthèses de l'acide nonactique et de la nonactine

Suite à la caractérisation du macrocycle en 1962-1963 [25,27], de multiples synthèses d'abord de l'acide nonactique puis de la nonactine ont été présentées.

1.5.1. L'acide nonactique

Cette petite revue de synthèses de l'acide nonactique commence avec les travaux de Gerlach [33]. Il s'agit de la synthèse d'un analogue, l'acide 8-desoxynonactique (Figure 35).

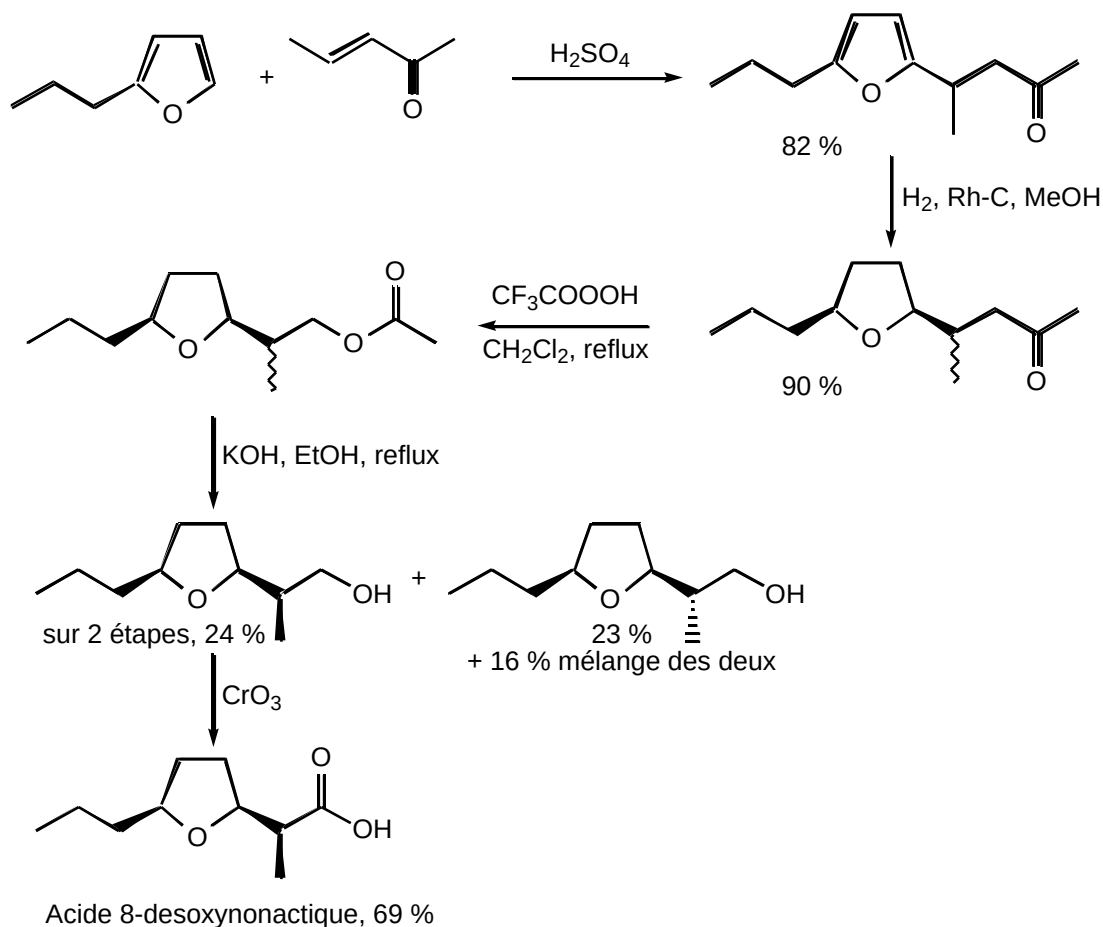


Figure 35: Synthèse de l'acide 8-desoxynonactique [33]

Le furane substitué subit une attaque électrophile pour donner le furane 2,5-disubstitué présentant un centre de chiralité non contrôlé. L'utilisation d'un catalyseur de rhodium permet d'obtenir par hydrogénation le produit présentant une conformation cis de ses substituants. Dans le but de raccourcir la longueur de la chaîne ajoutée, une réaction de Baeyer-Villiger suivie d'une hydrolyse permet d'arriver à une fonction alcool qui après séparation des épimères et oxydation donne l'acide 8-desoxynonactique sous forme racémique. Cette réaction en 5 étapes permet d'obtenir rapidement le composé désiré avec un rendement de final de 12 %, cependant le fait de ne pas avoir de contrôle sur la configuration relative impose de travailler avec un produit dont environ la moitié ne donne pas le composé désiré, ce qui est source de gaspillage.

Quelques années plus tard, Gerlach propose cette fois la synthèse de l'acide 8-épi-nonactique et de l'acide nonactique [34].

Dans le premier cas (Figure 36), il repropose un furane substitué comme point de départ. L'acétonylfurane est obtenu avec un rendement de 43 % à partir de furfural en présence de 2-chloropropionate d'éthyle et de méthanolate de sodium à -20 °C en passant par un intermédiaire présentant une fonction oxacyclopropane (Figure 51). Après une addition électrophile par une α -chlor-nitrone [35,36] qui dispose du bon nombre d'atomes de carbone. Une hydrolyse en milieu acide permet d'obtenir l'aldéhyde correspondant, qui est oxydé pour donner l'acide. Après réaction avec du diazométhane, l'ester correspondant est obtenu, depuis le furfural, avec un rendement total de 12 %. Une hydrogénation permet d'obtenir la configuration cis des deux substituants. Après séparation des deux épimères, une réduction permet enfin d'obtenir l'ester méthylique de l'acide nonactique ainsi que son épimère. Les masses de produits obtenus lors de ces deux étapes ne sont pas clairement indiquées, ce qui ne nous permet pas de connaître les rendements individuels, ni même le rendement final. Cependant, le rendement à partir du furfural de moins de 12 % avant hydrogénation laisse présager que le nonactate de méthyle à été obtenu après les 6 étapes de synthèse avec un rendement inférieur à 3 %.

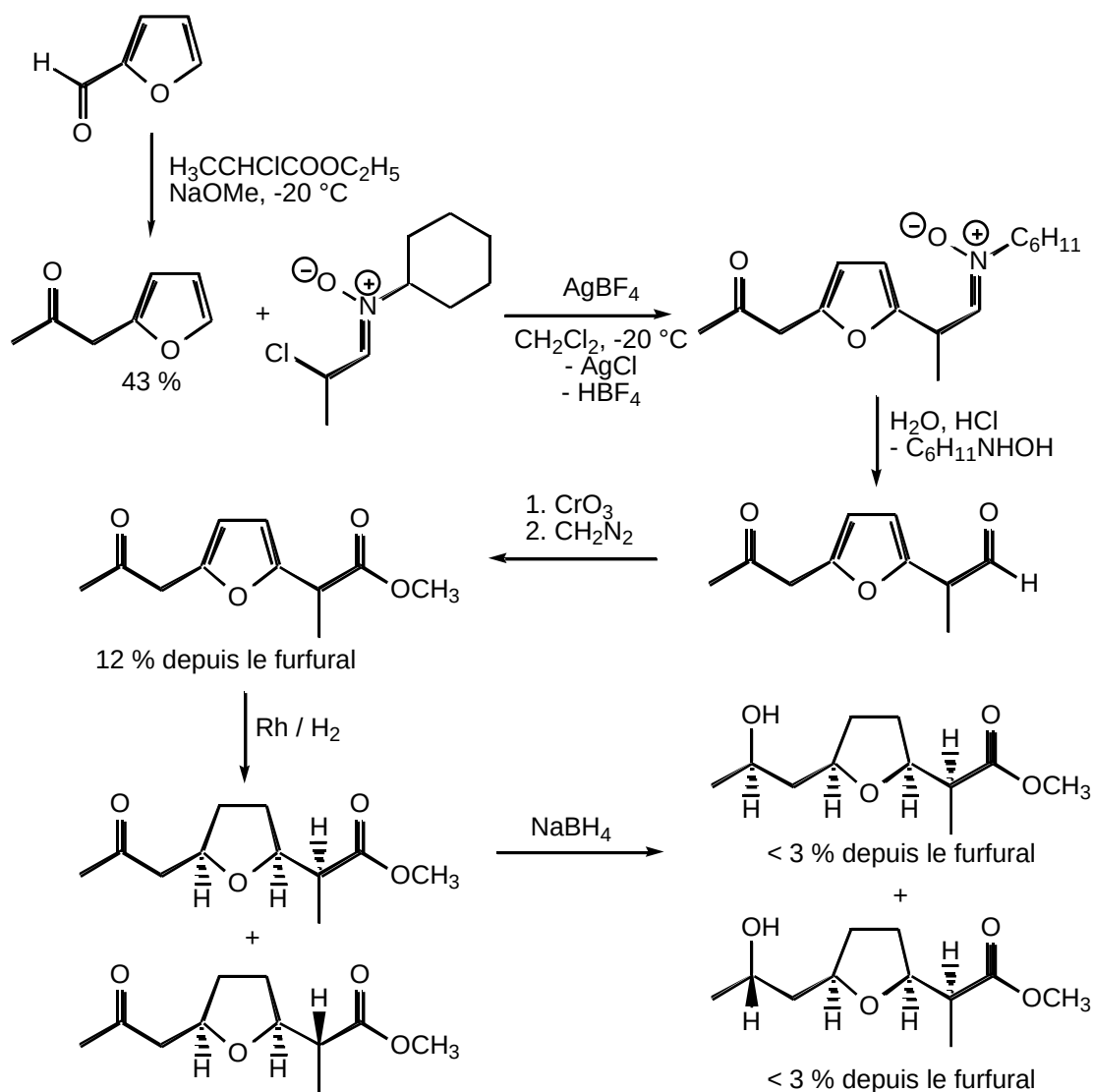


Figure 36: Synthèse de l'acide nonactique selon Gerlach [34]

Dans le deuxième cas (Figure 37), Gerlach abandonne le furane substitué comme point de départ. L'hétérocycle n'est formé qu'en fin de synthèse. La première étape, dans l'ammoniac liquide, permet d'obtenir la monosubstitution sélective du dianion de l'acétylacétone avec un rendement de 65 %. La réduction successive fournit 70 % de mélange d'isomères. Le thréo-diol désiré n'est obtenu qu'à raison de 27 %, tandis que l'érythro-diol est obtenu avec un rendement de 43 %. Une réaction d'isomérisation, via un dérivé mono-p.toluène sulfonate de l'érythro-diol, conduit au diol désiré avec 12 % de rendement sur les deux étapes de synthèse. La protection des fonctions alcool suivie de l'oxydation de la double liaison par ozonolyse mène à l'aldéhyde avec un rendement de 88 %. Une réaction de Wittig-Horner permet de compléter la chaîne et ainsi obtenir le nombre de carbones nécessaires. L'ester *a,b*-insaturé est obtenu avec 90 % de rendement et une répartition *cis:trans* de 15:85. La cyclisation se fait en milieu basique de manière à déprotéger les fonctions alcool. Une fois le diol obtenu, il y a cyclisation par attaque de l'alcool sur l'ester *a,b*-insaturé pour donner 97 % d'un mélange de 4 stéréoisomères de l'acide nonactique. Les deux isomères présentant une configuration *cis* des substituants autour du tétrahydrofurane sont majoritaires avec un rendement de 60 %. Pour séparer les deux épimères par chromatographie, une estérification de la fonction acide est nécessaire. Ils sont séparés puis hydrolysés à nouveau. Une comparaison avec les spectres obtenus suite à l'hydrolyse de la nonactine permet d'attribuer les structures exactes aux deux épimères. Cette méthode courte, ne présente que 6 étapes et permet d'obtenir un mélange de l'acide nonactique et de l'acide 2-épi-nonactique avec un rendement total de 13 %, qui pourrait être meilleur si la sélectivité lors de la première étape de formation des diols était plus favorable.

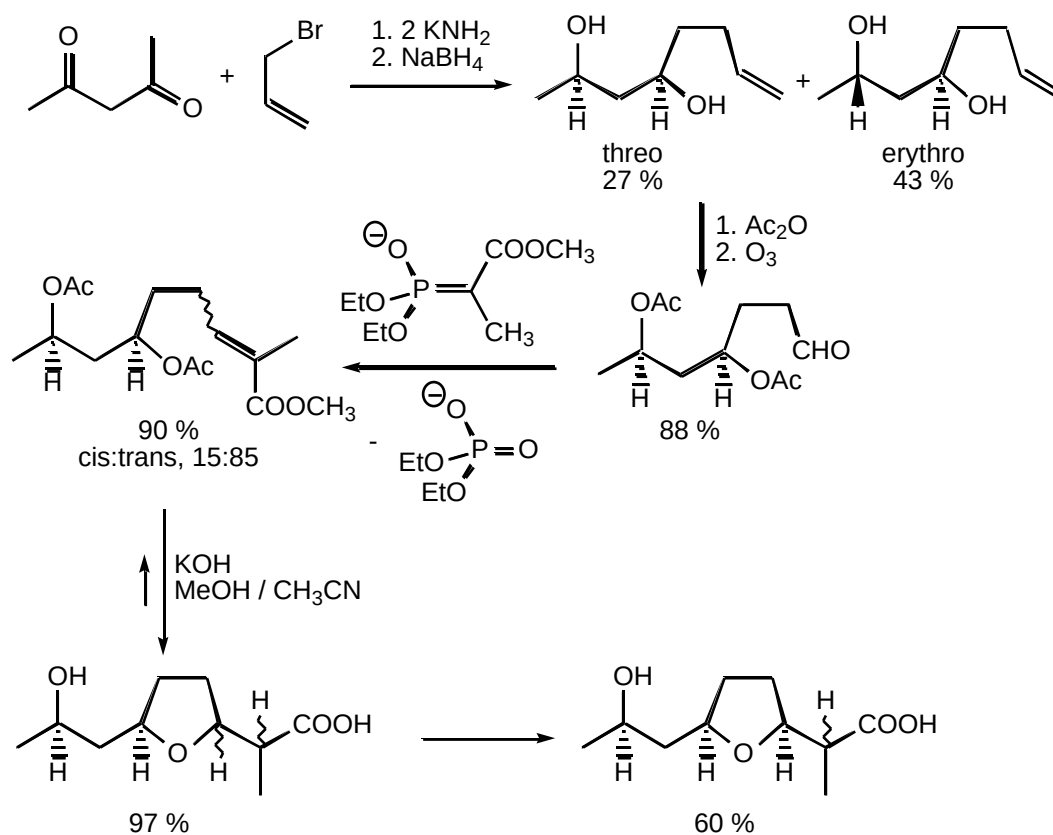


Figure 37: Deuxième synthèse de Gerlach [34]

En 1976, Arco [37] présente les résultats de deux voies de synthèse à partir du furane. Pour la première synthèse (Figure 38), après une alkylation puis une acylation, la configuration *cis* des substituants est fixée par hydrogénation. L'alcool obtenu est ensuite oxydé. Une réaction de Wittig permet d'avoir une oléfine présentant le bon nombre d'atomes de carbone. Après hydrolyse, traitement avec du diborane puis oxydation, un mélange d'épimères de l'acide carboxylique est obtenu. Ce mélange étant difficile à séparer, une estérification à l'aide d'étherate de BF_3 est faite pour obtenir un mélange d'isomères plus facilement séparables, cependant, la sélectivité est défavorable. Après séparation des isomères, une réduction conduit au méthyl nonactate et au méthyl 8-épi-nonactate, mais encore une fois, la sélectivité est défavorable. Il faut donc 10 étapes pour obtenir le méthyl nonactate et son épimère avec un rendement de presque 6 % avant la dernière étape

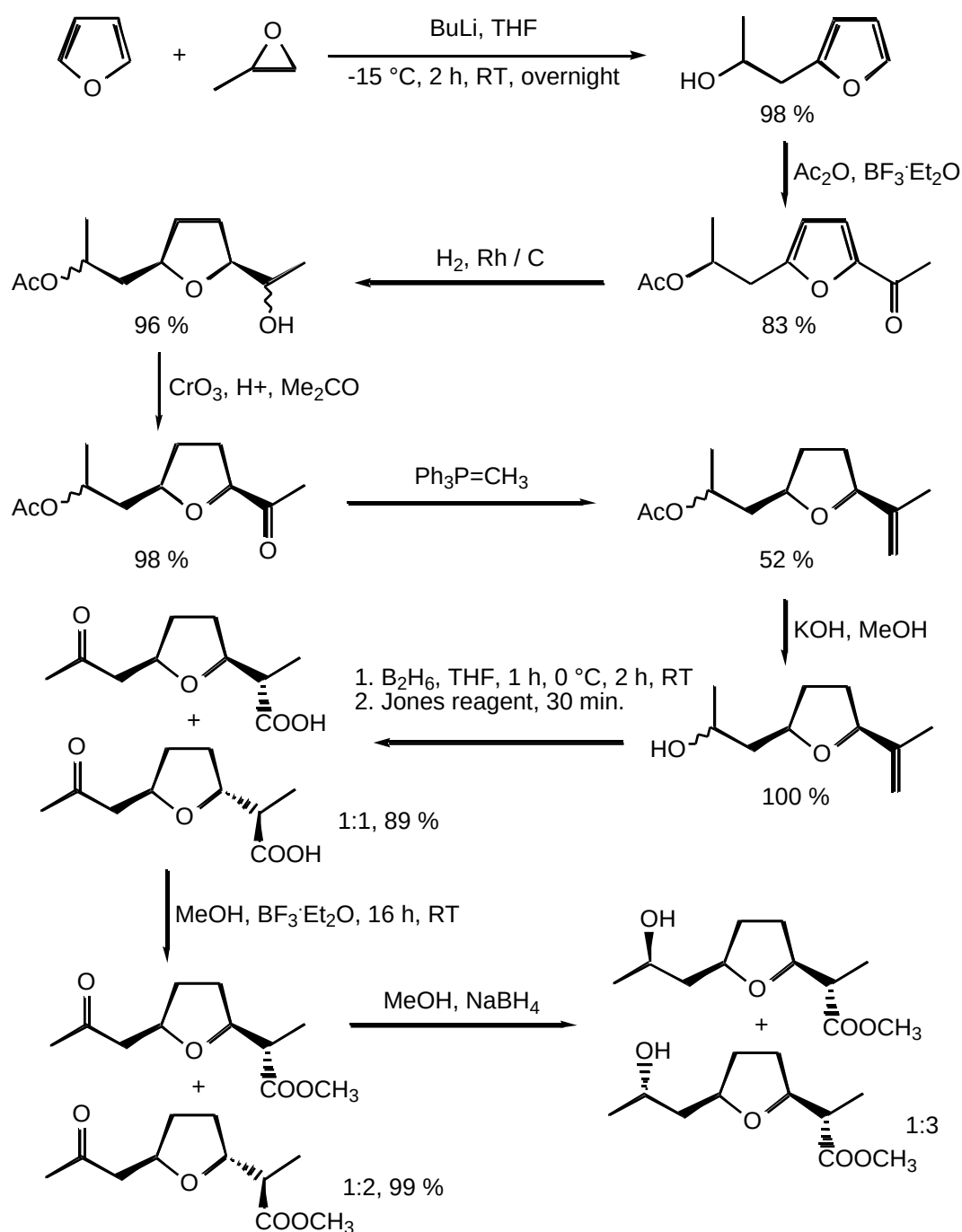


Figure 38: Première synthèse présentée par Arco [37]

Pour sa deuxième synthèse (Figure 39), une réaction de Diels-Alder, au rendement non indiqué, suivie d'une hydrogénation et d'une réaction de Baeyer-Villiger permet d'obtenir une lactone qui après hydrolyse présente une configuration *cis* des deux substituants sur l'hétérocycle. La transformation de l'alcool en xanthate qui subit une pyrolyse débouche sur une élimination pour donner un vinyltetrahydrofurane. Une hydroboration menant à l'alcool provoque la perte du contrôle de la configuration relative au carbone en a du groupe ester. L'oxydation qui suit, donne l'aldéhyde sous forme d'un mélange d'épimères qui sont séparés. Enfin, une réaction de Grignard permet d'avoir le méthyl nonactate et le méthyl 8-épi-nonactate. A partir du produit de Diels-Alder, 8 étapes sont donc nécessaires pour obtenir le méthyl nonactate avec un rendement d'à peine 2 %.

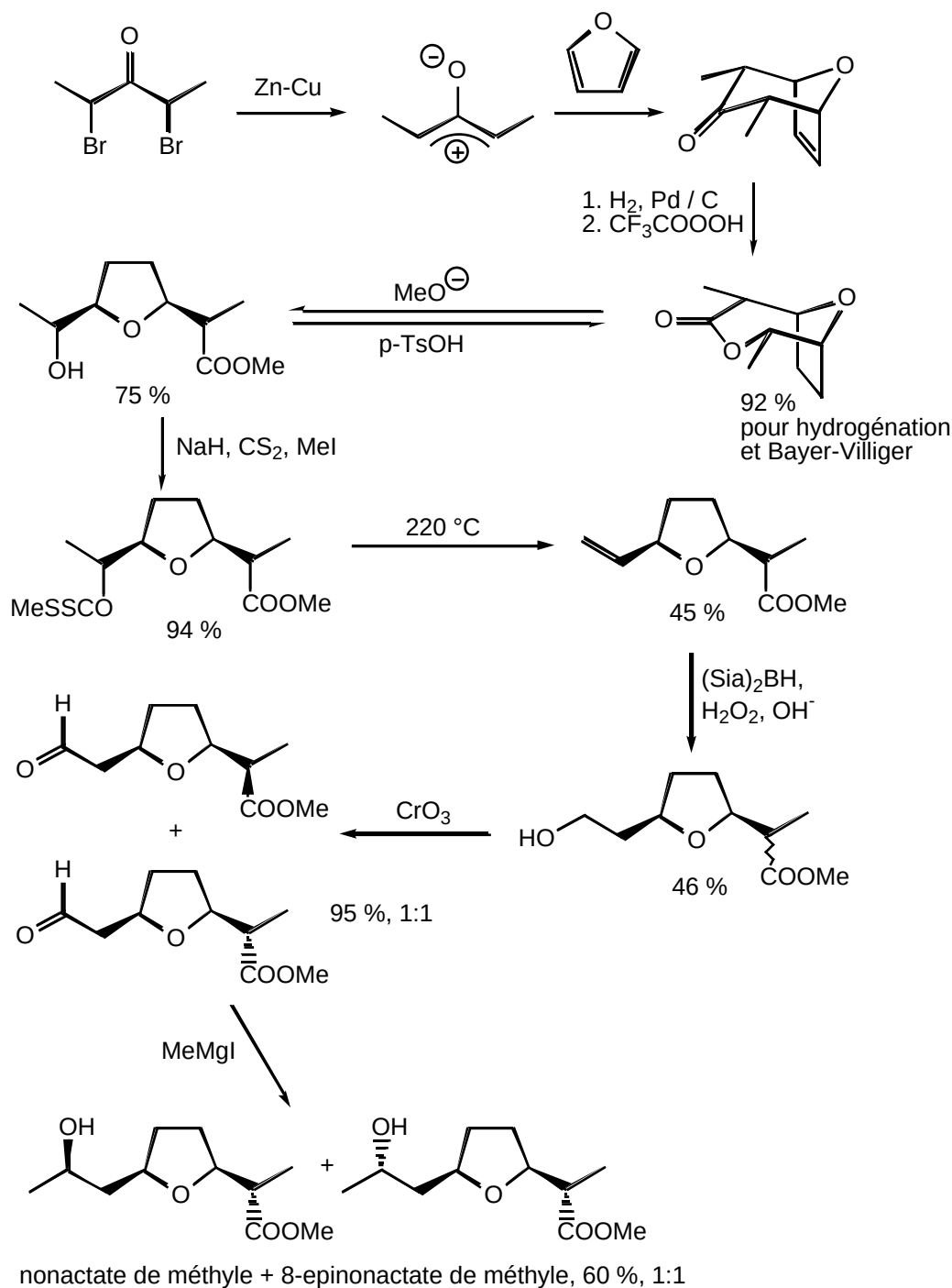
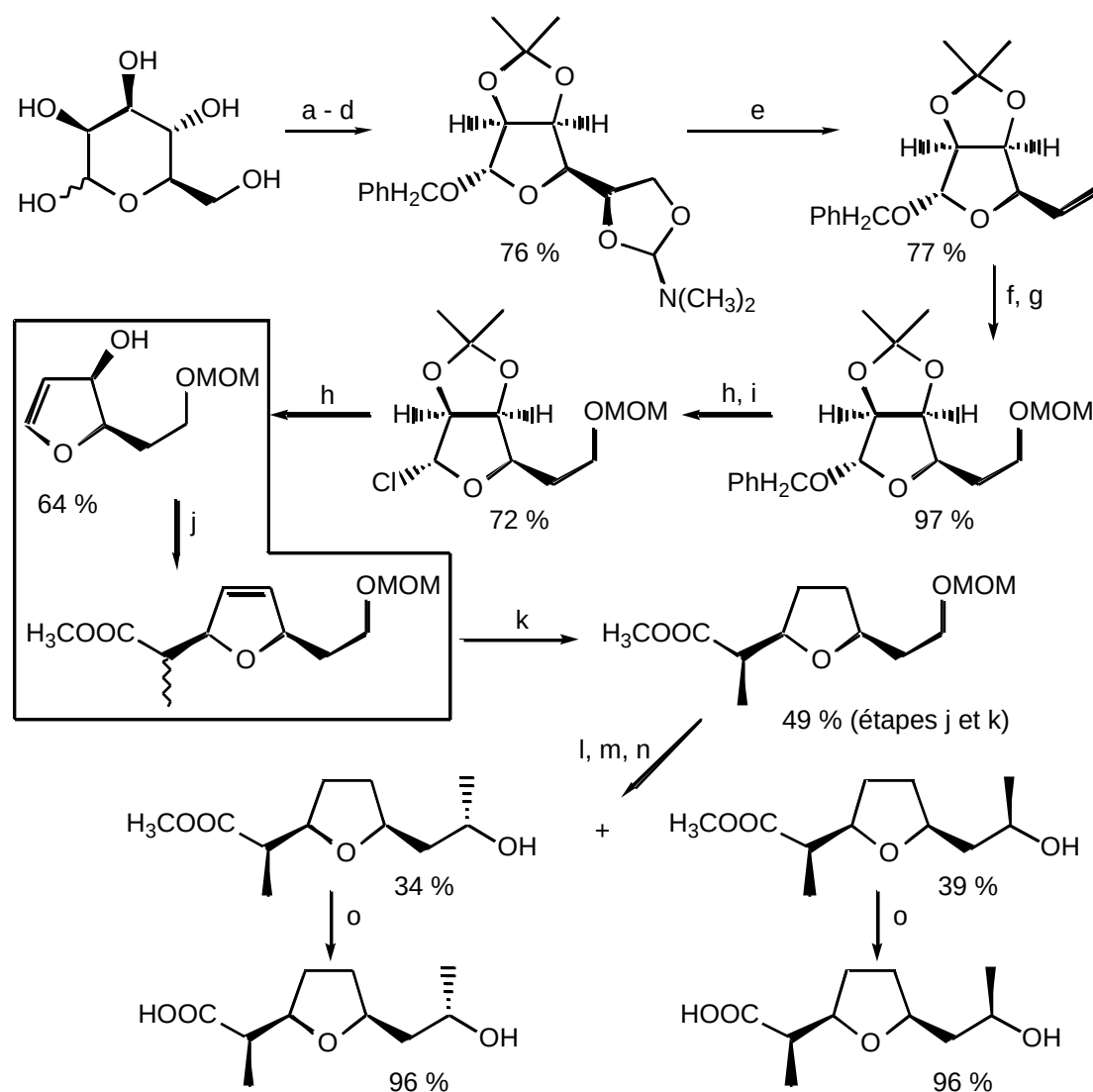


Figure 39: Deuxième synthèse présentée par Arco [37]

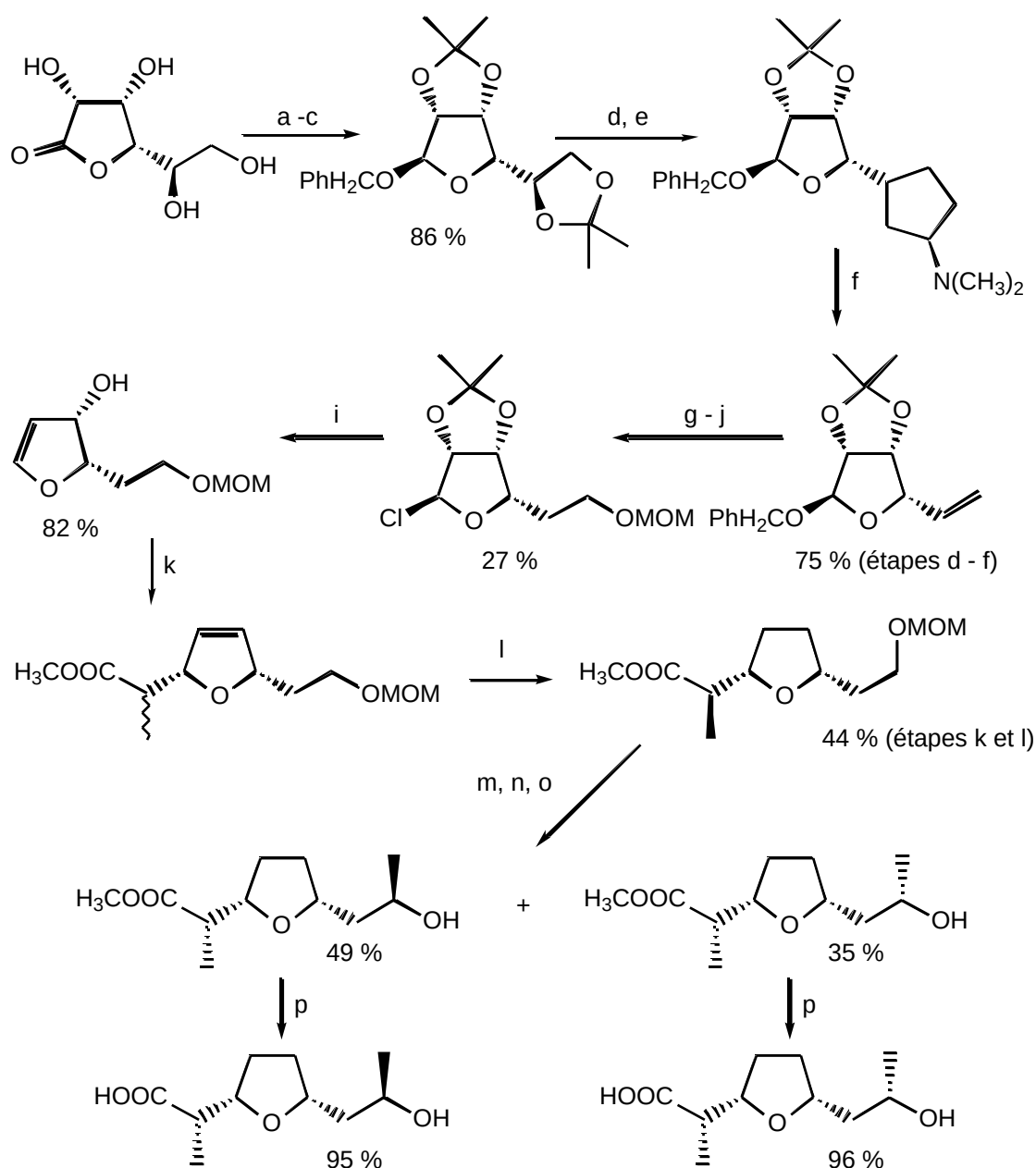
En 1981, Ireland et Vever [38,39] utilisent des hydrates de carbone comme source de chiralité. Ils proposent la synthèse de chacun des deux énantiomères (+) et (-) de l'acide nonactique. Le D-mannose est utilisé pour la synthèse de l'acide (-)-nonactique (Figure 40). Une diacétonisation (a) suivie d'une benzoylation (b), d'une séparation des deux anomères et d'une hydrolyse sélective d'un des deux acétonides (c) mène à l' α -D-mannofuranoside de benzyle. Ce dernier est transformé (d) quantitativement en acétal du DMF. Après chauffage dans de l'anhydride acétique (e), l'oléfine obtenue subit une hydroboration oxydante (f). Après une protection (g) et une déprotection (h), le chlorure de mannofuranoside est obtenu (i). Les conditions réductives (h) mènent à la formation de chlorure de lithium ainsi qu'au départ d'une molécule d'acétone pour donner l'alcool, qui sert de point de départ pour l'étape clé (j) de la synthèse. En effet, après synthèse de l'ester et formation de l'énol à basse température, le réarrangement a lieu à température ambiante. Le produit obtenu présente la configuration cis désirée des deux substituants en position 2 et 5 de l'hétérocycle. Les 16 étapes synthétiques fournissent un peu plus de 4 % de l'acide (-)-nonactique ainsi que presque 5 % de son épimère.



a) acétone, H^+ ; b) NaH, $PhCH_2Cl$, DMF; c) HCl conc., MeOH; d) $(CH_3)_2NCH(OCH_3)_2$, CH_2Cl_2 ; e) Ac_2O , 130 °C; f) 9-BBN, NaOH, H_2O_2 ; g) KH, $ClCH_2OCH_3$; h) Li, NH_3 , -78 °C; i) Ph_3P , CCl_4 ; j) $n-BuLi$; $n-C_2H_5COCl$; LDA, THF, -78 °C; TMSCl; 25 °C; H_2O , OH^- ; CH_2N_2 ; k) H_2 , Rh/C; l) 2 % HCl, MeOH; m) $(COCl)_2$, DMSO; Et_3N ; n) $Li(CH_3)_2Cu$; o) 2 N KOH, H_2O .

Figure 40: Synthèse de l'acide (-)-nonactique à partir de D-mannose [38,39]

Pour des raisons de prix, la D-glucono- α -lactone est utilisée, à la place du L-mannose, pour la synthèse de l'acide (+)-nonactique (Figure 41). L'hydrate de carbone utilisé différant par rapport à celui utilisé lors de la synthèse de l'énantiomère (-) (Figure 40), les premières étapes de synthèse se différencient légèrement. Pour la suite, la synthèse pour obtenir l'acide (+)-nonactique est identique à celle de son énantiomère, si ce n'est qu'à la fin le substituant méthyle est ajouté en utilisant un réactif de Grignard donnant de meilleurs rendements avec une meilleure sélectivité. Les 17 étapes synthétiques fournissent un peu moins de 3 % de l'acide (+)-nonactique ainsi qu'un peu plus de 2 % de son épimère.



a) acétone, H^+ ; b) DIBAL, éther; c) NaH, PhCH_2Cl , DMF; d) HCl conc., MeOH; e) $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}(\text{OCH}_3)_2$, CH_2Cl_2 ; f) Ac_2O , 130 °C; g) 9-BBN, NaOH, H_2O_2 ; h) $\text{CH}_2(\text{OCH}_3)_2$, P_2O_5 ; i) Li, NH_3 , -78 °C; j) Ph_3P , CCl_4 ; k) $n\text{-BuLi}$; $n\text{-C}_2\text{H}_5\text{COCl}$; LDA, THF, -78 °C; TMSCl; 25 °C; H_2O , OH^- ; CH_2N_2 ; l) H_2 , Pt/C, AcOEt; m) 2 % HCl, MeOH; n) $(\text{COCl})_2$, DMSO; Et_3N ; o) CH_3MgBr , -78 °C, -10 °C; p) 2 N KOH, H_2O .

Figure 41: Synthèse de l'acide (+)-nonactique à partir de D-glucono- α -lactone [38,39]

En 1992 Kim et Lee [40] proposent une synthèse du (+)-méthyl nonactate et du (-)-méthyl 8-épi-nonactate (Figure 42). L'intérêt de cette synthèse est que le choix entre les deux isomères se fait en appliquant des réactifs et des conditions réactionnelles différentes à un précurseur commun. Ce dernier est obtenu, en partant d'un composé optiquement pur, en 12 étapes avec un rendement total de presque 21 %.

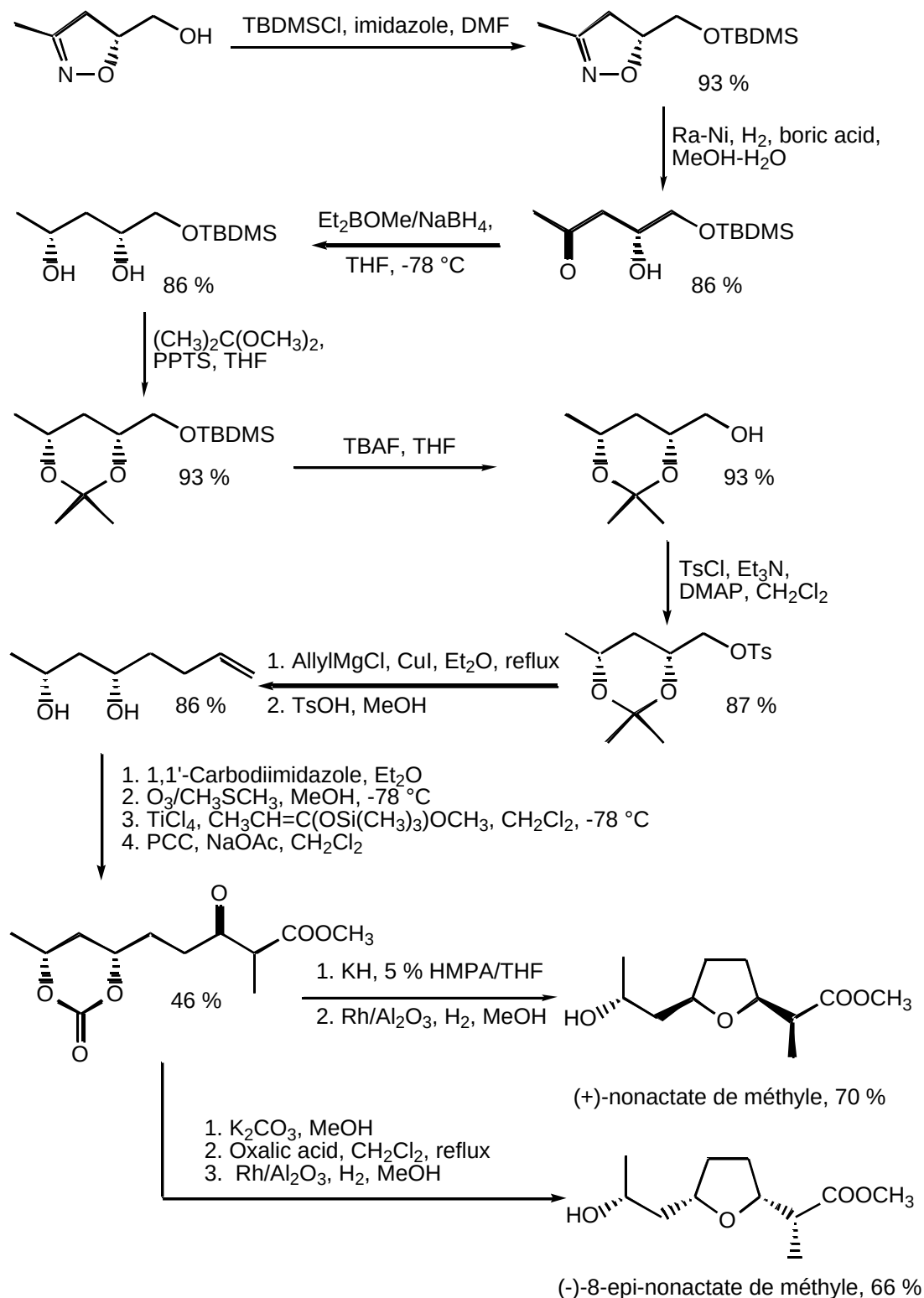
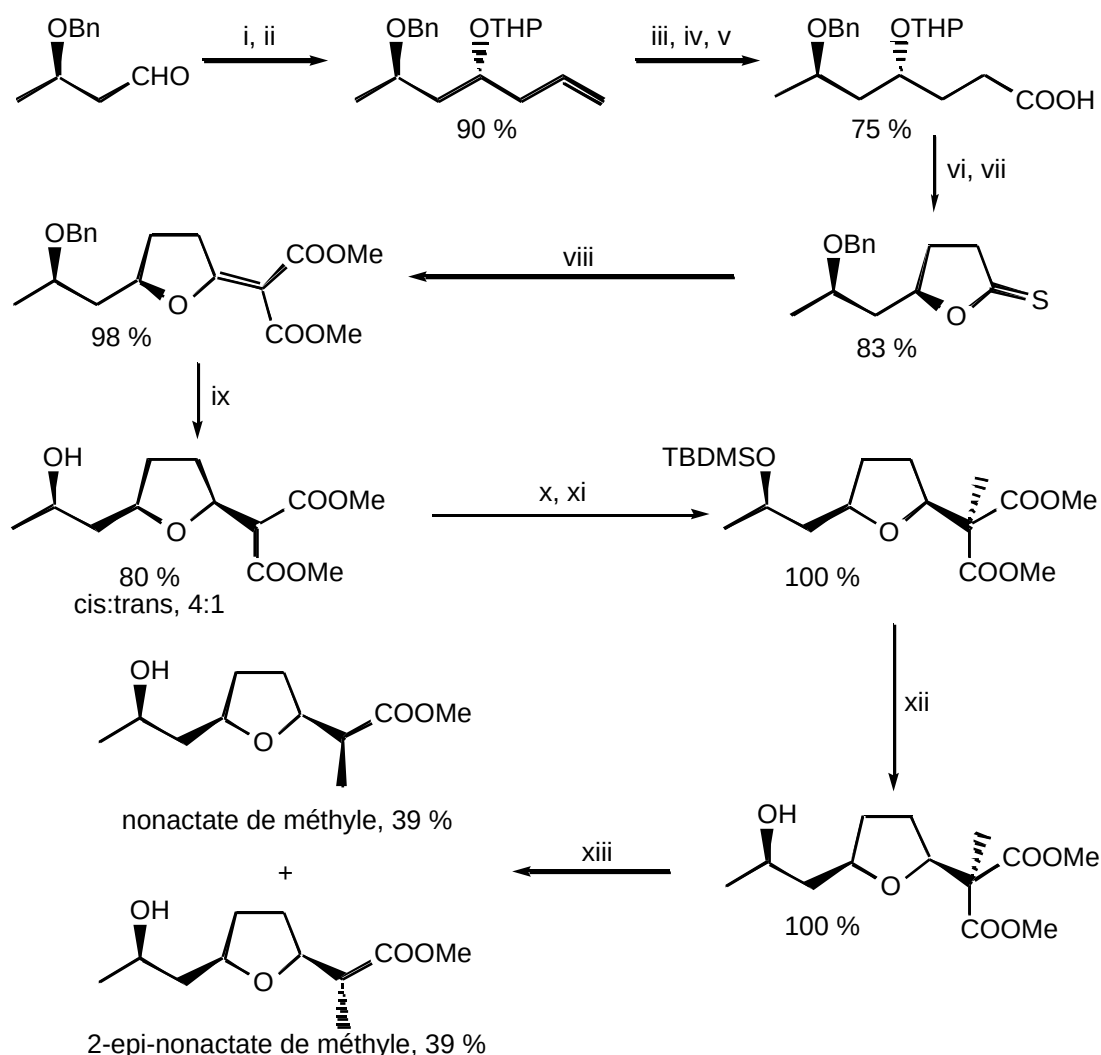


Figure 42: Proposition de Kim et Lee [40]

Le (+)-nonactate de méthyle est obtenu par formation d'une fonction émol à partir de la fonction cétone. L'émol vient ensuite substituer l'alcool en g par un mécanisme S_N2 en imposant une inversion de configuration. Une hydrogénation permet donc d'obtenir le (+)-nonactate de méthyle après 14 étapes et un rendement total de plus de 14 %.

Le (-)-épi-nonactate de méthyle est obtenu en déprotégeant le diol. Une addition de l'alcool en g de la cétone sur cette dernière permet de former l'hétérocycle. Enfin, une déshydratation suivie d'une hydrogénation donnent, après un total de 15 étapes, le (-)-8-épi-nonactate de méthyle avec un rendement total de quasiment 14 %.

La même année, Honda [41] propose la synthèse du (+)-méthyl nonactate et du (+)-méthyl 2-épi-nonactate (Figure 43). L'introduction du deuxième substituant sur l'hétérocycle se fait via un diméthyl α -diazomalonate qui réagit avec la thionolactone. Après 13 étapes de synthèse, le (+)-méthyl nonactate et le (+)-méthyl 2-épi-nonactate sont obtenus avec des rendements identiques de presque 14 %.

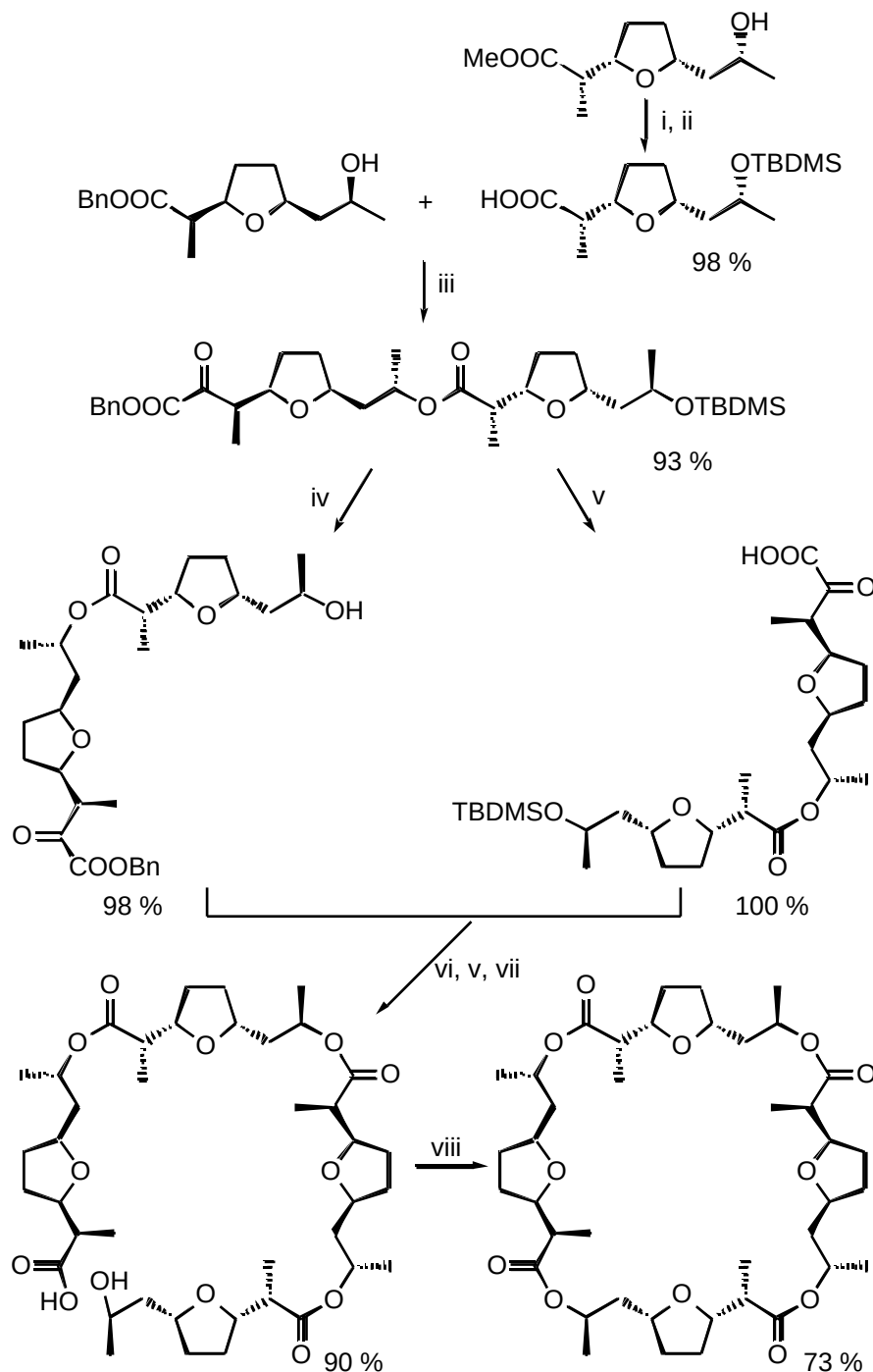


i, AllylTMS, TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C ; ii, DHP, PPTS, CH_2Cl_2 , RT; iii, BH_3 , THF, RT; puis H_2O_2 , NaOH, RT; iv, ox. Swern; v, NaClO_2 , 2-méthyl-2-butène, KH_2PO_4 , t-BuOH-THF- H_2O , RT; vi, aq. HCl, RT; vii, réactif de Lawesson, toluène, reflux; viii, diméthyl α -diazomalonate, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, toluène, reflux; ix, Pd/C, H_2 (7atm), MeOH-5 % HCl; x, TBDMSO, imidazole, DMF, RT; xi, t-BuOK, MeI, THF, 0°C ; xii, Bu_4NF , RT; xiii, NaCl, DMSO- H_2O , reflux.

Figure 43: Synthèse de Honda [41]

1.5.2. La nonactine

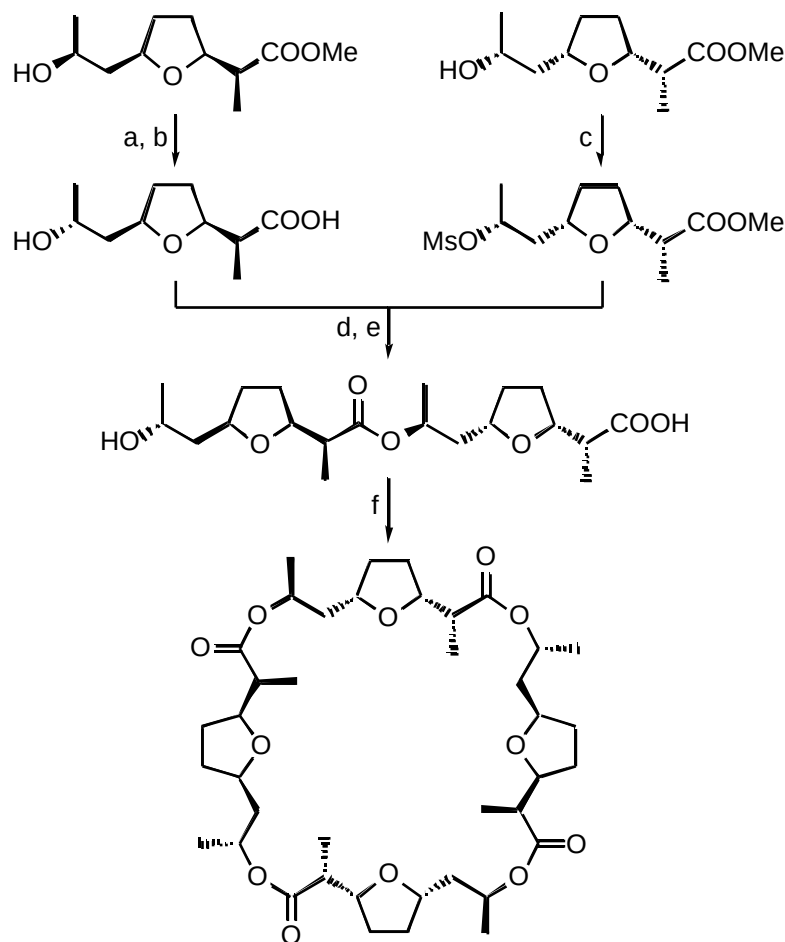
Différents groupes ont travaillé sur la synthèse de la nonactine à partir de l'acide nonactique ou d'analogues. De Gerlach en 1975 [42] à Kim et Lee [43] en 1996 en passant par Schmidt [44-46], Ireland [38,39], Bartlett [47] et Fleming [48], deux stratégies se côtoient. La première (Figure 44, [48]) consiste à synthétiser un dimère, de le dimériser puis de cycliser le tétramère linéaire pour obtenir le macrocycle.



i, TBDMSCl, DMF, imidazole, RT, 15 h; ii, KOH, THF, RT, 15 h; iii, DCC, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 15 h; iv, TsOH, AcOH, H₂O, RT, 30 min; v, H₂, Pd/C, THF, RT, 10 h; vi, chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyl, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 12 h; vii, TsOH, AcOH, H₂O, RT, 1 h; viii, chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyl, DMAP, CH₂Cl₂, tamis 4 Å, RT, 12 h

Figure 44: Synthèse du macrocycle "pas à pas" selon Fleming [48]

La seconde idée (Figure 45, [43]) consiste, une fois obtenu le dimère, d'arriver directement au macrocycle via déprotection aux deux extrémités du dimère puis dimérisation/cyclisation pour obtenir le macrocycle.



(a) PhCOOH , DEAD, PPh_3 , THF, 91 %; (b) 2 N NaOH, MeOH, 100 %; (c) MsCl , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , 0 °C, 97 %; (d) KH, DMF, 60 - 70 °C, 78 %; (e) LiSPr , HMPA, 91 %; (f) 1. $(\text{PhO})_2\text{POCl}$, Et_3N , THF, 0 °C, 2. DMAP, KClO_4 , benzène, reflux, 14 % (brut)

Figure 45: Synthèse du macrocycle via cyclodimérisation selon Kim et Lee [43]

L'approche "pas à pas" est plus longue, cependant elle permet de contrôler le déroulement de la synthèse. En effet, bien que plus rapide, la formation du macrocycle à partir du dimère déprotégé débouche sur un mélange de produits contenant en plus de la nonactine, des polymères linéaires, des dimères cycliques et autres macrocycles plus grands. Cependant, concernant cette dernière étape cruciale, Fleming [48], avec des conditions plus douces (chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyl, DMAP, CH_2Cl_2 , Tamis 4 Å, RT, 12 h) obtient le dernier couplage avec un rendement de 52 % après recristallisation, comparé aux 14 % de produit brut trouvé par Kim et Lee [43]. Il est à préciser que ces derniers ont essayé de profiter d'un effet template en utilisant du perchlorate de potassium. Mais cet effet est absent, et après comparaison des résultats, il semble même que la présence de sel dans le milieu réactionnel est néfaste.

1.6. But du travail

Le but de ce travail consiste à synthétiser dans un premier temps, une série d'analogues de l'acide nonactique (Figure 46). Par la suite, il s'agit d'employer ces analogues pour synthétiser des macrocycles analogues de la nonactine. Afin que les macrocycles obtenus aient une meilleure solubilité dans les membranes que le nonactine, ils doivent être rendus plus lipophiles en utilisant des substituants possédant des chaînes alkyles plus longues que celles du produit naturel. De plus, les produits synthétiques doivent garder des propriétés d'ionophore équivalentes à celles de la nonactine.

Dans le but d'obtenir nos composés en quantités permettant une utilisation industrielle, une attention particulière est portée à l'utilisation de procédés simples et facilement reproductibles à plus grande échelle, ainsi les procédés en dessous de 0 °C sont évités. De même, l'utilisation de réactifs financièrement accessibles est favorisée. C'est pourquoi, le furane constitue notre point de départ.

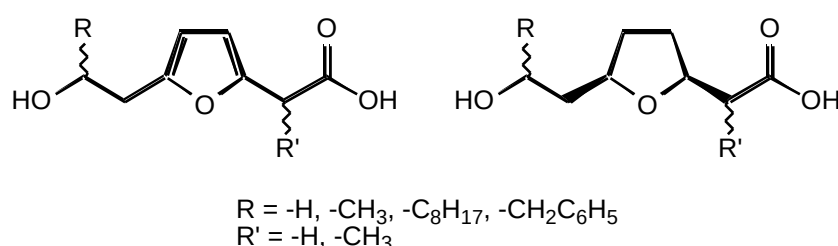


Figure 46: Analogues de l'acide nonactique

Dans un souci de simplification, un analogue non substitué de l'acide nonactique doit être synthétisé en premier pour valider les méthodes, avant de passer à des analogues substitués avec divers groupes apolaires (Figure 46).

Une fois qu'une série d'analogues protégés de l'acide nonactique seront obtenus, nous essayerons de procéder selon la stratégie "pas à pas" pour obtenir le macrocycle. La synthèse, ou l'obtention d'analogues de l'acide nonactique sous une forme optiquement pure ne fait pas partie des objectifs. En effet, si le macrocycle est obtenu, il sera intéressant de savoir si la configuration relative des carbones substitués joue un rôle important quant à la capacité à former des complexes avec des cations alcalins.

2. Résultats et discussion

La recherche sur ce sujet au sein du groupe a débuté par deux travaux de diplôme. Le premier en 1997-1998 par David Carchache [49], le second en 1998-1999 par Michaël Schmid [50]. David a développé une voie de synthèse d'un analogue non substitué et non hydrogéné de l'acide nonactique. Michaël, en s'appuyant sur les travaux de David, est passé d'une production à l'échelle de milligrammes à une production portant sur quelques grammes, puis a synthétisé des analogues substitués. Enfin, dans le cadre de ses travaux avancés dans notre groupe, Carine Eng [51] a contribué à l'obtention de dimères, mais surtout a obtenu les macrocycles non substitués.

Merci à eux pour l'effort qu'ils ont fourni. Ils ont contribué à faire avancer mon travail, et m'ont permis d'ajouter leurs résultats aux miens pour présenter un travail plus étoffé.

2.1. Rétrosynthèse

Notre but est de synthétiser des analogues hydrophobes de la nonactine en partant du furane (Figure 47).

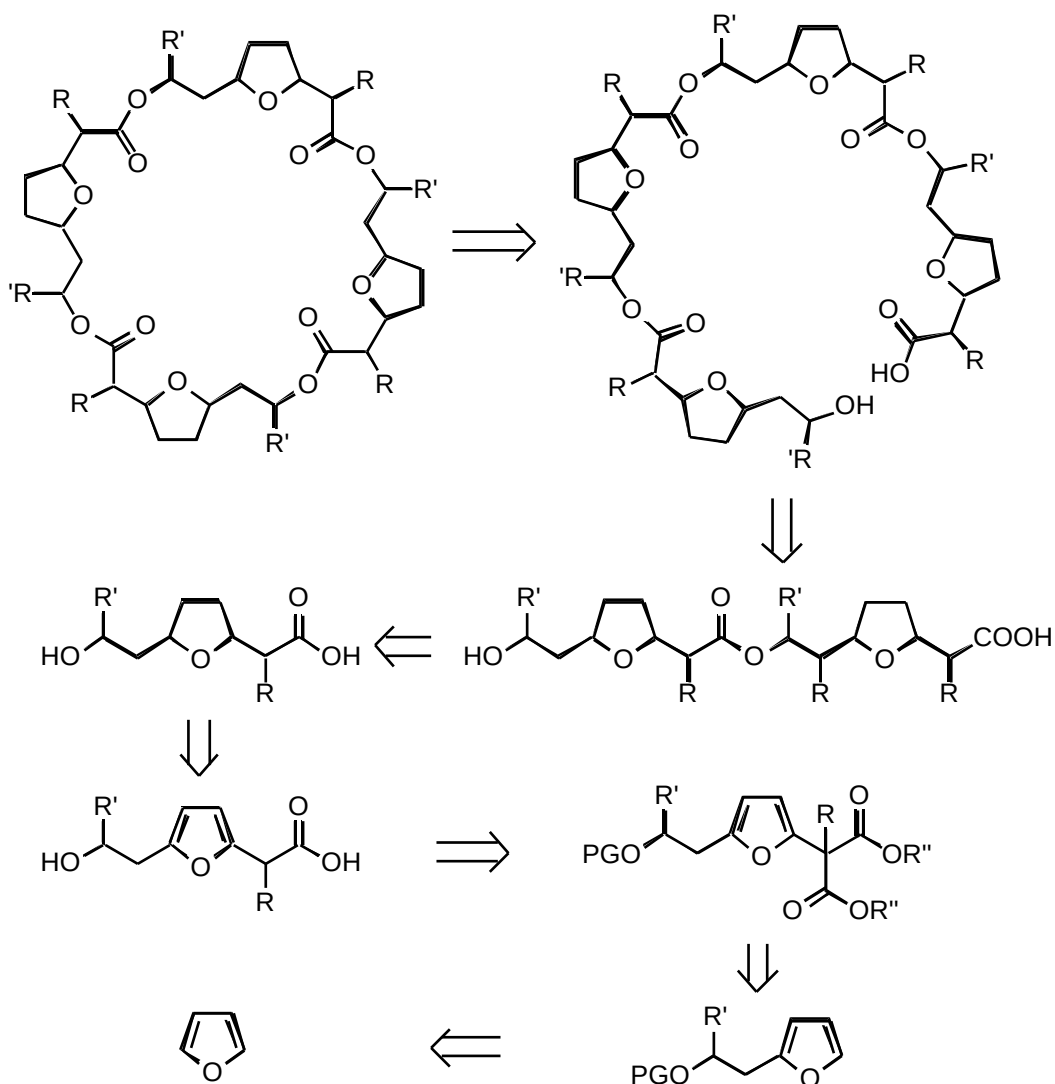


Figure 47: Première rétrosynthèse

Le macrocycle est constitué de 4 sous-unités d'analogues d'acides nonactique liés par des liaisons ester. C'est donc en partant de nos analogues de l'acide nonactique et par estérifications successives que nous souhaitons obtenir des dimères, des tétramères et enfin des macrocycles.

La première partie du travail consiste à obtenir les analogues de l'acide nonactique. Le furane nous sert de point de départ. Le furane est d'abord substitué en position 2. Le substituant portant une fonction ester est réduit en une fonction alcool qui est protégée pour éviter les réactions secondaires lors de l'étape synthétique successive et qui servira plus tard lors de la synthèse des polymères. La deuxième substitution en position 5 est en fait une malonylation. Dans un premier temps, le malonate utilisé ne présente aucun substituant. En effet, après avoir obtenu le furane disubstitué, et profitant de l'acidité du proton du substituant malonate, la greffe de groupes alkyle se fait relativement facilement. Mais dans un deuxième temps, pour raccourcir d'une étape synthétique, la malonylation se fait avec un malonate portant déjà le substituant désiré. Le substituant malonate portant une fonction ester de trop, il est nécessaire de l'enlever. Une première approche consiste à faire une hydrolyse sélective d'une seule fonction ester à l'aide d'enzymes [49,50], puis de procéder à une décarboxylation à haute température. Cette approche enzymatique n'est pas réalisable avec des groupes alkyles trop grands, car ils empêchent l'accès dans la cavité enzymatique. C'est donc finalement une décarbalkoxylation qui est utilisée pour passer de deux fonctions ester à une seule fonction ester. Le composé obtenu est un analogue protégé de la nonactine, qu'il faut encore hydrogéner.

Après avoir obtenu divers analogues non hydrogénés, ainsi que des analogues hydrogénés de la nonactine, des travaux au sein du groupe (Figure 48) nous ont fait changer la séquence de la rétrosynthèse.

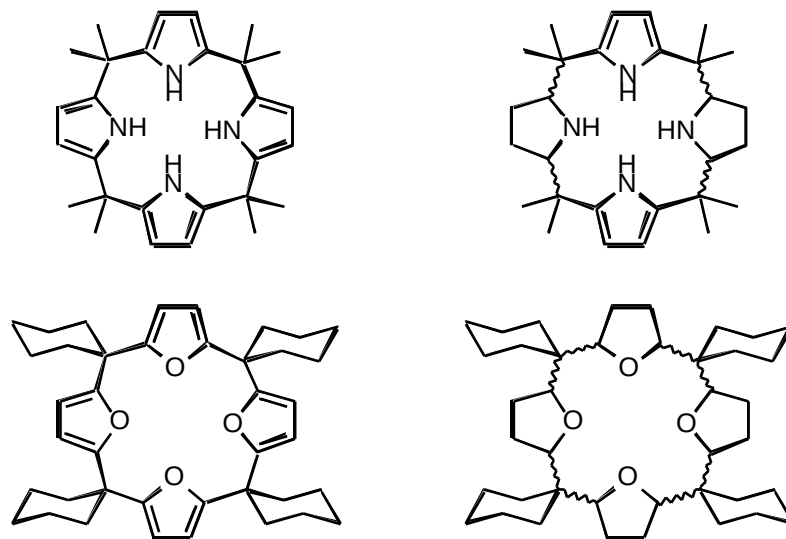


Figure 48: Quelques produits obtenus par Christophe Heiss [52].

En effet, pendant son travail de diplôme, Christophe Heiss [52] qui travaillait sur l'hydrogénation de tétrapyrroles et de tétrafuranes, a réussi à hydrogéner totalement les composés contenant l'oxygène comme hétéroatome, et partiellement les composés contenant l'azote comme hétéroatome.

Nous avons donc décidé de repousser l'hydrogénation. En effet, c'est le macrocycle qui subirait l'hydrogénation et non pas son unité de construction, l'analogue de l'acide nonactique (Figure 49). Ainsi, le furane n'étant pas hydrogéné, les deux centres chiraux endocycliques ne font leur apparition que plus tard. Il ne reste donc plus qu'au

maximum deux centres chiraux dus à la présence des chaînes alkyle sur les substituants. Dans le cadre de ce travail les composés ne présentant qu'un groupe alkyle à la fois, il n'y a qu'un centre chiral au maximum par analogue de l'acide nonactique, ce qui minimise les problèmes de mélanges et de séparation de diastéréoisomères. De plus, le fait de conserver l'aromaticité devrait favoriser la stabilité des composés synthétisés tout en permettant une détection plus facile par UV lors des analyses par CCM.

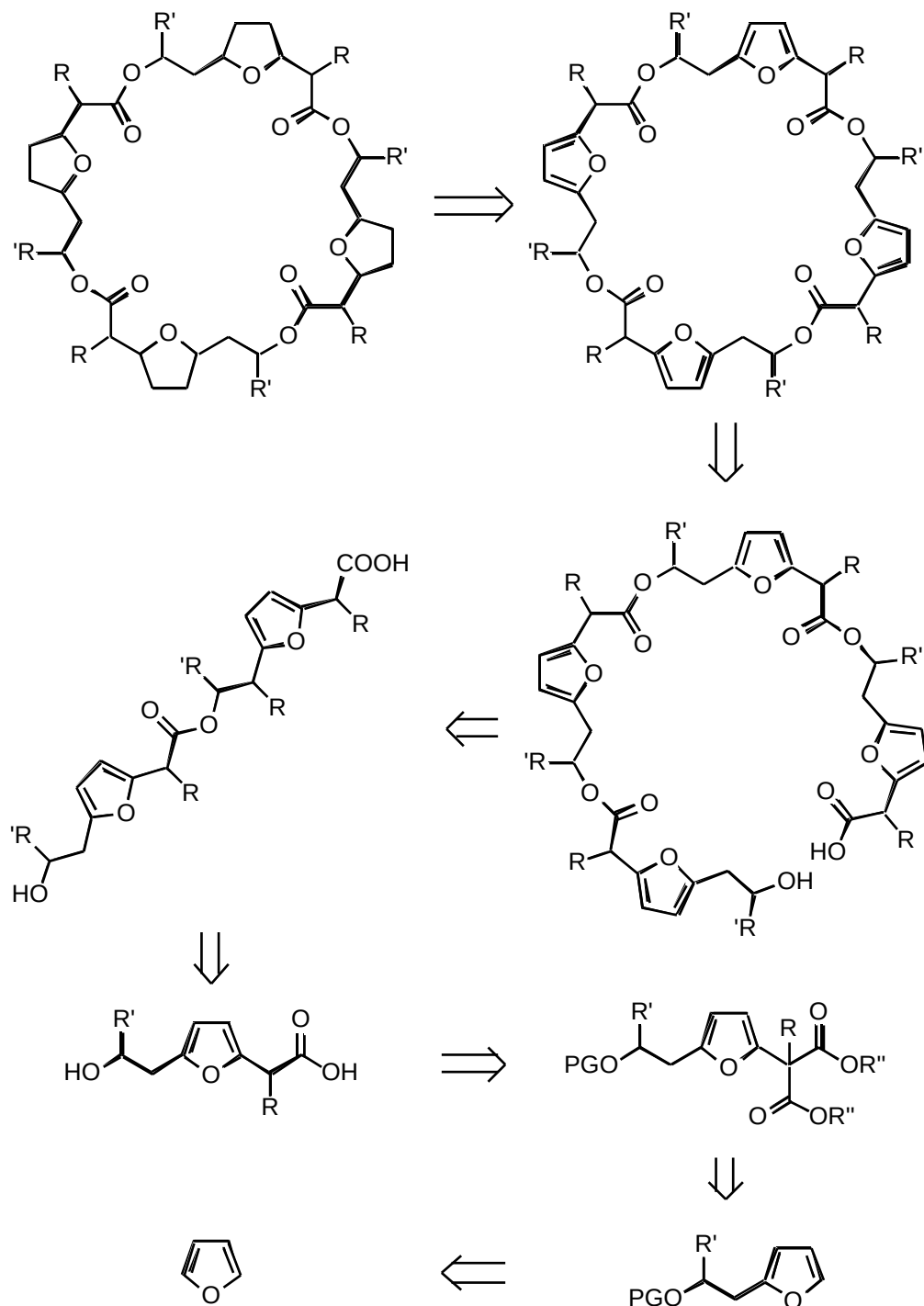


Figure 49: Deuxième rétrosynthèse

2.2. Synthèse d'analogues de l'acide nonactique

2.2.1. Substitution sur le furane

Plusieurs réactions de substitution sur le furane sont décrites dans la littérature. Jung et Miller [53] proposent de substituer un oxacyclopropane sur le furane (Figure 50).

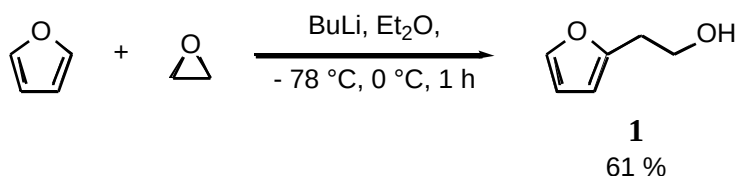


Figure 50: Substitution l'un époxy sur le furane [53]

Cette synthèse est intéressante car elle débouche sur la fonction visée et avec le bon nombre d'atomes de carbone, si l'on désire obtenir un analogue de l'acide nonactique avec une fonction alcool primaire. Cependant, la température nécessaire au bon déroulement de cette réaction est trop basse, de plus le butyllithium est cher.

Fétizon et Baranger [54] proposent la synthèse de furylacétone en faisant réagir le furfural avec du chloropropionate d'éthyle et du méthylate de sodium entre -10 ° et -18 °C (Figure 51). Le composé intermédiaire subit ensuite une hydrolyse en milieu basique suivie d'une décarboxylation.

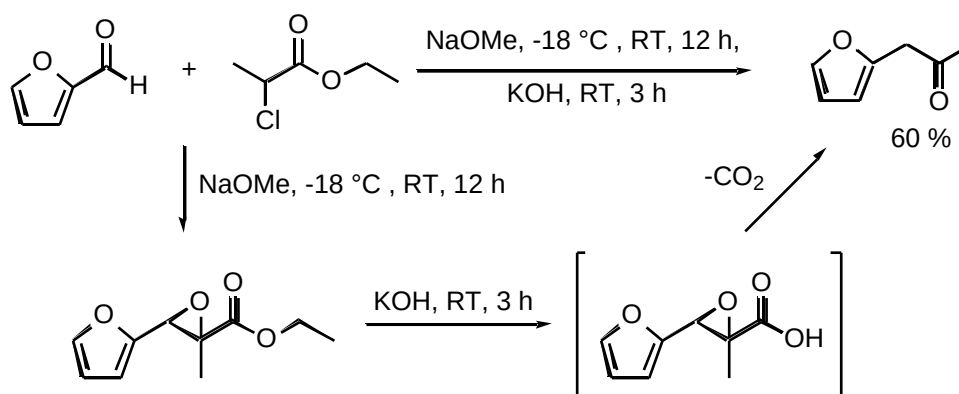


Figure 51: Synthèse de furylacétone [54]

Une réduction mènerait directement à l'alcool secondaire, ce qui en ferait un bon précurseur. Le furfural étant autant accessible que le furane, ce serait un bon candidat comme produit de départ.

Le groupe de Baciocchi [55] présente une méthode radicalaire pour obtenir un furane substitué (Figure 52). Le triéthylborane est utilisé comme promoteur radicalaire.

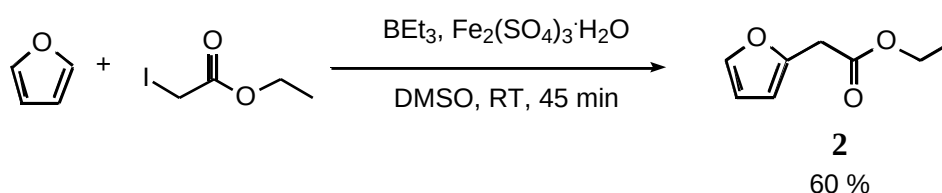


Figure 52: Proposition de Baciocchi pour substituer le furane [55]

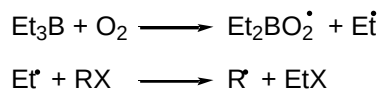


Figure 53: Formation des radicaux avec le triéthylborane

Le même groupe [56] propose la même réaction, mais cette fois avec de l'eau oxygénée comme promoteur radicalaire (Figure 54).

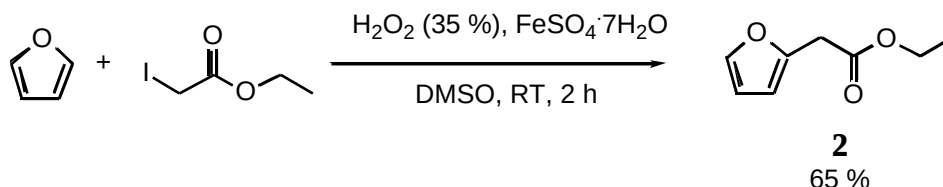


Figure 54: Deuxième proposition de Baciocchi [56]

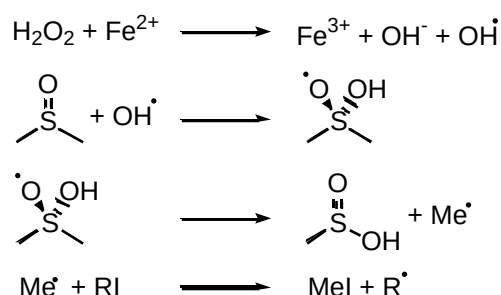


Figure 55: Formation des radicaux [56,57]

Une fois le radical formé, il attaque le furane, puis ce dernier est oxydé pour donner le furane monosubstitué [55].

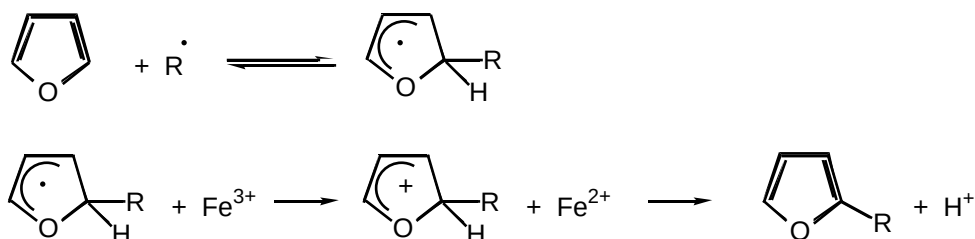


Figure 56: Substitution nucléophile sur le furane [55]

En regardant les deux figures précédentes (Figures 55 et 56), il apparaît que le fer est dans un cycle où il est réduit en fer (II) puis oxydé en fer (III) (Figure 57).

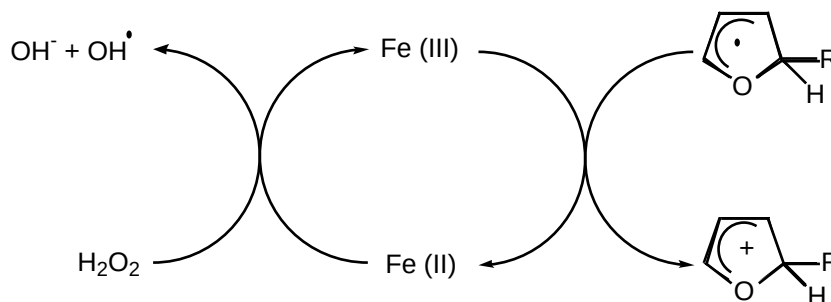


Figure 57: Le cycle du fer

Les conditions réactionnelles étant douces et les réactifs peu onéreux, nous appliquons cette synthèse pour obtenir notre furane substitué **2** (Figure 58).

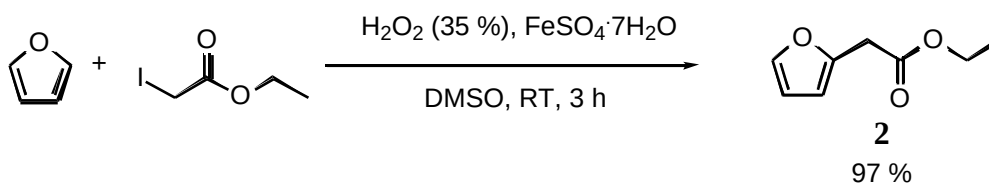


Figure 58: Synthèse du furane substitué **2**

Cette réaction étant une réaction radicalaire, il est important d'utiliser du furane fraîchement distillé. En effet, le produit commercial contient un inhibiteur de radicaux qui rendrait la synthèse impossible. En plus de sa simplicité, cette méthode permet d'obtenir, après extraction une pureté suffisante d'ester **2**, ce qui permet de l'utiliser tel quel pour l'étape de synthèse suivante.

Dans le but d'obtenir l'alcool **1**, il s'agit de réduire la fonction ester. L'aromaticité du furane, rend le composé relativement stable. Nous appliquons la méthode de réduction dans des conditions douces décrite par Brown et Rapoport (Figure 59) [58].

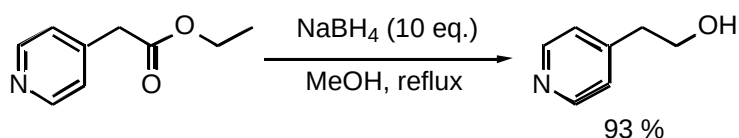


Figure 59: Réduction avec du borhydru de sodium par Brown et Rapoport [58]

Cette méthode fonctionne très bien, avec des rendements de 91 % pour des quantités de l'ordre de 200 mg [49]. Cependant, une fois opéré le passage à une production plus massive de l'ordre de 5-10 g, bien que fonctionnant très bien, avec des rendements de 75 % [50], une autre méthode s'impose. En effet, à cause de la déprotonation du méthanol, un large excès de borhydru de sodium est nécessaire (70 g de NaBH₄, 1 l de MeOH pour 4 g de produit final). Notre choix se porte alors sur LiAlH₄ dans du THF*. Bien que nécessitant d'être séché, ce solvant présente l'avantage d'être aprotique, donc de ne pas subir d'effets indésirables de la part du sel réducteur, ce qui implique aussi une moins grande consommation de réactif. Les manipulations sont moins fastidieuses et la réaction plus rapide. Encore une fois, après extraction, le produit **1** obtenu n'est pas purifié ultérieurement, et est donc utilisé tel quel pour l'étape de synthèse suivante.

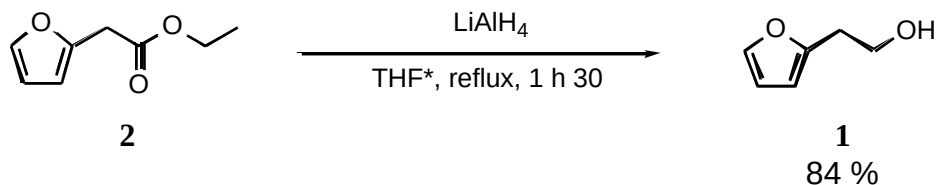


Figure 60: Réduction de l'ester **2**

L'alcool permet, lors de la synthèse de dimères d'analogues de l'acide nonactique, de former des liaisons ester reliant les monomères (Figure 49). Un alcool secondaire permettant la formation d'esters plus stables à l'hydrolyse que ceux obtenus à partir d'un alcool primaire, il est intéressant d'avoir aussi un alcool secondaire. Nous reprenons donc l'idée de faire réagir un epoxy sur le furane. En faisant réagir de l'oxyde de propylène sur du furane déprotonné avec BuLi, l'alcool secondaire est obtenu en une étape avec des rendements annoncés intéressants de 98 % [37] et 90 % [59]. De plus, la

température de 0 °C est jugée compatible avec nos contraintes initiales. Cette synthèse n'a été faite (Figure 61) qu'une seule avec un vieux flacon (2 ans) de BuLi. Sous ces conditions non optimisées, un rendement de 20 % a été obtenu après extraction. Le produit est engagé tel quel pour l'étape suivante, sans purification supplémentaire.

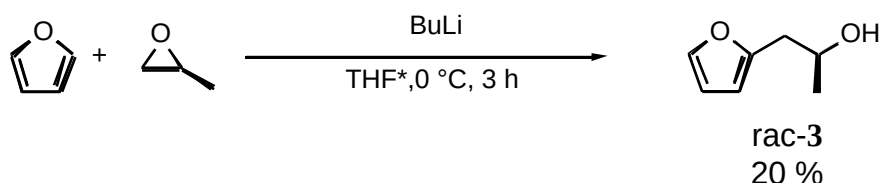


Figure 61: Synthèse de l'alcool secondaire rac-3

Malgré le rendement de cet essai, cette méthode est intéressante car elle ne nécessite que des manipulations simples, de plus, il est possible d'utiliser de l'oxyde de propylène optiquement pur en vue d'une éventuelle synthèse stéréosélective.

2.2.2. Protection de la fonction alcool

Pour protéger la fonction alcool et éviter des produits secondaires lors de l'étape suivante [60-63], trois groupes de protection sont utilisés, le groupe acétyle [49], le groupe pyranyle [49] et le groupe benzyle. Le groupe acétyle est obtenu en appliquant les conditions décrites par Annunziata [64] (Figure 62). Pour des petites quantités, le rendement de 80 % est intéressant, mais pour des plus grandes quantités, le rendement est un peu moins bon (64 %).

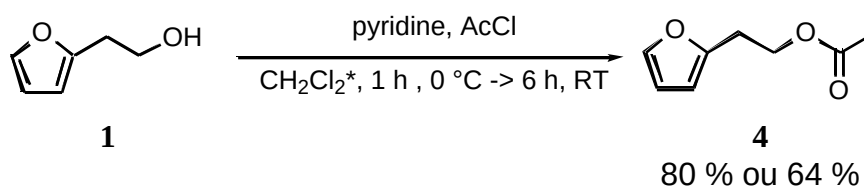


Figure 62: Protection par le groupe acétyle

Le groupe pyranyle est obtenu avec de bons rendements en appliquant les conditions développées par Miyashita [65] (Figure 63).

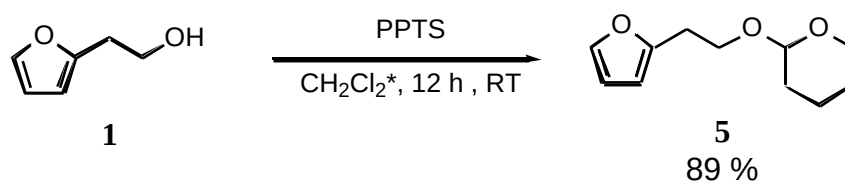


Figure 63: Protection par le groupe pyranyle

Le fait de viser initialement un analogue hydrogéné de l'acide nonactique nous a poussés à utiliser un groupe protecteur pouvant être clivé lors de l'étape d'hydrogénation, d'où l'intérêt pour le groupe benzyle. Cette protection est rapportée par Kraus et Hagen [66] avec un rendement de 92 %, Nous appliquons leur conditions avec des rendements moins bons, mais néanmoins intéressants (Figure 64).

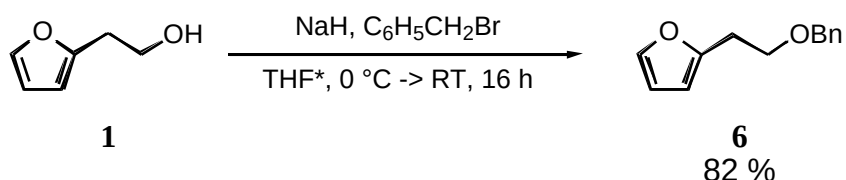


Figure 64: Protection par le groupe benzyle

Ces conditions sont aussi utilisées pour protéger l'alcool secondaire rac-7, avec un très bon rendement (Figure 65).

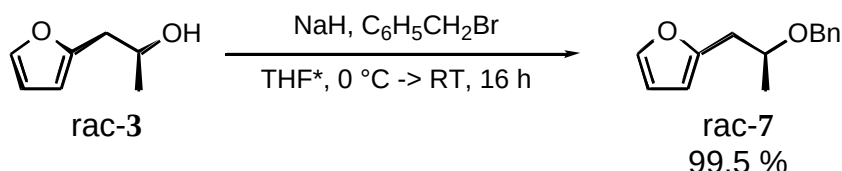


Figure 65: Protection de l'alcool secondaire rac-7 par le groupe benzyle

2.2.3. Malonylation sur le furane

Pour obtenir le deuxième substituant, une première idée était d'appliquer encore les conditions de Baciocchi [56]. En effet, le produit qui pourrait être obtenu correspondrait à un analogue non hydrogéné et protégé de l'acide nonactique (Figure 66).

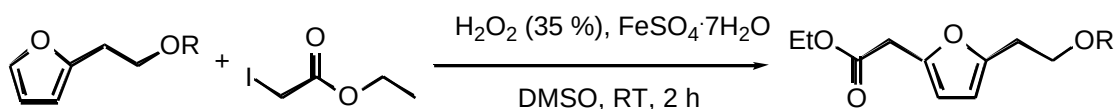


Figure 66: Deuxième substitution en utilisant les travaux de Baciocchi

Cependant, pour le premier pas de synthèse, un large excès (20 eq.) de furane est nécessaire. Ce n'est pas grave dans le cas du furane, vu son prix et sa facilité à être évaporé, mais le processus perd de son intérêt dans le cas du furane monosubstitué.

Weinstock [61] propose une malonylation en position 2 sur des thiophènes et des furanes à l'aide de radicaux dialkyles malonates et d'un réactif de cérium (IV).

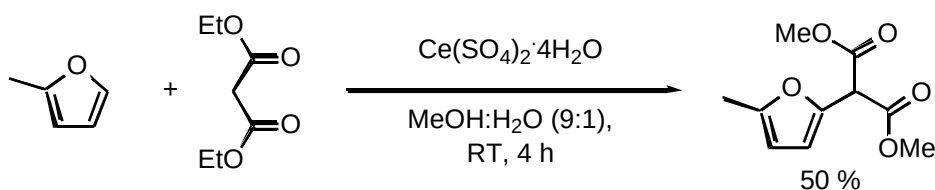


Figure 67: Substitution radicalaire sur un furane substitué selon Weinstock [61]

Le diéthylmalonate perd un proton puis subit une oxydation par Ce (IV). Le radical réagit avec l'hétérocycle (Figure 68). Le radical résultant subit à son tour une oxydation de la part de Ce (IV), qui est suivie de la perte d'un proton, ce qui restaure l'aromaticité.

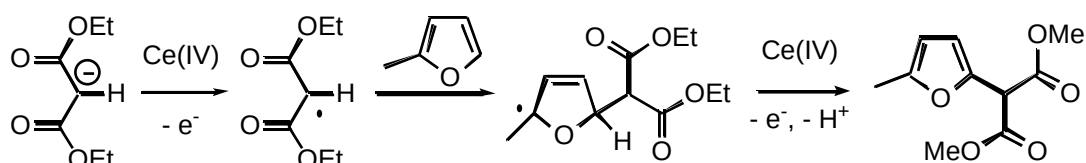


Figure 68: Déroulement de la réaction radicalaire

En cas d'excès de sel de cérium, ou d'excès insuffisant de diéthylmalonate, le furane substitué obtenu peut subir une oxydation et réagir avec le solvant pour donner un produit secondaire (Figure 69).

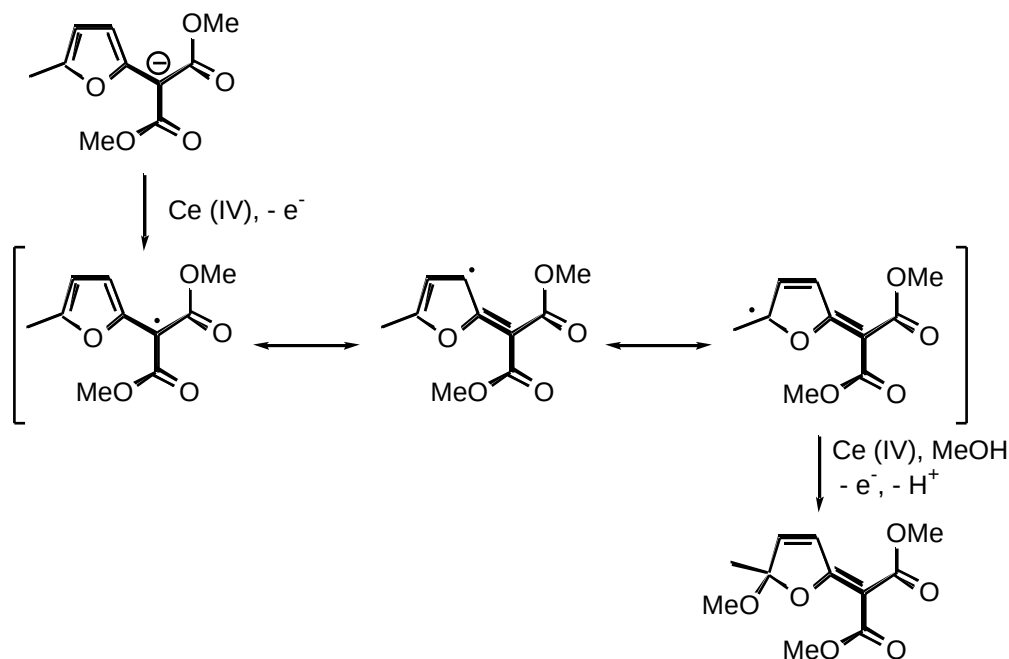


Figure 69: Furane radicalaire réagissant avec du méthanol

Baclocchi [60] propose le même concept d'attaque d'un malonate radicalaire sur un noyaux aromatique, mais avec un autre sel de cérium (CAN, pour Cerium Ammonium Nitrate) dans le méthanol.

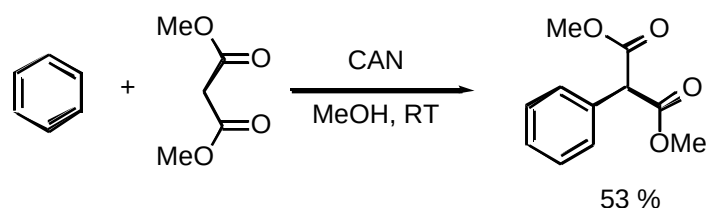


Figure 70: Malonylation aromatique à l'aide de CAN

La méthode de Weinstock est appliquée pour la malonylation de notre furane substitué. Tout d'abord avec les composés protégés **4** et **5**, mais aucun des deux groupes protecteurs ne résiste aux conditions réactionnelles acides, ainsi le produit de malonylation obtenu présente une fonction alcool non protégée [49]. Suite à ces résultats, la malonylation sur l'alcool **1** est tentée (Figure 71) avec les mêmes conditions. Le composé malonylé **8** est obtenu avec un rendement de seulement 31 %. De l'acide sulfurique étant produit pendant la synthèse, il s'agit de vérifier si cela est la cause d'un rendement si bas. L'adjonction de quelques gouttes d'acide sulfurique au milieu réactionnel n'a pas d'influence sur les rendements obtenus, la formation d'acide n'est vraisemblablement pas responsable des mauvais résultats obtenus.

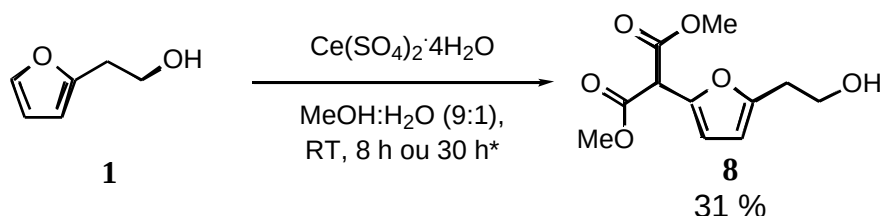


Figure 71: Synthèse du furane disubstitué (8 h pour obtenir 0.2 g, 30 h pour 1 g)

Cette méthode est aussi utilisée pour obtenir des quantités plus grandes [50]. Les rendements restent les mêmes, cependant les problèmes se multiplient. En effet, après quelques heures de réaction, le mélange réactionnel s'épaissit jusqu'à former une pâte, ce qui oblige à ajouter continuellement du solvant pour éviter ce problème. Mais il n'est pas possible d'ajouter de trop grandes quantités de solvant sous peine de voir apparaître un produit secondaire non identifié. L'adjonction de cellite au milieu réactionnel est tentée pour essayer d'éviter la formation d'une pâte trop compacte, mais rien n'y fait, au moment de filtrer le mélange, il se forme une pâte qui ralentit la filtration. De plus, toujours dans le but d'améliorer le rendement, lorsque la réaction stagne, et seulement à ce moment là, pour éviter la formation de produit secondaire, du sel de cérium est ajouté. Il est donc possible de pousser la réaction jusqu'à totale disparition du réactif **1**, mais le rendement reste inchangé.

Des tentatives de synthèse avec CAN sont faites [60]. Mais c'est le produit **9** qui est obtenu (Figure 72), encore une fois avec des rendements médiocres.

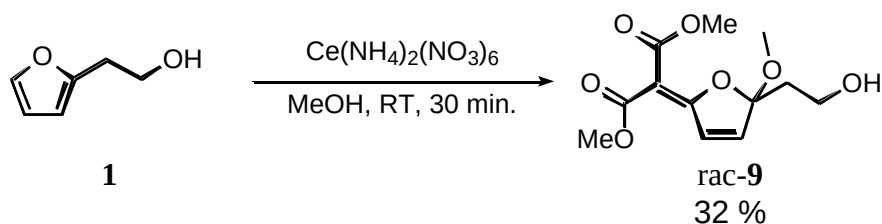


Figure 72: Malonylation avec CAN

Vus les problèmes rencontrés lors de cette étape de malonylation, nous recherchons une autre méthode. Comme le but est de substituer la molécule sur son groupe malonyle en profitant de l'acidité du proton en α des esters, la décision est prise de faire la malonylation avec un malonate déjà substitué. Citterio et Santi [63] utilisent un sel de manganèse (III) pour obtenir une malonylation sur des cycles aromatiques en utilisant des malonates déjà substitués. Muchowski et Cho [62] (Figure 73) utilisent aussi un sel de manganèse (III), mais obtenu in situ [67] à partir de permanganate de potassium et d'acétate de manganèse (II), moins onéreux.

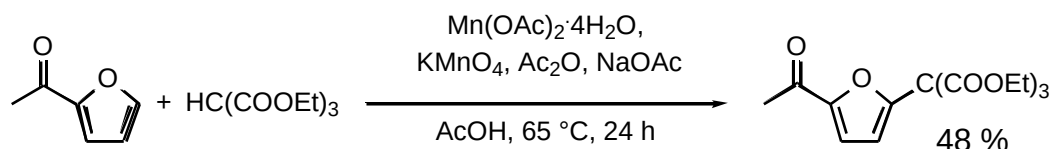
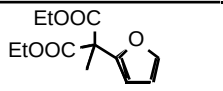
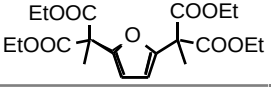
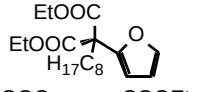
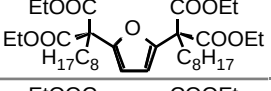
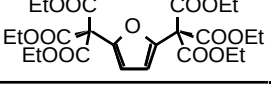


Figure 73: Substitution à l'aide d'un sel de Mn (III) selon Muchowski et Cho [62]

A partir de cette méthode, différents produits sont synthétisés. En effet, le fait de varier la nature du furane permet de diversifier les produits. De plus, comme la réaction fonctionne avec du triéthyl méthanetricarboxylate, la réaction est tentée avec divers diéthyl malonates substitués. Même en remplaçant une fonction ester du réactif par un

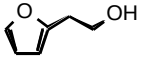
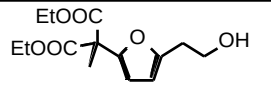
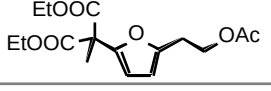
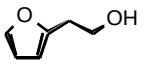
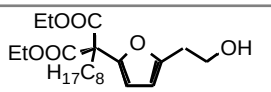
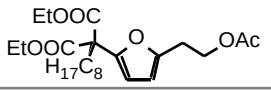
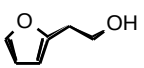
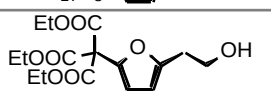
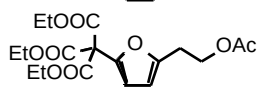
groupe alkyle, les rendements sont plus que satisfaisants. Lorsque la substitution a lieu sur le furane non substitué (Tableau 2), un mélange de produits, mono- et disubstitués est obtenu, même si il y a un léger excès de furane. Dans le cas de **10**, le produit visé étant le composé disubstitué, seulement 0.5 équivalents de furane sont engagés.

Tableau 2: Malonylation effectuée sur du furane

Furane	Substituant	Produits et rendements
	$\text{H}_3\text{CHC}(\text{COOEt})_2$	 11 , 28 %  12 , 45 %
	$\text{H}_{17}\text{C}_8\text{HC}(\text{COOEt})_2$	 13 , 38 %  14 , 38 %
	$\text{HC}(\text{COOEt})_3$	 10 , 73 %

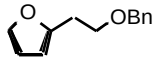
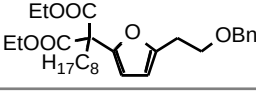
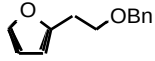
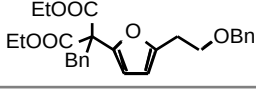
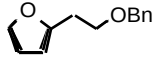
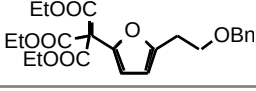
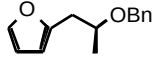
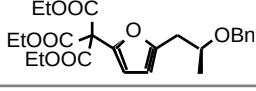
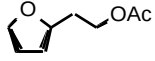
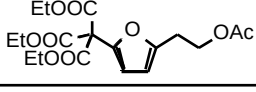
Lors des synthèses menées sur le furane substitué, les premières synthèses sont entreprises avec l'alcool non protégé **1** (Tableau 3). La réaction fonctionne très bien, cependant, les conditions réactionnelles ont pour conséquence qu'en plus du produit attendu, un produit présentant une fonction alcool protégée par un groupe acétyle est obtenu.

Tableau 3: Malonylation effectuée sur le furane substitué **1**

Furane	Substituant	Produits et rendements
	$\text{H}_3\text{CHC}(\text{COOEt})_2$	 15 , 28 %  16 , 27 %
	$\text{H}_{17}\text{C}_8\text{HC}(\text{COOEt})_2$	 17 , 24 %  18 , 20 %
	$\text{HC}(\text{COOEt})_3$	 19 , 20 %  20 , 36 %

Suite à ces résultats, la fonction alcool est protégée, ce qui fait progresser les rendements. Les produits protégés étant moins polaires que les produits avec la fonction alcool libre, la séparation sur colonne est plus rapide, de plus dans le cas du groupe benzyloxy, la détection UV sur les CCM est plus facile.

Tableau 4: Malonylation sur des furanes protégés

Furane	Substituant	Produit et rendement
	$\text{H}_{17}\text{C}_8\text{HC}(\text{COOEt})_2$	 21 , 61 %
	$\text{BnHC}(\text{COOEt})_2$	 22 , 77 %
	$\text{HC}(\text{COOEt})_3$	 23 , 80 %
	$\text{HC}(\text{COOEt})_3$	 rac- 24 , 55 %
	$\text{HC}(\text{COOEt})_3$	 20 , 75 %

Ces composés ne présentent pas de centres chiraux et sont donc symétriques. Le signal obtenu pour certains protons $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ des fonctions éthyl ester sont cependant particuliers (Figure 74). En effet, malgré la présence d'un plan de symétrie, ces protons sont diastéréotopes, donc non équivalents.

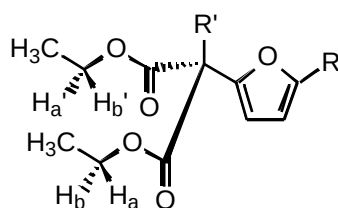


Figure 74: Potons diastéréotopes

Malgré cela, pour une partie des composés obtenus ces protons ont le même déplacement chimique et présentent un unique quadruplet. Les protons ont un déplacement différent, donc un signal correspondant plus compliqué dans le cas des composés **11**, **13**, **14** (Tableau 2), **17**, **18** (Tableau 3), **21** et **22** (Tableau 4).

2.2.4. Alkylation du groupe malonyle [50]

Dans le but d'obtenir un analogue de l'acide nonactique portant des substituants plus lipophiles, la première approche consistait à alkyler le groupe malonyle substitué au furane [50]. En effet, le groupe malonyle présente un proton acide de par le fait qu'il est en position α de deux fonctions ester (Figure 75). Une fois déprotonné [68], le nucléophile ainsi formé peut réagir avec divers composés halogénés pour donner le produit alkylé.

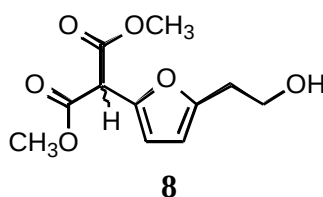
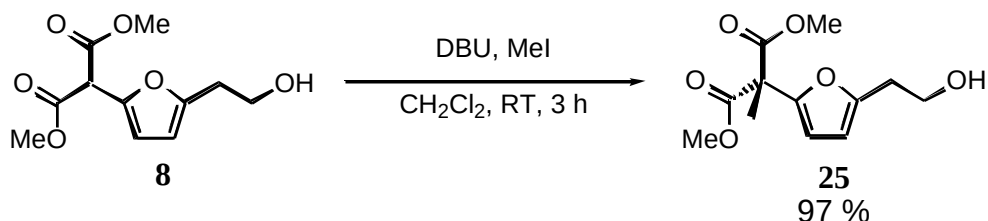


Figure 75: Composé devant subir une déprotonation en vue d'une alkylation

Le premier groupe alkyle considéré est le groupe méthyle. La première tentative se fait dans du dichlorométhane avec un équivalent de DBU et deux de iodométhane à température ambiante. Après deux heures, une purification sur colonne suivie d'une RMN, montre que les fractions récoltées, pures d'après les CCM, contiennent encore 25 % de composé non alkylé **8**. N'ayant pas réussi à séparer sur CCM le réactif **8** du produit **25**, il est nécessaire de faire réagir tout le réactif pour éviter des problèmes de purification par la suite. Ainsi trois équivalents de base sont utilisés lors de la deuxième tentative. Le rendement de 97 % de **25** obtenu est encourageant.

Figure 76: Méthylation de **8**

Vu le succès rencontré précédemment, des conditions réactionnelles semblables sont appliquées pour la synthèse du composé **26** présentant un substituant octyle. Trois équivalents de iodooctane sont utilisés à la place de deux. Cette fois, le réactif **8** et le produit d'octylation **26** ne migrent pas au même endroit lors du suivi par CCM. Après six heures de réaction, **8** ayant disparu, la réaction est stoppée. Le rendement de 34 % de produit **26** obtenu après purification sur colonne nous oblige à chercher d'autres conditions. Une tentative en utilisant NaH comme base dans du THF et du HMPA [69], pour éviter la précipitation de **8** déprotonné et Na^+ , ne donne pas non plus de bons rendements. Une seconde tentative avec les mêmes réactifs qu'au premier essai (DBU 3 eq., iodooctane 3 eq.) est faite, mais cette fois en portant le dichlorométhane à reflux (Figure 77). Vu le rendement satisfaisant, nous nous contentons de ces conditions.

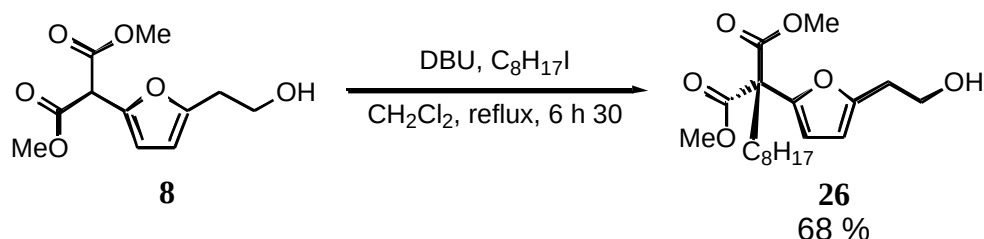


Figure 77: Substitution nucléophile avec le iodooctane

2.2.5. Hydrolyse enzymatique

Dans un premier temps [49], le but est de trouver des méthodes permettant de passer directement du diester au monoester. Les conditions rapportées par Krapcho et Lovey [70] donnent de tels résultats. Ils obtiennent une décarbalkoxylation de diesters géminaux avec du NaCl dans du DMSO mouillé à des températures entre 135 et 183 °C et avec de très bons rendements (Figure 78).

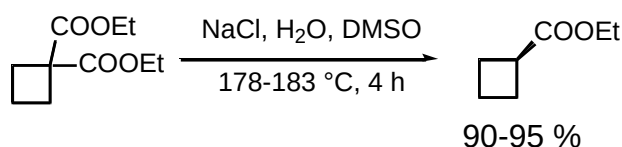


Figure 78: Décarbalkoxylation d'après Krapcho et Lovey [70]

Le groupe de Newman [71] et celui de Ikan [72] ont réagi leurs composés d'abord dans de l'eau avec de l'hydroxyde de sodium (à température ambiante ou à reflux) puis, après acidification, à reflux. Ils obtiennent de très bons rendements.

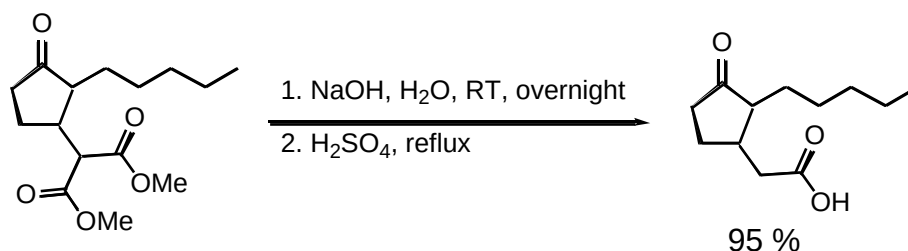


Figure 79: Décarbalkoxylation selon Ikan [72]

Il est aussi possible de procéder d'abord par hydrolyse, puis par décarboxylation pour obtenir une seule fonction ester ou acide. Il est donc nécessaire de pouvoir hydrolyser sélectivement une seule fonction ester, puis de trouver des conditions de décarboxylation. Des hydrolyses enzymatiques sélectives de molécules possédant diverses fonctions ester sont bien documentées [73-77] (Figure 80).

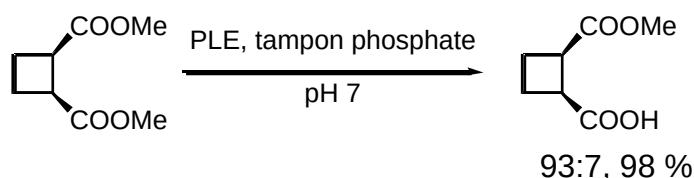


Figure 80: Hydrolyse enzymatique avec PLE [73]

Un des points intéressants de l'utilisation d'enzymes, est que bien souvent, les réactions sont régio- et stéréosélectives. Ainsi en partant d'un composé prochiral comme c'est notre cas, il est possible en faisant le bon choix au niveau de l'enzyme utilisée, d'obtenir des composés chiraux avec une bonne stéréosélectivité. Les travaux de Bloch [78] nous intéressent particulièrement car la réaction d'hydrolyse enzymatique est suivie d'une étape de décarbonylation (Figure 81).

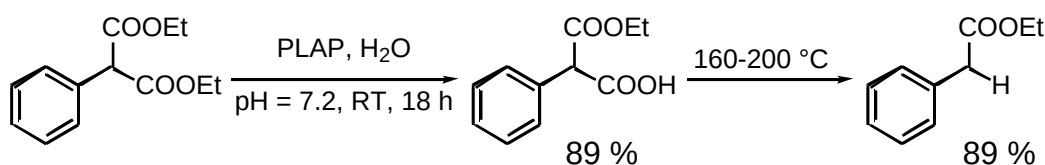
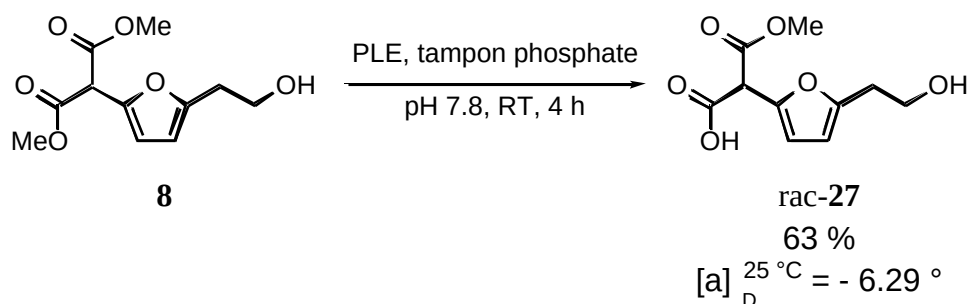
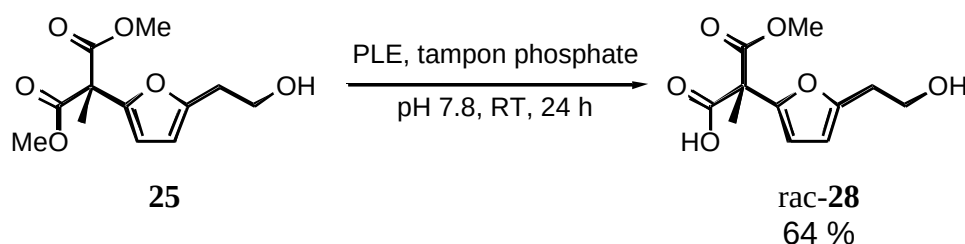


Figure 81: Hydrolyse suivie d'une décarbonylation selon Bloch [78]

Lors de l'hydrolyse de notre furane disubstitué **8**, un rendement satisfaisant est obtenu en 4 h et en utilisant 230 U de PLE par mmol de substrat. Cette synthèse suivie d'une décarboxylation mène à un composé achiral, c'est pourquoi, nous nous sommes contentés de mesurer [49] le pouvoir rotatoire spécifique du produit obtenu, mais l'excès énantiomérique n'a pas été mesuré. Le produit de l'hydrolyse montre bien qu'il y a une activité optique, mais ne donne aucune information sur les proportions entre énantiomères (Figure 82).

Figure 82: Hydrolyse enzymatique de **8** [49,50]

L'hydrolyse fonctionne bien avec le composé non substitué sur le groupe malonyle, les mêmes conditions sont appliquées au composé substitué par un groupe méthyle **25** (Figure 83).

Figure 83: Hydrolyse enzymatique de **25** [50]

Cette fois, il est nécessaire d'ajouter de l'enzyme pour activer la réaction. En effet, plusieurs portions d'enzyme sont ajoutées pour plus de 2000 U par mmol de substrat. De plus, bien que le résultat final soit identique au résultat d'hydrolyse du composé non substitué, la réaction dure 24 h. Au vu des résultats, mais surtout de la quantité d'enzyme et du temps nécessaire, une autre méthode doit être trouvée pour le composé **26** substitué par le groupe octyle. En effet, d'après des études faites par Ohono [75] sur la PLE, il semble que le composé **26** n'a pas une structure permettant d'interagir de manière correcte dans la cavité enzymatique (Figure 84).

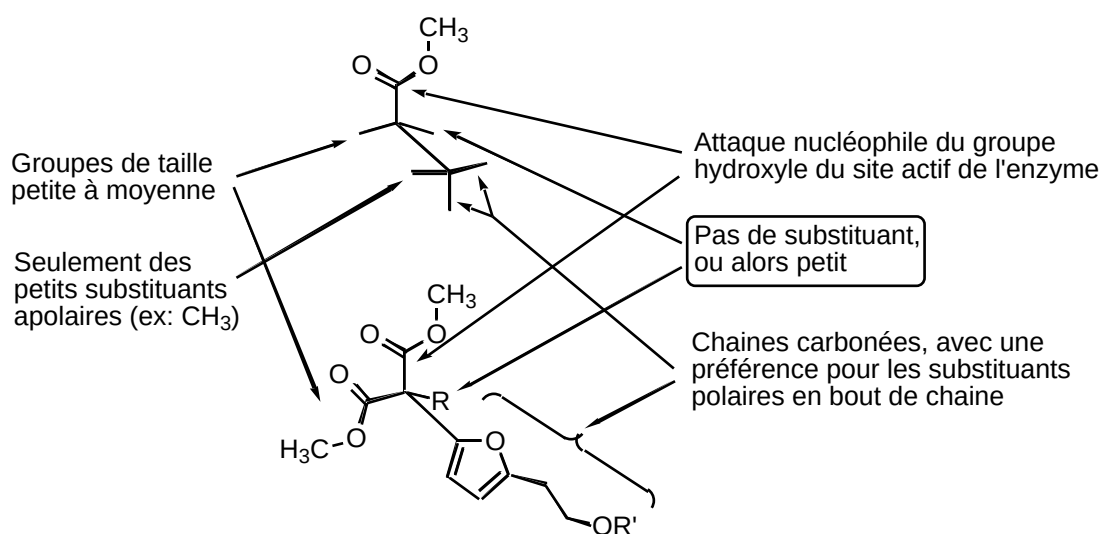


Figure 84: Comparaison entre nos composés et la structure type adaptée à la PLE [75]

En observant la figure précédente, il est clair que si les composés **8** et **25** ne posent pas trop de problèmes car ils remplissent les conditions ci dessus ($R = -H$ ou $-CH_3$), il en va autrement pour **26**. En a de la fonction ester à hydrolyser, il n'y a pas la place pour un substituant encombrant. Une chaîne constituée de 8 atomes de carbone ne répond pas, en effet, au critère de "petit substituant".

Pour **26**, nous procédons finalement par décarbalkoxylation en appliquant les conditions de Van der Gen [69].

2.2.6. Décarboxylation et décarbalkoxylation

Après l'hydrolyse enzymatique, le composé non substitué rac-**27** subit une décarboxylation (Figure 85). Elle est obtenue en faisant une distillation sous pression réduite dans un four à boules jusqu'à une température de 200 °C. Le produit décarboxylé **29** est obtenu avec un rendement moyen car la haute température nécessaire provoque une pyrolyse partielle du produit, d'où perte de rendement [49].

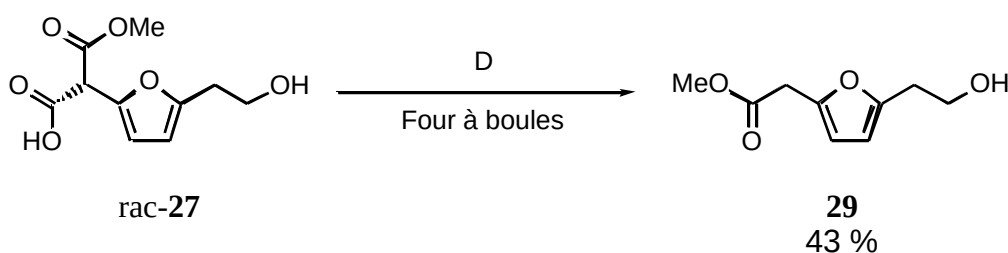


Figure 85: Décarboxylation au four à boules

La voie enzymatique est laissée de côté pour les produits substitués [50]. Les travaux de Krapcho [70,79,80] puis ceux de Van der Gen [69] nous intéressent. Du NaCl dans du DMSO mouillé porté à reflux est employé pour obtenir le monoester octylé **30** avec un rendement suffisant.

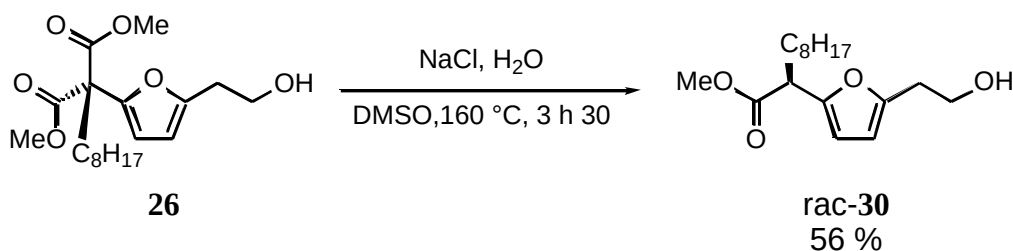


Figure 86: Formation du monoester substitué rac-**30**

Il n'est pas possible de suivre cette réaction par CCM car le réactif et le produit migrent de manière quasiment similaire. Une tentative d'opérer un suivi par GC échoue aussi car à nouveau, il y a superposition des signaux. Dans le but d'éviter le départ de la deuxième fonction ester, la température est ramenée à 160 °C au lieu du reflux.

Par la suite, nous avons appliqué la méthodologie de Rapoport [81] en remplaçant NaCl par LiCl. Les premiers essais (Tableau 5) sont effectués sur des composés symétriques **10** et **12**. Le produit **10** (Figure 87) a été synthétisé, suite à une discussion avec Kurt Faber [82]. Il proposait une voie de synthèse utilisant la sélectivité des enzymes. Ainsi, le produit **31** devait subir une hydrolyse enzymatique avec PLE en espérant n'avoir qu'une seule hydrolyse. Le produit d'hydrolyse devant par la suite subir une réduction sélective sur la fonction acide pour déboucher sur le composé **32**, un analogue non hydrogéné et non substitué de l'acide nonactique. Cependant, **31** est hydrolysé aux deux

extrémités pour donner le diacide **33**. Faute de temps et vus les problèmes rencontrés avec des produits plus encombrants lors de leur hydrolyse enzymatique, nous n'avons pas poursuivi dans cette voie.

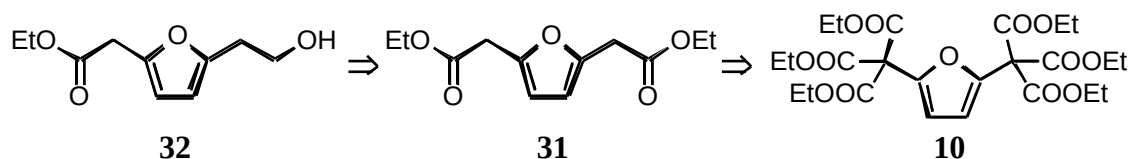


Figure 87: Rétrosynthèse proposée par Faber [34] faisant appel à une hydrolyse enzymatique sélective

Tableau 5: Résultats des décarbalkoxylation avec les conditions de Rapoport [81]

Réactif	Produits et rendements
	 rac- 34 , 25 %
	 31 , 23 %
	 32 , 19 % 35 , 1 %
	 rac- 36 , 74 %
	 rac- 37 , 65 %
	 38 , 67 %
	 rac- 39 , 63 %
	 40 , 4 % 32 , 14 %
	 40 , 32 % 41 , 17 %

Toutes les réactions ont lieu à 190-195 °C pendant 2 h, sauf la dernière, à 160 °C.

Lors du troisième essai de décarbalkoxylation, l'alcool n'étant pas protégé, les conditions réactionnelles provoquent une transesterification, ainsi des traces de dimère **35** sont obtenues en plus du produit attendu. Malgré les mauvais rendements des trois premières réactions du tableau 5, les conditions de Rapoport [81] sont utilisées avec de bons résultats pour les composés protégés par le groupe benzyle. Quant au composé protégé par la fonction acétyle, la liaison ester du groupe protecteur ne supporte pas les conditions réactionnelles, l'alcool libre est majoritaire. Lors d'un deuxième essai, la température est ramenée à 160 °C, mais la réaction est incomplète. Par la suite, vue sa labilité et les faibles rendements obtenus, ce groupe protecteur est écarté.

Enfin, les produits substitués en a de la fonction ester présentent un centre chiral, cependant, la méthode n'étant pas stéréosélective, nous avons des produits sous forme de mélanges racémiques.

2.2.7. Hydrogénation

D'après notre première rétrosynthèse, le but est d'obtenir un analogue hydrogéné de l'acide nonactique. c'est pourquoi, une fois obtenu le furane disubstitué désiré, il reste à l'hydrogéner. Gerlach [33,34] et Arco [37] ont utilisé l'hydrogénation catalytique pour obtenir une configuration cis des deux substituants de l'hétérocycle. Beaucoup de travaux portant sur l'hydrogénation du furane (Figure 88), proposent l'utilisation de nickel de Raney [83-85].

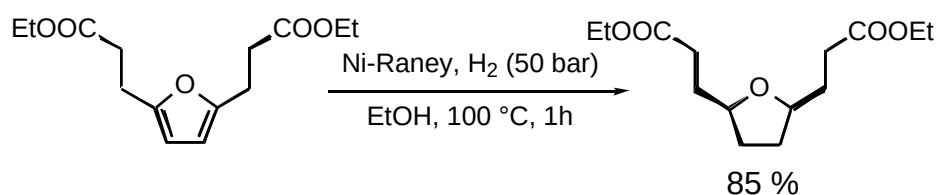


Figure 88: Hydrogénation d'un furane 2,5-disubstitué d'après Iwakura[85]

Donc, nous basant sur les résultats publiés dans la littérature, nous espérons obtenir le cis-tetrahydrofurane. De manière à déterminer la configuration relative des substituants sur le cycle, des spectres NOESY des composés hydrogénés sont mesurés. Un spectre NOESY montre une interaction entre les protons adjacents à l'atome d'oxygène dans l'hétérocycle de rac-**42a**. Cet effet NOE n'est possible qu'avec un composé présentant des substituants en position cis (Figure 89).

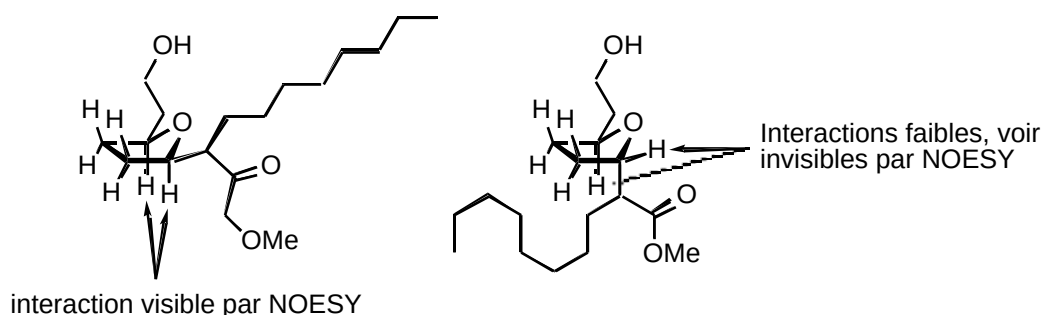
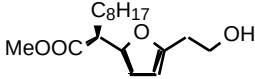
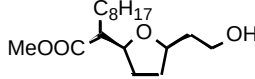
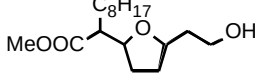
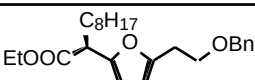
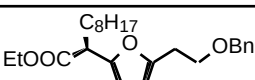
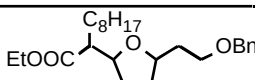
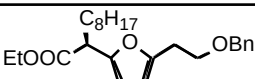
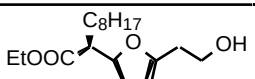
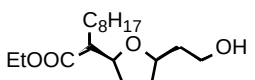
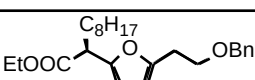
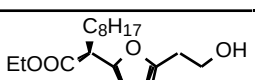
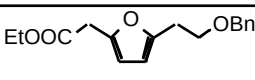
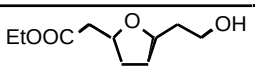


Figure 89: Interactions entre les protons voisins de l'oxygène pour rac-**42a** et rac-**42b**

Nos molécules hydrogénées présentent un maximum de trois centres chiraux. De manière à déterminer leur configuration relative, des spectres NOESY sont mesurés. Cependant, bien qu'il soit parfois possible de déterminer que les substituants sur le cycle ont une configuration cis, les informations obtenues avec les spectres NOESY ne nous

permettent pas toujours d'en tirer des conclusions quant à la configuration relative des centres chiraux. Concernant le centre chiral en **a** de la fonction ester, aucune information n'est obtenue avec les techniques utilisées.

Tableau 6: Réactions d'hydrogénation

Réactif	Conditions	Produits et rendements
	EtOH, H ₂ 100 atm, Ni-Raney, 100 °C, 17 h [86]	 rac- 42a ^{a)} , 29 %  rac- 42b ^{a)} , 32 %
	MeOH, H ₂ 3.5 atm, Rh/Al ₂ O ₃ , RT, 17 h [44,45]	pas de réaction
	MeOH, H ₂ , Rh/Al ₂ O ₃ , RT [44,45] 15 atm, 2 h 29 atm, 16 h 105 atm, 22 h ^{b)}	 rac- 43 ^{a)} , 16 % + réactif, 77 %
	EtOH, H ₂ , Ni-Raney W4 [87,88] 30 atm, RT, 15 h 80 atm, RT, 8 h 100 atm, 30 °C, 15 h 100 atm, 50 °C, 8 h 30 ^{b)}	 rac- 44 , 29 %  rac- 45 ^{a)} , 33 % + réactif, 11 %
	EtOH, H ₂ , Ni-Raney W4 [87,88], 50 °C 76 atm, 14 h ^{c)} 100 atm, 23 h	 rac- 44 , 21 % + réactif, 51 %
	THF*, Pd/C, H ₂ 4 atm, 16 h, [42] ^{d)}	 46 ^{d)} , 19 %

^{a)} La configuration étudiée à l'aide d'un spectre RMN NOESY. ^{b)} La réaction ne progressant pas selon les CCM, la pression et la température sont régulièrement augmentées. L'arrêt de la réaction est déterminé par le réactif qui n'est plus visible ou alors très peu visible sur les CCM. ^{c)} Des fuites pendant la nuit ont fait baissé la pression de 100 à 76 atm. ^{d)} Expérience menée dans le but unique de déprotéger le groupe benzyle. Le produit est un mélange des deux paires de diastéréoisomères. Pour deux réactions, une grande quantité de réactif est récupérée, malgré le fait que les CCM indiquaient sa disparition. Un suivi par GC devrait être plus approprié.

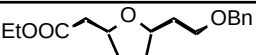
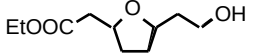
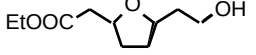
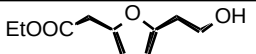
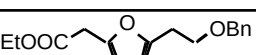
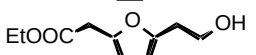
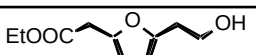
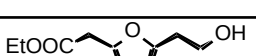
Suite à des résultats intéressants obtenus au sein du groupe (Figure 48, [52]), la mise au point des conditions d'hydrogénation n'est pas poursuivie. En effet, la séquence synthétique est modifiée, l'hydrogénation n'est prévue qu'une fois les macrocycles obtenus (Figure 49).

2.3. Synthèse de dimères linéaires

2.3.1. Déprotection du benzyl éther

L'objectif original de la protection de la fonction alcool par un groupe benzyle était d'obtenir le produit déprotégé lors de l'hydrogénation du furane. A ce stade de la synthèse, l'hydrogénation du furane est repoussée après l'obtention des macrocycles. Il faut donc déprotéger la fonction alcool sans toucher au furane, avant de pouvoir procéder à la synthèse de dimères. Des méthodes de déprotection par hydrogénéolyse (Tableau 7), ainsi que des techniques de débenzylation (Tableau 8) sont tentées sur le monomère non substitué **38**.

Tableau 7: Diverses conditions d'hydrogénéolyse

Conditions	Produits et rendements
EtOH, Pd/C, H ₂ (4 atm), 9 h 30, [42]	 rac- 47 , 21 %
	 32 , 24 %
	 rac- 46 , 14 %
EtOH, Pd/C, H ₂ (4 atm), 8 h 20, [42]	 38 , 30 %
	 rac- 47 , 47 %
THF*, Pd/C, H ₂ (4 atm), 16 h, [42]	 rac- 46 , 19 %
EtOH, cyclohexène, Pd/C, reflux, 22 h 40, [89,90]	 32 , 24 %
EtOH, cyclohexène, Pd/C, reflux, 3 h 45, [89,90]	 38 , 67 %
	 32 , 18.5 %
EtOH, cyclohexène, Pd(OH) ₂ , reflux, 1 h 40, [91]	 32 , 87 %
EtOH, cyclohexène, Pd(OH) ₂ , reflux, 4 h, [91]	 32 , 90 %

Les dernières conditions réactionnelles du tableau précédant nous donnent enfin le composé désiré dans de bons rendements. Ces conditions mises au point par Hanessian [91], sont appliquées aux autres analogues de l'acide nonactique (Tableau 9). La déprotection de l'alcool par hydrogénéolyse ne donnant au début pas de résultats intéressants, d'autres conditions réactionnelles sont tentées en parallèle (Tableau 8).

Tableau 8: Diverses méthodes de débenzylation

Conditions	Produits et rendements	
CH ₃ CN, NaI, TMSCl, RT, 6 h 45, [92]	rien d'identifié	
CH ₃ CN, NaI, TMSCl, 0 °C, 6 h [92]		32 , 6 %
THF*, LiAlH ₄ , reflux, 11 h 40, [93]		48 , 66 %
CH ₂ Cl ₂ *, Pd(OH) ₂ , Et ₃ SiH, Et ₃ N, RT, 15 h, [94]		38 impur
CH ₂ Cl ₂ *, SnCl ₄ , RT, 48 h, [95]		38 , 33 %

Aucune tentative de débenzylation autre que par hydrogénolyse ne donne des résultats intéressants. Les conditions trouvées par Hanessian [91] sont donc appliquées à tous les composés pris en compte pour synthétiser des dimères linéaires (Tableau 9).

Tableau 9: Méthode de débenzylation selon Hanessian [91]

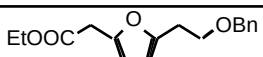
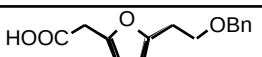
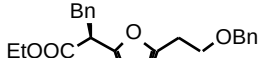
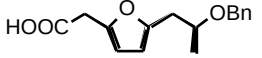
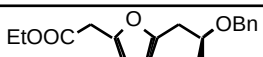
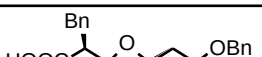
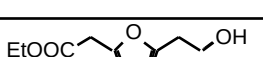
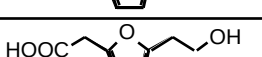
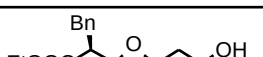
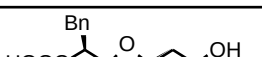
Réactif	Temps de réaction	Produit et rendement	
	1 h 40		32 , 87 %
	4 h		32 , 90 %
	3 h 40		rac- 49 , 71 %
	2 h 30		rac- 50 , 90 %

Les résultats sont très bons, de plus, les manipulations sont simples. Il n'y a pas besoin d'extraction, une simple filtration sur cellite suffit, avant de procéder à la purification par colonne qui bien souvent se résume en fait à une colonne filtrante. Ces conditions donnent de bons à très bons résultats, même avec des composés substitués.

2.3.2. Déprotection de l'éthyl ester

A partir de nos analogues protégés de l'acide nonactique, il s'agit d'hydrolyser la fonction ester de manière à obtenir la deuxième unité de construction du dimère, ou un analogue totalement déprotégé utile pour une synthèse directe de macrocycles. Nous procédons par analogie avec les travaux de Schmidt [44,45] en hydrolysant nos composés à température ambiante dans une solution 2 M de KOH dans l'éthanol. La réaction dure entre 15 et 45 minutes. Un simple lavage permet d'avoir les produits dans de très bons rendements et avec une très bonne pureté, si ce n'est des traces de solvant (Tableau 10).

Tableau 10: Hydrolyse de la fonction ester sur des analogues de l'acide nonactique

Réactif	Produit et rendement
	 51 , 97 %*
	 52 , 100 %*
	 53 , 95 %*
	 54 , 95 %*
	 55 , 98 %*

* traces d'acétate d'éthyle ou d'acide acétique, voire les deux, rendement calculé sur la base des intégrales des RMN.

2.3.3. Protection de l'acide en tert-butyl ester

Les dimères ou tétramères linéaires planifiés dans la synthèse présentent des liaisons ester reliant les sous-unités, ainsi qu'une liaison ester terminale servant de groupe protecteur pour la fonction acide. Cependant, pour éviter des problèmes de sélectivité lors de l'hydrolyse de cet ester terminal, il est important de différencier le plus possible les différents types d'ester présents dans nos molécules. Lors de sa synthèse de la nonactine, Gerlach [42] protège la fonction acide de son monomère en faisant un t-butyl ester (Figure 90). Il est possible d'hydrolyser cette fonction ester avec du TFA à température ambiante [42].

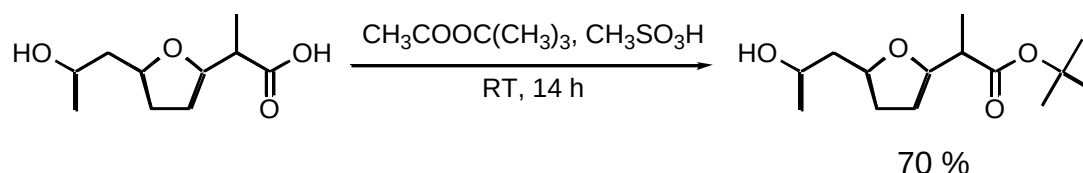
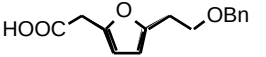
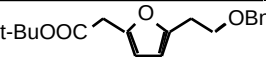
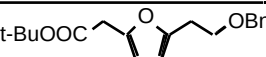
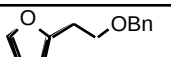
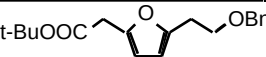
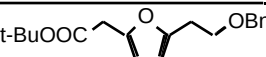


Figure 90: Protection de la fonction acide selon Gerlach [42]

Nous tentons donc de procéder par analogie. Nous avons essayé plusieurs méthodes pour obtenir **56**, soit par transestérification de l'éthyl ester **38** (Tableau 11), soit par estérification de notre fonction acide du composé **51** (Tableau 11). Aucune réaction de transestérification (Tableau 11) n'a débouché sur des résultats intéressants, en effet, les produits obtenus sont la plupart du temps non identifiés. La réaction d'estérification donne quelques résultats, cependant les rendements sont bien trop faibles.

Tableau 11: Diverses méthodes de transesterification et d'estérification

Réactif	Conditions	Produit et rendement
éthyl ester 38	t-BuOH, t-BuOK, reflux, 30 min	pas de réaction
éthyl ester 38	t-BuOH, t-BuOK, reflux, 2 h 15	rien d'identifié
éthyl ester 38	t-BuOH, t-BuOK, tamis 4 Å, 40 °C, 36 h, [96]	 51
éthyl ester 38	t-BuOH, K°, reflux, 45 min, [97]	rien d'identifié
éthyl ester 38	CH ₂ Cl ₂ , t-BuOH, BBr ₃ , reflux, 24 h, [98]	rien d'identifié
acide 51	CH ₂ Cl ₂ , (COCl) ₂ , Et ₃ N, t-BuOH, 0 °C, RT, 23 h, [99]	 56 , 17 %
acide 51	CH ₂ Cl ₂ , (COCl) ₂ , Et ₃ N, t-BuOH, RT, 22 h, [99]	 56 , 14 %
acide 51	CH ₂ Cl ₂ *, 1,1'-carbonyl-diimidazole, t-BuOH, DBU, 40 °C, 22 h, [100]	 6 , traces
acide 51	CH ₂ Cl ₂ , t-BuOH, DCC, DMAP, 0 °C, RT, 2 h 30, [101]	 56 , 19 %
acide 51	CH ₂ Cl ₂ , t-BuOH, DCC, DMAP, 0 °C, RT, 90 h, [101]	 56 , 16 %

Au vu des résultats, nous décidons de poursuivre les réactions avec la fonction éthyl ester faisant office de groupe protecteur.

2.3.4. Dimères linéaires

Les deux ensembles d'unités nécessaires à la formation des dimères linéaires étant disponibles, il ne reste plus qu'à former la liaison ester liant les monomères pour obtenir les dimères. Nous avons alors utilisé la démarche "pas à pas" employée par Fleming (Figure 44, [48,102]). Il obtient un rendement de 93 % lors de la synthèse du dimère dans du dichlorométhane avec DCC et DMAP à température ambiante pendant 15 h. Nous appliquons cette méthode (Figure 92) pour la synthèse du dimère non substitué **33**. Cependant, malgré un rendement satisfaisant, la purification pose problème. En effet, la dicyclohexyl-carbodiimide (DCC), au cours de la réaction (Figure 91), est transformée en une urée (DCU) qui est difficile, voire impossible à séparer du produit d'estérification. C'est pourquoi, dans un deuxième temps, la DCC est remplacée par EDCI [51,103] qui est soluble dans l'eau, tout comme l'urée résultante, donc séparable via extraction. Le rendement est moins bon (Figure 92), mais le produit ne contient plus de traces d'urée [51].

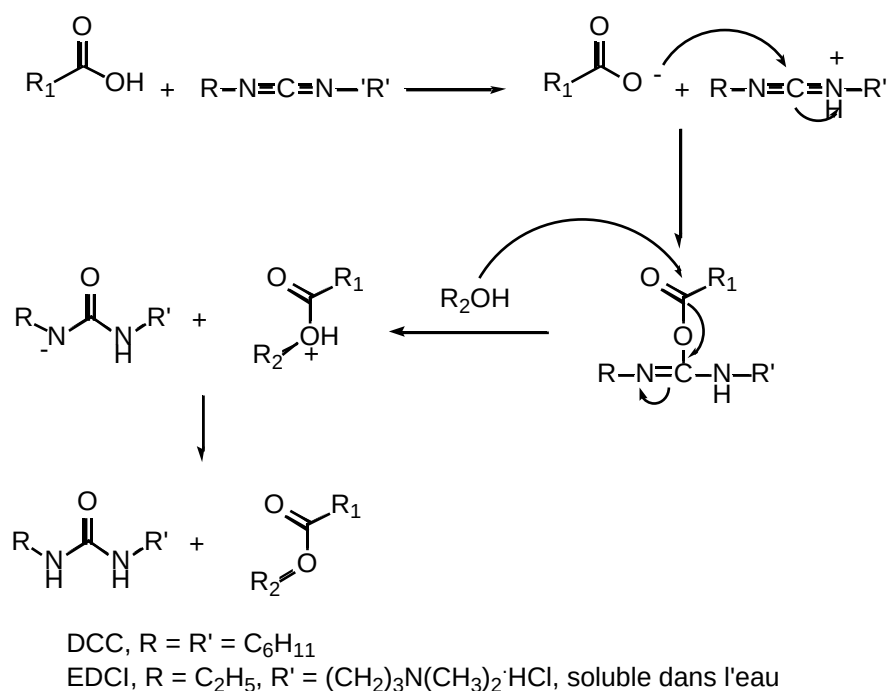


Figure 91: Mécanisme d'estérification avec des carbodiimides [104]

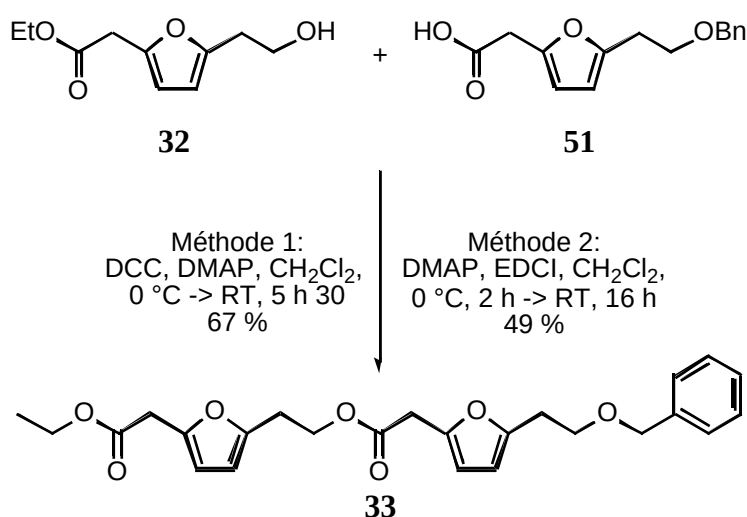


Figure 92: Synthèse du dimère 33

D'autres dimères sont synthétisés avec la même méthode (Tableau 12). Le temps à disposition étant limité et le but n'étant pas de synthétiser un catalogue de dimères variant selon la nature et la position de leurs substituants, seulement deux autres dimères sont synthétisés.

En effet lors d'essais d'hydrolyse de la fonction éthyl ester terminale, c'est la fonction ester centrale qui se montre plus fragile, ainsi, les deux dimères substitués sont synthétisés dans le but de rendre cette fonction ester centrale moins sensible à l'hydrolyse.

Tableau 12: Dimères synthétisés en employant EDCI

Réactifs		Temps (T.amb.)	Produits
alcool	acide		
		16 h	 33, 49 % [51]
		21 h	 rac-57, 48 % + alcool, 28 %
		40 h	 rac-58, 70 % + alcool, 19 %

Les dimères obtenus en partant de monomères substituées présentent deux centres chiraux. Les réactifs étant utilisés sous forme de mélange racémique, aucun contrôle de la configuration relative des substituants n'est possible. Nous obtenons donc un mélange de deux couples d'énantiomères (RR, SS et RS, SR), mais nous n'arrivons pas à les séparer, ni sur CCM ni sur colonne.

Les dimères étant obtenus, reste à déprotéger sélectivement les fonctions terminales pour pouvoir former le tétramère puis le macrocycle.

2.4. Déprotection des dimères linéaires

2.4.1. Déprotection du benzyl éther du dimères linéaire

La réaction de déprotection du benzyl éther fonctionnant très bien avec le monomère (Tableau 9), ces conditions sont appliquées au dimère. Le dimère déprotégé **35** est obtenu après 2 h 30 de réaction avec un rendement de 42 %. Cependant, ce composé déjà vieux de quelques semaines, avait déjà subi une hydrolyse partielle de sa liaison ester centrale, preuve en est les 8 % d'alcool **32** récoltés.

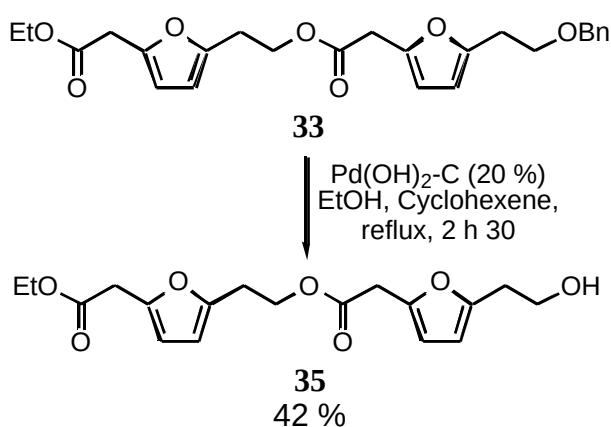
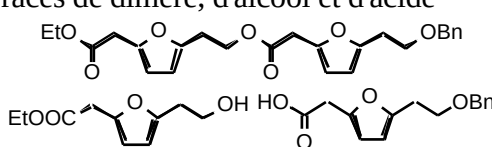
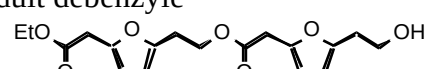


Figure 93: Déprotection du dimère sous les conditions d'Hanessian [91]

2.4.2. Déprotection de l'éthyl ester des dimères linéaires

Après avoir déprotégé le dimère au niveau de la fonction alcool, il reste à en faire de même avec la fonction acide. Les premiers essais sont faits sur le dimère non substitué **33** (Tableau 12). Les mêmes conditions d'hydrolyse que pour les monomères [42,45] sont appliquées (Tableau 13), en espérant que la fonction ester terminale soit plus facile à hydrolyser que celle du milieu. Lors de l'analyse par CCM, plus rien ne migre, ce qui laisse penser que l'hydrolyse est totale (Tableau 13). Les conditions d'hydrolyse sont donc légèrement modifiées [41], 0.95 équivalents de base sont utilisés (Tableau 13). Mais cette fois encore le résultat attendu n'est pas obtenu. Après extraction et purification sur colonne, en plus du dimère **33** n'ayant pas été hydrolysé, deux produits sont isolés, il s'agit de l'alcool **32** et de l'acide **51** précédemment utilisés pour obtenir le dimère. La liaison ester centrale n'a pas résisté, cependant la fonction éthyl ester terminale n'a pas subi d'hydrolyse (Tableau 13). L'hydrolyse alcaline est abandonnée au profit d'une réaction utilisant du bromure d'aluminium dans du thiophène [105]. Après 3 h à température ambiante, une extraction suivie d'une purification sur colonne donne un composé qui est le dimère déprotégé au niveau de la fonction alcool **35** (Tableau 13). Lors de la synthèse de la nonactine, Kim [43] et Bartlett [47] sont confrontés aux mêmes problèmes et utilisent une technique faisant appel à des thiolates de lithium dans du HMPA (Figure 45, [43]). Mais afin d'éviter l'utilisation de HMPA, nous synthétisons des dimères substitués, en espérant avoir une liaison ester centrale plus résistante et ainsi avoir une hydrolyse préférentiellement sur la fonction ester terminale.

Tableau 13: Essais d'hydrolyse du dimère **33**

Conditions	Produits
KOH 2 M (excès) dans EtOH, RT, 15 min, [44,45]	Hydrolyse totale, plus rien ne migre sur CCM
KOH (0.95 eq.) dans EtOH, RT, 45 min, [41]	Traces de dimère, d'alcool et d'acide 
Thiophène, AlBr ₃ , RT, 3 h, [105]	Produit débenzylé 

Le dimère non substitué **33** ne donnant aucun résultat, nous synthétisons deux autres dimères, cette fois substitués (Figure 94).

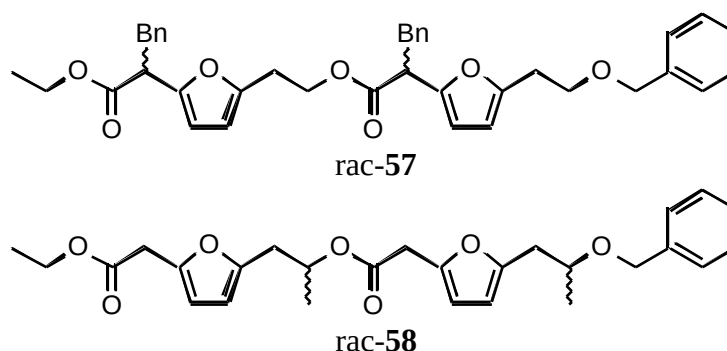


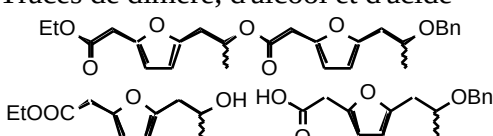
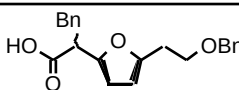
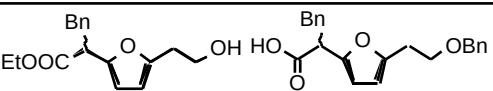
Figure 94: Dimères substitués

Nous espérons que le fait d'avoir des composés substitués, une fois en **a** du carbonyle et une fois en **a** de la fonction alcool entraîne une plus grande stabilité de la fonction ester centrale dans des conditions d'hydrolyse basique.

Le composé **rac-57** est mis en présence de 1.2 équivalents de KOH dans de l'éthanol. Après 1 h 45 à température ambiante, le dimère non hydrolysé est toujours visible sur CCM, de la base est ajoutée pour un total de 1,8 équivalents. après 4 h 30, une CCM montre qu'il reste encore du réactif, alors le tout est laissé sous agitation. Après 7 h 30, le milieu réactionnel est lavé avec de l'acétate d'éthyle et une solution saturée en NaCl. Une fois le solvant évaporé, une RMN du brut montre qu'il y a hydrolyse de la fonction ester centrale, mais pas de l'ester terminal. Après purification sur colonne, le dimère non hydrolysé **rac-57**, ainsi que l'alcool **rac-49** et l'acide **rac-52** sont isolés (Tableau 14).

A son tour, le dimère **rac-58** est hydrolysé en présence de KOH dans l'éthanol. Après 30 minutes en présence de 4.2 équivalents de base, une extraction est faite et c'est l'acide **rac-53**, issu de l'hydrolyse de la fonction ester centrale, qui est isolé avec un rendement de 67 %. Une tentative d'hydrolyse en ajoutant lentement une solution de 0.06 M est faite. Après 25 minutes, 1 équivalent de base est ajouté, mais le suivi sur CCM indique qu'il reste du dimère. Après 50 minutes, il y a 2.65 équivalents de base, puis après 90 minutes, nous procédons à l'extraction puis à une purification sur colonne. Une fois de plus, les produits de l'hydrolyse sont l'alcool **rac-50** et l'acide **rac-53**.

Tableau 14: récapitulation des essais d'hydrolyse sélective sur **rac-57** et **rac-58**

Réactif	Conditions	Produits
rac-57	KOH (1.2 eq.) dans EtOH, RT, 7 h 30, [41]	Traces de dimère, d'alcool et d'acide 
rac-58	KOH (4.2 eq.) dans EtOH, RT, 7 h 30, [41]	 rac-53, 67 %
rac-58	KOH (1.2 eq.) dans EtOH, RT, 7 h 30, [41]	

Nous ne poursuivons pas les tentatives d'hydrolyse sélective. Nous décidons d'obtenir les monomères totalement déprotégés pour synthétiser directement les macrocycles.

2.5. Synthèse de macrocycles

2.5.1. Macrocycles

Carine Eng [51], lors de ses travaux pratiques avancés, a fortement contribué à l'obtention du macrocycle. Les travaux de Sanders [106] lui ont servi de point de départ (Figure 95). A partir d'un composé portant une fonction alcool d'un côté et une fonction acide de l'autre, Sanders [106] obtient trois types de macrocycles, des trimères, des tétramères ainsi que des pentamères.

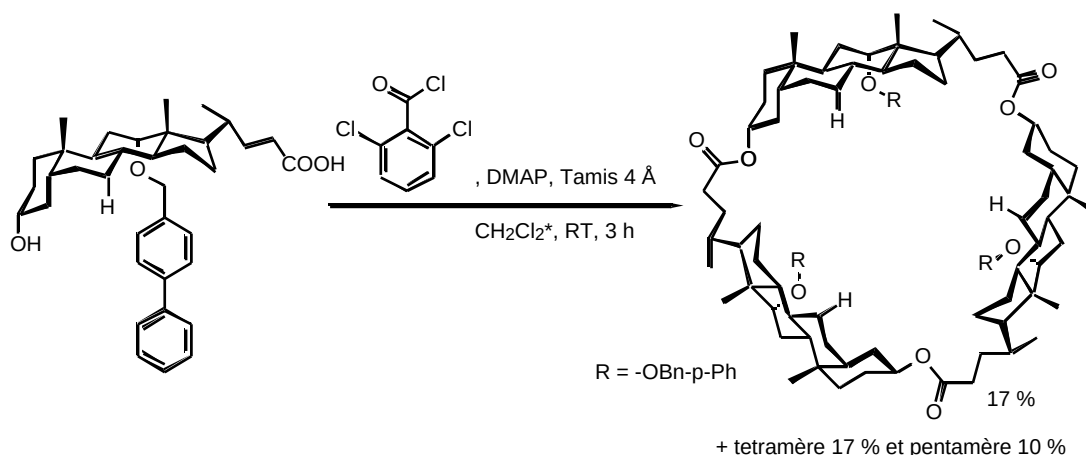


Figure 95: Macrocycles obtenus par Sanders [106]

Il utilise aussi des cations en solution pour engendrer une préorganisation de ses monomères autour du centre métallique pour favoriser la formation de macrocycle (effet template). Dans un premier temps, nous n'utilisons pas de cation métallique pour générer un effet template. Comme Sanders, pour éviter au maximum la formation de polymères linéaires, nous utilisons les conditions réactionnelles de Yamaguchi (Figure 96, [107]).

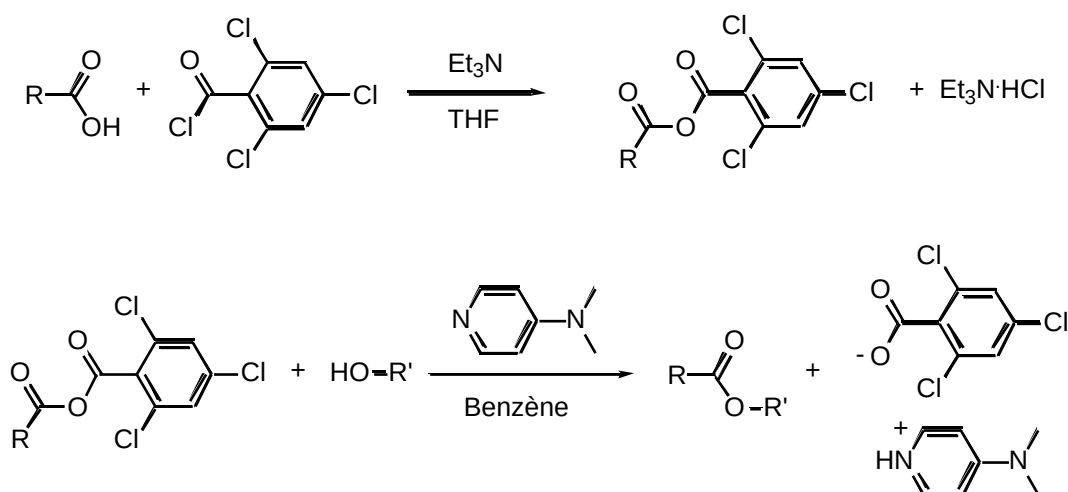


Figure 96: Formation d'un ester selon Yamaguchi [107]

C'est donc le monomère non substitué et totalement déprotégé **54** qui est utilisé comme unité de base. Notre hydroxyacide est dissous dans CH_2Cl_2^* , pour donner une concentration d'environ 0.012 M. Après l'adjonction de DMAP et de tamis 4 Å, le chlorure de 2,6-dichlorobenzoyl est ajouté et la réaction est agitée à température ambiante. La réaction est suivie par CCM, et contrairement au réactif totalement déprotégé, les produits de la réaction migrent, ce qui indique que la fonction acide n'est plus libre. La réaction semble stagner déjà après 2 h, ce qui semble confirmé après 4 h 30. Mais sans mesures quantitatives du déroulement de la réaction, la décision est prise de ne stopper la réaction qu'après 23 h. Après filtration du tamis moléculaire, lavages et purification sur colonne, 5 fractions sont retenues. Elles migrent de manière différente sur CCM, cependant les spectres ^1H -RMN sont semblables et ressemblent au spectre du réactif, ce qui indique une éventuelle symétrie. Les indications données par la RMN sont confirmées par les spectres de masse. Nous avons des macrocycles allant du dimère au pentamère. Le dimère **59a** est obtenu avec un rendement de 33.4 %, le trimère **59b** avec un rendement de 24.9 %, le pentamère **59d** avec un rendement de 3.5 %. Le tétramère **59c** est réparti sur deux fractions migrant de manière légèrement différente sur CCM mais dont les spectres sont identiques. Les rendements sont de 2.2 et 12.7 %. Le rendement total pour l'ensemble des macrocycles est de 76.7 % (Figure 97). Cet échantillonnage de macrocycles de tailles différentes pourrait être intéressant et mener à des ligands pour divers cations.

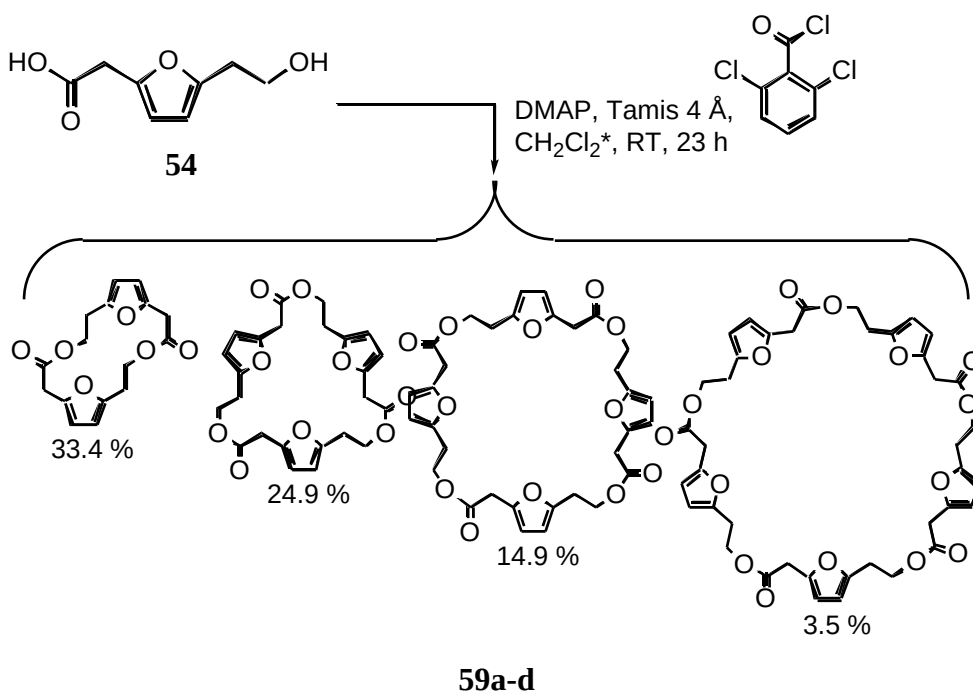


Figure 97: Divers macrocycles obtenus par Carine Eng [51]

Après avoir obtenu les macrocycles, nous essayons d'exploiter un effet template, comme Sanders [106]. En effet, notre tétramère étant un analogue simplifié de la nonactine, bien que non hydrogéné, il est possible qu'il ait une bonne capacité de complexation envers l'ion K^+ . C'est pourquoi nous faisons l'hypothèse que le monomère présente aussi les mêmes caractéristiques de coordination et qu'il s'organisera autour du cation de manière à favoriser la formation de macrocycles et plus particulièrement du tétramère. Burke [108] utilise divers sels de potassium ou de sodium pour obtenir des macrocycles à partir d'un polymère linéaire déjà formé (Figure 98).

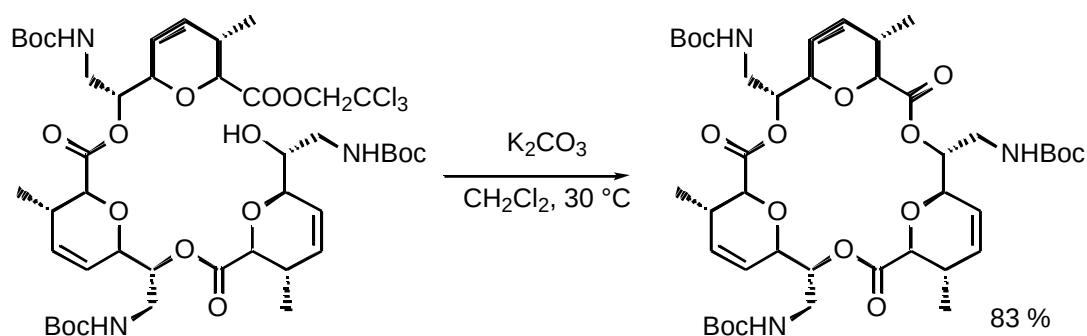


Figure 98: Macrolactonisation utilisant l'effet template d'après Burke [108]

Il obtient les meilleurs résultats en utilisant du carbonate de potassium, c'est donc ce sel que nous choisissons pour nos essais de cyclisation utilisant un effet template. En plus du monomère **54**, nous avons aussi préparé le monomère déprotégé substitué par un groupe benzyle rac-**55**. Le choix de cette molécule est liée à la facilité de détection aux UV lors du suivi de la réaction par CCM. Le protocole utilisé est le même que celui utilisé précédemment [51] avec la différence que 6 équivalents de carbonate de potassium sont ajoutés en même temps que le tamis moléculaire, et le DMAP. Les synthèses de macrocycles sont résumés plus bas (Tableau 15). Le résultat de ces deux tentatives d'exploiter un effet template est un échec. En effet, bien que cette fois la répartition des macrocycles privilégie le trimère et le tétramère, les rendements sont mauvais.

Tableau 15: Résumé des synthèses de macrocycles

Réactif	Conditions	Produits et rendements
54	CH ₂ Cl ₂ , DMAP, tamis 4 Å, RT, 23 h	Dimère 59a , 33.4 % Trimère 59b , 24.9 % Tétramère 59c , 14.9 % Pentamère 59d , 3.5 %
54	CH ₂ Cl ₂ , DMAP, tamis 4 Å, K ₂ CO ₃ , RT, 46 h	Dimère 59a , 4.6 % Trimère 59b , 7.6 % Tétramère 59c , 6.2 %
rac- 55	CH ₂ Cl ₂ , DMAP, tamis 4 Å, K ₂ CO ₃ , RT, 23 h 35	Dimère 60a , 3.5 % Trimère 60b , 5.2 % Tétramère 60c , 4.0 % Pentamère 60d , 0.5 %

Bien qu'ayant essayé d'utiliser le même principe template que Sanders [106], voire les mêmes conditions que Burke [108], nos composés ne se comportent pas comme espéré, en effet, l'effet template n'est pas concluant. Les composés utilisés par Sanders (Figure 95) présentent une certaine rigidité du squelette portant les fonctions alcool et acide, il est possible que cette rigidité influence l'efficacité de l'effet template en permettant une certaine stabilité de l'arrangement des molécules autour du cation métallique. Nos composés sont peut être trop souples pour exploiter un quelconque effet template. Ou alors, il est possible que les monomères seuls ne soient pas de bons ligands et qu'il faille plutôt avoir des dimères pour pouvoir profiter d'un effet template.

3. Conclusions

En conclusion, en cinq étapes, nous sommes parvenus à obtenir à partir du furane, des analogues non hydrogénés, substitués ou non de l'acide nonactique. Ces composés sont protégés tant au niveau de la fonction alcool qu'au niveau de la fonction acide (Figure 99).

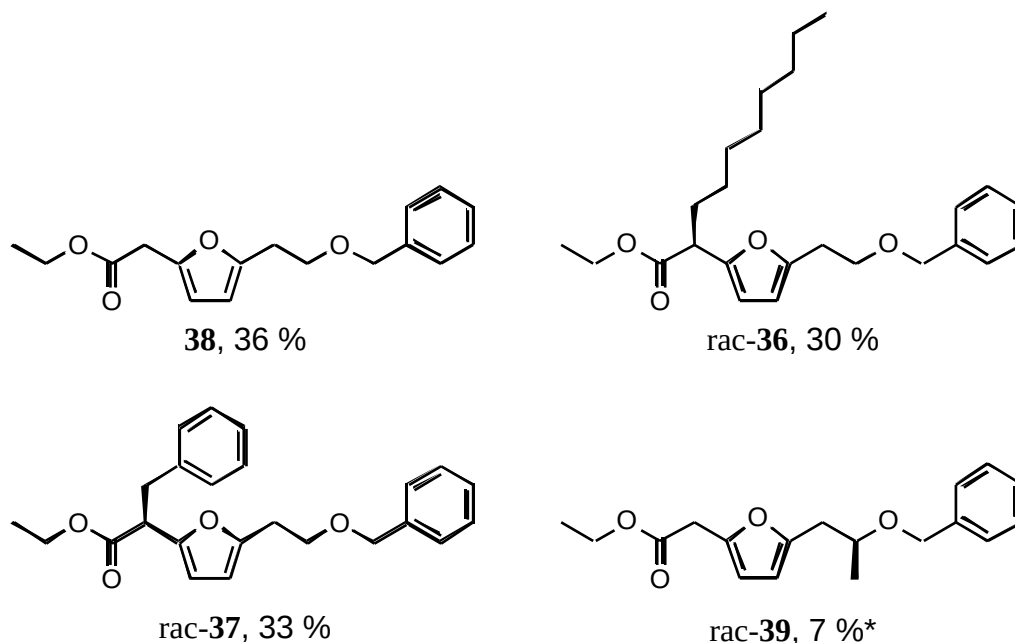


Figure 99: Monomères protégés obtenus à partir du furane

Le furane présentant le substituant avec la fonction alcool protégée **6** est obtenu en trois étapes simples en partant du furane, avec un rendement total de 67 % (Figure 100).

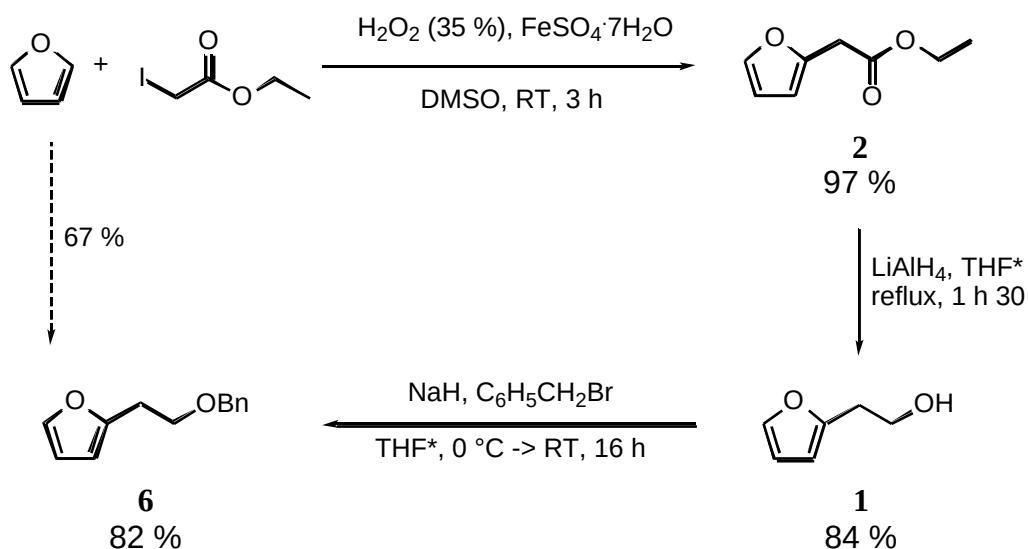


Figure 100: Synthèse du furane substitué avec une fonction alcool protégée

L'analogue protégé présentant un substituant méthyle rac-7 (Figure 101) est obtenu en deux étapes en partant aussi du furane, mais avec un rendement moins bon (20 %).

A partir de ces deux furanes monosubstitués, des analogues de l'acide nonactique ont pu être obtenus (Figure 101).

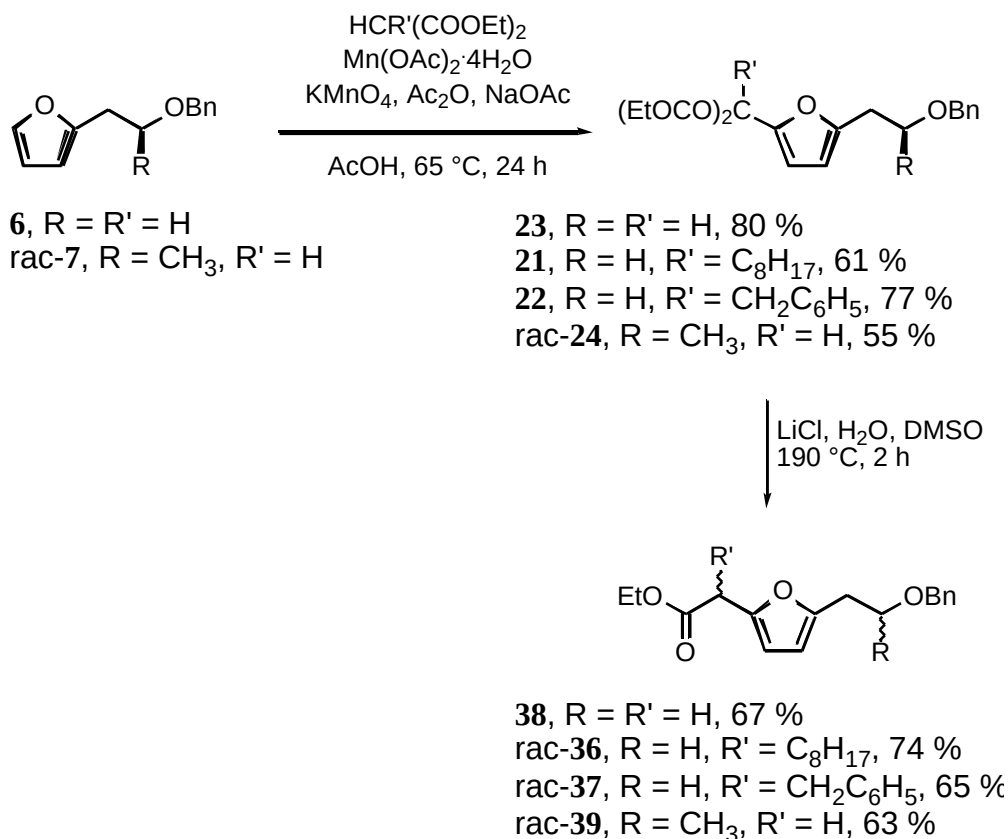


Figure 101: Synthèse d'analogues non hydrogénés de l'acide nonactique

Des dimères linéaires sont obtenus avec de bons rendements à partir des analogues de l'acide nonactique (Figure 102).

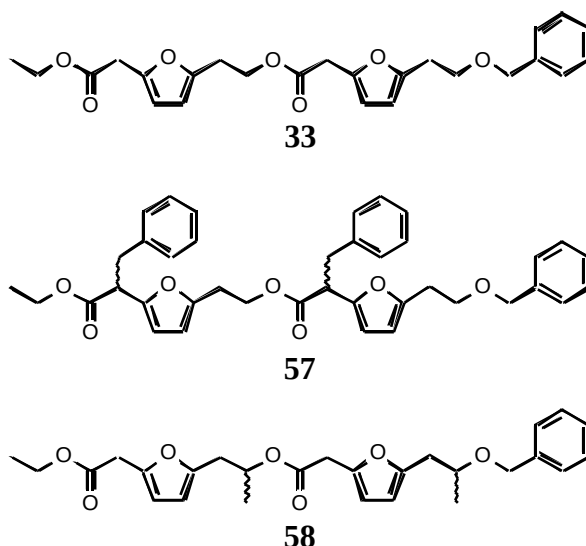


Figure 102: Dimères synthétisés

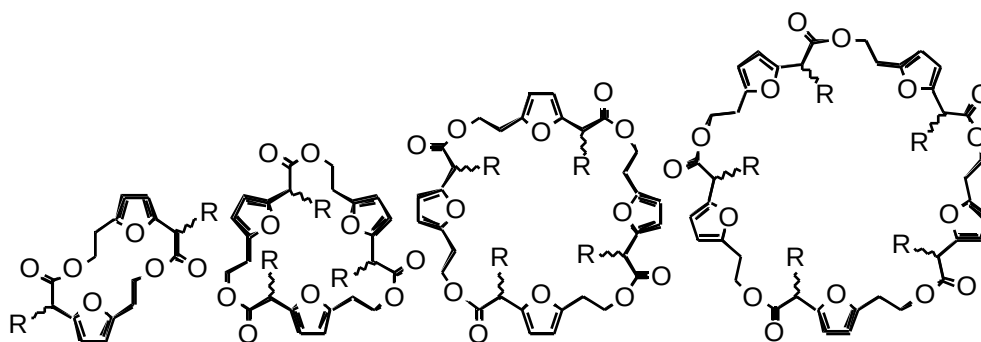
L'hydrolyse sélective de la fonction ester terminale n'est pas obtenue, les conditions d'hydrolyse utilisées montrent que la liaison ester reliant les monomères est plus faible que la liaison ester terminale. Il est nécessaire d'utiliser un groupe protecteur n'ayant pas

besoin de conditions acides ou basiques lors de la déprotection, pour éviter l'hydrolyse des fonctions ester internes.

La déprotection de la fonction alcool sous les conditions de Hanessian [91] fonctionne très bien avec le dimère non substitué **33**.

Le contrôle que permet la méthode "pas à pas" pour la synthèse d'analogues de la nonactine laisse la possibilité de synthétiser des macrocycles dont chaque sous-unité peut être différente, selon les propriétés et les utilisations prévues. Mais pour pouvoir appliquer cette méthode de synthèse, il est nécessaire de revoir ou d'optimiser la stratégie des groupes protecteurs.

Dans le but d'obtenir les macrocycles, une voie plus directe est utilisée. En effet, bien que ne permettant aucun contrôle sur l'alternance des monomères utilisés, ni même sur la taille des macrocycles, nous sommes partis de monomères déprotégés pour obtenir directement les macrocycles (Figure 103).



59a-d, R = H

60a-d, R = Bn

Figure 103: Macrocycles obtenus

Lors de la synthèse de la synthèse de **59a-d**, bien que le rendement total de presque 77 % soit plus que satisfaisant, la répartition quant à elle l'est moins. La tentative de profiter d'un effet template en présence de K^+ , améliore la répartition en favorisant le trimère et le tétramère, cependant les rendements sont faibles (Tableau 14). Finalement, la cyclisation à partir de monomères déprotégés mène en une seule étape aux macrocycles désirés.

4. Partie expérimentale

4.1. Méthodes analytiques et appareils

4.1.1. Chromatographie

Chromatographie sur couche mince (CCM):

Couches minces sur aluminium, gel de silice 60 F₂₅₄, (épaisseur de la couche 0.2 mm) avec indicateur de fluorescence (Merck, Darmstadt). Révélateurs (par atomisation): solutions de basique aqueuse de KMnO₄ [109].

Chromatographie sur colonne - chromatographie- éclair:

Gel de silice 60, grosseur de grains 0.040 - 0.063 mm (230 - 400 mesh ASTM) (Merck, Darmstadt). L'éluant et les proportions du mélange utilisé sont décrits dans la partie expérimentale. Toutes les chromatographies sur colonnes s'effectuent sous pression ($p = 0.5 - 0.9$ atm).

4.1.2. Spectroscopie infrarouge (IR)

Un spectromètre du type Perkin Elmer FT-IR 1720 X est utilisé pour l'obtention des spectres IR, avec une résolution de 2 cm⁻¹. Des pastilles de KBr sont préparées pour les substances cristallines, la technique de film liquide (sandwich) entre 2 plaques de KBr est utilisée pour les liquides purs ou en solution. Les bandes d'absorption sont décrites par des abréviations *vs* (très intense), *s* (intense), *m* (moyenne), *w* (faible), *vw* (très faible) ou *br* (large) et données en longueur d'onde (cm⁻¹).

4.1.3. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les mesures RMN sont effectuées avec un spectromètre Gemini XL-2000 de Varian, spectres ¹H à 200 MHz et ¹³C à 50 MHz; ou Bruker AMX-400, spectres ¹H à 400 MHz et ¹³C à 100 MHz. La fréquence de mesure, la température ainsi que le solvant sont précisés entre parenthèse dans chaque cas. Standard interne pour les spectres du proton (¹H): TMS ($d_H = 0$ ppm) ou CHCl₃ ($d_H = 7.26$ ppm); pour les spectres du carbone (¹³C): CDCl₃ ($d_C = 77.0$ ppm).

Tous les déplacements chimiques sont donnés en ppm et les constantes de couplage *J* en Hz. Les spectres ¹³C sont mesurés avec découplage large en proton. Les multiplicités des signaux sont abrégées par: *s* = singulet, *d* = doublet, *t* = triplet, *q* = quartet, *sx* = sextet, *m* = multiplet et *br* = large.

Pour permettre l'interprétation, des spectres HETCOR (low range ou short range), COSY, DEPT, ont été mesurés de manière systématique, des spectres APT ou NOESY ont été mesurés lorsque cela s'avérait nécessaire.

4.1.4. Spectroscopie de masse (MS)

Pour les spectres EI, un spectromètre Nermag RC 30-10 (EI: 70 eV; DCI: NH₄⁺) a été utilisé. Les spectres ESI sont enregistrés avec un appareil Finnigan, LCQ, ils sont tous en mode positif. Les pics sont donnés en *m/e* et en pour-cent du pic de base (100%). Les intensités individuelles sont données entre parenthèse. Les spectres haute résolution

sont mesurés à l'Université de Fribourg dans le groupe du Professeur A. Gossauer par M. F. Nydegger sur un appareil Brucker BioAPEX II.

4.1.5. Analyse élémentaire (AE)

Les analyses CHN sont effectuées par l'Ecole d'Ingénieurs de Fribourg, Bd de Péroles 80 1705 Fribourg.

4.1.6. Verreries, systèmes de chauffage et de refroidissement

La verrerie pour les réactions sous N₂, sous argon ou sans humidité est chauffée à 120 °C minimum à l'étuve durant la nuit, elle est montée chaude et refroidie à température ambiante sous un flux d'azote.

Les réactions à 180°C se font dans un bain de polyéthylène glycol.

4.1.7. Hydrogénateur, autoclave

L'hydrogénateur utilisé est un appareil de la marque Parr à agitation mécanique. La pression maximale d'hydrogénation est de 4 atm. Le récipient utilisé pour les réactions est en verre à parois épaisses et le volume maximal de solvant est de 300 ml.

L'autoclave utilisé est un appareil de la marque Roth. La pression maximale d'utilisation est de 200 bar, et la température d'utilisation va de - 60 à 300 °C. Le contrôle de la température peut se régler soit via une sonde interne, soit via une sonde liée au corps de chauffe. Les réactions se font dans des tubes en verre pouvant contenir au maximum 250 ml de solvant.

4.1.8. Solvants

Solvants standards

Les solvants standards sont utilisés pour les traitements finaux, les extractions, ainsi que pour la purification par chromatographie (CCM, colonnes).

<u>Solvant</u>	<u>dans le texte</u>	<u>distillé sur</u>
Acétone	acétone	
Chloroforme	CHCl ₃	CaCl ₂
Dichlorométhane	CH ₂ Cl ₂	CaCl ₂
Diéthyléther	éther	CaCl ₂
Acétate d'éthyle	EtOAc	K ₂ CO ₃
Ethanol	EtOH	CaO
Hexane	hexane	CaCl ₂
Isopropanol	isopropanol	CaO
Méthanol	MeOH	CaO
Diméthylsulfoxyde	DMSO	Fluka, purum

Solvants séchés

Pour toutes les réactions sous atmosphère gazeuse, des solvants secs sont utilisés. Les solvants standards sont distillés sur un agent desséchant. Les solvants secs distillés une deuxième fois (qualité absolue) sont indiqués par un astérisque (*).

Solvant	dans le texte	agent desséchant
Chloroforme	CHCl_3^*	CaH_2
Dichlorométhane	CH_2Cl_2^*	CaH_2
Diéthyléther	éther*	LiAlH_4
Tetrahydrofurane	THF*	K° (benzophénone)
Toluène	toluène*	K° (benzophénone)

4.1.9. Produits chimiques et gaz

Produits chimiques	abréviation	qualité
Acétate de manganèse (II) tétrahydrate	$\text{Mn}(\text{OAc}) \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$	Fluka, purum p.a.
Acétate de sodium anhydre	NaOAc	Fluka, purum, anhydre
Acide acétique	AcOH	Fluka, puriss p.a.
Acide chlorhydrique	HCl	Fluka 32 %
Anhydride acétique	Ac_2O	Merck, p.a.
Azote	N_2	Carbagas, techn.
Borhydruure de sodium	NaBH_4	Fluka, purum p.a.
Bromure de benzyle		Fluka, purum
tert-Butanol	t-BuOH	Fluka, purum, dist K°
Butyllithium	BuLi	Aldrich, 1.6 M dans hexane
Carbonate de potassium	K_2CO_3	Siegfried
Cellite 535		Fluka (10 - 40 mm)
Chlorure d'acétyl		Fluka, purum, dist CaH_2
Chlorure de tert-butyl-diméthyl-silyl	TBDMSCl	Fluka, purum
Chlorure de 2,6-dichlorobenzoyl		Fluka, purum
Chlorure de lithium	LiCl	Fluka, purum p.a.
Chlorure de sodium	NaCl	Technique
Crotonaldéhyde		Fluka, puriss, dist CaH_2
Cyclohexène		Fluka, puriss p.a., dist
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	DBU	Fluka, puriss
N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide	DCC	Fluka, puriss
Diéthylmalonate		Fluka, purum
Diéthyl benzyl malonate		Fluka, purum
Diéthyl méthyl malonate		Fluka, puriss
4-Diméthylaminopyridine	DMAP	Fluka, purum
Dihydrogénophosphate de sodium	$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	Fluka, bioch
Diisopropylamine		Fluka, purum, dist CaH_2
3,4-Dihydropyrane		Fluka, purum
Diméthylmalonate		Fluka, purum
Eau oxygénée	H_2O_2	Fluka, purum 35 %
Estérase de foie de porc, poudre	PLE	Fluka, bioch, 220 U/mg*
Estérase de foie de porc, suspension	PLE	Fluka, bioch, 130 U/mg*
Furane		Fluka, purum, distillé
Hydrochlorure de N-diméthylaminopropyle-N'-éthyle carbodiimide	EDCI	Fluka, purum
Hydrogène	H_2	Carbagas
Hydrogénocarbonate de sodium	NaHCO_3	Fluka, purum
Hydrogénophosphate de sodium	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	Fluka, bioch
Hydroxyde de palladium (II) sur charb.	$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$	Jansen chimica
Hydroxyde de potassium	KOH	Fluka, purum
Hydroxyde de sodium	NaOH	Fluka, puriss p.a. ACS
Hydruure de lithium aluminium	LiAlH_4	Fluka, purum

Hydrure de sodium	NaH	Fluka, pract
Iodoacétate d'éthyle		Fluka purum
Iodométhane	CH ₃ I	Fluka, purum ~99 %
Iodooctane	C ₈ H ₁₇ I	Fluka, purum
Nickel de Raney	Ni-Raney	Fluka, purum
Nitrate de cérium et d'ammonium	CAN	Fluka, puriss p.a.
Oxyde de propylène		Fluka, puriss p.a.
Palladium sur charbon	Pd/C	Fluka, puriss p.a.
Permanganate de potassium	KMnO ₄	Siegfried, crist
Pyridine		Fluka, purum, dist KOH
Rhodium sur oxyde d'aluminium	Rh/Al ₂ O ₃	Fluka, puriss 5 %
Sulfate de cérium tétrahydraté	Ce(SO ₄) ₂ ·4 H ₂ O	Fluka, pract
Sulfate de fer heptahydraté	FeSO ₄ ·7 H ₂ O	Fluka, pract
Tamis moléculaire 4 Å	tamis 4 Å	Fluka, billes
para-Toluène sulfonate de pyridine	PPTS	Fluka, puriss
Triéthyl méthane-tricarboxylate	HC(COOEt) ₃	Fluka, purum

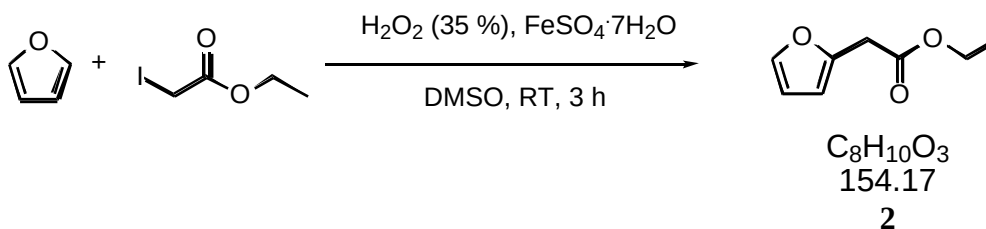
* 1 U correspond à la quantité d'enzyme nécessaire pour hydrolyser 1 mmol d'éthyl valérate par minute à pH 8 et 25 °C.

4.2. Synthèse d'analogues de l'acide nonactique

4.2.1. Substitution sur le furane

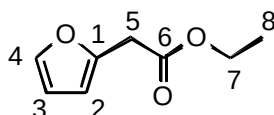
Les deux premières molécules citées ici **1** et **2**, ont déjà été synthétisées lors du travail de diplôme de David Carcache [49] pour la synthèse à petite échelle et celui de Michaël Schmid [50] pour la synthèse à l'échelle de grammes.

4.2.1.1 Furan-2-ylacétate d'éthyle (**2**) [49,50,56,57]



Du furane (73 g, 1.072 mol) préalablement distillé et du iodoacétate d'éthyle (11.6 g, 56 mmol) et $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (7.3 g, 26 mmol) sont placés dans 400 ml de DMSO contenu dans un ballon rond de un litre. Une solution de H_2O_2 à 35 % (9.15 ml, 107 mmol) est ajoutée goutte-à-goutte au mélange agité magnétiquement. Le mélange réactionnel est agité pendant trois heures et la réaction suivie par CCM. 400 ml d'une solution saturée en NaCl sont ajoutés au mélange. Quatre fractions d'éther de 80 ml sont utilisées pour extraire notre produit. Chaque fraction est lavée sur une solution en NaCl saturé. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4 anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant à l'aide de l'évaporateur rotatif, on obtient une huile jaunâtre (8.086 g, 53 mmol, 97 %), utilisée sans autre purification pour l'étape suivante, mais il est purifié sur colonne avec CH_2Cl_2 pour éluant.

Données analytiques de **2**:



R_f (CH_2Cl_2)=0.42.

IR (film. KBr):

3151w, 3123w, 2984s, 2940m, 2908m, 2876w, 2669w, 2361w, 2086w, 2024w, 1741s, 1603m, 1507s, 1478m, 1466m, 1448m, 1392s, 1369s, 1338s, 1301s, 1272s, 1229s, 1185s, 1157s, 1097s, 1075s, 1031s, 1013s, 951s, 737s, 601s.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.37 (dd, 1H, $^3J(4,3)=1.8$, $^4J(4,2)=0.9$, HC(4)); 6.35 (dd, 1H, $^3J(3,4)=1.8$, $^3J(3,2)=3.3$, HC(3)); 6.23 (ddt, 1H, $^3J(2,3)=3.2$, $^4J(2,4)=0.8$, $^4J(2,5)=0.8$, HC(2)); 4.20 (q, 2H, $^3J(7,8)=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(7)$); 3.69 (s, 2H, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1.28 (t, 3H, $^3J(8,7)=7.2$, $\text{H}_3\text{C}(8)$).

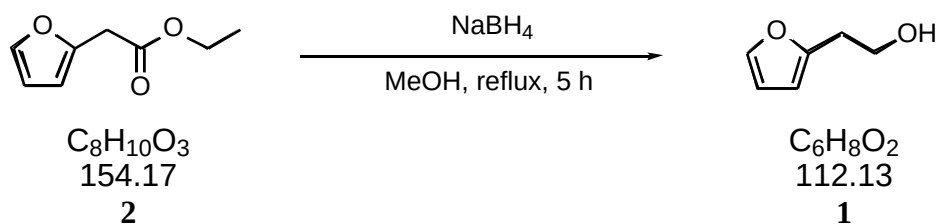
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K):

169.4 (C(6)), 147.7 (C(1)), 142.0 (C(4)), 110.5 (C(3)), 107.9 (C(2)), 61.1 (C(7)), 34.1 (C(5)), 14.1 (C(8)).

EI-MS:

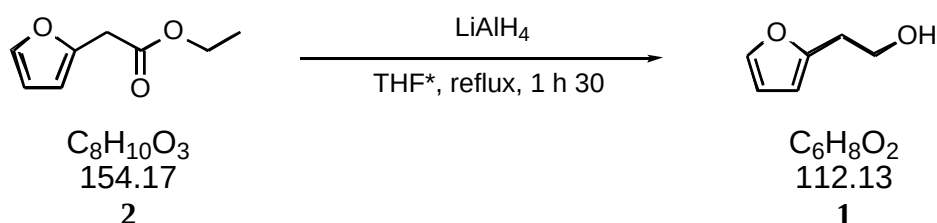
154 (44, M^+), 153 (95), 125 (27, $[M-C_2H_5]^+$), 97 (61), 86 (30), 84 (55), 83 (61), 82 (28), 81 (100, $[M-COOC_2H_5]^+$), 69 (32), 55 (30), 49 (57).

4.2.1.2 2-furan-2-yléthanol (**1**) [49,50,58]



Méthode 1:

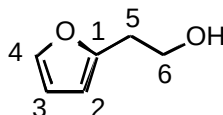
L'ester **2** (7.32 g, 48 mmol) est dissout dans un litre de méthanol dans un ballon rond de deux litre. Le borhydru de sodium (35.41 g, 936 mmol) est ajouté avec précaution. Le mélange réactionnel est refroidit par un bain de glace, puis, lorsque la forte réaction initiale est passée, le mélange est chauffé à reflux. Après trois heures de chauffage, une quantité équivalente de borhydru de sodium est ajouté au mélange réactionnel qui est remplacé à reflux deux heures supplémentaires. Il est possible de suivre l'évolution de la réaction par CCM. Une fois le mélange réactionnel refroidit, un litre d'eau y est ajouté. Une partie du méthanol est éliminé à l'évaporateur rotatif et la solution aqueuse est extraite avec cinq fractions de 130 ml de chloroforme. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4 anhydre, puis filtrées. Après élimination du solvant, une huile brunâtre **1** est obtenue (4.04 g, 36 mmol, 75 %), utilisée sans autre purification pour l'étape suivante.



Méthode 2:

L'ester **2** (11.7 g, 76 mmol) est dissout dans 610 ml de THF* dans un ballon rond de deux litres et placé dans un bain de glace à 0°C. L'hydru de lithium aluminium (5.8 g, 150 mmol) est ajouté avec précaution en cinq portions, on remet sous azote après chaque adjonction. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 1 h 30 et la réaction est suivie par CCM. Une fois le mélange réactionnel refroidit, on le verse dans 160 g de glace et 240 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Notre produit est extrait avec trois fractions de 240 ml d'acétate d'éthyle et lavée avec trois portions de 240 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, la phase organique est séchée avec $MgSO_4$ anhydre, puis filtrée. Après évaporation du solvant, on obtient **1** (7.19 g, 64.84 mmol, 84 %) sous forme d'une huile jaune, utilisée sans autre purification pour l'étape suivante.

Données analytique de **1**:



R_f (CH₂Cl₂)=0.16.

IR (film, KBr):

3369br, 3119w, 2956m, 2927m, 2887m, 2079w, 1715w, 1598m, 1508m, 1473w, 1423m, 1387w, 1341w, 1237w, 1211w, 1146m, 1080m, 1050s, 1026s, 1004m, 733s.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃, 298 K):

7.35 (dd, 1H, ³J(4,3)=1.8, ⁴J(4,2)=0.8, HC(4)); 6.32 (ddt, 1H, ³J(3,4)=1.9, ³J(3,2)=3.2, ⁵J(3,5)=0.4, HC(3)); 6.12 (ddt, 1H, ³J(2,3)=3.1, ⁴J(2,4)=0.8, ⁴J(2,5)=0.9, HC(2)); 3.87 (t, 2H, ³J(6,5)=6.2, H₂C(6)); 2.89 (t, 2H, ³J(5,6)=6.2, H₂C(5)); 1.57 (s, 1H, OH)

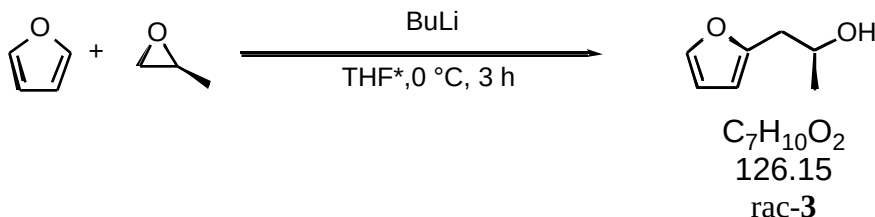
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃, 298 K):

152.8 (C(1)), 141.5 (C(4)), 110.3 (C(3)), 106.5 (C(2)), 61.1 (C(6)), 31.5 (C(5)).

EI-MS:

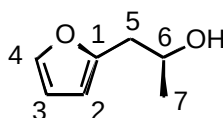
112 (16, [M-1]⁺), 95 (9), 82 (18), 81 (100, [M-CH₂CH₂OH]⁺), 53 (39), 39 (10).

4.2.1.3 1-Furan-2-yl-propan-2-ol (rac-3) [59]



Du furane distillé (3.8 ml; 52.35 mmol) est placé dans un bicol sec de 100 ml puis dissout dans du THF* (50 ml). La solution est refroidie à 0 °C, puis une solution 1,6 M de BuLi (35 ml, 56 mmol) dans de l'hexane est ajouté. Après 2 h à 0 °C, une solution (20 ml) d'oxyde de propylène (5,3 ml, 75.65 mmol) est ajoutée en 10 minutes. Le mélange devenu brun limpide est agité 1 h à 0 °C. Le mélange est extrait avec deux portions de 100 ml d'éther, les phases organiques sont lavées avec 100 ml d'une solution saturée en NaHCO₃ et deux fois avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Les phases organiques sont séchées avec MgSO₄ anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant, rac-3 (1.3295 g, 10.54 mmol, 20 %) est récolté et utilisé tel quel pour les étapes suivantes. Il est à noter que le mauvais rendement est certainement dû au BuLi vieux de deux ans.

Données analytiques de rac-3:



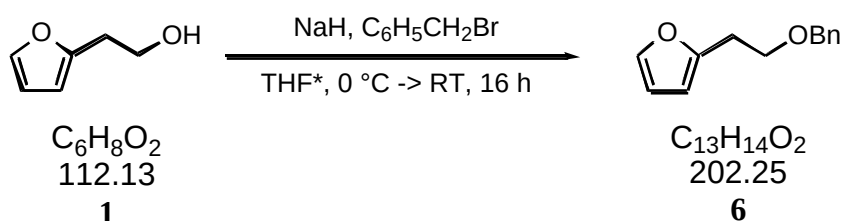
^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.37 (*dd*, 1H, $^3J(4,3)=1.8$, $^4J(4,2)=0.8$, HC(4))*; 6.34 (*dd*, 1H, $^3J(3,2)=2.9$, $^3J(3,4)=1.8$, HC(3)); 6.13 (*dq*, 1H, $^3J(2,3)=2.9$, $^4J(2,4)^a$ $^4J(2,5)=0.7$, HC(2)); 4.11 (*dqd*, 1H, $^3J(6,5a)=7.2$, $^3J(6,7)=6.2$, $^3J(6,5b)=5.0$, HC(6)); 2.82 (*dd*, 1H, $^2J(5b,5a)=14.5$, $^3J(5b,6)=4.6$, HC(5b)); 2.78 (*dd*, 1H, $^2J(5a,5b)=14.8$, $^3J(5a,6)=7.1$, HC(5a)); 1.92 (*br*, 1H, OH); 1.26 (*d*, 3H, $^3J(7,6)=6.3$, $\text{H}_3\text{C}(7)$).

* Les couplages du signal à 7.37 ppm ne sont pas bien reproductibles. Selon les pics utilisés, les valeurs suivantes sont obtenues ($J=2.2$ et $J=1.1$)

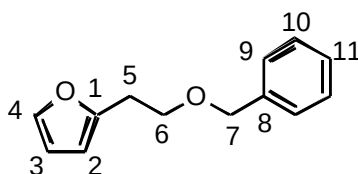
4.2.2. Protection de la fonction alcool

4.2.2.1 2-(2-Benzyloxy-éthyle)-furane (**6**) [66]



L'alcool **1** (9.18 g, 82 mmol) placé dans une ampoule à brome est dissout dans 62 ml de THF^* , cette solution est lentement ajoutée à une suspension de NaH (3.31 g, 138 mmol) dans 31 ml de THF à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité magnétiquement pendant 30 minutes à 0 °C. Le bromure de benzyle (9.87 ml, 83 mmol) est ajouté, puis la solution est agité pendant 16 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est versé dans 100 g de glace et 200 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Notre produit est extrait avec trois fractions de 200 ml d'éther et lavée avec trois portions de 120 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, la phase organique est séchée avec MgSO_4 anhydre, puis filtrée. Après évaporation du solvant à l'aide de l'évaporateur rotatif, on obtient 24 g d'une huile jaune. Le mélange contenant **6** est purifié par microdistillation à pression réduite. **6** (13.5 g, 67 mmol, 82 %) est obtenu sous forme d'un liquide incolore.

Données analytiques de **6**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.53.

Eb: 60 °C ($3 \cdot 10^{-2}$ atm), 72-75 °C ($5 \cdot 10^{-2}$ atm)

IR (Film KBr):

3147w, 3115w, 3088w, 3064w, 3031w, 2860m, 2796w, 1952w, 1875w, 1812w, 1729w, 1599m, 1507m, 1497m, 1455m, 1363 m, 1206m, 1182m, 1147s, 1104vs, 1029m, 1007s, 734vs, 698s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.39-7.26 (*m*, 6H, HC(4), HC(9/9'), HC(10/10'), HC(11)); 6.31 (*dd*, 1H, $^3J(3,2)=3.2$, $^3J(3,4)=1.9$, HC(3)); 6.09 (*ddt*, 1H, $^3J(2,3)=3.1$, $^4J(2,4)=1.7$, $^4J(2,5)=0.8$, HC(2)); 4.55 (*s*, 2H, $\text{H}_2\text{C}(7)$); 3.75 (*t*, 2H, $^3J(6,5)=6.9$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 2.98 (*t*, 2H, $^3J(5,6)=6.9$, $\text{H}_2\text{C}(5)$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

153.0 (C(1)), 141.0 (C(4)), 138.2 (C(8)), 128.3, 127.6 (C(9/9'), C(10/10')), 127.6 (C(11)), 110.2 (C(3)), 105.9 (C(2)), 72.9 (C(7)), 68.2 (C(6)), 28.8 (C(5)).

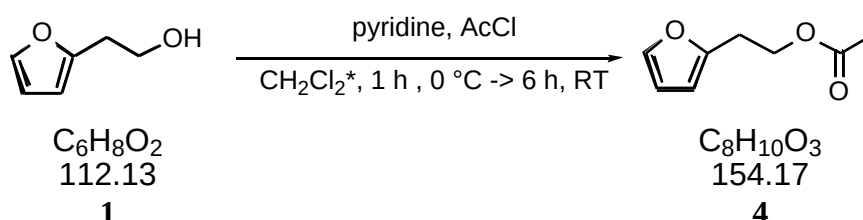
EI-MS:

107 (10), 91 (100), 81 (14), 79 (10), 77 (15).

DCI-MS:

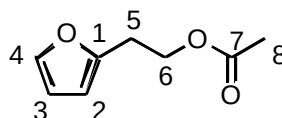
203 (3, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 92 (62), 91 (100), 90 (90), 89 (16), 82 (17), 81 (70), 80 (56), 77 (15), 76 (10), 65 (27), 63 (10).

4.2.2.2 Acétate de 2-furan-2-yl-éthyle (4) [64]



L'alcool **1** (1.0092 g, 9.00 mmol) est placé dans un bicol de 100 ml puis dissout dans CH_2Cl_2^* (40 ml). Après avoir baissé la température à 0 °C, de la pyridine (0.81 ml, 10.04 mmol) et du chlorure d'acétyle sont ajoutés. Après 1 h d'agitation à 0 °C, le bain de glace est enlevé. Après 6 h, 50 ml de CH_2Cl_2 sont ajoutés puis le tout est lavé avec 2 portions de 20 ml de HCl 1 M et 20 ml de solution saturée en NaHCO_3 ; les phases aqueuses sont extraites avec 2 portions de 50 ml de CH_2Cl_2 . Après séchage sur MgSO_4 , évaporation du solvant et purification sur colonne (15 g de silice, Hexane:AcOEt 20:1 à 10:1), l'ester désiré **4** (0.8886 g, 5.76 mmol, 64 %) est obtenu.

Données analytique de **4**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.43.

IR (film, KBr):

3150w, 3120w, 2964w, 2908w, 2086w, 1742vs, 1599w, 1508m, 1430m, 1381m, 1366s, 1239vs, 1183m, 1147m, 1086m, 1038s, 1010m, 737s, 601m.

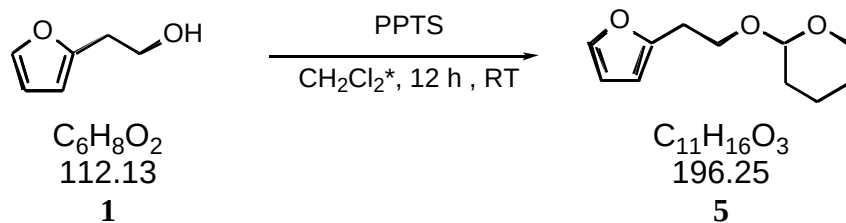
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.32 (*dd*, 1H, $^3J(4,3)=1.9$, $^4J(4,2)=0.9$, HC(4)); 6.29 (*ddt*, 1H, $^3J(3,2)=3.5$, $^3J(3,4)=1.9$, $^5J(3,5)=0.4$, HC(3)); 6.08 (*dq*, 1H, $^3J(2,3)=3.2$, $^4J(2,4)^a$ $^4J(2,5)=0.9$, HC(2)); 4.31 (*t*, 2H, $^3J(6,5)=6.8$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 2.97 (*dt*, 2H, $^3J(5,6)=6.8$, $^4J(5,2)=0.8$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 2.04 (*s*, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8)$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K):

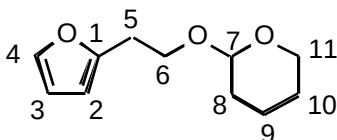
170.9 (C(7)), 151.8 (C(1)), 141.4 (C(4)), 110.2 (C(3)), 106.3 (C(2)), 62.3 (C(6)), 27.7 (C(5)), 20.9 (C(8)).

4.2.2.3 2-(2-furan-2-yl-éthoxy)-tetrahydro-pyrane (5) [49,65]



L'alcool **1** (300 mg, 2.7 mmol) et le dihydropyrane (338 mg, 4.0 mmol) sont placés dans un ballon de 50 ml puis dissous dans CH_2Cl_2^* (20 ml) contenant du PPTS (67 mg, 0.3 mmol). Le tout est laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 h. la solution est ensuite diluée avec de l'éther et lavée une fois avec à moitié saturée en NaCl, afin d'éliminer le catalyseur. Après évaporation du solvant et purification sur colonne (70 g de silice, CH_2Cl_2 : Et_2O 4:1), l'alcool protégé **5** (469 mg, 2.39 mmol, 89 %) est obtenu.

Données analytique de **5**:



R_f (CH_2Cl_2)=0.20.

IR (film, KBr):

3148w, 3115w, 2943m, 2872m, 1598w, 1507m, 1466m, 1455m, 1441m, 1385m, 1353m, 1261m, 1201m, 1184m, 1136s, 1121m, 1075m, 1033vs, 1005m, 973m, 730m, 492s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.30 (*dd*, 1H, $^3J(4,3)=1.9$, $^4J(4,2)=0.9$, HC(4)); 6.28 (*dd*, 1H, $^3J(3,2)=3.2$, $^3J(3,4)=1.9$, HC(3)); 6.07 (*dq*, 1H, $^3J(2,3)=3.2$, $^4J(2,4)^a$ $^4J(2,5)=0.9$, HC(2)); 4.61 (*t*, 1H, $^3J(7,8)=3.5$, HC(7)); 3.97 (*dt*, 1H, $^2J(6a,6b)=9.7$, $^3J(6,5)=7.1$, HC(6a)); 3.80 (*m*, 1H, HC(11a)); 3.66 (*dt*, 1H, $^2J(6b,6a)=9.7$, $^3J(6,5)=7.0$, HC(6b)); 3.48 (*m*, 1H, HC(11b)); 2.94 (*t*, 2H, $^3J(5,6)=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1.85-1.76 (*m*, 1H, HC(9a)); 1.73-1.66 (*m*, 1H, HC(8a)); 1.61-1.46 (*m*, 4H, $\text{H}_2\text{C}(10)$, HC(9b), HC(8b)).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K):

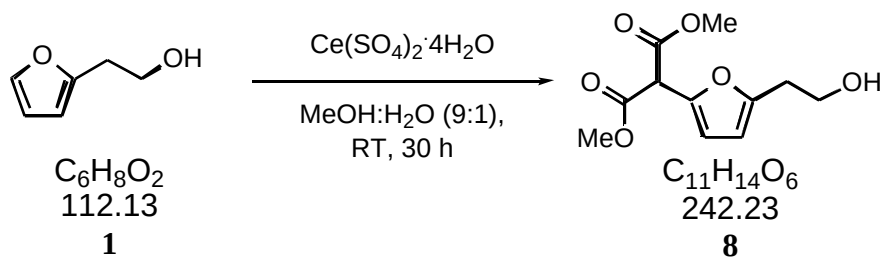
153.2 (C(1)), 140.9 (C(4)), 110.2 (C(3)), 105.1 (C(2)), 98.7 (C(7)), 65.4 (C(6)), 62.1 (C(11)), 30.6 (C(8)), 28.8 (C(5)), 25.4 (C(10)), 19.4 (C(9)).

DCI-MS:

214 (38, $[M+18]^+$), 197 (30, $[M+1]^+$), 102 (100, $[(M+18)-\text{CH}_2\text{C}_4\text{H}_3\text{O}]^+$), 94 (30, $[M-\text{OC}_5\text{H}_9\text{O}]^+$), 85 (47, $[M-\text{CH}_2\text{C}_4\text{H}_3\text{O}]^+$).

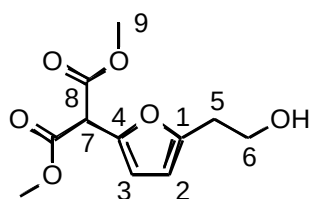
4.2.3. Malonylation sur le furane

4.2.3.1 2-[5-(2-Hydroxy-éthyl)-furan-2-yl]-malonate de diméthyle (**8**) [50,61]



Le produit **1** (1.60 g; 14 mmol) et du diméthylmalonate (9.25 g; 8.02 ml; 7 mmol) sont dissous dans 60 ml de MeOH/H₂O (9:1), contenu dans un ballon de 500 ml. Du sulfate de cérium (5.66 g; 14 mmol) dissout dans le minimum d'eau est ajoutés lentement, sous agitation magnétique, au mélange réactionnel. Après 1 h, 5 g de cellite sont additionnés à la réaction que l'on suit par CCM. Au cours du temps, le mélange réactionnel s'épaissit. Pour empêcher que la réaction ne forme une pâte trop épaisse, de temps en temps une quantité de solvant nécessaire à la dissolution de cette pâte est ajoutée. Comme la réaction stagne, après 11 h, 23 h et 28 h respectivement 1.42 g, 2.84 g, et 1.42 g de sulfate de cérium sont ajoutés. Après 30 h, la réaction est stoppée. Le mélange réactionnel est déversé sur une fritte de type P3 et rincé avec 380 ml de MeOH. 10 ml d'une solution de NaOH 0.1 N est ajoutée aux phases contenant le produit. Après élimination du MeOH, le produit est extrait avec 6 portions de 50 ml d'AcOEt, chaque fraction est lavée sur une solution saturée en NaCl. Les phases organiques sont séchées sur Na₂SO₄ anhydre. Après filtration et élimination du solvant, le surplus de diméthylmalonate est distillé sous vide. Le produit **8** est purifié sur colonne (15g de silice, CH₂Cl₂:Et₂O 15:1 à 6:1). On récupère une huile jaunâtre (1.03 g; 4.25 mmol; 31 %).

Données analytiques de **8**:



R_f (CH₂Cl₂/Et₂O 4:1)=0.20.

IR (film, KBr):

3133w, 3008w, 2957m, 2890w, 2849w, 1742vs, 1611w, 1559m, 1437s, 1317s, 1283s, 1239s, 1202s, 1152s, 1028s.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 298 K):

6.34 (*d*, 1H, ³*J*(3,2)=3.2, HC(3)); 6.10 (*dd*, 1H, ³*J*(2,3)=3.2, ⁴*J*(2,5)=0.4, HC(2)); 4.76 (*s*, 1H, HC(7)); 3.85 (*t*, 2H, ³*J*(6,5)=6.2, H₂C(6)); 3.79 (*s*, 6H, H₃C(9/9')); 2.88 (*t*, 2H, ³*J*(5,6)=6.2, H₂C(5)).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K):

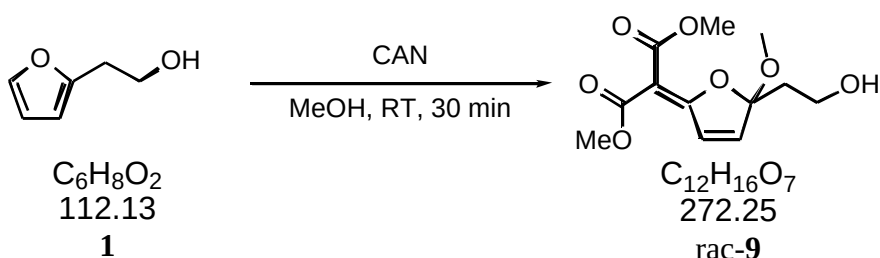
166.7 (C(8/8')), 153.4 (C(4)), 144.3 (C(1)), 110.2 (C(3)), 107.7 (C(2)), 60.9 (C(6)), 53.1 (C(9/9')), 51.7 (C(7)), 31.6 (C(5)).

EI-MS:

242 (8, M^+), 212 (61, $[(M+1)-\text{CH}_3\text{O}]^+$), 183 (23, $[M-\text{COOCH}_3]^+$), 153 (52), 152 (89), 121 (100), 111 (31), 65 (30).

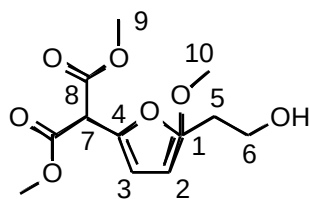
Elem. anal.: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (242.23) calc.: C 54.54, H 5.83; mes.: C 54.55, H 5.85.

4.2.3.2 2-[5-(2-Hydroxy-éthyl)-5-méthoxy-5H-furan-2-ylidène]]-malonate de diméthyle (rac-9) [49,60]



CAN (1.96 g, 3.6 mmol) est ajouté à une solution de méthanol (50 ml) contenant de l'alcool **1** (200 mg; 1.8 mmol) et du diméthylmalonate (236 mg; 1.8 mmol). La solution se colore en brun rouge. Après 30 minutes, la coloration disparaît. Le méthanol est évaporé et l'huile jaune obtenue est suspendue dans 50 ml d'une solution saturée en NaCl et extraite avec dix portions d'éther. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4 anhydre. Après filtration et évaporation du solvant, l'huile jaune est purifiée sur colonne (30g de silice, CH_2Cl_2 : Et_2O 4:1). On récupère le produit **rac-9** (155 mg, 569 μmol , 32 %) sous forme d'une huile jaune pâle.

Données analytiques de **rac-9**:



R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 4:1)=0.10.

IR (film, KBr):

3129w, 3091w, 3000m, 2954s, 2894m, 2842m, 2366w, 2112w, 1713vs, 1636s, 1583s, 1437s, 1337s, 1275s, 1217s, 1193s, 1167s, 1129s, 1079vs, 1035s, 995m, 947s, 929s, 818s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.36 (d, 1H, $^3J(3,2)=6.0$, HC(3)); 6.63 (d, 1H, $^3J(2,3)=6.0$, HC(2)); 3.79 (s, 6H, $\text{H}_2\text{C}(9/9')$); 3.81-3.69 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.15 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(10)$); 2.15-2.05 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(5)$).

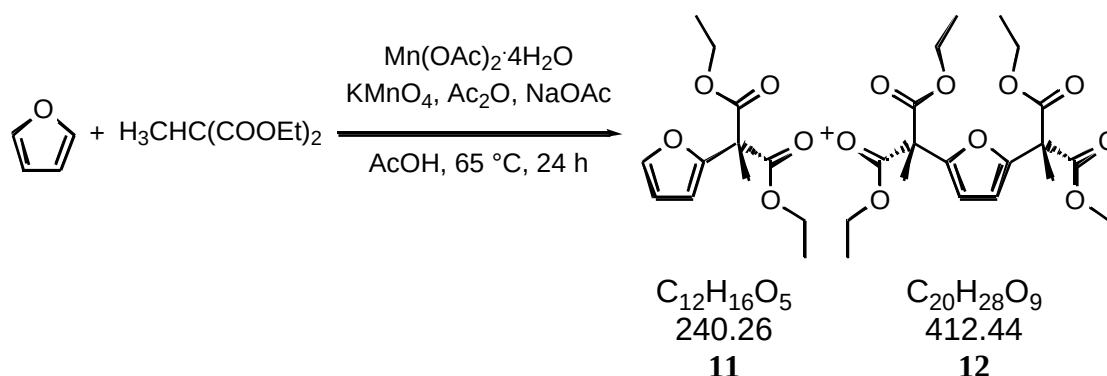
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K):

168.9 (C(1)), 165.2, 165.1 (C(8/8')), 142.8 (C(2)), 127.5 (C(3)), 117.8 (C(7)), 99.9 (C(4)), 57.7 (C(6)), 52.4, 52.0 (C(9/9')), 51.3 (C(10)), 40.2 (C(5)).

DCI-MS:

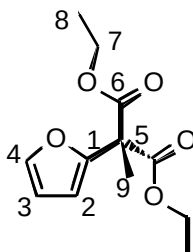
290 (trace, $[M+18]^+$), 273 (100, $[M+1]^+$), 258 (18, $[M-\text{CH}_3]^+$), 241 (20), 227 (8).

4.2.3.3 2-Furan-2-yl-2-méthyl malonate de diéthyle (**11**) et 2-[5-(1,1-bis-éthoxycarbonyl-éthyl)-furan-2-yl]-2-méthyl malonate de diéthyle (**12**) [62]



L'acétate de manganèse (II) tétrahydrate (6.14 g, 25.0 mmol) est placé dans un bicol de 100 ml sous azote puis dissout dans 50 ml d'acide acétique. La solution est chauffée à 100 °C sous agitation magnétique. Le permanganate de potassium (1.00 g, 6.3 mmol) est ajouté, puis le mélange est agité pendant 30 minutes. L'anhydride acétique (7.5 ml, 79.3 mmol) est ajouté lentement puis le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante. Le furane préalablement distillé (0.53 ml, 7.3 mmol), le diéthyl méthylmalonate (1.89 ml, 11.1 mmol) et l'acétate de sodium anhydre (1.64 g, 20.0 mmol) sont ajoutés au mélange réactionnel et celui-ci est chauffé à 65 °C pendant 24 heures. 25 ml d'eau sont ajoutés au mélange, qui est laissé refroidir. Le mélange est extrait avec quatre portions de 100 ml de toluène et les phases organiques sont lavées deux fois avec 100 ml d'eau et deux fois avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Les phases organiques sont séchées avec MgSO_4 anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant, un liquide orange est obtenu. Après purification sur colonne (40 g de silice, hexane:AcOEt 9:1). Deux produits sont récoltés, le premier monosubstitué **11** (0.4835 g, 2.0 mmol, 28 %) et le second disubstitué **12** (1.3516 g, 3.3 mmol, 45 %).

Données analytiques de **11**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.36.

IR (Film KBr):

3149w, 3122w, 2985m, 2942m; 2907w, 2877w, 2390w, 1737vs, 1664w, 1585w, 1501m, 1453m, 1378m, 1272s, 1246s, 1228s, 1159s, 1109s; 1082m; 1019s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.39 (*dd*, 1H, $^3J(4,3)=1.7$, $^4J(4,2)=1.0$, HC(4)); 6.36 (*dd*, 1H, $^3J(2,3)=3.3$, $^4J(2,4)=1.0$, HC(2)); 6.35 (*dd*, 1H, $^3J(3,2)=3.4$, $^3J(3,4)=1.8$, HC(3)); 4.24 (*q*, 2H, $^3J(7,8)=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(7)$); 4.23 (*q*, 2H, $^3J(7',8')=7.3$, $\text{H}_2\text{C}(7')$); 1.82 (*s*, 3H, $\text{H}_3\text{C}(9)$); 1.26 (*t*, 6H, $^3J(8,7)=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(8/8')$).

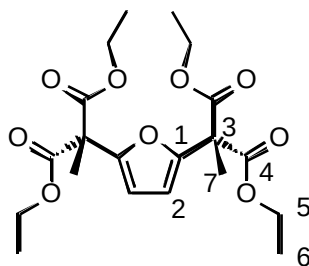
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

169.5 (C(6/6')), 150.7 (C(1)), 142.2 (C(4)), 110.2 (C(3)), 107.7 (C(2)), 61.8 (C(7/7')), 55.1 (C(5)), 20.3 (C(9)), 13.8 (C(8/8')).

EI-MS:

241 (10, $[M+1]^+$), 240 (20, M^+), 221 (16), 211 (9, $[M-\text{C}_2\text{H}_5]^+$), 183 (11), 182 (12), 174 (19), 168 (29), 167 (84, $[M-\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$), 147 (24), 140 (12), 139 (30), 137 (15), 129 (77), 128 (21), 127 (12), 123 (13), 122 (18), 121 (50), 119 (11), 117 (13), 111 (35), 110 (11), 109 (13), 108 (24), 107 (25), 106 (27), 105 (53), 104 (11), 1 (23), 101 (44), 100 (34), 99 (25), 98 (18), 97 (19), 96 (12), 95 (30), 94 (30), 93 (100), 92 (21), 91 (52), 90 (12), 89 (15), 88 (53), 87 (24).

Données analytiques de **12**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.20.

IR (Film KBr):

3136w, 2985m, 2942m; 2909m, 2876w, 2482w, 2129w, 1737vs, 1601w, 1455m, 1378m, 1245s, 1174m, 1110s; 1023s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.32 (*s*, 2H, HC(2/2')); 4.21 (*q*, 8H, $^3J(5,6)=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(5/5'/5''/5''')$); 1.78 (*s*, 6H, $\text{H}_3\text{C}(7/7')$); 1.24 (*t*, 12H, $^3J(6,5)=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(6/6'/6''/6''')$).

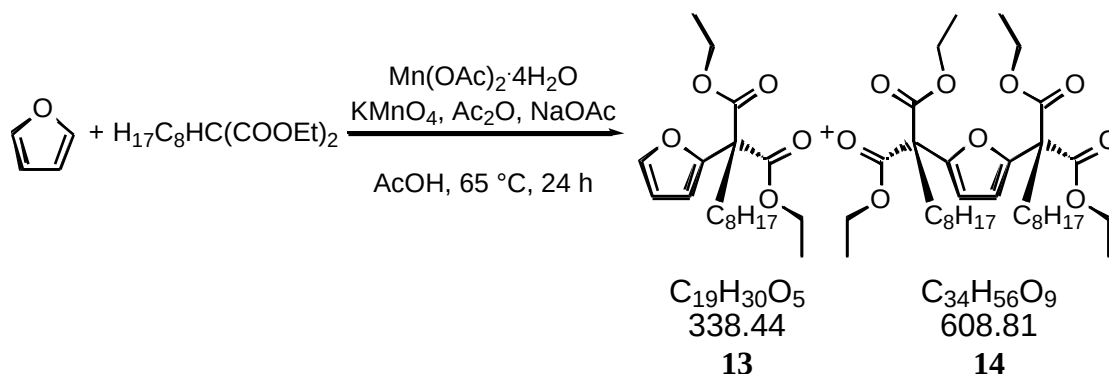
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

169.3 (C(4/4'/4''/4''')), 150.4 (C(1/1')), 108.5 (C(2/2')), 61.8 (C(5/5'/5''/5''')), 55.1 (C(3/3')), 20.2 (C(7/7')), 13.8 (C(6/6'/6''/6''')).

EI-MS:

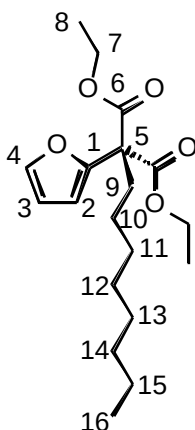
413 (5, $[M+1]^+$), 412 (11, M^+), 340 (18, $[M+1-\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$), 339 (85, $[M-\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$), 294 (14), 267 (47, $[M+1-2x\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$), 266 (17, $[M-2x\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$), 239 (26, $[M-\text{CH}_3\text{C}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2]^+$), 222 (16), 221 (100), 220 (25), 211 (12), 194 (14), 193 (38), 192 (15), 183 (11), 165 (21), 163 (15), 155 (12), 149 (11), 147 (22), 137 (13), 127 (12), 121 (10), 119 (20), 117 (11), 99 (17), 98 (14), 93 (61), 92 (14), 91 (24), 90 (10), 89 (11), 86 (22), 84 (39), 83 (21), 77 (19), 65 (28), 44 (71).

4.2.3.4 2-Furan-2-yl-2-octyl malonate de diéthyle (**13**) et 2-[5-(1,1-bis-éthoxycarbonyl-éthyl)-furan-2-yl]-2-octyl malonate de diéthyle (**14**) [62]



L'acétate de manganèse (II) tétrahydrate (6.15 g, 25.1 mmol) est placé dans un bicol de 100 ml sous azote puis dissout dans 50 ml d'acide acétique. La solution est chauffée à 100 °C sous agitation magnétique. Le permanganate de potassium (1.00 g, 6.3 mmol) est ajouté, puis le mélange est agité pendant 30 minutes. L'anhydride acétique (7.5 ml, 79.3 mmol) est ajouté lentement puis le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante. Le furane préalablement distillé (0.8 ml, 11.0 mmol), le diéthyl octylmalonate (2.37 g, 8.5 mmol) et l'acétate de sodium anhydre (1.64 g, 20.0 mmol) sont ajoutés au mélange réactionnel et celui-ci est chauffé à 65 °C pendant 24 heures. Le mélange est laissé refroidir puis extrait avec quatre portions de 100 ml de toluène et les phases organiques sont lavées deux fois avec 100 ml d'eau et deux fois avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Les phases organiques sont séchées avec MgSO_4 anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant, un liquide orange est obtenu. Après purification sur colonne (60 g de silice, hexane:AcOEt 9:1) un liquide incolore, mais impur est obtenu. Après une seconde purification sur colonne (60 g de silice, hexane:AcOEt 20:1), deux produits sont récoltés, le premier monosubstitué **13** (1.0977 g, 3.2 mmol, 38 %) et le second disubstitué **14** (0.9704 g, 1.6 mmol, 38 %).

Données analytiques de **13**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.56.

IR (Film KBr):

3151w, 3121w, 2958s, 2927s; 2857s, 2086w, 1741vs, 1586w, 1501m, 1466m, 1447m, 1390m, 1368m, 1299m, 1239s, 1223s, 1189s, 1154s; 1118m, 1097m; 1031s; 1017m.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.36 (*dd*, 1H, $^3J(4,3)=1.8$, $^4J(4,2)=0.8$, HC(4)); 6.59 (*dd*, 1H, $^3J(2,3)=3.3$, $^4J(2,4)=0.7$, HC(2)); 6.34 (*dd*, 1H, $^3J(3,2)=3.3$, $^3J(3,4)=1.9$, HC(3)); 4.28-4.15 (*m*, 4H*, $\text{H}_2\text{C}(7/7')$); 2.27-2.23 (*m*, 2H, $\text{H}_2\text{C}(9)$); 1.30-1.12 (*m*, 12H*, $\text{H}_2\text{C}(10)$, $\text{H}_2\text{C}(11)$, $\text{H}_2\text{C}(12)$, $\text{H}_2\text{C}(13)$, $\text{H}_2\text{C}(14)$, $\text{H}_2\text{C}(15)$); 1.24 (*t*, 6H, $^3J(8,7)=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(8/8')$); 0.85 (*t*, 3H, $^3J(16,15)=6.8$, $\text{H}_3\text{C}(16)$).

*L'intégrale plus grande que prévu prouve qu'il reste des traces de diéthyl octylmalonate

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

168.7 (C(6/6')), 149.7 (C(1)), 141.8 (C(4)), 110.2 (C(3)), 109.2 (C(2)), 61.6 (C(7/7')), 59.4 (C(5)), 34.3 (C(9)), 31.7, 29.5, 29.1, 29.1, 24.5, 22.6 (C(10), C(11), C(12), C(13), C(14), C(15)), 14.0 (C(16)), 13.9 (C(8/8')).

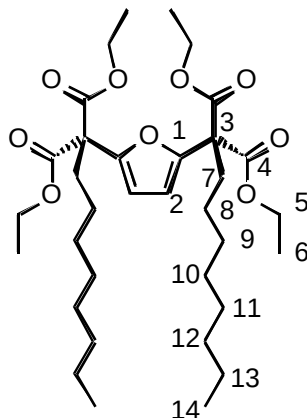
EI-MS:

191 (17), 135 (11), 121 (13), 109 (13), 108 (15), 107 (33), 106 (30), 105 (11), 104 (13), 98 (13), 97 (18), 96 (26), 95 (25), 94 (58), 93 (95), 92 (100), 91 (71), 90 (30), 89 (19), 84 (16), 83 (17), 82 (20), 81 (92), 80 (86), 79 (47), 78 (41), 77 (49), 76 (37), 71 (14), 69 (25), 67 (25), 66 (11), 65 (39).

DCI-MS:

340 (11, $[M+2]^+$), 339 (67, $[M+1]^+$), 290 (11), 273 (30), 265 (24, $[M-\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$), 192 (11), 191 (29), 160 (12), 107 (15), 95 (21), 94 (23), 93 (30), 92 (20), 91 (23), 82 (12), 81 (28), 59 (11), 58 (30), 57 (14), 56 (24), 55 (46), 54 (18), 53 (17), 52 (16), 51 (10), 46 (100).

Données analytiques de **14**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.47.

IR (Film KBr):

2959*m*, 2927*m*; 2856*m*, 2411*w*, 2259*w*, 1741*vs*, 1601*w*, 1544*w*, 1466*m*, 1447*w*, 1390*m*, 1368*m*, 1299*m*, 1237*m*, 1189*m*, 1128*m*; 1097*m*, 1069*m*, 1027*m*.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.57 (*s*, 2H, HC(2/2')); 4.28-4.13 (*m*, 8H, $\text{H}_2\text{C}(5/5'/5''/5''')$); 2.23-2.18 (*m*, 4H, $\text{H}_2\text{C}(7/7')$); 1.30-1.09 (*m*, 36H, $\text{H}_3\text{C}(6/6'/6''/6''')$, $\text{H}_2\text{C}(8/8')$, $\text{H}_2\text{C}(9/9')$, $\text{H}_2\text{C}(10/10')$, $\text{H}_2\text{C}(11/11')$, $\text{H}_2\text{C}(12/12')$, $\text{H}_2\text{C}(13/13')$); 0.86 (*t*, 6H, $^3J(14,13)=6.9$, $\text{H}_3\text{C}(14/14')$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

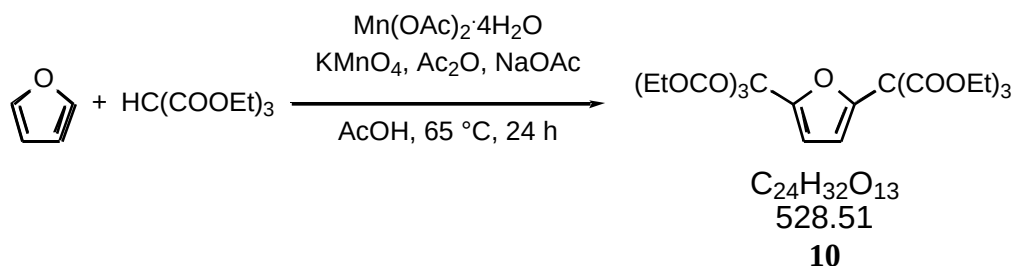
168.5 (C(4/4'/4''/4''')), 148.9 (C(1/1')), 110.1 (C(2/2')), 61.5 (C(5/5'/5''/5''')), 59.3 (C(3/3')), 34.4 (C(7/7')), 31.8, 29.7, 29.3, 29.2, 24.6, 22.6 (C(8/8')), C(9/9'), C(10/10'), C(11/11'), C(12/12'), C(13/13')), 14.0 (C(14/14')), 13.9 (C(6/6'/6''/6''')).

EI-MS:

609 (6, $[M+1]^+$), 608 (5, M^+), 536 (27, $[M+1-\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$), 535 (30, $[M-\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$), 205 (10), 193 (12), 191 (17), 189 (20), 179 (17), 175 (10), 173 (16), 161 (11), 147 (20), 141 (25), 135 (20), 133 (17), 131 (12), 127 (12), 123 (22), 122 (10), 121 (20), 120 (12), 119 (15), 118 (10), 117 (11), 110 (11), 109 (11), 108 (20), 107 (16), 106 (16), 105 (14), 100 (12), 99 (15), 98 (10), 97 (16), 96 (17), 95 (19), 94 (20), 93 (23), 92 (27), 91 (19), 89 (15), 88 (16), 87 (52), 86 (50), 85 (84), 84 (74), 83 (20), 82 (48), 81 (30), 80 (28), 79 (24), 78 (15), 77 (10), 73 (14), 72 (30), 71 (37), 70 (42), 69 (40), 68 (40), 67 (17), 66 (12), 59 (44), 58 (75), 57 (89), 56 (100), 55 (12), 54 (12), 52 (21), 51 (24).

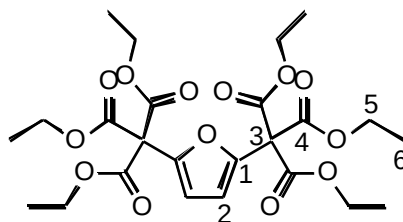
HR-ESI-MS: 609.4003 ($[M+H]^+$, $\text{C}_{34}\text{H}_{57}\text{O}_9^+$; calc. 609.3997).

4.2.3.5 2-Ethoxycarbonyl-2-[5-(tris-éthoxycarbonyl-méthyl)-furan-2-yl]-malonate de diéthyle (**10**) [62]



L'acétate de manganèse (II) tétrahydrate (12.27 g, 50 mmol) est placé dans un bicol de 250 ml sous azote puis dissout dans 100 ml d'acide acétique. La solution est chauffée à 100 °C sous agitation magnétique. Le permanganate de potassium (2.00 g, 12.6 mmol) est ajouté, puis le mélange est agité pendant 30 minutes. L'anhydride acétique (14.2 ml, 150 mmol) est ajouté lentement puis le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante. Le furane préalablement distillé (0.8 ml, 11 mmol), le triéthylméthane tricarboxylate (4.6 ml, 22 mmol) et l'acétate de sodium anhydre (3.28 g, 40 mmol) sont ajoutés au mélange réactionnel et celui-ci est chauffé à 65 °C pendant 24 heures. 50 ml d'eau sont ajoutés au mélange, qui est laissé refroidir. Le mélange est extrait avec quatre portions de 200 ml de toluène et les phases organiques sont lavées deux fois avec 100 ml d'eau et une fois avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Les phases organiques sont séchées avec MgSO_4 anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant, un liquide orange est obtenu. Après purification sur colonne (100 g de silice, hexane:AcOEt 10:1 à 4:1). Le produit **10** (4.2698 g, 8.08 mmol, 73 %) est obtenu.

Données analytiques de **10**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.16.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.70 (s, 2H, HC(2)); 4.30 (q, 12H, $^3J(5,6)=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1.30 (t, 18H, $^3J(6,5)=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(6)$).

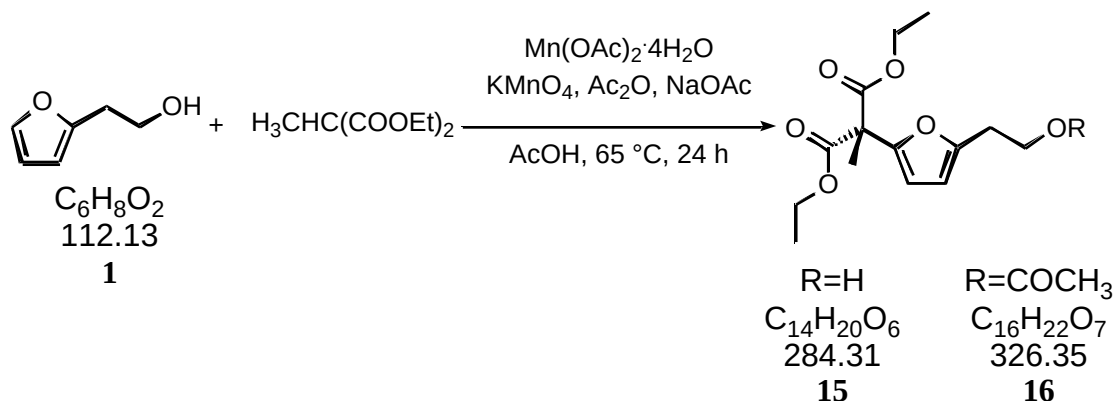
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

164.8 (C(4)), 146.3 (C(3)), 111.5 (C(2)), 67.7 (C(3)), 63.2 (C(5)), 14.2 (C(6)).

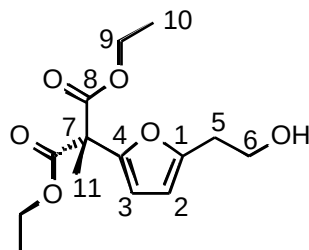
ESI-MS:

311.3 (11), 285.4 (21), 270.3 (15), 269.5 (100, $[M+\text{Na}]^+$).

4.2.3.6 2-[5-(2-hydroxy-éthyl)-furan-2-yl]-2-méthyl malonate de diéthyle (**15**) et 2-[5-(2-acétoxy-éthyl)-furan-2-yl]-2-méthyl malonate de diéthyle (**16**) [62]



L'acétate de manganèse (II) tétrahydrate (6.14 g, 25.0 mmol) est placé dans un bicol de 100 ml sous azote puis dissout dans 50 ml d'acide acétique. La solution est chauffée à 100 °C sous agitation magnétique. Le permanganate de potassium (1.00 g, 6.3 mmol) est ajouté, puis le mélange est agité pendant 30 minutes. L'anhydride acétique (7.5 ml, 79.3 mmol) est ajouté lentement puis le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante. Le furane substitué **1** (1.26 g, 11.2 mmol), le diéthyl méthylmalonate (1.88 ml, 11.0 mmol) et l'acétate de sodium anhydre (1.64 g, 20.0 mmol) sont ajoutés au mélange réactionnel et celui-ci est chauffé à 65 °C pendant 24 heures. 25 ml d'eau sont ajoutés au mélange, qui est laissé refroidir. Le mélange est extrait avec quatre portions de 100 ml de toluène et les phases organiques sont lavées deux fois avec 100 ml d'eau et deux fois avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Les phases organiques sont séchées avec MgSO_4 anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant et purification sur colonne (60 g de silice, hexane:AcOEt 10:1 à 5:1). Le diéthyl méthylmalonate (0.2472 g, 1.4 mmol, 13 %) ainsi que deux autres produits sont récoltés, **15** (0.8858 g, 3.1 mmol, 28 %) et **16** (0.9783 g, 3.0 mmol, 27 %).

Données analytiques de **15**:

R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.06.

IR (Film KBr):

3462m, 3131w, 2983m, 2942m; 2907w, 2470w, 2091w, 1736vs, 1607w, 1554m, 1451m, 1378m, 1245s, 1173m, 1108s, 1051m, 1021s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.25 (d, 1H, $^3J(3,2)=3.1$, HC(3)); 6.07 (dt, 1H, $^3J(2,3)=3.2$, $^4J(2,5)=0.7$, HC(2)); 4.23 (q, 4H, $^3J(9,10)=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(9/9')$); 3.83 (t, 2H, $^3J(6,5)=6.2$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 2.87 (td, 2H, $^3J(5,6)=6.1$, $^4J(5,2)=0.5$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 2.02 (br, 1H, OH); 1.80 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(11)$); 1.26 (t, 6H, $^3J(10,9)=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(10/10')$).

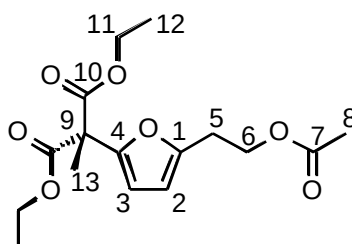
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

169.6 (C(8/8')), 152.9 (C(4)), 149.6 (C(1)), 108.5 (C(3)), 107.2 (C(2)), 61.9 (C(9/9')), 61.0 (C(6)), 55.1 (C(7)), 31.5 (C(5)), 20.2 (C(11)), 13.9 (C(10/10')).

EI-MS:

284 (2, M^+), 254 (6), 211 (7, $[M-\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$), 93 (11), 92 (11), 88 (28), 87 (22), 77 (10), 73 (16), 70 (34), 46 (12), 44 (100).

HR-ESI-MS: 285.1333 ($[M+H]^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_6^+$; calc. 285.1332).

Données analytiques de **16**:

R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.21.

IR (Film KBr):

3131w, 2984m, 2908w, 2471w, 2075w, 1741vs, 1608w, 1555m, 1452m, 1378m, 1240s, 1108s, 1023s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.25 (d, 1H, $^3J(3,2)=3.2$, HC(3)); 6.04 (d, 1H, $^3J(2,3)=3.2$, HC(2)); 4.27 (t, 2H, $^3J(6,5)=7.0$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 4.22 (q, 4H, $^3J(11,12)=7.2$, $\text{H}_2\text{C}(11/11')$); 2.94 (t, 2H, $^3J(5,6)=6.9$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 2.03 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8)$); 1.79 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(13)$); 1.25 (t, 6H, $^3J(12,11)=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(12/12')$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

170.9 (C(7)), 169.6 (C(10/10')), 151.7 (C(4)), 149.6 (C(1)), 108.5 (C(3)), 107.1 (C(2)), 62.2 (C(6)), 61.8 (C(11/11')), 55.1 (C(9)), 27.7 (C(5)), 20.8 (C(8)), 20.3 (C(13)), 13.9 (C(12)).

EI-MS:

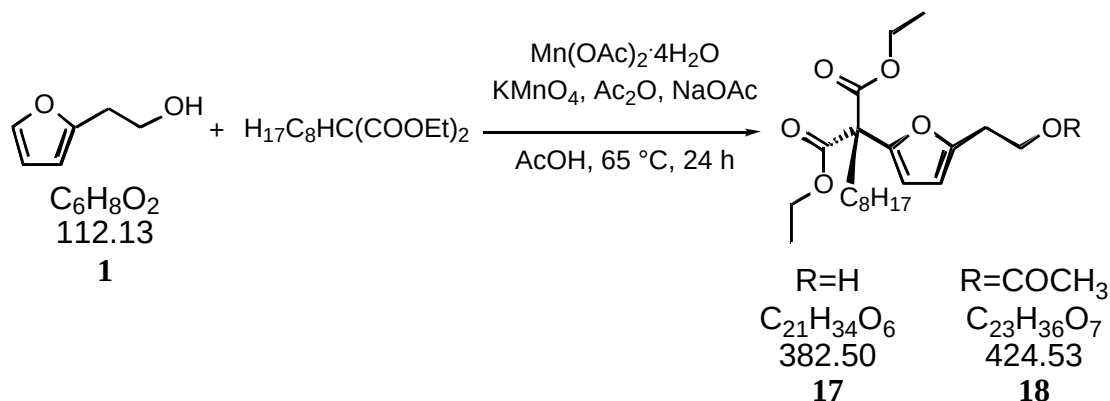
266 (19, $[M+1-\text{CH}_3\text{COO}]^+$), 194 (16), 193 (100), 165 (13), 120 (13), 119 (48), 107 (14).

DCI-MS:

345 (29), 344 (100, $[M+\text{NH}_4]^+$), 328 (16), 327 (62, $[M+1]^+$), 268 (14), 267 (59), 266 (37, $[M+1-\text{CH}_3\text{COO}]^+$), 194 (14), 193 (57), 166 (13), 165 (15), 135 (12), 119 (14), 92 (13).

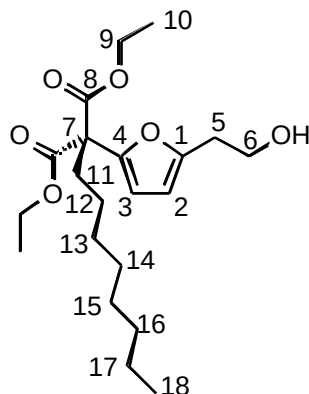
HR-ESI-MS: 327.1437 ($[M+H]^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_7^+$; calc. 327.1438).

4.2.3.7 2-[5-(2-hydroxy-éthyl)-furan-2-yl]-2-octyl malonate de diéthyle (**17**) et 2-[5-(2-acétoxy-éthyl)-furan-2-yl]-2-octyl malonate de diéthyle (**18**) [62]



L'acétate de manganèse (II) tétrahydrate (6.14 g, 25.0 mmol) est placé dans un bicol de 100 ml sous azote puis dissout dans 50 ml d'acide acétique. La solution est chauffée à 100°C sous agitation magnétique. Le permanganate de potassium (1.00 g, 6.3 mmol) est ajouté, puis le mélange est agité pendant 30 minutes. L'anhydride acétique (7.5 ml, 79.3 mmol) est ajouté lentement puis le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante. Le furane substitué **1** (1.24 g, 11.1 mmol), le diéthyl octylmalonate (3.12 g, 11.2 mmol) et l'acétate de sodium anhydre (1.64 g, 20.0 mmol) sont ajoutés au mélange réactionnel et celui-ci est chauffé à 65°C pendant 22 heures. 25 ml d'eau sont ajoutés au mélange, qui est laissé refroidir. Le mélange est extrait avec quatre portions de 100 ml de toluène et les phases organiques sont lavées deux fois avec 100 ml d'eau et deux fois avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Les phases organiques sont séchées avec MgSO_4 anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant et purification sur colonne (60 g de silice, hexane:AcOEt 10:1 à 5:1). Le diéthyl octylmalonate ainsi que l'acétate de **1** (0.8989 g, 69:31) ainsi que deux autres produits sont récoltés, **17** (0.7351 g, 2.6 mmol, 24 %) et **18** (0.9375 g, 2.2 mmol, 20 %).

Données analytiques de **17**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.1.

IR (Film KBr):

3475 m , 2957 s , 2928 vs , 2857 m , 2086 w , 1737 vs , 1608 w , 1553 w , 1466 m , 1447 m , 1390 m , 1369 m , 1298 m , 1239 vs , 1191 s , 1126 s , 1097 m , 1047 s , 1031 s .

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.44 (d , 1H, $^3J(3,2)=3.2$, HC(3)); 6.06 (dt , 1H, $^3J(2,3)=3.2$, $^4J(2,5)=0.7$, HC(2)); 4.21 (q , 2H, $^3J(9,10)=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(9)$); 4.21 (q , 2H, $^3J(9',10')=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(9')$); 3.81 (t , 2H, $^3J(6,5)=6.3$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 2.85 (t , 2H, $^3J(5,6)=6.1$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 2.24-2.20 (m , 2H, $\text{H}_2\text{C}(11)$); 1.90 (br , 1H, OH); 1.29-1.15 (m , 12H, $\text{H}_2\text{C}(12)$, $\text{H}_2\text{C}(13)$, $\text{H}_2\text{C}(14)$, $\text{H}_2\text{C}(15)$, $\text{H}_2\text{C}(16)$, $\text{H}_2\text{C}(17)$); 1.24 (t , 6H, $^3J(10,9)=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(10/10')$); 0.85 (t , 3H, $^3J(18,17)=6.9$, $\text{H}_3\text{C}(18)$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

168.8 (C(8/8')), 152.3 (C(4)), 148.6 (C(1)), 109.8 (C(3)), 107.2 (C(2)), 61.6 (C(9/9')), 61.0 (C(6)), 59.3 (C(7)), 34.2 (C(11)), 31.7, 29.6, 29.1, 29.1, 24.5, 22.6 (C(12), C(13), C(14), C(15), C(16), C(17)), 14.0 (C(18)), 13.9 (C(10/10')).

EI-MS:

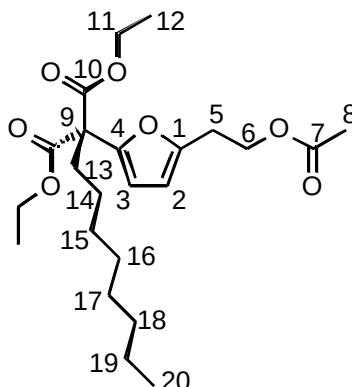
179 (10), 173 (16), 160 (20), 135 (15), 133 (17), 127 (11), 125 (12), 123 (11), 121 (16), 111 (11), 110 (30), 109 (24), 108 (15), 107 (14), 106 (10), 100 (12), 99 (17), 98 (26), 97 (22), 96 (18), 95 (17), 94 (16), 93 (12), 92 (14), 91 (13), 89 (17), 88 (22), 87 (50), 86 (52), 85 (73), 84 (87), 83 (36), 82 (74), 81 (52), 80 (23), 79 (19), 78 (15), 74 (36), 73 (21), 72 (15), 71 (23), 70 (49), 69 (36), 68 (33), 67 (19), 66 (17), 59 (15), 58 (33), 57 (51), 56 (100), 55 (20), 54 (19), 53 (13).

ESI-MS:

401.1 (11), 400.8 (13), 399.9 (100, $[M+\text{NH}_4]^+$), 399.1 (12), 384.1 (11), 382.9 (47, $[M+\text{H}]^+$), 309.1 (15).

HR-ESI-MS: 383.2427 ($[M+\text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{O}_6^+$; calc. 383.2428).

Données analytiques de **18**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.24.

IR (Film KBr):

3108w, 2958s, 2928s, 2857m, 2410w, 2082w, 1741vs, 1609w, 1466m, 1387m, 1368m, 1298m, 1235vs, 1186s, 1125m, 1096m, 1038s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.48 (d, 1H, $^3J(3,2)=3.2$, HC(3)); 6.04 (dt, 1H, $^3J(2,3)=3.1$, $^4J(2,5)=0.7$, HC(2)); 4.25 (t, 2H, $^3J(6,5)=6.9$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 4.21 (q, 2H, $^3J(11,12)=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(11)$); 4.21 (q, 2H, $^3J(11',12')=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(11')$); 2.92 (td, 2H, $^3J(5,6)=6.9$, $^4J(5,2)=0.4$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 2.24-2.20 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(13)$); 2.03 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8)$); 1.30-1.14 (m, 12H, $\text{H}_2\text{C}(14)$, $\text{H}_2\text{C}(15)$, $\text{H}_2\text{C}(16)$, $\text{H}_2\text{C}(17)$, $\text{H}_2\text{C}(18)$, $\text{H}_2\text{C}(19)$); 1.23 (t, 6H, $^3J(12,11)=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(12/12')$); 0.85 (t, 3H, $^3J(20,19)=6.9$, $\text{H}_3\text{C}(20)$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

170.8 (C(7)), 168.7 (C(10/10')), 151.2 (C(4)), 148.6 (C(1)), 109.9 (C(3)), 107.1 (C(2)), 62.2 (C(6)), 61.5 (C(11/11')), 59.3 (C(9)), 34.2 (C(13)), 27.6 (C(5)), 31.7, 29.6, 29.1, 29.1, 24.5, 22.6 (C(14), C(15), C(16), C(17), C(18), C(19)), 20.8 (C(8)), 14.0 (C(20)), 13.9 (C(12/12')).

EI-MS:

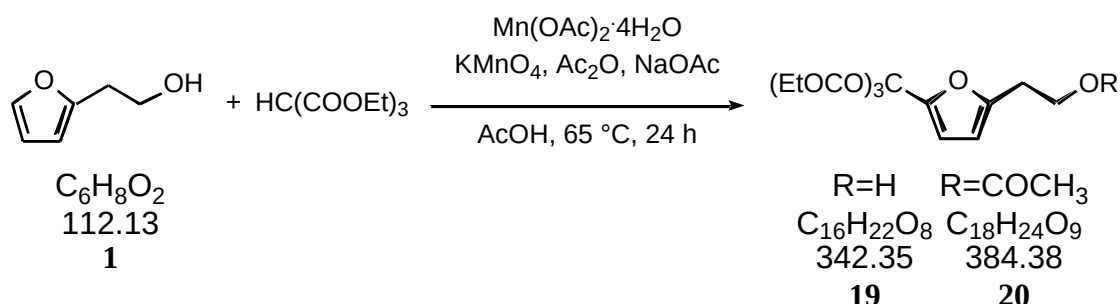
291 (10), 217 (21), 206 (15), 179 (13), 147 (11), 135 (12), 133 (17), 123 (10), 121 (21), 120 (25), 119 (14), 108 (28), 107 (26), 106 (13), 105 (11), 98 (21), 97 (16), 96 (13), 95 (14), 94 (10), 93 (17), 92 (28), 91 (20), 89 (13), 88 (14), 87 (43), 86 (53), 85 (80), 84 (70), 83 (17), 82 (27), 81 (23), 80 (39), 79 (26), 78 (33), 77 (22), 72 (15), 71 (17), 70 (24), 69 (25), 68 (28), 67 (22), 66 (20), 59 (24), 58 (37), 57 (64), 56 (100), 55 (14), 54 (16), 53 (15), 52 (17), 51 (25), 50 (50), 49 (19), 48 (28).

ESI-MS:

442.8 (18), 442.0 (100, $[M+\text{H}_3\text{O}]^+$), 425.2 (28, $[M+\text{H}]^+$), 365.0 (12).

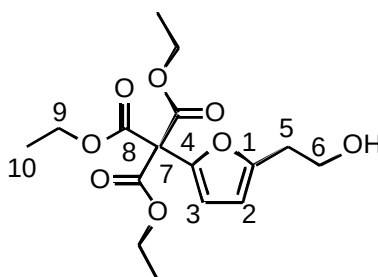
HR-ESI-MS: 425.2532 ($[M+\text{H}]^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{O}_7^+$; calc. 425.2534).

4.2.3.8 2-[5-(2-Acétoxy-éthyl)-furan-2-yl]-2-méthoxycarbonyl-malonate de diéthylester (**20**) et 2-[5-(2-Hydroxy-éthyl)-furan-2-yl]-2-méthoxycarbonyl-malonate de diéthylester (**19**) [51,62]



L'acétate de manganèse (II) tétrahydrate (12.2 g; 5 mmol) est placé dans un bicol de 250 ml sous azote est dissout dans 100 ml d'acide acétique. La solution est chauffée à 100 °C. Le permanganate de potassium (2.00 g; 12.6 mmol) est ajouté, puis le mélange est agité pendant 30 minutes. L'anhydride acétique (19.3 g; 190 mmol) est ajouté lentement puis le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante. L'alcool **1** (2.35 g; 21 mmol), le triéthylméthane tricarboxylate (4.88 g; 21 mmol) et l'acétate de sodium anhydre (3.3 g; 40 mmol) sont ajoutés au mélange qui est chauffé à 65 °C pendant 24 h. 40 ml d'eau sont ensuite ajoutés au mélange, qu'on laisse refroidir. Les produits **20** et **19** sont extraits avec trois portions de 200 ml de toluène et chaque phase organique est lavée deux fois avec 100 ml d'eau et deux fois 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Les phases organiques sont séchées avec MgSO_4 anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant, une huile jaune est obtenue, elle est purifiée sur colonne (130 g de silice, hexane:AcOEt 9:1 à 1:1). Deux produits sont récoltés **20** (2.89 g, 7.5 mmol, 36 %) et **19** (1.47 g, 4.3 mmol, 20 %).

Données analytiques de **19**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1 % MeOH)=0.043.

IR (film. KBr):

3463m, 2984m, 1742vs, 1467m, 1446m, 1390m, 1369m, 1231s, 1096m, 1057s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.62 (d, $^3J(3,2)=3.3$, 1H, HC(3)); 6.13 (dt, $^3J(2,3)=3.3$, $^4J(2,5)=0.8$, 1H, HC(2)); 4.34 (q, $^3J(9,10)=7.1$, 6H, $\text{H}_2\text{C}(9/9'/9'')$); 3.87 (q^* , $^3J(6,5)=6.0$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 2.91 (t, $^3J(5,6)=6.0$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1.32 (t, $^3J(10,9)=7.2$, 9H, $\text{H}_3\text{C}(10/10'/10'')$).

* quadruplet à la place d'un triplet, non expliqué.

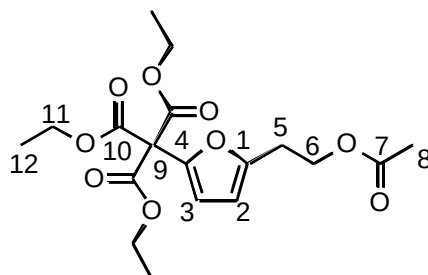
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K):

165.1 (C(8)), 154.4 (C(4)), 144.5 (C(1)), 111.6 (C(3)), 107.8 (C(2)), 63.3 (C(9)), 61.6 (C(6)), 53.8 (C(7)), 32.0 (C(5)), 14.3 (C(10)).

ESI-MS

397.3 (14), 381.3 (23), 366.4 (28), 365.5 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Données analytiques de **20**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.14.

IR (Film KBr):

3654w, 3471w, 3139w, 2985s, 2941m, 2907m, 2875w, 2467w, 2258w, 2076w, 1755vs, 1607w, 1549m, 1467s, 1446s, 1389s, 1368s, 1249vs, 1096s, 1057vs.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.60 (d, 1H, $^3J(2,3)=3.3$, HC(3)); 6.10 (dt, 1H, $^3J(2,3)=3.1$, $^4J(2,5)=0.7$, HC(2)); 4.32 (q, 6H, $^2J(11,12)=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(11/11'/11'')$); 4.28 (t, 2H, $^3J(6,5)=6.8$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 2.97 (t, 2H, $^3J(5,6)=6.8$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1.31 (t, 9H, $^3J(12,11)=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(12/12'/12'')$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

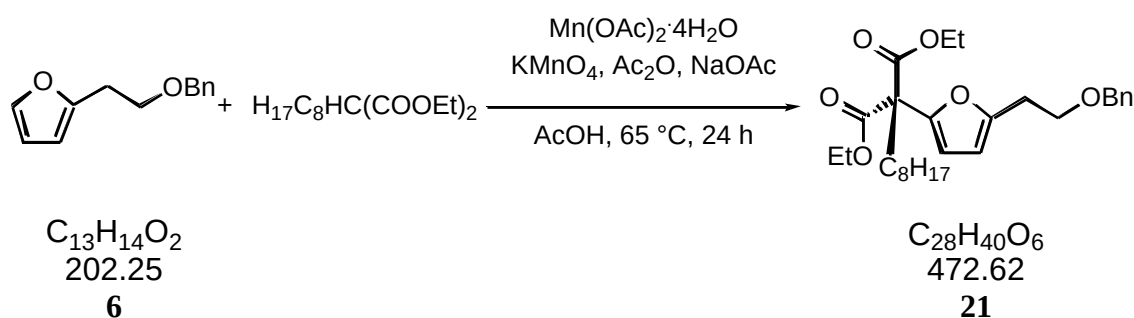
171.3 (C(7)), 165.1 (C(10/10'/10'')), 153.2 (C(4)), 144.4 (C(1)), 111.5 (C(3)), 107.7 (C(2)), 67.7 (C(9)), 63.2 (C(11/11'/11'')), 62.5 (C(6)), 28.1 (C(5)), 21.3 (C(8)), 14.3 (C(12/12'/12'')).

ESI-MS:

408.1 (17), 407.1 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Elem. anal.: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_9$ (384.38) calc.: C 56.25, H 6.29; mes.: C 56.70, H 6.46.

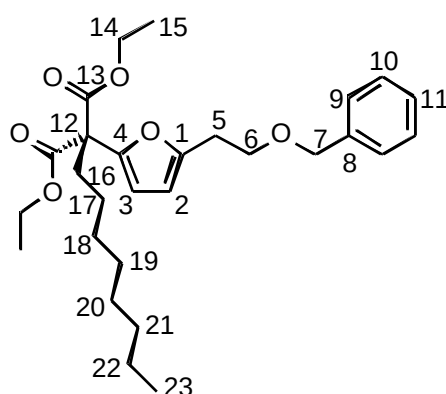
4.2.3.9 2-[5-(2-Benzoyloxy-éthyl)-furan-2-yl]-2-octyl malonate de diéthyle (**21**) [62]



L'acétate de manganèse (II) tétrahydrate (9.61 g, 39.2 mmol) est placé dans un bicol de 250 ml sous azote puis dissout dans 80 ml d'acide acétique. La solution est chauffée à

100 °C sous agitation magnétique. Le permanganate de potassium (1.56 g, 9.9 mmol) est ajouté, puis le mélange est agité pendant 30 minutes. L'anhydride acétique (11 ml, 116.4 mmol) est ajouté lentement puis le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante. Le furane substitué **6** (3.44 g, 17.0 mmol), le diéthyl octylmalonate (4.79 g, 17.2 mmol) et l'acétate de sodium anhydre (2.58 g, 31.5 mmol) sont ajoutés au mélange réactionnel et celui-ci est chauffé à 65 °C pendant 24 heures. 40 ml d'eau sont ajoutés au mélange, qui est laissé refroidir. Le mélange est extrait avec quatre portions de 150 ml de toluène et les phases organiques sont lavées trois fois avec 150 ml d'eau et une fois avec 150 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Les phases organiques sont séchées avec MgSO₄ anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant et purification sur colonne (200 g de silice, hexane:AcOEt 20:1 à 10:1). Un mélange de diéthyl octylmalonate et **6** (1.1978 g) et **21** (4.9311 g, 10.4 mmol, 61 %) sont obtenus.

Données analytiques de **21**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.42.

IR (Film KBr):

3089w, 3065w, 3030w, 2957s, 2927s, 2857s, 2415w, 1950w, 1876w, 1741vs, 1607w, 1466m, 1455m, 1389m, 1367m, 1299m, 1235s, 1185s, 1100s, 1029s.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 298 K):

7.36-7.28 (m, 5H, HC(9/9'), HC(10/10'), HC(11)); 6.48 (d, 1H, ³J(3,2)=3.2, HC(3)); 6.04 (d, 1H, ³J(2,3)=3.2, HC(2)); 4.51 (s, 2H, H₂C(7)); 4.21 (2xdq, 4H, ²J(14a,14b)=14.2, ³J(14,15)=7.1, HC(14a/14a'/14b/14b')); 3.70 (t, 2H, ³J(6,5)=7.0, H₂C(6)); 2.92 (t, 2H, ³J(5,6)=6.9, H₂C(5)); 2.25-2.21 (m, 2H, H₂C(16)); 1.29-1.16 (m, 12H, H₂C(17), H₂C(18), H₂C(19), H₂C(20), H₂C(21), H₂C(22)); 1.23 (t, 6H, ³J(15,14)=7.1, H₃C(15/15')); 0.87 (t, 3H, ³J(23,22)=6.9, H₃C(23)).

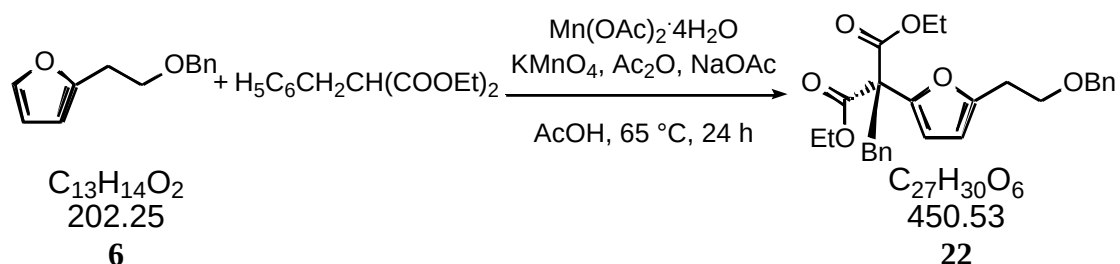
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃, 298 K)

168.8 (C(13/13')), 152.3 (C(4)), 148.1 (C(1)), 138.1 (C(8)), 128.3, 127.6 (C(9/9'), C(10/10')), 127.6 (C(11)), 109.9 (C(3)), 106.8 (C(2)), 73.0 (C(7)), 68.3 (C(6)), 61.5 (C(14/14')), 59.3 (C(12)), 34.3 (C(16)), 28.8 (C(5)), 31.8, 29.6, 29.2, 29.1, 24.5, 22.6 (C(17), C(18), C(19), C(20), C(21), C(22)), 14.1 (C(23)), 14.0 (C(15/15')).

ESI-MS:

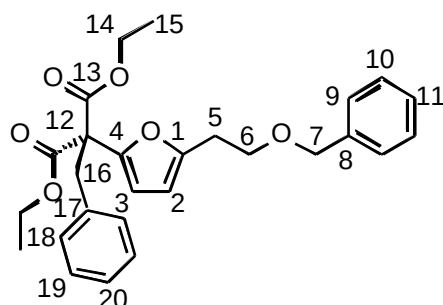
540.9 (16), 527.3 (32), 511.3 (11), 495.6 (100, [M+Na]⁺).

HR-ESI-MS: 473.2890 ([M+H]⁺, C₂₈H₄₁O₆⁺; calc. 473.2898).

4.2.3.10 2-Benzyl-2-[5-(2-benzyloxy-éthyl)-furan-2-yl]-malonate de diéthyle (**22**) [62]

L'acétate de manganèse (II) tétrahydrate (6.15 g, 25.1 mmol) est placé dans un bicol de 100 ml sous azote puis dissout dans 50 ml d'acide acétique. La solution est chauffée à 100 °C sous agitation magnétique. Le permanganate de potassium (1.00 g, 6.3 mmol) est ajouté, puis le mélange est agité pendant 30 minutes. L'anhydride acétique (7.5 ml, 79.3 mmol) est ajouté lentement puis le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante. Le furane substitué **6** (2.19 g, 10.8 mmol), le diéthyl benzylmalonate (2.57 ml, 11.0 mmol) et l'acétate de sodium anhydre (1.64 g, 20.0 mmol) sont ajoutés au mélange réactionnel et celui-ci est chauffé à 65 °C pendant 24 heures. 25 ml d'eau sont ajoutés au mélange, qui est laissé refroidir. Le mélange est extrait avec quatre portions de 100 ml de toluène et les phases organiques sont lavées trois fois avec 100 ml d'eau et une fois avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Les phases organiques sont séchées avec MgSO_4 anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant et purification sur colonne (150 g de silice, hexane:AcOEt 20:1 à 3:1). Le produit désiré **22** (3.7705 g, 8.4 mmol, 77 %) est obtenu.

Données analytiques de **22**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.34.

IR (Film KBr):

3108w, 3088w, 3064m, 3031m, 2981s, 2938m, 2905m, 2863m, 1954w, 1881w, 1741vs, 1606m, 1555m, 1497s, 1455s, 1390m, 1367s, 1298s, 1279s, 1230vs, 1182vs, 1098vs, 1083vs, 1039vs, 739s, 701s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.41-7.23 (m, 5H, HC(9/9'), HC(10/10'), HC(11)); 7.18-7.11 (m, 3H, HC(19/19'), HC(20)); 6.86-6.83 (m, 2H, HC(18/18')); 6.45 (d, 1H, $^3J(3,2)=3.2$, HC(3)); 6.04 (d, 1H, $^3J(2,3)=3.2$, HC(2)); 4.55 (s, 2H, $\text{H}_2\text{C}(7)$); 4.215, 4.185 (2xdq, 4H, $^2J(14a,14b)=10.8$, $^3J(14,15)=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(14/14')$); 4.20 (q, 2H, $^3J(14',15')=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(14')$); 3.74 (t, 2H, $^3J(6,5)=6.9$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.63 (s, 2H, $\text{H}_2\text{C}(16)$); 2.97 (t, 2H, $^3J(5,6)=6.9$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1.22 (t, 6H, $^3J(14,15)=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(15/15')$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

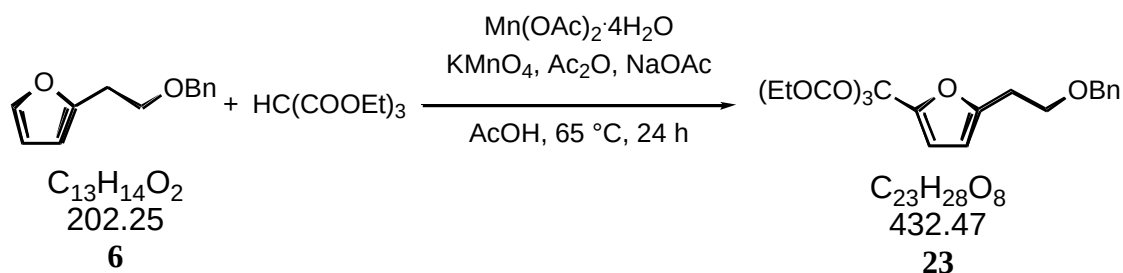
168.0 (C(13/13')), 152.2 (C(4)), 147.0 (C(1)), 138.1 (C(8)), 135.7 (C(17)), 129.8 (C(18/18')), 128.3, 127.6 (C(9/9')), C(10/10')), 127.8 (C(19/19')), 127.6 (C(11)), 126.8 (C(20)), 111.3 (C(3)), 107.1 (C(2)), 73.0 (C(7)), 68.3 (C(6)), 61.7 (C(14/14')), 40.7 (C(16)), 28.8 (C(5)), 13.6 (C(15/15')).

ESI-MS:

489.1 (11), 474.2 (25), 473.3 (100, $[M+\text{Na}]^+$),

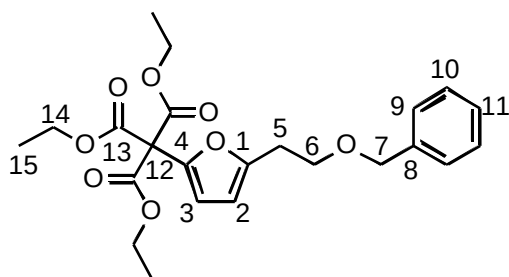
HR-ESI-MS: 451.2119 ($[M+\text{H}]^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}_6^+$; calc. 451.2115).

4.2.3.11 2-[5-(2-Benzyloxy-éthyl)-furan-2-yl]-2-éthoxycarbonyl-malonate de diéthyle (**23**) [62]



L'acétate de manganèse (II) tétrahydrate (6.14 g, 25 mmol) est placé dans un bicol de 100 ml sous azote puis dissout dans 50 ml d'acide acétique. La solution est chauffée à 100 °C sous agitation magnétique. Le permanganate de potassium (1.00 g, 6,3 mmol) est ajouté, puis le mélange est agité pendant 30 minutes. L'anhydride acétique (7.5 ml, 79 mmol) est ajouté lentement puis le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante. L'alcool protégé **6** (2.2552 g, 11.2 mmol), le triéthylméthane tricarboxylate (2.35 ml, 11.1 mmol) et l'acétate de sodium anhydre (1.65 g, 20 mmol) sont ajoutés au mélange réactionnel et celui-ci est chauffé à 65 °C pendant 24 heures. 25 ml d'eau sont ajoutés au mélange, qui est laissé refroidir. Le mélange est extrait avec quatre portions de 100 ml de toluène et les phases organiques sont lavées deux fois avec 100 ml d'eau et 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Les phases organiques sont séchées avec MgSO_4 anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant, l'huile jaune est purifiée sur colonne (160 g de silice, hexane:AcOEt 8:1 à 6:1). **23** (3.8552 g, 8.9 mmol, 80 %) est récolté sous la forme d'un liquide incolore.

Données analytiques de **23**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.26.

IR (Film KBr):

3089w, 3064w, 3030m, 2984s, 2939m, 2906m, 2868m, 1746vs, 1606m, 1549m, 1497m, 1466m, 1455s, 1391m, 1368s, 1213vs, 1098vs, 1060vs, 862s, 739s, 700s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.39-7.27 (*m*, 5H, HC(9/9'), HC(10/10'), HC(11)); 6.61 (*d*, 1H, $^3J(3,2)=3.3$, HC(3)); 6.11 (*dt*, 1H, $^3J(2,3)=3.3$, $^4J(2,5)=0.8$, HC(2)); 4.54 (*s*, 2H, $\text{H}_2\text{C}(7)$); 4.32 (*q*, 6H, $^3J(14,15)=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(14/14'/14'')$); 3.73 (*t*, 2H, $^3J(6,5)=7.0$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 2.98 (*t*, 2H, $^3J(5,6)=7.0$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1.30 (*t*, 9H, $^3J(15,14)=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(15/15'/15'')$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

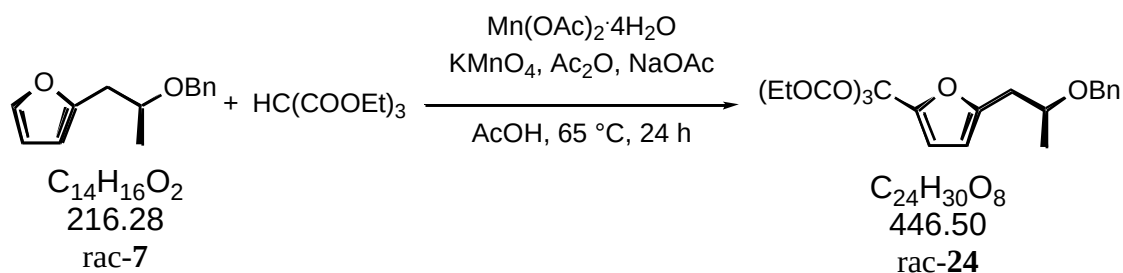
165.2 (C(13/13'/13'')), 154.4 (C(4)), 144.0 (C(1)), 138.7 (C(8)), 128.8, 128.1 (C(9/9'), C(10/10'), (11)), 111.5 (C(3)), 107.4 (C(2)), 73.4 (C(7)), 68.7 (C(6)), 67.7 (C(12)), 63.1 (C(14/14'/14'')), 29.4 (C(5)), 14.3 (C(15/15'/15'')).

ESI-MS:

456.2 (23), 455.3 (100, $[M+\text{Na}]^+$), 450.5 (26, $[M+\text{H}_2\text{O}]^+$), 433.5 (19, $[M+\text{H}]^+$).

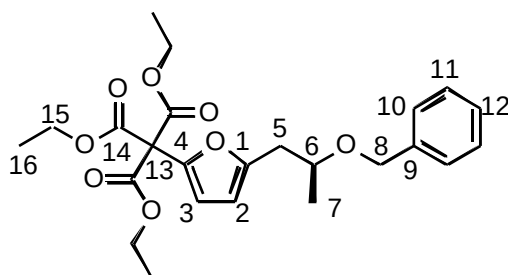
Elem. anal.: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_8$ (432.18) calc.: C 63.88, H 6.53; mes.: C 63.58, H 6.68.

4.2.3.12 2-[5-(2-Benzoyloxy-propyl)-furan-2-yl]-2-éthoxycarbonyl-malonate de diéthyle (*rac*-**24**) [62]



L'acétate de manganèse (II) tétrahydrate (6.14 g, 25 mmol) est placé dans un bicol de 100 ml sous azote puis dissout dans 50 ml d'acide acétique. La solution est chauffée à 100 °C sous agitation magnétique. Le permanganate de potassium (1.00 g, 6,3 mmol) est ajouté, puis le mélange est agité pendant 30 minutes. L'anhydride acétique (7.5 ml, 79.3 mmol) est ajouté lentement puis le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante. L'alcool protégé *rac*-**7** (2.218 g, 10.26 mmol), le triéthylméthane tricarboxylate (2.16 g, 10.3 mmol) et l'acétate de sodium anhydre (1.65 g, 20 mmol) sont ajoutés au mélange réactionnel et celui-ci est chauffé à 65 °C pendant 24 heures. 25 ml d'eau sont ajoutés au mélange, qui est laissé refroidir. Le mélange est extrait avec quatre portions de 100 ml de toluène et les phases organiques sont lavées quatre fois avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Les phases organiques sont séchées avec MgSO_4 anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant et purification sur colonne (140 g de silice, hexane:AcOEt 9:1 à 7:1). *rac*-**24** (2.5161 g, 5.64 mmol, 55 %) est récolté sous la forme d'un liquide.

Données analytiques de *rac*-**24**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.23.

IR (Film KBr):

3064w, 2982m, 2938m, 2906m, 2872m, 1747vs, 1605w, 1547m, 1496m, 1466m, 1454m, 1369m, 1342m, 1212vs, 1131m, 1096s, 1057vs, 1019m.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.37-7.26 (m, 5H, HC(10/10'), HC(11/11'), HC(12)); 6.62 (d, 1H, $^3J(3,2)=3.2$, HC(3)); 6.10 (d, 1H, $^3J(2,3)=3.3$, HC(2)); 4.55 (d, 1H, $^2J(8a,8b)=11.7$, HC(8a)); 4.50 (d, 1H, $^2J(8b,8a)=11.7$, HC(8b)); 4.32 (q, 6H, $^3J(15,16)=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(15/15'/15'')$); 3.83 (qt, 1H, $^3J(6,5)=^3J(6,7)=6.3$, HC(6)); 3.00 (dd, 1H, $^2J(5a,5b)=14.8$, $^3J(5a,6)=5.9$ HC(5a)); 2.76 (dd, 1H, $^2J(5b,5a)=14.9$, $^3J(5b,6)=6.9$ HC(5b)); 1.30 (t, 9H, $^3J(16,15)=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(16/16'/16'')$); 1.23 (d, 3H, $^3J(7,6)=6.2$, $\text{H}_3\text{C}(7)$).

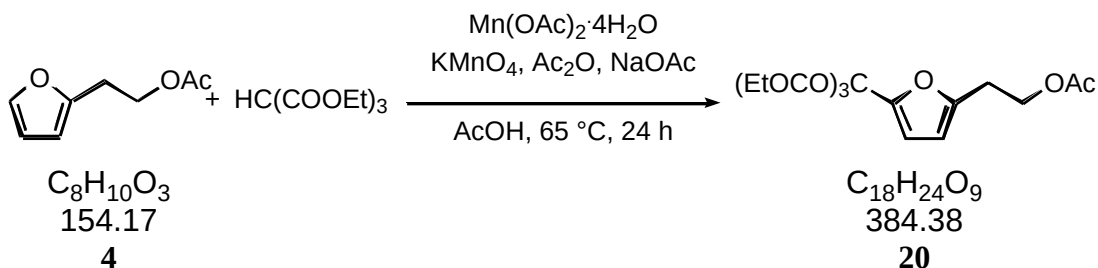
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

165.2 (C(14/14'/14'')), 154.4 (C(4)), 144.0 (C(1)), 139.1 (C(9)), 128.7, 128.0, 127.9 (C(10/10'), C(11/11'), C(12)), 111.5 (C(3)), 108.1 (C(1)), 74.4 (C(6)), 71.2 (C(8)), 67.8 (C(13)), 63.2 (C(15)), 37.7 (C(5)), 20.1 (C(7)), 14.3 (C(16/16'/16'')).

ESI-MS:

494.8(19), 486.3 (33), 485.3 (89, $[M+K]^+$), 471.7 (12), 471.3 (16), 470.3 (45), 469.4 (100, $[M+Na]^+$), 388.5 (10).

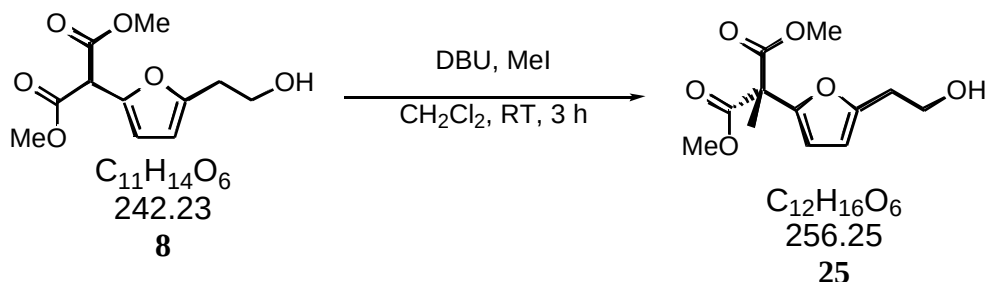
4.2.3.13 2-[5-(2-Acétoxy-éthyl)-furan-2-yl]-2-éthoxycarbonyl-malonate de diéthyle (**20**) [62]



L'acétate de manganèse (II) tétrahydrate (6.14 g, 25 mmol) est placé dans un bicol de 100 ml sous azote puis dissout dans 50 ml d'acide acétique. La solution est chauffée à 100 °C sous agitation magnétique. Le permanganate de potassium (1.00 g, 6,3 mmol) est ajouté, puis le mélange est agité pendant 30 minutes. L'anhydride acétique (7.5 ml, 75 mmol) est ajouté lentement puis le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante. L'alcool protégé **4** (1.6289 g, 10.6 mmol), le triéthylméthane tricarboxylate (2.3 ml, 10.9 mmol) et l'acétate de sodium anhydre (1.65 g, 20 mmol) sont ajoutés au mélange réactionnel et celui-ci est chauffé à 65 °C pendant 24 heures. 25 ml d'eau sont ajoutés au mélange, qui est laissé refroidir. Le mélange est extrait avec trois portions de 100 ml de toluène et les phases organiques sont lavées deux fois avec 100 ml d'eau et une fois avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl. Les phases organiques sont séchées avec MgSO_4 anhydre, puis filtrées. Après évaporation du solvant et purification sur colonne (40 g de silice, hexane:AcOEt 10:1). **20** (3.0629 g, 8.0 mmol, 75 %) est récolté. (voir 4.2.3.8)

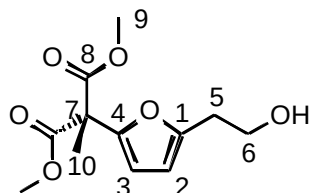
4.2.4. Alkylation du groupe malonyle [50]

4.2.4.1 2-[5-(2-Hydroxy-éthyl)-furan-2-yl]-2-méthyl-malonate de diméthyle (25)



8 (0.4 g; 1.65 mmol) est dissout dans 10 ml de CH_2Cl_2 contenu dans un ballon de 50 ml. DBU (0.75 g; 4.95 mmol) puis le iodométhane (0.21 ml; 3.30 mmol) sont ajoutés, au mélange réactionnel. Le mélange réactionnel est agité sous N_2 pendant trois heures à température ambiante. Après évaporation du solvant et purification de notre produit sur colonne (25 g de silice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 8.5:1), le produit **25** (0.418 g; 1.62 mmol; 97 %) est obtenu.

Données analytiques de **25**:



R_f (Et_2O /heptane 4:1)=0.17.

IR (Pastille, KBr):

3441m, 3133w, 3003m, 2955s, 2887m, 2848m, 2091w, 1960w, 1741vs, 1608w, 1456s, 1436s, 1378m, 1255vs, 1163m, 1118s, 1051s, 1034s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.25 (d, 1H, $^3J(3,2)=3.2$, HC(3)); 6.08 (dt, 1H, $^3J(2,3)=3.2$, HC(2)); 3.84 (t, 2H, $^3J(6,5)=6.2$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.77 (s, 6H, $\text{H}_3\text{C}(9/9')$); 2.87 (td, 2H, $^3J(5,6)=6.2$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1.87 (s, 1H, OH); 1.81 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(10)$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K):

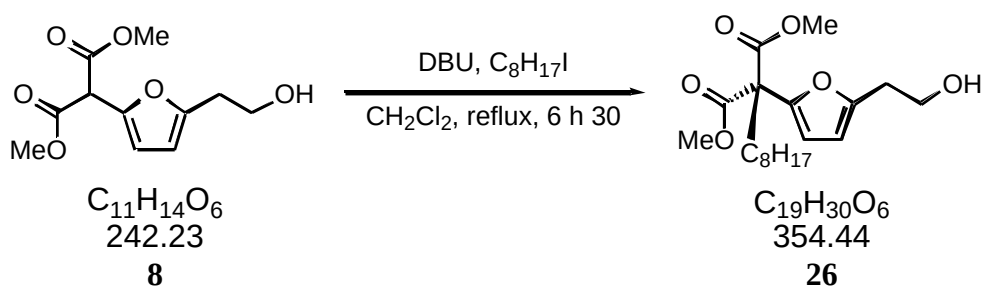
170.1 (C(8/8')); 153.1 (C(4)); 149.4 (C(1)); 108.7 (C(3)); 107.3 (C(2)); 61.0 (C(6)); 55.0 (C(7)); 53.0 (C(9/9')); 31.6 (C(5)); 20.3 (C(10)).

EI-MS:

257 (16, $[M+1]^+$); 256 (18, M^+); 239 (12, $[(M+1)-\text{H}_2\text{O}]^+$); 226 (32, $[(M+1)-\text{CH}_3\text{O}]^+$); 198 (12); 197 (100, $[M-\text{COOCH}_3]^+$); 179 (22); 167 (52); 166 (48); 137 (18); 135 (66); 111(23); 107 (27); 106 (11); 77 (10); 44 (10); 40 (14).

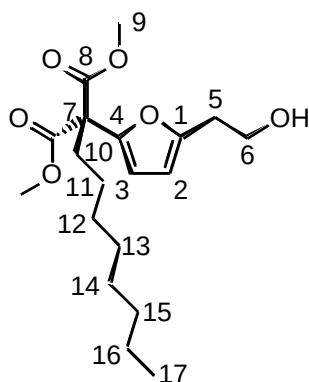
HR-ESI-MS:

257.1018770 ($[M+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{Na}^+$; calc. 257.1019604).

4.2.4.2 2-[5-(2-Hydroxy-éthyl)-furan-2-yl]-octyl-malonate de diméthyle (**26**)

8 (1.93 g; 7.96 mmol) est dissout dans 30 ml de CH_2Cl_2 contenu dans un ballon de 50 ml. DBU (3.64 g; 23.90 mmol) puis le iodoctane (5.74 g; 23.90 mmol) sont ajoutés, au mélange réactionnel. Le mélange réactionnel est porté à reflux. La réaction est suivie par CCM. Après 6 h 30, le chauffage est arrêté. Après évaporation du solvant et purification sur colonne (70 g de silice, hexane: CH_2Cl_2 3:1, puis CH_2Cl_2 , puis CH_2Cl_2 / Et_2O 20:1, enfin Et_2O), le produit **26** (1.92g; 5.42 mmol; 68%) est obtenu sous la forme d'une huile légèrement jaune.

Données analytiques de **26**:



R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 4:1)=0.36.

IR (Pastille, KBr):

3475m, 2955s, 2927vs, 2856vs, 1742vs, 1649w, 1457m, 1436s, 1378w, 1241s, 1128m, 1050s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.42 (d, 1H, $^3J(3,2)=3.2$, HC(3)); 6.05 (dt, 1H, $^3J(2,3)=3.2$, HC(2)); 3.80 (t, 2H, $^3J(6,5)=6.3$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.73 (s, 6H, $\text{H}_3\text{C}(9/9')$); 2.84 (t, 2H, $^3J(5,6)=6.3$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 2.22 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(10)$); 2.02 (s, 1H, OH); 1.22 (m, 12H, $\text{H}_2\text{C}(11)$, $\text{H}_2\text{C}(12)$, $\text{H}_2\text{C}(13)$, $\text{H}_2\text{C}(14)$, $\text{H}_2\text{C}(15)$, $\text{H}_2\text{C}(16)$); 0.84 (t, 3H, $^3J(17,16)=6.9$, $\text{H}_3\text{C}(17)$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K):

169.3 (C(8/8')), 152.6 (C(4)), 148.3 (C(1)), 109.9 (C(3)), 107.2 (C(2)), 61.0 (C(6)), 59.3 (C(7)), 52.8 (C(9/9')), 34.3 (C(10)), 31.5 (C(5)), 31.7, 29.6, 29.2, 29.1, 24.6, 22.6, (C(11), C(12), C(13), C(14), C(15), C(16)); 14.0 (C(17)).

EI-MS:

355 (9, $[M+H]^+$); 354 (14, M^+); 324 (33, $[(M+H)-\text{CH}_3\text{O}]^+$), 296 (19), 295 (85, $[M-\text{CH}_3\text{OCO}]^+$), 277 (11), 266 (21), 265 (100), 264 (52), 263 (13), 236 (16), 235 (86), 233

(24), 217 (16), 211 (14), 210 (27), 205 (37), 183 (11), 180 (20), 179 (68), 166 (27), 165 (41), 163 (15), 161(12), 153 (22), 151 (13), 147 (15), 145 (10), 135 (15), 125 (15), 121 (19), 111 (64), 107 (22), 105 (16), 97 (11), 95 (18), 93 (14), 91 (19), 86 (11), 85 (14), 84 (16), 83 (26), 82 (10), 81 (43), 80 (37), 79 (42), 78 (15), 77 (26), 73 (38), 71 (15), 69 (23), 67 (21), 65 (15), 59 (28), 57 (12), 55 (24), 44 (30), 42 (32).

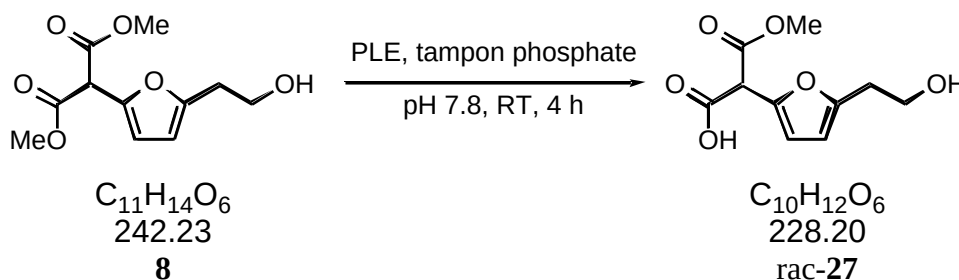
HR-ESI-MS:

377.1935310 ($[M+Na]^+$, $C_{19}H_{30}O_6Na^+$; calc. 377.1934524),

355.2115220 ($[M+H]^+$, $C_{19}H_{31}O_6^+$; calc. 355.2115104).

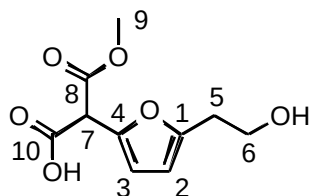
4.2.5. Hydrolyse enzymatique [49,50,78]

4.2.5.1 2-[5-(2-Hydroxy-éthyl)-furan-2-yl]-malonate de monométhyle (rac-27)



De la PLE (0,3 ml; 130 U/mg; 10 mg/ml; soit 390 U) est ajoutée au diester **8** (440 mg; 1.72 mmol) dissout dans 1 ml de MeOH et suspendu dans 10 ml de tampon Na_2HPO_4/NaH_2PO_4 , à un pH de 7.5. Une solution de NaOH 0.1 N est ajoutée, à l'aide d'un pH-stat, afin de conserver le pH à 7.8, jusqu'à ce qu'un équivalent de NaOH soit consommé, soit 17.2 ml de NaOH 0.1 N ajoutés en 4 h. La phase aqueuse est alors basifiée jusqu'à un pH de 9, puis extraite avec cinq fractions d'éther pour séparer le reste de réactif et l'enzyme qui est éliminée par filtration. La phase aqueuse est ensuite acidifiée avec HCl 2 N jusqu'à un pH de 3. Cette dernière est à nouveau extraite avec cinq fractions d'éther pour récupérer notre produit rac-27. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4 anhydre, filtrées, puis évaporées à sec. Du réactif **8** (44 mg; 0.18 mmol; 15 %) est obtenu, de même que du produit rac-27 (245 mg; 1.07 mmol; 63 %) sous forme d'huile incolore.

Données analytique de rac-27:



R_f ($CH_2Cl_2/Et_2O/EtOH$ 8:2:1)=0.22.

IR (film, KBr):

3475 br , 2958 s , 2602 w , 1741 vs , 1560 w , 1439 m , 1391 m , 1278 s , 1231 s , 1161 s , 1020 s .

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.35 (d, 1H, $^3J(3,2)=3.2$, HC(3)); 6.10 (d, 1H, $^3J(2,3)=3.2$, HC(2)); 4.77 (s, 1H, HC(7)); 3.87 (t, 2H, $^3J(6,5)=6.2$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.78 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(9)$); 2.88 (t, 2H, $^3J(5,6)=6.2$, $\text{H}_2\text{C}(5)$).

Traces de diméthylmalonate à: 3.81 (s, 6H, 2 CH_3OCO); 3.44 (s, 2H, COCH_2CO).

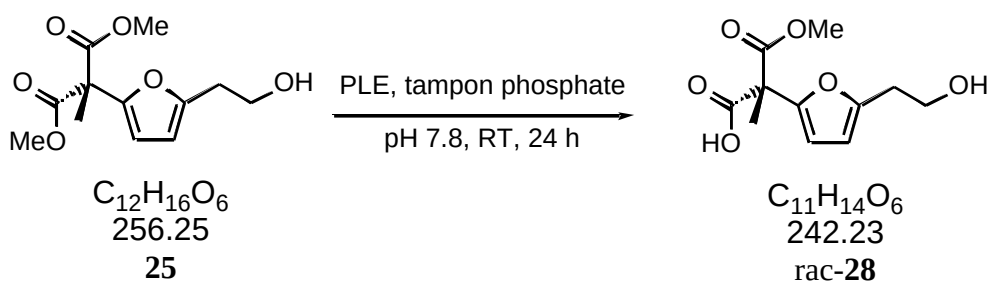
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K):

169.5, 167.0 (C(8), C(10)), 153.6 (C(4)), 144.0 (C(1)), 110.5 (C(3)), 107.8 (C(2)), 60.9 (C(6)), 53.3 (C(9)), 51.4 (C(7)), 31.4 (C(5)).

EI-MS:

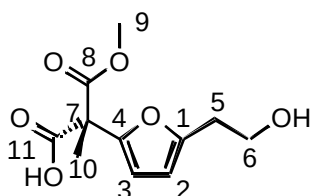
227 (trace, $[\text{M}-1]^+$), 184 (37, $[(\text{M}-\text{CO}_2)^+]$), 154 (35), 153 (35), 111 (76), 106 (47), 95 (52), 94 (100), 65 (38).

4.2.5.2 2-[5-(2-Hydroxy-éthyl)-furan-2-yl]-2-méthyl-malonate de monométhyle (rac-**28**)



Le produit méthylé **25** (0.27 g; 1.07 mmol) est dissout dans 0.5 ml de MeOH contenu dans un bêcher de 50 ml. 7 ml de tampon phosphate sont ajoutés dans à la solution que l'on fixe à un pH de 7.9 avec une goutte de HCl. Cinq portions de PLE (2.23 mg; 220 U/mg; 490 U) sont ajoutées à la solution tout au long des 24 h de réaction. Une solution de NaOH 0.1 N est ajouté, à l'aide d'un pH-stat, afin de conserver le pH à 7.8, jusqu'à ce qu'un équivalent de NaOH soit consommé, soit 10.65 ml de NaOH 0.1 N. Le pH est ensuite porté à 9 avec la solution de NaOH, le contenu du bêcher est déversé dans une solution saturée de NaCl, ce qui permet d'éliminer par extraction le restant de réactif ainsi que l'enzyme. Le pH est abaissé à 1, en ajoutant une solution d'HCl 1 M. Notre produit est extrait avec cinq portions d'éther qui sont lavées tour à tour sur une solution saturée en NaCl. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4 anhydre, puis après évaporation du solvant, le produit rac-**28** (165 mg; 0.68 mmol; 64 %) est récupéré.

Données analytique de rac-**28**:



R_f ($\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 1:1)=0.46.

IR (Pastille, KBr):

3474s, 2999s, 2955s, 2612m, 1960w, 1730vs, 1610m, 1555m, 1456s, 1437s, 1380m, 1250s, 1125s, 1110s, 1032s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.30 (*d*, 1H, $^3J(3,2)=3.2$, HC(3)); 6.10 (*dt*, 1H, $^3J(2,3)=3.2$, HC(2)); 5.97 (*br*, 1H, COOH); 3.87 (*t*, 2H, $^3J(6,5)=6.2$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.81 (*s*, 3H, $\text{H}_3\text{C}(9)$); 2.89 (*t*, 2H, $^3J(5,6)=6.1$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1.85 (*s*, 3H, $\text{H}_3\text{C}(10)$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K):

173.3, 170.2 (C(11), (C(8))), 153.1 (C(4)), 148.9 (C(1)), 108.9 (C(3)), 107.3 (C(2)), 60.9 (C(6)), 54.7 (C(7)), 53.2 (C(9)), 31.2 (C(5)), 20.1(C(10)).

EI-MS:

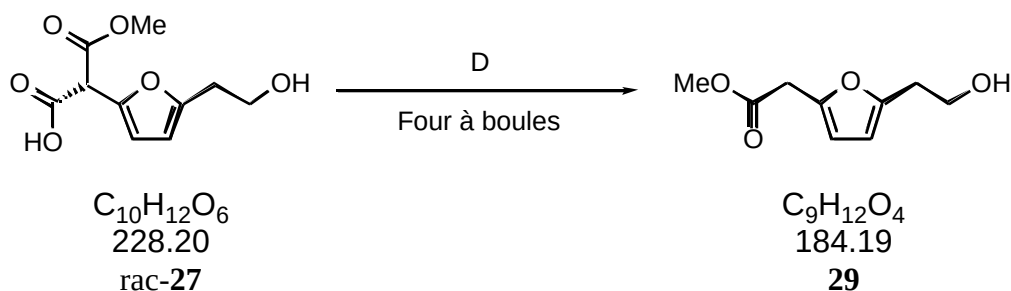
198 (34, $[\text{M}-\text{CO}_2]^+$), 181 (13), 180 (21, $[\text{M}-\text{CO}_2-\text{H}_2\text{O}]^+$), 168 (44), 167 (31), 166 (11), 140 (12), 139 (100), 135 (16), 121 (76), 111 (38), 109 (20), 108 (30), 107 (14), 81 (44), 80 (21), 79 (24), 77 (17), 65 (12), 45 (20).

HR-ESI-MS:

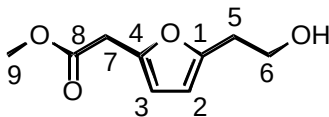
265.0682060 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{Na}^+$; calc. 265.0682524).

4.2.6. Décarboxylation et décarbalkoxylation

4.2.6.1 [5-(2-Hydroxy-éthyl)-furan-2-yl]-acétate de méthyle (29) [50,69]



Le monoacide rac-27 (129 mg; 0.6 mmol) est placé dans un micro four à boules pour être distillé. Le composé est initialement chauffé à 100 °C sous un vide de 0.019 Torr, puis la température est augmentée de 10 °C toutes les cinq minutes jusqu'à la température de 200 °C. Au delà de cette température, il ne reste qu'un produit de pyrolyse au fond de l'appareil. Le produit 29 (45 mg, 244 mmol, 43 %) est récupéré sous forme d'huile incolore.



R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 4:1)=0.26.

IR (Film KBr):

3136w, 2956m, 1742vs, 1615m, 1566m, 1439s, 1406m, 1337m, 1275m, 1228s, 1198s, 1158s, 1015s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.10 (*d*, 1H, $^3J(3,2)=3.1$, HC(3)); 6.02 (*d*, 1H, $^3J(2,3)=3.1$, HC(2)); 3.81 (*t*, 2H, $^3J(6,5)=6.3$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.69 (*s*, 3H, $\text{H}_3\text{C}(9)$); 3.62 (*s*, 2H, $\text{H}_2\text{C}(7)$); 2.82 (*t*, 2H, $^3J(5,6)=6.3$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 2.18 (*s*, 1H, OH).

Traces de diméthyl malonate: 3.72 (*s*, 6H, H_3CO), 3.37 (*s*, 2H, COH_2CCO)

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

170.1 (C(8)), 152.5 (C(1)), 146.3 (C(4)), 108.8 (C(3)), 107.4 (C(2)), 60.9 (C(6)), 52.2 (C(9)), 33.8 (C(7)), 31.6 (C(5)).

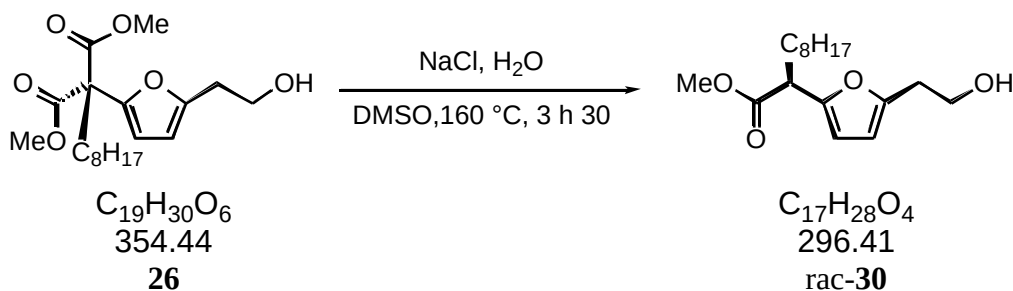
Traces de diméthyl malonate: 166.9 (CO), 52.5 (COOCH_3), 41.1 (COH_2CCO)

EI-MS:

184 (26, M^+), 154 (26), 153 (22, $[M-\text{CH}_3\text{O}]^+$), 125 (32, $[M-\text{CH}_3\text{OCO}]^+$), 111 (73), 107 (33), 95 (55), 94 (100), 81 (41), 65 (47).

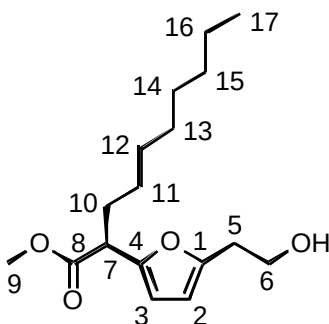
Elem. anal.: $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$ (184.16) calc.: C 58.69, H 6.57; mes.: C 56.96, H 6.80.

4.2.6.2 2-[5-(2-Hydroxy-éthyl)-furan-2-yl]-décanoate de méthyle (rac-**30**) [50,69]



Du NaCl (0.21 g; 3.62 mmol), de l'eau (0.13 g; 7.25 mmol) et le produit **26** (1.29 g; 3.63 mmol) sont placés dans un bicol de 100 ml et dissous dans 45 ml de DMSO. Le tout est porté à 160°C . L'avancement de la réaction est suivi par CCM en faisant des prises de 1 ml de mélange réactionnel extrait avec 2 ml d' Et_2O sur 2 ml d'eau le tout dans un pilulier, afin d'éliminer le DMSO et le sel. Le chauffage est arrêté après 3 h 30. Après refroidissement, le mélange est extrait avec de l'éther sur une solution saturée en NaCl. Chaque fraction est lavée sur une nouvelle solution saturée en NaCl. Les phases étherées sont séchées sur Na_2SO_4 anhydre. Après filtration et évaporation du solvant, le produit est purifié sur colonne (50 g de silice, CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 / Et_2O 15:1). Le produit rac-**30** (0.60 g; 2.03 mmol; 56 %) est récupéré sous forme d'une huile incolore.

Données analytiques de rac-**30**:



R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 4:1)=0.29.

IR (Pastille, KBr):

3108m, 2954vs, 2928vs, 2857s, 2250w, 1742vs, 1610w, 1561m, 1461m, 1436s, 1379m, 1212s, 1161s, 1121m, 1050s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.08 (d, 1H, $^3J(3,2)=3.1$, HC(3)); 6.03 (d, 1H, $^3J(2,3)=3.1$, HC(2)); 3.84 (t, 2H, $^3J(6,5)=6.2$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.69 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(9)$); 3.64 (t, 1H, $^3J(7,10)=7.7$, HC(7)); 2.86 (t, $^3J(5,6)=6.2$, 2H, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1.98 (m, 1H, HC(10a)); 1.85 (m, 1H, HC(10b)); 1.77 (s, 1H, OH); 1.23 (m, 12H, $\text{H}_2\text{C}(11)$, $\text{H}_2\text{C}(12)$, $\text{H}_2\text{C}(13)$, $\text{H}_2\text{C}(14)$, $\text{H}_2\text{C}(15)$, $\text{H}_2\text{C}(16)$); 0.87 (t, $^3J(17,16)=6.7$, 3H, $\text{H}_3\text{C}(17)$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K):

172.7 (C(8)), 152.0 (C(4)), 151.3 (C(1)), 107.2 (C(3)), 105.8 (C(2)), 61.0 (C(6)), 52.1 (C(9)), 45.6 (C(7)), 31.6 (C(5)), 30.9 (C(10)), 31.8, 29.3, 29.2, 29.1, 27.3, 22.6 (C(11), C(12), C(13), C(14), C(15), C(16)), 14.0 (C(17)).

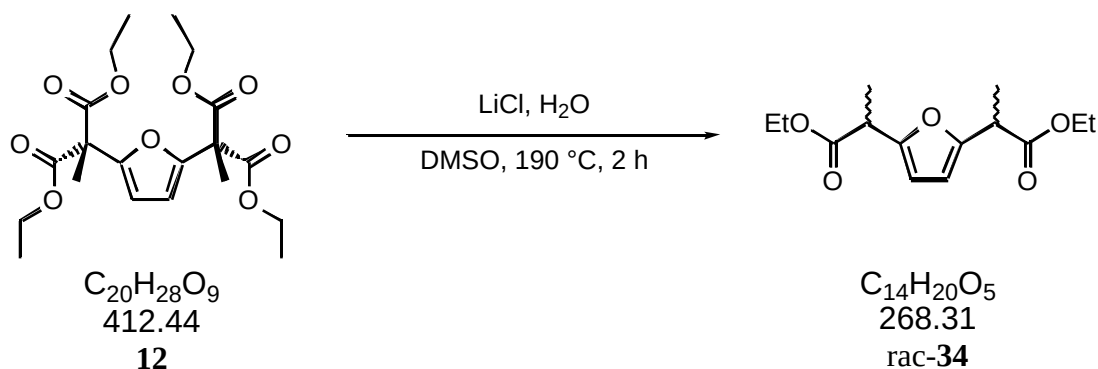
EI-MS:

296 (15, M^+), 267 (11), 266 (46), 265 (14, $[M-\text{CH}_3\text{O}]^+$), 238 (13), 237 (75, $[M-\text{CH}_3\text{OCO}]^+$), 219 (21), 208 (21), 207 (100), 205 (11), 191 (10), 183 (13), 165 (15), 153 (42), 152 (11), 149 (11), 125 (52), 121 (40), 111 (25), 107 (47), 95 (30), 94 (14), 91 (11), 86 (15), 84 (24), 83 (20), 82 (16), 81 (69), 80 (30), 79 (23), 77 (20), 73 (39), 71 (17), 69 (19), 67 (13), 65 (11), 55 (18), 44 (12).

HR-ESI-MS:

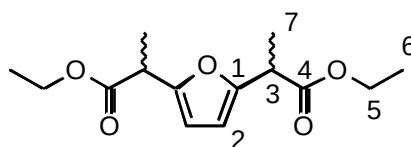
319.1884510 ($[M+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}^+$; calc. 319.1879744).

4.2.6.3 2-[5-(1-éthoxycarbonyl-éthyl)-furan-2-yl]-propionate d'éthyle (rac-**34**) [81]



Le réactif **12** (0.6996 g, 1.70 mmol) est dissout dans 3 ml de DMSO, le chlorure de lithium anhydre (0.44 g, 10.4 mmol) et l'eau (0.06 ml, 3.3 mmol) sont ajoutés. Le tout est chauffé à 190 °C pendant 2 heures sous azote et sous agitation magnétique. La réaction est laissée refroidir puis extraite avec trois portions de 5 ml de AcOEt. Les phases organiques sont lavées trois fois avec 5 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées avec MgSO_4 anhydre, et filtrées. Après évaporation du solvant, une huile jaune est obtenue, elle est purifiée sur colonne (20 g de silice, AcOEt). Le liquide rac-**34** (0.1132 g, 4.2 mmol, 25 %) est obtenu.

Données analytiques de rac-**34**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.35.

IR (Film KBr):

3133w, 2985m, 2942m; 2908w, 2883w, 2257w, 1738vs, 1643w, 1607w, 1457m, 1377w, 1320m, 1252m, 1204s, 1162s, 1095s, 1072s, 1025s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.06 (d, 2H, $^3J(2,3)=1.2$, HC(2/2')); 4.12 (q, 4H, $^3J(5,6)=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(5/5')$); 3.72 (q, 2H, $^3J(3,7)=7.3$, HC(3/3')); 1.45 (d, 6H, $^3J(7,3)=7.3$, $\text{H}_3\text{C}(7/7')$); 1.20 (t, 6H, $^3J(6,5)=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(6/6')$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

172.4 (C(4/4')), 152.4 (C(1/1')), 106.4 (C(2/2')), 60.8 (C(5/5')), 39.4 (C(3/3')), 15.6 (C(7/7')), 14.0 (C(6/6')).

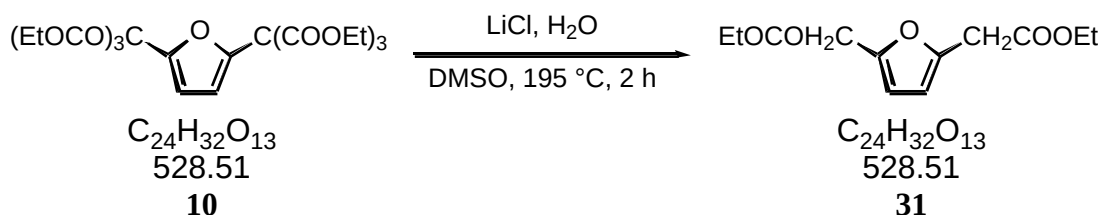
Signaux distincts pour 2 et 2', 4 et 4', 7 et 7'.

EI-MS:

269 (3, $[M+1]^+$), 268 (14, M^+), 196 (11, $[M+1-\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$), 195 (100, $[M-\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$), 139 (11), 122 (22), 121 (18), 111 (22), 107 (27).

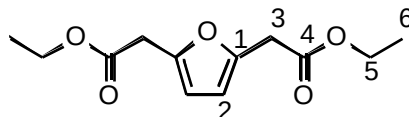
HR-ESI-MS: 291.1202 ($[M+H]^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}^+$; calc. 291.1203).

4.2.6.4 (5-éthoxycarbonyl-méthyl-furan-2-yl)-acétate d'éthyle (**31**) [81]



Le réactif **10** (4.2698 g, 8.08 mmol) est dissout dans 20 ml de DMSO, le chlorure de lithium anhydre (2.05 g, 4.85 mmol) et l'eau (0.315 ml, 1.75 mmol) sont ajoutés. Le tout est chauffé à 195°C pendant 2 heures sous azote et sous agitation magnétique. La réaction est laissée refroidir puis extraite avec trois portions de 100 ml de AcOEt. Les phases organiques sont lavées quatre fois avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées avec MgSO_4 anhydre, et filtrées. Après évaporation du solvant, une huile jaune est obtenue, elle est purifiée sur colonne (80 g de silice, hexane:AcOEt 10:1). Le liquide jaune **31** (0.4419 g, 1.84 mmol, 23 %) est obtenu.

Données analytiques de **31**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.24.

IR (Film KBr):

3134w, 2984s, 2939m; 2908w, 1742vs, 1649m, 1617w, 1566m, 1466m, 1447m, 1396m, 1370s, 1338s, 1302s, 1266vs, 1224s, 1181vs, 1097m, 1032vs.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.18 (ds 2H, $\text{HC}(2/2')$); 4.19 (q, 4H, $^3J(5,6)=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(5/5')$); 3.66 (s, 4H, $\text{H}_2\text{C}(3/3')$); 1.29 (t, 6H, $^3J(6,5)=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(6/6')$).

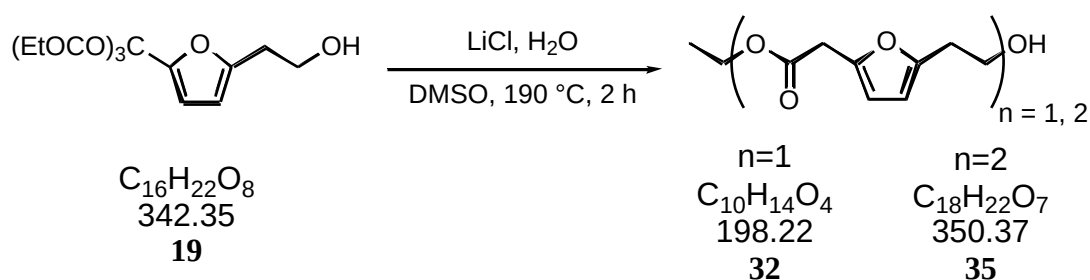
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

169.8 (C(4/4')), 147.7 (C(1/1')), 109.3 (C(2/2')), 61.5 (C(5/5')), 34.6 (C(3/3')), 14.6 (C(6/6')).

EI-MS:

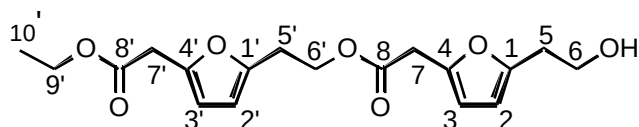
263.3 (17), 259.5 (20), 258.4 (100, $[M+\text{H}_2\text{O}]^+$), 242.7(15), 241.3 (16), 241.1 (10).

4.2.6.5 [5-(2-Hydroxy-éthyl)-furan-2-yl]-acétate d'éthyle (**32**) et [5-(2-Hydroxy-éthyl)-furan-2-yl]-3-acétate de 2-(5-éthoxycarbonylméthyl-furan-2-yl)-éthyle (**35**) [51,81]



Le réactif **19** (1.4437 g; 4.22 mmol) est dissout dans 11 ml de DMSO, le chlorure de lithium anhydre (0.55 g; 12.91 mmol) et l'eau (0.08 ml, 4.22 mmol) sont ajoutés. Le tout est chauffé à 190°C pendant 2 heures sous azote et sous agitation magnétique. Le tout est laissé refroidir, 60 ml d'eau sont ajoutés puis l'extraction se fait avec trois portions de 100 ml de AcOEt; les phases organiques sont lavées trois fois avec 100 ml de solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées avec MgSO_4 anhydre, et filtrées. Après évaporation du solvant, un mélange sous forme d'une huile jaune est obtenu. Il est purifié sur colonne (20 g de silice, hexane:AcOEt 6:1 à 1:1). Deux produits sont récoltés **32** (0.16 g, 0.808 mmol, 19 %) et **35** (0.0184 g, 0.053 mmol, 1 %)

Données analytiques de **35**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.057.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

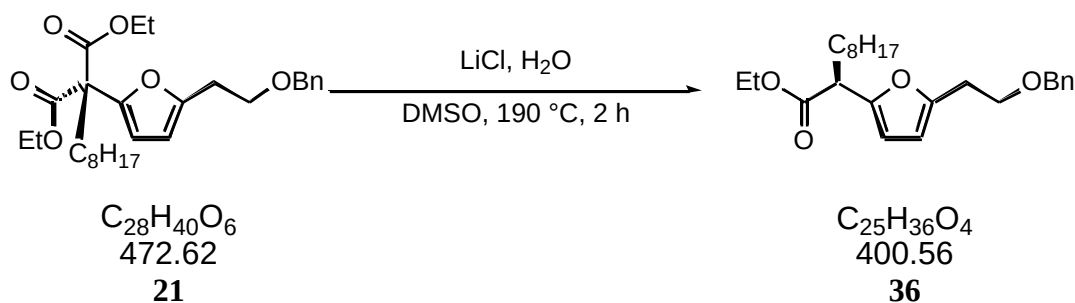
6.13 (d, 2H, $^3J(3,2)=3.1$, $\text{HC}(3/3')$); 6.06 (d, 1H, $^3J(2,3)=3.1$, $\text{HC}(2/2')$); 6.01 (d, 1H, $^3J(2,3)=3.1$, $\text{HC}(2/2')$); 4.36 (t, 2H, $^3J(6',5')=6.8$, $\text{H}_2\text{C}(6')$); 4.20 (q, 2H, $^3J(9',10')=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(9')$); 3.86 (t, 2H, $^3J(6,5)=6.2$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.66 (s, 1H, $\text{H}_2\text{C}(7/7')$); 3.64 (s, 1H, $\text{H}_2\text{C}(7/7')$); 2.97 (t, 2H, $^3J(5',6')=6.7$, $\text{H}_2\text{C}(5')$); 2.87 (t, 2H, $^3J(5,6)=6.2$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1.77 (br, 1H, OH); 1.29 (t, 3H, $^3J(10',9')=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(10')$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K):

170.0/169.8 (C(13/13')), 152.8/151.5 (C(4/4')), 147.1/146.8 (C(1,1')), 109.2/109.1 (C(3/3')), 107.9/107.8 (C(2/2')), 63.4 (C(6')), 61.6 (C(6)), 61.5 (C(14')), 34.6/34.5 (C(12/12')), 32.0 (C(5)), 28.1 (C(5')), 14.6 (C(15')).

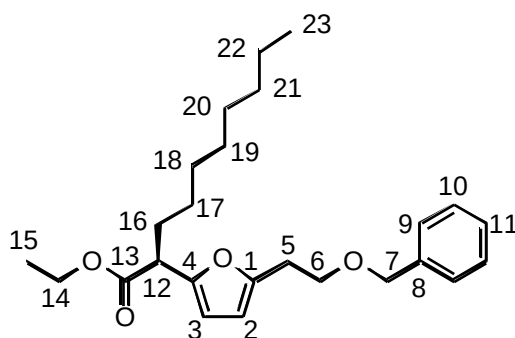
ESI-MS

553.2 (23), 525.3 (3, [trimère+Na]⁺), 473.3 (10), 445.3 (32), 389.1 (35), 373.4 (100.0, [M+Na]⁺).

4.2.6.6 2-[5-(2-Benzyloxy-éthyl)-furan-2-yl]-décanoate d'éthyle (rac-**36**) [81]

Le réactif **21** (2.82 g, 6.0 mmol) est dissout dans 9 ml de DMSO, le chlorure de lithium anhydre (0.1129 g, 6.3 mmol) et l'eau (0.8 ml, 18.7 mmol) sont ajoutés. Le tout est chauffé à 190 °C pendant 2 heures sous azote et sous agitation magnétique. La réaction est laissée refroidir puis extraite avec trois portions de 25 ml de AcOEt. Les phases organiques sont lavées trois fois avec 25 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées avec MgSO₄ anhydre, et filtrées. Après évaporation du solvant, une huile orange est obtenue, elle est purifiée sur colonne (80 g de silice, hexane:AcOEt 15:1). Le produit rac-**36** (1.7592 g, 4.4 mmol, 74 %) est obtenu.

Données analytiques de rac-**36**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.42.

IR (Film KBr):

3106w, 3089w, 3064w, 3030w, 2954s, 2927vs, 2857s, 1950w, 1874w, 1738vs, 1610w, 1561m, 1455m, 1367m, 1334m, 1299m, 1234m, 1202s, 1176s, 1154s, 1113s, 1029s, 1016m.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 298 K):

7.38-7.26 (m, 5H, HC(9/9'), HC(10/10'), HC(11)); 6.07 (d, 1H, ³J(3,2)=3.1, HC(3)); 6.00 (d, 1H, ³J(2,3)=3.2, HC(2)); 4.53 (s, 2H, H₂C(7)); 4.16 (q, 1H, ³J(14a,15)=7.1, HC(14a)); 4.15 (q, 1H, ³J(14b,15)=7.1, HC(14b)); 3.71 (t, 2H, ³J(6,5)=6.9, H₂C(6)); 3.61 (t, 1H, ³J(12,16)=7.6, HC(12)); 2.92 (td, 2H, ³J(5,6)=6.9, ⁴J(5,2)=0.5, H₂C(5)); 1.99-1.93 (m, 1H, HC(16a)); 1.86-1.81 (m, 1H, HC(16b)); 1.29-1.22 (m, 15H, H₃C(15), H₂C(17), H₂C(18), H₂C(19), H₂C(20), H₂C(21), H₂C(22)); 0.88 (t, 3H, ³J(23,22)=6.9, H₃C(23)).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

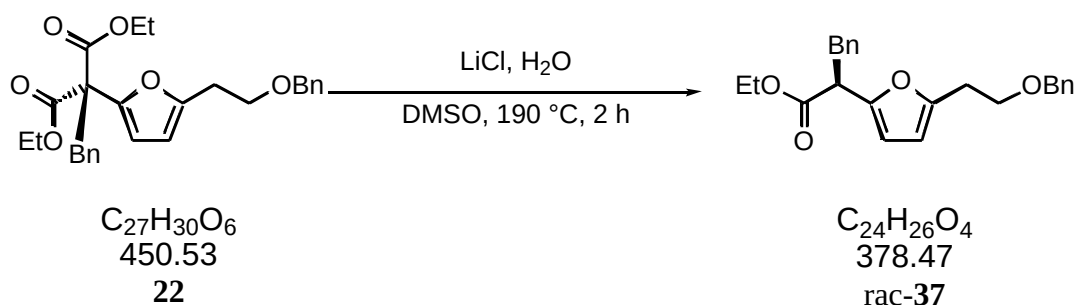
172.3 (C(13)), 152.1 (C(4)), 151.0 (C(1)), 138.2 (C(8)), 128.3, 127.6 (C(9/9')), C(10/10')), 127.5 (C(11)), 107.0 (C(3)), 106.6 (C(2)), 72.9 (C(7)), 68.3 (C(6)), 60.8 (C(14)), 45.4 (C(12)), 31.0 (C(16)), 31.8, 29.3, 29.2, 29.2, 28.9, 27.3, 22.6 (C(5), C(7), C(18), C(19), C(20), C(21), C(22)), 14.1 (C(15)), 14.0 (C(23)).

ESI-MS:

424.1 (14), 419.1 (27), 418.2 (98, $[M+\text{H}_2\text{O}]^+$), 405.2 (26), 401.3 (100, $[M+\text{H}]^+$), 327.3 (31).

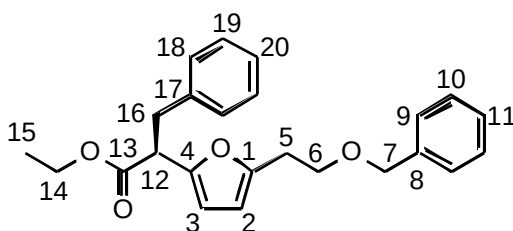
HR-ESI-MS: 401.2681 ($[M+\text{H}]^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{O}_4^+$; calc. 401.2686).

4.2.6.7 2-[5-(2-Benzyloxy-éthyl)-furan-2-yl]-3-phényl-propionate d'éthyle (rac-**37**) [81]



Le réactif **22** (2.40 g, 5.3 mmol) est dissout dans 10 ml de DMSO, le chlorure de lithium anhydre (0.7302 g, 17.2 mmol) et l'eau (0.3471 g, 19.3 mmol) sont ajoutés. Le tout est chauffé à 190 °C pendant 2 heures sous azote et sous agitation magnétique. La réaction est laissée refroidir puis extraite avec trois portions de 20 ml de AcOEt. Les phases organiques sont lavées trois fois avec 20 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées avec MgSO_4 anhydre, et filtrées. Après évaporation du solvant et purification sur colonne (50 g de silice, hexane:AcOEt 20:1), le produit rac-**37** (1.3021 g, 3.4 mmol, 65 %) est obtenu.

Données analytiques de rac-**37**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.40.

IR (Film KBr):

3107w, 3087w, 3063w, 3030m, 2980m, 2958m, 2929m, 2861m, 1951w, 1880w, 1809w, 1736vs, 1605w, 1496m, 1455m, 1367m, 1333m, 1275m, 1211m, 1150s, 1101s, 1080m, 1029m, 1016m, 699s, 404s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.39-7.16 (m, 10H, HC(9/9'), HC(10/10'), HC(11), HC(18/18'), HC(19/19'), HC(20)); 6.10 (d, 1H, $^3J(3,2)=3.0$, HC(3)); 6.02 (d, 1H, $^3J(2,3)=2.9$, HC(2)); 4.56 (s, 2H,

H₂C(7)); 4.11 (q, 2H, ³J(14,15)=7.1, H₂C(14)); 3.96 (t, 1H, ³J(12,16)=7.8, HC(12)); 3.73 (t, 2H, ³J(6,5)=6.9, H₂C(6)); 3.31 (dd, 1H, ²J(16a, 16b)=13.7, ³J(16a,12)=8.6, HC(16a)); 3.19 (dd, 1H, ²J(16b, 16a)=13.7, ³J(16b,12)=7.2, HC(16b)); 2.96 (t, 2H, ³J(5,6)=6.9, H₂C(5)); 1.17 (t, 3H, ³J(15,14)=7.1, H₃C(15)).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃, 298 K)

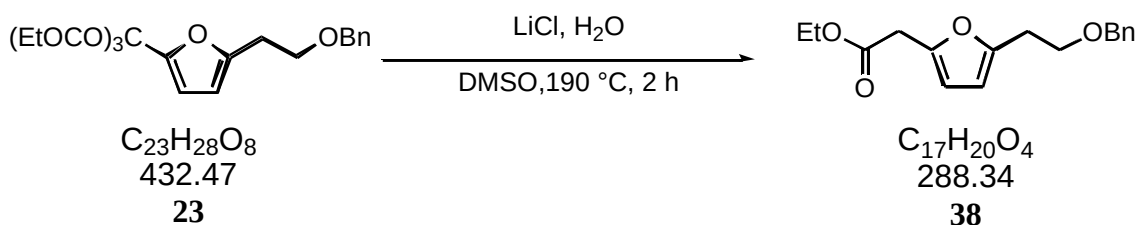
171.4 (C(13)), 152.3 (C(4)), 149.9 (C(1)), 138.5, 138.2 (C(8), C(17)), 128.8, 128.3, 128.2, 127.6, 127.5, 126.4, (C(9/9'), C(10/10'), C(11), C(18/18'), C(19/19'), C(20)), 107.6 (C(3)), 106.8 (C(2)), 72.9 (C(7)), 68.2 (C(6)), 60.9 (C(14)), 47.3 (C(12)), 37.1 (C(16)), 28.8 (C(5)), 14.0 (C(15)).

ESI-MS:

449.1 (15), 448.9 (11), 433.1 (32), 417.9 (16), 417.1 (61), 402.2 (26), 401.2 (100, [M+Na]⁺).

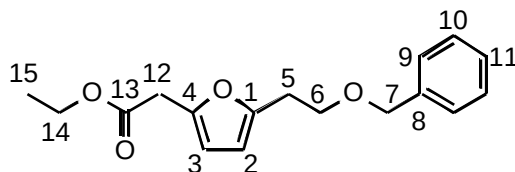
HR-ESI-MS: 401.1722 ([M+Na]⁺, C₂₄H₂₆O₄⁺; calc. 401.1723).

4.2.6.8 [5-(2-Benzyloxy-éthyl)-furan-2-yl]-acétate d'éthyle (**38**) [81]



Le réactif **23** (2.42 g, 5.60 mmol) est dissout dans 10 ml de DMSO, le chlorure de lithium anhydre (0.73 g, 17.11 mmol) et l'eau (0.1 ml, 5.56 mmol) sont ajoutés. Le tout est chauffé à 190 °C pendant 2 heures sous azote et sous agitation magnétique. La réaction est laissée refroidir puis extraite avec trois portions de 50 ml de AcOEt. Les phases organiques sont lavées trois fois avec 50 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées avec MgSO₄ anhydre, et filtrées. Après évaporation du solvant, une huile jaune est obtenue, elle est purifiée sur colonne (25 g de silice, hexane:AcOEt 10:1). Le produit **38** (1.08 g, 3.74 mmol, 67 %), liquide incolore, est obtenu.

Données analytiques de **38**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.33.

IR (Film KBr):

3107w, 3088w, 3064m, 3031m, 2988m, 2960m, 2906m, 2862s, 1955w, 1879w, 1741vs, 1613m, 1566m, 1496m, 1478m, 1455s, 1368s, 1336s, 1310m, 1265s, 1229s, 1181s, 1141s, 1104vs, 1030s, 1015s, 788s, 738s, 699s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.40-7.28 (*m*, 5H, HC(9/9'), HC(10/10'), HC(11)); 6.15 (*d*, 1H, $^3J(3,2)=3.1$, HC(3)); 6.04 (*d*, 1H, $^3J(2,3)=3.1$, HC(2)); 4.56 (*s*, 2H, $\text{H}_2\text{C}(7)$); 4.20 (*q*, 2H, $^3J(14,15)=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(14)$); 3.74 (*t*, 2H, $^3J(6,5)=6.9$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.65 (*s*, 2H, $\text{H}_2\text{C}(12)$); 2.96 (*t*, 2H, $^3J(5,6)=6.9$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1.29 (*t*, 3H, $^3J(15,14)=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(15)$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

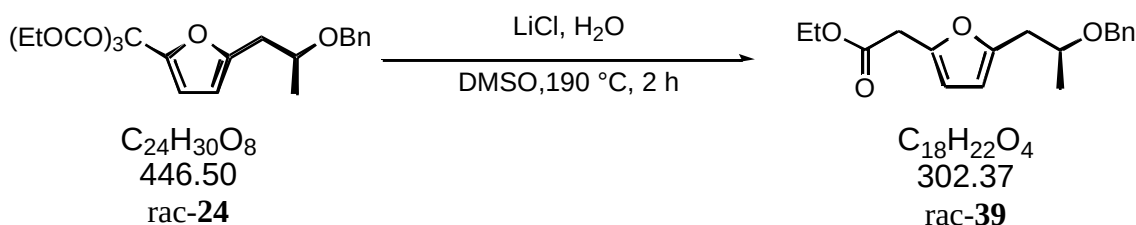
170.0 (C(13)), 153.0 (C(4)), 146.6 (C(1)), 138.7 (C(8)), 128.8, 128.1, 128.0 (C(9/9'), C(10/10'), C(11)), 109.0 (C(3)), 107.4 (C(2)), 73.4 (C(7)), 68.7 (C(6)), 61.5 (C(14)), 34.7 (C(12)), 29.3 (C(5)), 14.6 (C(15)).

ESI-MS:

312.1 (10), 311.1 (59, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 306.4 (51, $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$), 290.3 (21), 289.3 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 215.3 (12).

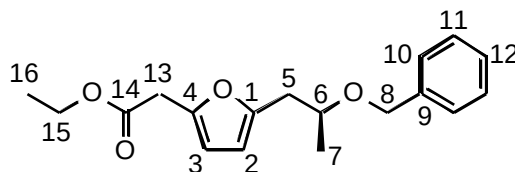
Elem. anal.: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (288.34) calc.: C 70.81, H 6.99; mes.: C 70.40, H 7.20.

4.2.6.9 [5-(2-Benzyloxy-propyl)-furan-2-yl]-acétate d'éthyle (**39**) [81]



Le réactif rac-**24** (2.4190 g, 5.42 mmol) est dissout dans 10 ml de DMSO, le chlorure de lithium anhydre (0.7058 g, 16.65 mmol) et l'eau (0.1806 g, 10 mmol) sont ajoutés. Le tout est chauffé à 190 °C pendant 2 heures sous azote et sous agitation magnétique. La réaction est laissée refroidir puis extraite avec trois portions de 50 ml de AcOEt. Les phases organiques sont lavées trois fois avec 50 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées avec MgSO_4 anhydre, et filtrées. Après évaporation du solvant, une huile jaune est obtenue, elle est purifiée sur colonne (15 g de silice, hexane:AcOEt 9:1). Le produit rac-**39** (1.0354 g, 3.42 mmol, 63 %) est obtenu.

Données analytiques de rac-**39**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.36.

IR (Film KBr):

3064w, 3031w, 2977m, 2930m, 2871m, 1741vs, 1454m, 1374m, 1338m, 1216m, 1180m, 1133m, 1097m, 1029m, 1014m.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.40-7.27 (*m*, 5H, HC(10/10'), HC(11/11'), HC(12)); 6.16 (*d*, 1H, $^3J(3,2)=3.0$, HC(3)); 6.05 (*d*, 1H, $^3J(2,3)=3.0$, HC(2)); 4.57 (*d*, 1H, $^2J(8a,8b)=11.8$, HC(8a)); 4.51 (*d*, 1H, $^2J(8b,8a)=11.8$, HC(8b)); 4.20 (*q*, 2H, $^3J(15,16)=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(15)$); 3.85 (*qt*, 1H, $^3J(6,5)=^3J(6,7)=6.2$, HC(6)); 3.66 (*s*, 2H, $\text{H}_2\text{C}(13)$); 2.96 (*dd*, 1H, $^2J(5a,5b)=14.9$, $^3J(5a,6)=6.3$ HC(5a)); 2.75 (*dd*, 1H, $^2J(5b,5a)=14.9$, $^3J(5b,6)=6.5$ HC(5b)); 1.28 (*t*, 3H, $^3J(16,15)=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(16)$); 1.26 (*d*, 3H, $^3J(7,6)=6.2$, $\text{H}_3\text{C}(7)$).

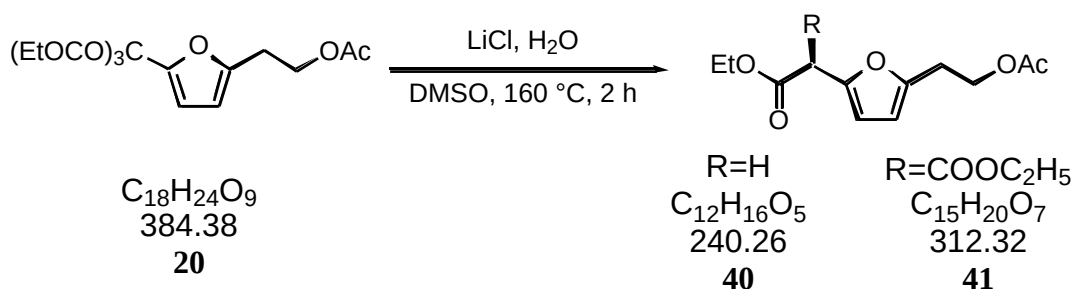
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

170.0 (C(14)), 153.0 (C(4)), 146.6 (C(1)), 139.2 (C(9)), 128.7, 128.0, 127.8 (C(10/10'), C(11/11'), C(12)), 109.1 (C(3)), 108.3 (C(1)), 74.3 (C(6)), 71.1 (C(8)), 61.5 (C(15)), 35.8 (C(5)), 34.7 (C(13)), 20.2 (C(7)), 14.6 (C(16)).

ESI-MS:

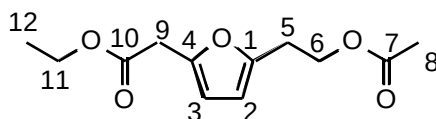
341.3 (13), 326.3 (23), 325.5 (100, $[M+\text{Na}]^+$), 324.7 (25), 315.5 (15).

4.2.6.10 [5-(2-Acétoxy-éthyl)-furan-2-yl]-acétate d'éthyle (**40**) et 2-[5-(2-acétoxy-éthyl)-furan-2-yl]-2-malonate de diéthyle (**41**) [81]



Le réactif **20** (0.1275 g, 0.33 mmol) est dissout dans 1.35 ml de DMSO, le chlorure de lithium anhydre (0.0436 g, 1.03 mmol) et l'eau (0.0235 g, 1.31 mmol) sont ajoutés. Le tout est chauffé à 160°C pendant 2 heures sous azote et sous agitation magnétique. La réaction est laissée refroidir puis extraite avec deux portions de 10 ml de AcOEt. Les phases organiques sont lavées deux fois avec 10 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées avec MgSO_4 anhydre, et filtrées. Après évaporation du solvant et purification sur colonne (7 g de silice, hexane:AcOEt 9:1), trois fractions sont récoltées. La première contient le produit **40** (0.0187 g, 0.08 mmol), la seconde un mélange 68:32 de **40** et de **41** (0.0125 g) et la troisième **41** (0.0132 g, 0.04 mmol). Après calculs, **40** (107 μmol , 32 %) et **41** (56 μmol , 17 %).

Données analytiques de **40**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.27.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.14 (*d*, 1H, $^3J(3,2)=3.1$, HC(3)); 6.04 (*d*, 1H, $^3J(2,3)=3.1$, HC(2)); 4.31 (*t*, 2H, $^3J(6,5)=6.9$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 4.20 (*q*, 2H, $^3J(11,12)=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(11)$); 3.65 (*s*, 2H, $\text{H}_2\text{C}(9)$); 2.96 (*t*, 2H, $^3J(5,6)=6.8$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 2.07 (*s*, 3H, $\text{H}_3\text{C}(8)$); 1.29 (*t*, 3H, $^3J(12,11)=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(12)$).

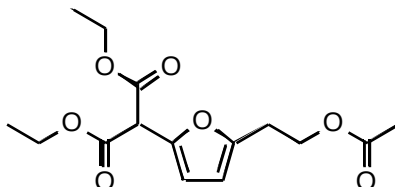
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

171.4 (C(7)), 169.9 (C(10)), 151.7 (C(4)), 147.1 (C(1)), 109.1 (C(3)), 107.7 (C(2)), 62.7 (C(6)), 61.5 (C(11)), 34.6 (C(9)), 28.1 (C(5)), 21.3 (C(8)), 14.6 (C(12)).

ESI-MS:

264.1 (11), 263.3 (100, $[M+\text{Na}]^+$).

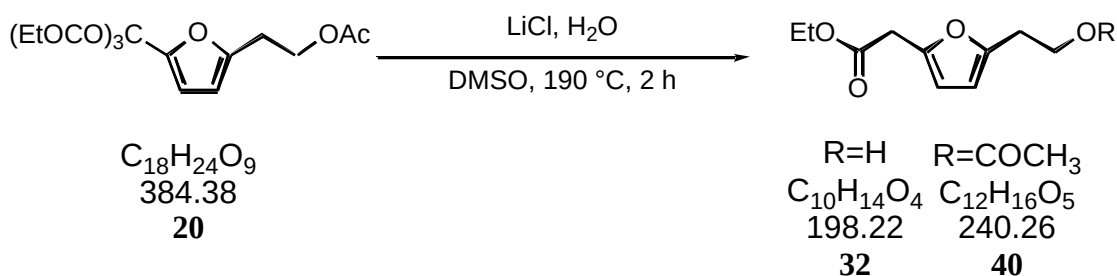
Données analytiques de **41**:



ESI-MS:

351.1 (52), 336.2 (16), 335.3 (100, $[M+\text{Na}]^+$).

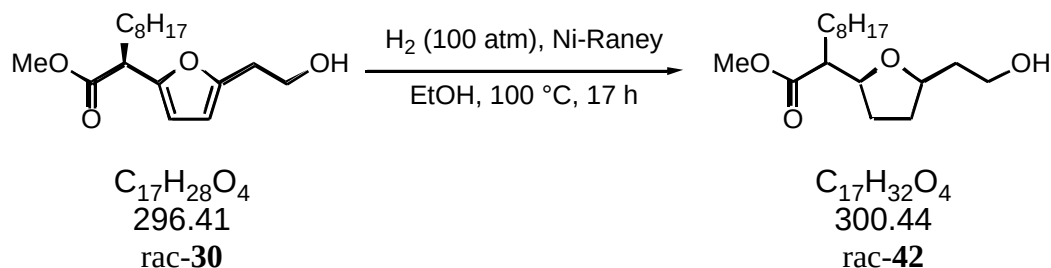
4.2.6.11 [5-(2-Acétoxy-éthyl)-furan-2-yl]-acétate d'éthyle (**40**) et [5-(2-hydroxy-éthyl)-furan-2-yl]-acétate d'éthyle (**32**) [81]



Le réactif **20** (2.851 g, 7.42 mmol) est dissout dans 19.3 ml de DMSO, le chlorure de lithium anhydre (0.96 g, 23 mmol) et l'eau (0.13 ml, 7.42 mmol) sont ajoutés. Le tout est chauffé à 190°C pendant 2 heures sous azote et sous agitation magnétique. La réaction est laissée refroidir puis extraite avec trois portions de 100 ml de AcOEt. Les phases organiques sont lavées trois fois avec 100 ml de solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées avec MgSO_4 anhydre, et filtrées. Après évaporation du solvant, une huile jaune est obtenue, elle est purifiée sur colonne (30 g de silice, hexane:AcOEt 9:1 à 1:1). Deux produits sont récoltés **40** (0.0708 g, 0.295 mmol, 4 %, voir 4.2.6.10) et **32** (0.2043 g, 1.032 mmol, 14 %, voir 4.3.1.1).

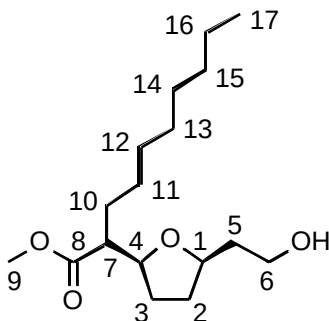
4.2.7. Hydrogénation

4.2.7.1 2-[5-(2-Hydroxy-éthyl)-tetrahydro-furane-2-yl]-décanoate de méthyle (rac-**42**) [50,85]



Du Ni-Raney (75 mg) sont déposés dans une éprouvette. Le catalyseur est activé sous agitation magnétique, avec 3 ml d'une solution saturée en NaOH, pendant une heure. Cette solution est centrifugée, puis après avoir déversé la solution basique, le catalyseur est rincé deux fois avec de l'eau, puis une fois avec de l'éthanol. Le réactif rac-**30** (0.227 g; 0.94 mmol), 5 ml d'éthanol, le catalyseur et un poison magnétique sont placés dans un tube à hydrogéner. Le tube est placé dans un autoclave à 100 °C et 100 bar d'hydrogène. Après 17 h, la réaction est stoppée. Le catalyseur est filtré sur cellite et le mélange réactionnel est purifié sur colonne (7 g de silice, CH₂Cl₂/Et₂O 20:1 à 10:1). Deux fractions, rac-**42a** (81 mg; 0.27 mmol; 29 %) et rac-**42b** (89 mg; 0.30 mmol; 32 %) huiles incolores sont récupérés.

Données analytiques de rac-**42a**:



R_f (CH₂Cl₂/Et₂O 4:1)=0.39.

IR (Pastille, KBr):

3600-3000 *m br*, 2927 *vs*, 2857 *s*, 1736 *vs*, 1465 *m*, 1436 *m*, 1377 *m*, 1260 *m*, 1196 *s*, 1163 *s*, 1072 *s*.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 298 K):

4.05-3.99 (*m*, 1H, HC(1)); 3.98-3.93 (*m*, 1H, HC(4)); 3.76 (*dd*, 2H, ³*J*(6,5a)=6.2, ³*J*(6,5b)=4.9, H₂C(6)); 3.67 (*s*, 3H, H₃C(9)); 2.53 (*m*, 1H, HC(7)); 1.97 (*dddd*, 1H, ²*J*(2a,2b)=12.1, ³*J*(2a,3a)=8.8, ³*J*(2a,3b) ou ³*J*(2a,1)=6.4 ou 5.8, HC(2a)); 1.94-1.86 (*m*, 1H, HC(3a)); 1.86-1.66 (*m*, 3H, HC(5a), HC(3b), HC(5b)); 1.65-1.62 (*m*, 2H, H₂C(10)); 1.55 (*dddd*, 1H, ²*J*(2b,2a)=11.7, ³*J*(2b,3b) ou ³*J*(2b,1)=9.7 ou 9.2, ³*J*(2b,3a)=6.3, HC(2b)); 1.30-1.24 (*m*, 12H, H₂C(11), H₂C(12), H₂C(13), H₂C(14), H₂C(15), H₂C(16)); 0.86 (*t*, 3H, ³*J*(17,16)=6.8, H₃C(17)).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K):

174.5 (C(8)), 80.2 (C(4)), 79.6 (C(1)), 61.4 (C(6)), 51.5 (C(9)), 51.0 (C(7)), 37.6 (C(5)), 31.1 (C(2)), 29.6 (C(10)), 31.8, 29.5, 29.4, 29.2, 27.4, 27.3 (C(11), C(12), C(13), C(14), C(15), C(16)), 28.4 (C(3)), 14.1 (C(17)).

EI-MS:

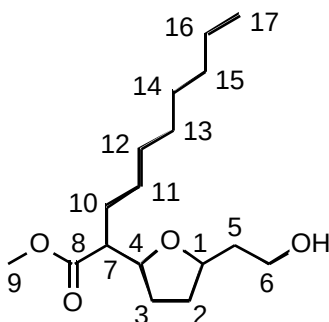
269 (2, $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$), 116 (13), 115 (100), 97 (19), 86 (17), 80 (28), 72 (71), 70 (24), 68 (24), 56 (26), 44 (18), 42 (26).

HR-ESI-MS:

323.2191910 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}^+$; calc. 323.2192744),

301.2370150 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_4^+$; calc. 301.2373324).

Données analytiques de rac-**42b**:



R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 4:1)=0.29.

IR (Pastille, KBr):

3600-3000 *m br*, 2927 *vs*, 2856 *s*, 1735 *vs*, 1465 *m*, 1436 *m*, 1377 *m*, 1352 *m*, 1260 *m*, 1196 *s*, 1163 *s*, 1072 *s*.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

4.05-4.00 (*m*, 1H, HC(1)); 3.95-3.89 (*m*, 1H, HC(4)); 3.71 (*t*, 2H, $^3J(6,5)=5.5$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.66 (*s*, 3H, $\text{H}_3\text{C}(9)$); 2.76 (*br*, 1H, OH); 2.36 (*ddd*, 1H, $J=11.0$, $J=8.9$, $J=3.6$, HC(7)); 2.02-1.94 (*m*, 2H, HC(2a), HC(3a)); 1.79-1.65 (*m*, 2H, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1.63-1.51 (*m*, 3H, HC(2b), HC(3b), HC(10a)); 1.35-1.29 (*m*, 1H, HC(10b)); 1.27-1.21 (*m*, 12H, $\text{H}_2\text{C}(11)$, $\text{H}_2\text{C}(12)$, $\text{H}_2\text{C}(13)$, $\text{H}_2\text{C}(14)$, $\text{H}_2\text{C}(15)$, $\text{H}_2\text{C}(16)$); 0.84 (*t*, 3H, $^3J(17,16)=6.8$, $\text{H}_3\text{C}(17)$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K):

174.9 (C(8)), 81.0 (C(4)), 79.5 (C(1)), 61.3 (C(6)), 52.2 (C(7)), 51.5 (C(9)), 37.6 (C(5)), 31.0 (C(2) ou C(3)), 31.8, 29.4, 29.35, 29.3, 29.2, 29.1, 27.4, 22.6 ((C(2) ou C(3)), C(10), C(11), C(12), C(13), C(14), C(15), C(16)), 28.4 (C(3)), 14.0 (C(17)).

EI-MS:

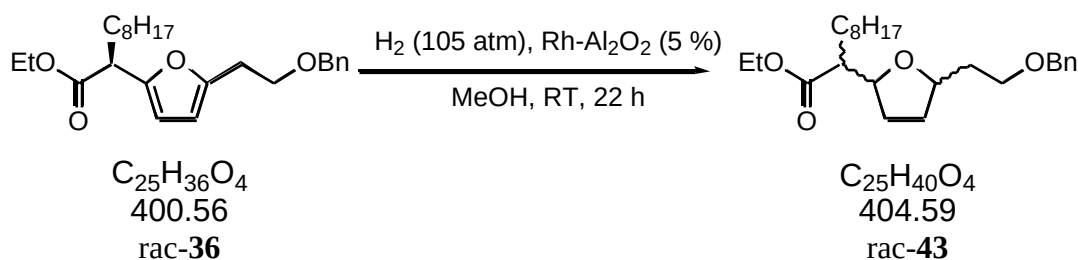
269 (2, $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$), 116 (13), 115 (100), 86 (21), 80 (35), 72 (84), 70 (24), 68 (26), 56 (32), 44 (14), 42 (19).

HR-ESI-MS:

323.2190230 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}^+$; calc. 323.2192744),

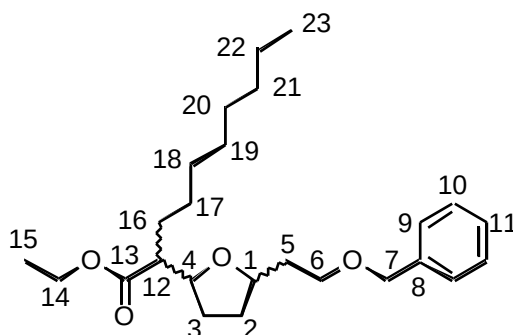
301.2372190 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_4^+$; calc. 301.2373324).

4.2.7.2 2-[5-(2-Benzyloxy-éthyl)-tetrahydro-furan-2-yl]-décanoate d'éthyle (rac-**43**) [44]



rac-**36** (0.9524 g, 2.4 mmol) sont dissous dans du méthanol (5.5 ml). Une portion (2 ml) de cette solution est prélevée pour avoir une indication semiquantitative pour les CCM (il reste donc ~ 1.64 mmol de réactif). La solution est placée dans une autoclave, du rhodium sur oxyde d'aluminium 5% (0.0618 g) est ajouté placés dans une autoclave. Après 2 h sous pression d'hydrogène (15 atm) et à température ambiante, la CCM montre qu'il n'y a pas de réaction. Après 16 h sous plus haute pression (29 atm), la réaction n'a que peu avancé. Après 22 h sous plus haute pression (105 atm), le réactif n'est quasiment plus visible sur CCM. Le tout est donc filtré sur cellite. Après évaporation du solvant et purification sur colonne (20 g de silice, hexane/AcOEt 20:1 à 10:1), rac-**36** (0.506 g, 1.26 mmol, 77 %) et le produit hydrogéné rac-**43** (0.1062 g, 0.26 mmol, 16 %) sont récoltés.

Données analytiques de rac-**43**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.1.

IR (Film KBr):

3064w, 3031w, 2927vs, 2856s, 1733vs, 1455m, 1376m, 1274m, 1187m, 1158m, 1096s, 1029m.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.39-7.27 (m, 5H, HC(9/9'), HC(10/10'), HC(11)); 4.55-4.49 (2xd, 2H, HC(7a), HC(7b)); 4.23-4.11 (m, 2H, HC(14a), HC(14b)); 4.03-3.91 (m, 2H, HC(1), HC(4)); 3.59 (t, 2H, $^3J(6,5)=6.6$, H₂C(6)); 2.45 (ddd, 1H, $^3J=9.8$, $^3J=8.3$, $^3J=4.5$, HC(12)); 2.02-1.88 (m, 2H, HC(2a), HC(3a)); 1.87-1.79 (m, 2H, H₂C(5)); 1.77-1.65 (m, 3H, HC(3a), H₂C(16)); 1.61-1.52 (m, 1H, HC(2b)); 1.43-1.13 (m, 12H, H₂C(17), H₂C(18), H₂C(19), H₂C(20), H₂C(21), H₂C(22)); 1.27 (t, 3H, $^3J(15,14)=7.1$, H₃C(15)); 0.89 (t, 3H, $^3J(23,22)=6.8$, H₃C(23)).

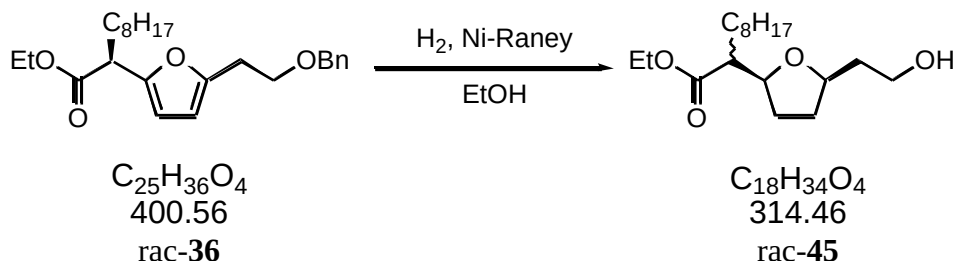
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

174.2 (C(13)), 138.4 (C(8)), 128.2, 127.5 (C(9/9'), C(10/10')), 127.4 (C(11)), 79.7 (C(4)), 76.6 (C(1)), 72.9 (C(7)), 67.6 (C(6)), 60.0 (C(14)), 51.6 (C(12)), 36.1 (C(5)), 30.9 (C(2)), 29.8 (C(16)), 28.8 (C(3)), 31.8, 29.4, 29.3, 29.1, 27.3, 22.6 (C(17), C(18), C(19), C(20), C(21), C(22)), 14.2 (C(15)), 14.0 (C(23)).

ESI-MS:

428.5 (23), 427.7 (100, $[M+\text{Na}]^+$).

4.2.7.3 2-[5-(2-Hydroxy-éthyl)-tetrahydro-furan-2-yl]-décanoate d'éthyle (rac-45) [88]

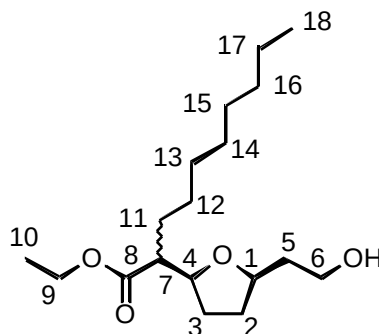


Préparation du nickel de Raney W4 [87]:

Du nickel de Raney (10 g) est ajouté lentement et sous agitation à une solution aqueuse de NaOH 6 M de manière à ne pas dépasser 65 °C. Une fois l'adjonction terminée, la suspension est chauffée 50 minutes à 50 °C. Le tout est transféré dans un cylindre gradué de 100 ml. après décantation, la solution surnageante est vidée et remplacée par de l'eau, l'opération est répétée 2 fois. Puis un rinçage en continu est fait avec de l'eau qui est ajoutée en bas du cylindre de manière à ce que le nickel de Raney soit agité jusqu'au 3/4 de la hauteur du cylindre. Une fois pH neutre atteint (~ 1.5 l d'eau), le liquide surnageant est vidé et la suspension rincée avec de l'éthanol qui est vidé après décantation. L'opération est répétée 3 fois, puis le catalyseur est prêt à l'emploi.

Les 6 à 7 ml de nickel de Raney restant en suspension et rac-36 (1.164 g, 2.9 mmol) sont placés dans une autoclave, le volume est complété à 150 ml avec de l'éthanol. L'autoclave est fermée, mise sous pression d'hydrogène (30 atm) et laissée à température ambiante pendant 15 h. Une vérification sur CCM montre qu'il ne se passe quasiment rien, alors la pression est augmentée (80 atm) et le tout est laissé ainsi pendant 8 h. A nouveau, la réaction n'évoluant que peu, la pression est augmentée (100 atm) et cette fois, la réaction est chauffée pendant 15 h à 30 °C, puis pendant 8 h 30 à 50 °C. Cette fois, rac-36 a quasiment disparu de la CCM. Le tout est donc filtré sur cellite. Après évaporation du solvant et purification sur colonne (20 g de silice, hexane/AcOEt 20:1 à 4:1), rac-36 est retrouvé impur (0.1262 g, 0.32 mmol, 11 %), avec rac-44, un dérivé de rac-36 débenzylé, (0.2592 g, 0.84 mmol, 29 %) et le produit hydrogéné rac-45 (0.3028 g, 0.96 mmol, 33 %).

Données analytiques de rac-**45**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.1.

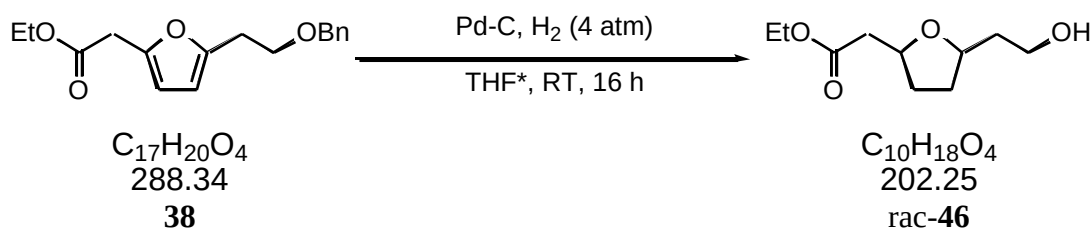
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

4.15 (*q*, 2H, $^3J(9,10)=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(9)$); 4.06-4.00 (*m*, 1H, $\text{HC}(1)$); 3.96-3.91 (*m*, 1H, $\text{HC}(4)$); 3.72 (*t*, 2H, $^3J(6,5)=5.5$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 2.85 (*s*, 1H, OH); 2.36 (*ddd*, 1H, $^3J=11.1$, $^3J=8.9$, $^3J=3.6$, $\text{HC}(7)$); 2.08-1.92 (*m*, 2H, $\text{HC}(2b)$, $\text{HC}(3b)$); 1.80-1.67 (*m*, 2H, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1.66-1.53 (*m*, 3H, $\text{HC}(2a)$, $\text{HC}(3a)$, $\text{HC}(11a)$); 1.36-1.23 (*m*, 13H, $\text{HC}(11b)$, $\text{H}_2\text{C}(12)$, $\text{H}_2\text{C}(13)$, $\text{H}_2\text{C}(14)$, $\text{H}_2\text{C}(15)$, $\text{H}_2\text{C}(16)$, $\text{H}_2\text{C}(17)$); 1.24 (*t*, 3H, $^3J(10,9)=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(10)$); 0.85 (*t*, 3H, $^3J(18,17)=6.9$, $\text{H}_3\text{C}(18)$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

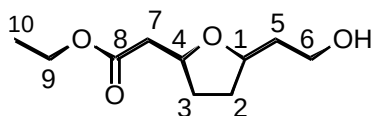
174.4 (C(8)), 81.0 (C(4)), 79.4 (C(1)), 61.2 (C(5)), 60.3 (C(9)), 52.1 (C(7)), 37.6 (C(6)), 31.7, 29.3, 29.2, 29.0, 27.2, 22.5 (C(3 ou 2), C(11), C(12), C(13), C(14), C(15), C(16), C(17)), 30.9 (C(3 ou 2)), 14.1 (C(10)), 13.9 (C(18)).

4.2.7.4 [5-(2-Hydroxy-éthyl)-tetrahydro-furan-2-yl]-acétate d'éthyle (rac-**46**) [110-112]



38 (0.2290 g, 0.79 mmol) est dissout dans du THF* (10 ml), le palladium sur charbon (1 spatule) est ajouté et le tout est mis sous pression d'hydrogène (4 atm). Après 16 h d'agitation et quelques fuites, la pression a baissé (2 atm), cependant il n'y a plus de trace du réactif sur CCM, alors après filtration sur célite, évaporation du solvant et purification sur colonne (7 g de silice, hexane:AcOEt 10:1 à 8:1), le produit rac-**46** (0.0298 g, 147 nmol, 19 %).

Données analytiques de rac-**46** (mélange d'isomères):



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.05.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

4.40 (*tt*, 0.25H, $^3J(4',7')=^3J(4',3')=6.0$, HC(4')); 4.30-4.16 (*m*, 0.63H, HC(4), HC(1)); 4.148, 4.144 (*q*, 2.1H, $^3J(9,10)=7.2$ ou 7.1, $\text{H}_2\text{C}(9/9')$); 4.11-4.02 (*m*, 0.7H, HC(1)); 3.78-3.75 (2*xd*, 1.9H, $^3J(6,5)=5.0$ ou 6.1, $\text{H}_2\text{C}(6/6')$); 2.66 (*br*, 0.66H, OH); 2.62-2.44 (*m*, 2H, $\text{H}_2\text{C}(7/7')$); 2.17-1.99 (*m*, 1.92H, $\text{H}_2\text{C}(2')$, $\text{H}_2\text{C}(3')$, HC(2a), HC(3a)); 1.86-1.69 (*m*, 1.93H, $\text{H}_2\text{C}(5/5')$); 1.68-1.29 (*m*, 1.99H, HC(2b), HC(3b)); 1.26 (*t*, 3H, $^3J(10,9)=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(10/10')$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

171.56 (C(8)), 171.52 (C(8')), 80.1 (C(1)), 79.5 (C(1')), 76.3 (C(4)), 75.4 (C(4')), 62.0 (C(6')), 61.8 (C(6)), 60.9 (C(9), C(9')), 41.6 (C(7)), 41.2 (C(7')), 38.2 (C(5)), 37.8 (C(5')), 32.5, 31.9 (C(2'), C(3')), 31.6, 31.1 (C(2), C(3)), 14.6 (C(10)).

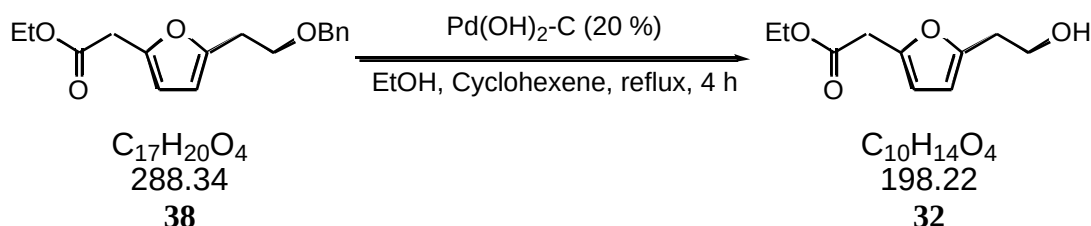
ESI-MS:

610.3 (39), 609.3 (82), 428.0 (21), 427.1 (98), 425.1 (75), 423.3 (37), 331.3 (11), 225.3 (61, $[M+\text{Na}]^+$).

4.3. Synthèse de dimères linéaires

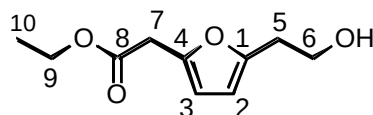
4.3.1. Déprotection du benzyl éther [91]

4.3.1.1 [5-(2-Hydroxy-éthyl)-furan-2-yl]-acétate d'éthyle (**32**)



Le composé **38** (1.22 g; 4.24 mmol) est dissout dans 48 ml d'éthanol et 24 ml de cyclohexène préalablement distillés. De l'hydroxyde de palladium sur charbon (0.23 g, 10 % de masse de **38**) est ajouté à la solution, puis le tout est porté à reflux pendant quatre heures. La réaction est suivie par CCM. Le mélange réactionnel est filtré sur cellite. Après évaporation du solvant, le mélange est purifié sur colonne (40 g de silice, hexane:AcOEt 10:1 à 6:1). Finalement, le composé **32** (0.75 g, 3.80 mmol, 90 %) est obtenu.

Données analytiques de **32**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.06.

IR (Film KBr):

3600-3000*m br*, 2982*m*, 1740*vs*, 1644*w*, 1614*w*, 1566*m*, 1467*m*, 1446*m*, 1397*m*, 1371*s*, 1338*s*, 1266*s*, 1228*vs*, 1186*vs*, 1097*m*, 1031*vs*, 790*s*.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.14 (*d*, 1H, $^3J(3,2)=3.1$, HC(3)); 6.06 (*d*, 1H, $^3J(2,3)=3.1$, HC(2)); 4.19 (*q*, 2H, $^3J(9,10)=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(9)$); 3.86 (*t*, 2H, $^3J(6,5)=6.2$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.65 (*s*, 2H, $\text{H}_2\text{C}(7)$); 2.88 (*t*, 2H, $^3J(5,6)=6.2$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1.93 (*br*, 1H, OH); 1.29 (*t*, 3H, $^3J(10,9)=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(10)$).

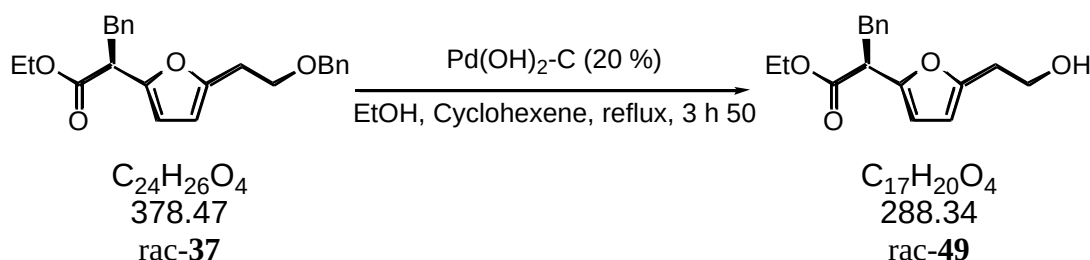
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

170.1 (C(8)), 152.8 (C(4)), 147.1 (C(1)), 109.1 (C(3)), 107.9 (C(2)), 61.6 (C(9)), 61.5 (C(6)), 34.6 (C(7)), 32.0 (C(5)), 14.5 (C(10)).

ESI-MS:

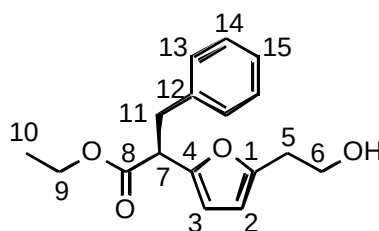
221.3 (100, $[M+\text{Na}]^+$).

4.3.1.2 2-[5-(2-Hydroxy-éthyl)-furan-2-yl]-3-phényl propionate d'éthyle (rac-49)



Le composé rac-37 (0.8417 g; 2.23 mmol) est dissout dans 24 ml d'éthanol et 12 ml de cyclohexène préalablement distillés. De l'hydroxyde de palladium sur charbon (0.13 g) est ajouté à la solution, puis le tout est porté à reflux pendant 3 h 50. La réaction est suivie par CCM. Le mélange réactionnel est filtré sur cellite. Après évaporation du solvant, le mélange est purifié sur colonne (7 g de silice, hexane:AcOEt 9:1 à 1:1). Finalement, le composé rac-49 (0.4583 g, 1.59 mmol, 71 %) est obtenu.

Données analytiques de rac-49:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.07.

IR (Film KBr):

3600-3000 *m br*, 3087 *w*, 3063 *w*, 3030 *m*, 2980 *m*, 2959 *m*, 2935 *m*, 1736 *vs*, 1605 *m*, 1560 *m*, 1496 *m*, 1455 *m*, 1370 *m*, 1334 *m*, 1277 *m*, 1217 *s*, 1153 *s*, 1096 *m*, 1078 *m*, 1034 *s*, 701 *s*.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.29-7.14 (*m*, 5H, HC(13/13'), HC(14/14'), HC(15)); 6.11 (*d*, 1H, $^3J(3,2)=3.2$, HC(3)); 6.04 (*d*, 1H, $^3J(2,3)=3.1$, HC(2)); 4.13, 4.11 (2 $\times$ *ddq*, 2H, $^2J(9a,9b)=10.9$, $^3J(9,10)=7.1$, HC(9a/9b)); 3.96 (*t*, 1H, $^3J(7,11)=7.9$, HC(7)); 3.85 (*t*, 2H, $^3J(6,5)=6.2$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.31 (*dd*, 1H, $^2J(11a, 11b)=13.7$, $^3J(11a,7)=8.3$, HC(11a)); 3.19 (*dd*, 1H, $^2J(11b, 11a)=13.7$, $^3J(11b,7)=7.6$, HC(11b)); 2.88 (*tripletoïde*, 2H, $^3J(5,6)^a 6.0$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1.78 (*br*, 1H, OH); 1.18 (*t*, 3H, $^3J(10,9)=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(10)$).

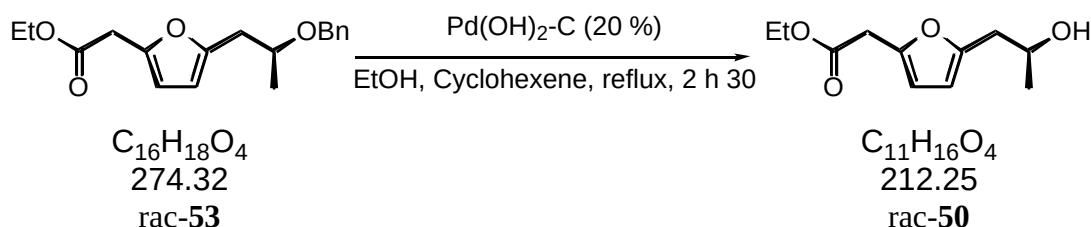
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

171.8 (C(8)), 152.5 (C(4)), 150.9 (C(1)), 138.9 (C(12)), 129.3, 128.7 (C(13/13')), C(14/14')), 127.0 (C(15)), 108.2 (C(3)), 107.9 (C(2)), 61.5 (C(6), C(9)), 47.8 (C(7)), 37.6 (C(11)), 32.0 (C(5)), 14.5 (C(10)).

ESI-MS:

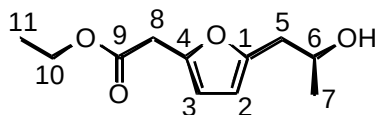
312.3 (30), 311.3 (100, $[M+\text{Na}]^+$).

4.3.1.3 [5-(2-Hydroxy-propyl)-furan-2-yl]-acétate d'éthyle (rac-**50**)



Le composé rac-**53** (0.7047 g; 2.33 mmol) est dissout dans 25 ml d'éthanol et 12 ml de cyclohexène préalablement distillés. De l'hydroxyde de palladium sur charbon (0.14 g, 10 % de masse de rac-**53**) est ajouté à la solution, puis le tout est porté à reflux pendant 2 h 30. La réaction est suivie par CCM. Le mélange réactionnel est filtré sur cellite. Après évaporation du solvant, le mélange est purifié sur colonne (20 g de silice, hexane:AcOEt 9:1 à 8:1). Finalement, le composé rac-**50** (0.4448 g, 2.10 mmol, 90 %) est obtenu.

Données analytiques de rac-**50**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.086.

IR (Film KBr):

3600-3000 *m br*, 2975 *s*, 2932 *m*, 1740 *vs*, 1614 *w*, 1565 *m*, 1447 *m*, 1402 *m*, 1370 *s*, 1338 *m*, 1268 *s*, 1233 *s*, 1182 *s*, 1082 *m*, 1031 *s*, 1015 *s*.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

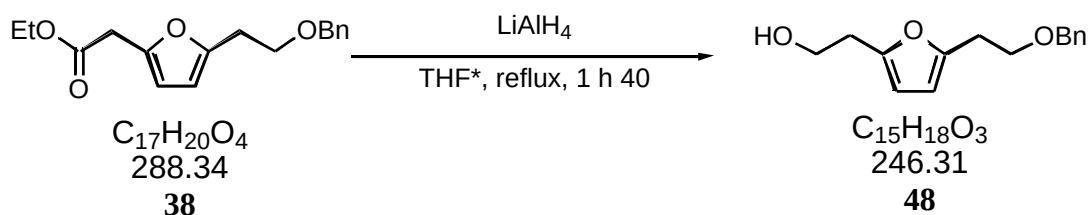
6.14 (*d*, 1H, $^3J(3,2)=3.1$, HC(3)); 6.06 (*d*, 1H, $^3J(2,3)=3.1$, HC(2)); 4.19 (*q*, 2H, $^3J(10,11)=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(10)$); 4.12-4.04 (*m*, 1H, HC(6)); 3.65 (*s*, 2H, $\text{H}_2\text{C}(8)$); 2.79 (*dd*, 1H, $^2J(5a,5b)=14.9$, $^3J(5a,6)=4.6$, HC(5a)); 2.71 (*dd*, 1H, $^2J(5b,5a)=14.9$, $^3J(5b,6)=7.6$, HC(5b)); 1.96 (*br*, 1H, OH); 1.28 (*t*, 3H, $^3J(11,10)=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(11)$); 1.24 (*d*, 3H, $^3J(7,6)=6.2$, $\text{H}_3\text{C}(7)$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

170.0 (C(9)), 152.8 (C(4)), 147.2 (C(1)), 109.1 (C(3)), 108.4 (C(1)), 67.1 (C(6)), 61.6 (C(10)), 38.3 (C(5)), 34.6 (C(8)), 23.0 (C(7)), 14.5 (C(11)).

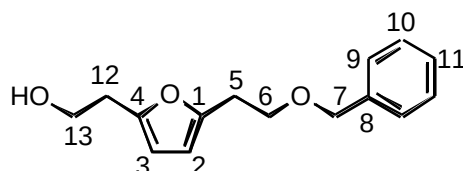
ESI-MS:

236.3 (12), 235.4 (100, $[M+\text{Na}]^+$).

4.3.1.4 2-[5-(2-Benzyloxy-éthyl)-furan-2-yl]-éthanol (**48**)

38 (0.1814 g, 0.63 mmol) est dissout dans THF* (60 ml), LiAlH_4 (0.69 g, 18.2 mmol) est ajouté et le tout est chauffé à reflux. Le chauffage est stoppé après 1 h 40. Le tout est versé dans 80 ml d'eau, le récipient est encore rincé avec 20 ml d'eau et 60 ml de CHCl_3 . Suite à la formation d'une émulsion, les volumes sont portés à 1 l pour l'eau et 400 ml pour CHCl_3 . Le lavage étant fini, la phase organique est séchée sur MgSO_4 puis filtrée. Après évaporation du solvant et purification sur colonne (8 g de silice, hexane:AcOEt 6:1), **48** (0.1025 g, 0.42 mmol, 66 %) est obtenu.

Données analytiques de **48**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.1.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.55-7.28 (*m*, 5H, HC(9/9'), HC(10/10'), HC(11)); 6.03 (*d*, 1H, $^3J(3,2)=3.1$, HC(3)); 6.01 (*d*, 1H, $^3J(2,3)=3.1$, HC(2)); 4.56 (*s*, 2H, $\text{H}_2\text{C}(7)$); 3.84 (*t*, 2H, $^3J(13,12)=6.3$, $\text{H}_2\text{C}(13)$); 3.75 (*t*, 2H, $^3J(6,5)=6.9$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 2.95 (*t*, 2H, $^3J(5,6)=6.9$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 2.86 (*t*, 2H, $^3J(12,13)=6.3$, $\text{H}_2\text{C}(12)$); 2.17 (*br*, 1H, OH).

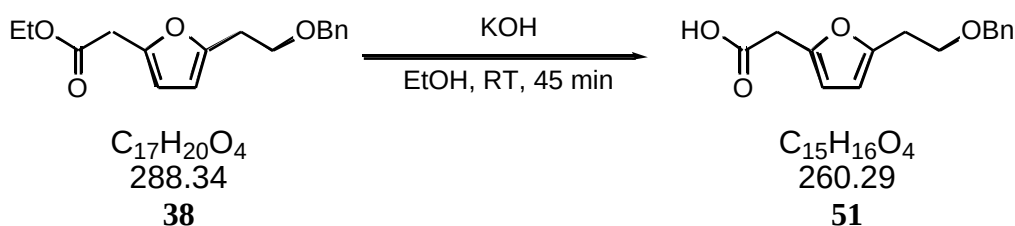
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

152.4 (C(1/4)), 151.7 (C(1/4)), 138.6 (C(8)), 128.8, 128.10, 128.07 (C(9/9'), C(10/10'), C(11)), 107.6, 107.1 (C(2), C(3)), 73.4 (C(7)), 68.7 (C(6)), 61.4 (C(13)), 32.1 (C(12)), 29.3 (C(5)).

ESI-MS:

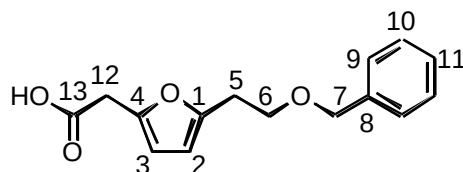
311.3 (11), 285.4 (21), 270.3 (15), 269.5 (100, $[M+\text{Na}]^+$).

4.3.2. Déprotection de l'éthyl ester [45]

4.3.2.1 Acide [5-(2-benzyloxy-éthyl)-furan-2-yl]-acétique (**51**)

Une solution 2 M d'hydroxyde de potassium dans l'éthanol (20 ml) est ajoutée à l'ester **38** (1.38 g, 4.77 mmol) contenu dans un ballon de 50 ml et agité à température ambiante pendant 30 minutes. La solution est diluée avec 80 ml d'AcOEt puis lentement acidifiée avec HCl concentré (erreur sur la séquence, d'où apparition d'acide acétique). Le mélange réactionnel est ensuite extrait avec deux portions de 80 ml de AcOEt, et les phases organiques sont lavées deux fois avec 80 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées avec MgSO₄ anhydre et filtrées. Après évaporation du solvant, **51** (1.2839 g, après calcul selon RMN, 1.21 g, 4.65 mmol, 97 %) est obtenu, bien qu'ayant encore des traces d'acide acétique, est utilisé tel quel pour l'étape suivante.

Données analytiques de **51**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.

IR (Film KBr):

3500-3000 *m br*, 3031 *m*, 2921 *s*, 2868 *s*, 1718 *vs*, 1615 *w*, 1567 *m*, 1496 *w*, 1454 *m*, 1420 *m*, 1398 *m*, 1365 *m*, 1205 *s*, 1102 *s*, 1015 *m*, 699 *s*.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 298 K):

11.66 (*br*, 1H, COOH); 7.41-7.28 (*m*, 5H, HC(9/9'), HC(10/10'), HC(11)); 6.19 (*d*, 1H, ³*J*(3,2)=3.1, HC(3)); 6.07 (*d*, 1H, ³*J*(2,3)=3.1, HC(2)); 4.57 (*s*, 2H, H₂C(7)); 3.76 (*t*, 2H, ³*J*(6,5)=6.9, H₂C(6)); 3.71 (*s*, 2H, H₂C(12)); 2.97 (*t*, 2H, ³*J*(5,6)=6.9, H₂C(5)).

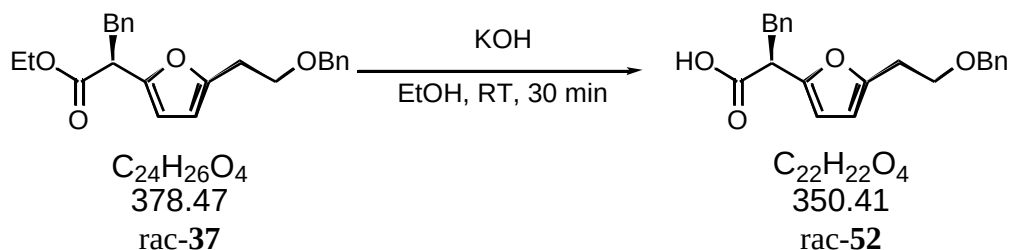
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃, 298 K)

176.3 (C(13)), 153.3 (C(4)), 145.8 (C(1)), 138.6 (C(8)), 128.8, 128.13, 128.07 (C(9/9'), C(10/10'), C(11)), 109.6 (C(3)), 107.5 (C(2)), 73.4 (C(7)), 68.6 (C(6)), 34.3 (C(12)), 29.3 (C(5)).

ESI-MS: (mode négatif)

260.2 (14, [M+e⁻]⁻), 259.2 (100, [M-H⁺]⁻).

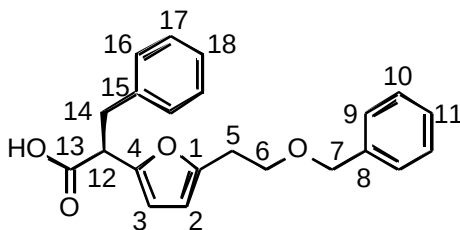
4.3.2.2 Acide 2-[5-(2-benzyloxy-éthyl)-furan-2-yl]-3-phényl-propionique (rac-**52**)



Une solution 2 M d'hydroxyde de potassium dans l'éthanol (5 ml) est ajoutée à l'ester rac-**37** (1.0804 g, 2.86 mmol) contenu dans un ballon de 25 ml et agité à température ambiante pendant 30 minutes. La solution est lentement acidifiée avec HCl 2 M, puis HCl concentré. le mélange est extrait avec deux portions de 60 ml de AcOEt, les phases organiques sont lavées deux fois avec 60 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées avec MgSO₄ anhydre et filtrées. Après évaporation du solvant, on obtient

le produit rac-**52** (1.03 g, après calcul selon RMN, 1.00 g, 2.85 mmol, 100 %) contenant encore des traces de solvant.

Données analytiques de rac-**52**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.

IR (Film KBr):

3600-2500m *br*, 3063m, 3030s, 2929m, 2868m, 1954w, 1713vs, 1605m, 1585w, 1561m, 1496m, 1455s, 1415m, 1366m, 1208s, 1181s, 1101s, 1078s, 1030m, 1016m, 737s, 700s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

9.01 (*br*, 1H, COOH), 7.40-7.14 (*m*, 10H, HC(9/9'), HC(10/10'), HC(11), HC(16/16'), HC(17/17'), HC(18)); 6.12 (*d*, 1H, $^3J(3,2)=3.2$, HC(3)); 6.03 (*d*, 1H, $^3J(2,3)=3.1$, HC(2)); 4.56 (*s*, 2H, $\text{H}_2\text{C}(7)$); 3.99 (*t*, 1H, $^3J(12,14)=7.8$, HC(12)); 3.74 (*t*, 2H, $^3J(6,5)=6.9$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.33 (*dd*, 1H, $^2J(14a, 14b)=13.8$, $^3J(14a,12)=7.8$, HC(14a)); 3.21 (*dd*, 1H, $^2J(14b, 14a)=13.8$, $^3J(14b,12)=7.7$, HC(14b)); 2.96 (*t*, 2H, $^3J(5,6)=6.8$, $\text{H}_2\text{C}(5)$).

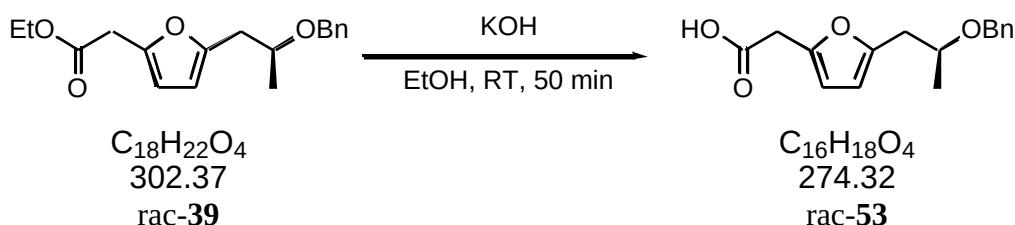
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

177.4 (C(13)), 153.1 (C(4)), 149.1 (C(1)), 138.64, 138.56 (C(8), C(15)), 129.3, 128.8, 128.13, 128.07, 127.0 (C(9/9'), C(10/10'), C(11), C(16/16'), C(17/17'), C(18)), 108.9 (C(3)), 107.4 (C(2)), 73.4 (C(7)), 68.7 (C(6)), 47.3 (C(12)), 37.1 (C(14)), 29.3 (C(5)).

ESI-MS:

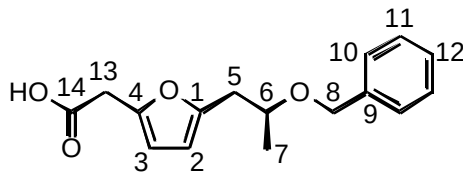
406.1 (11), 390.2 (15, 389.2 (55), 375.3 (11), 374.3 (28), 373.3 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 278.3 (31).

4.3.2.3 Acide [5-(2-benzyloxy-propyl)-furan-2-yl]-acétique (rac-**53**)



Une solution 2 M d'hydroxyde de potassium dans l'éthanol (8 ml) est ajoutée à l'ester rac-**39** (0.2495 g, 825 μmol) contenu dans un ballon de 25 ml et agité à température ambiante pendant 50 minutes. La solution est acidifiée avec HCl concentré, puis le mélange réactionnel est extrait avec deux portion de 25 ml de AcOEt, les phases organiques sont lavées deux fois avec 25 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées avec MgSO_4 anhydre et filtrées. Après évaporation du solvant, le produit rac-**53** (0.2198 g, après calcul selon RMN, 0.2140 g, 780 μmol , 95 %) est récolté.

Données analytiques de rac-**53**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.

IR (Film KBr):

3600-2500m *br*, 3032m, 2973s, 2929m, 1716vs, 1612w, 1565m, 1496m, 1454m, 1422m, 1398m, 1376m, 1342m, 1288m, 1243m, 1206m, 1131s, 1096m, 1070m, 1028m, 1015m.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.40-7.25 (*m*, 5H, HC(10/10'), HC(11/11'), HC(12)); 6.18 (*d*, 1H, $^3J(3,2)=3.1$, HC(3)); 6.05 (*d*, 1H, $^3J(2,3)=3.1$, HC(2)); 4.56 (*d*, 1H, $^2J(8a,8b)=11.8$, HC(8a)); 4.51 (*d*, 1H, $^2J(8b,8a)=11.8$, HC(8b)); 3.84 (*qt*, 1H, $^3J(6,5)=^3J(6,7)=6.2$, HC(6)); 3.70 (*s*, 2H, $\text{H}_2\text{C}(13)$); 2.95 (*dd*, 1H, $^2J(5a,5b)=15.0$, $^3J(5a,6)=6.4$, HC(5a)); 2.75 (*dd*, 1H, $^2J(5b,5a)=15.0$, $^3J(5b,6)=6.3$, HC(5b)); 1.25 (*t*, 3H, $^3J(7,6)=6.2$, $\text{H}_3\text{C}(7)$).

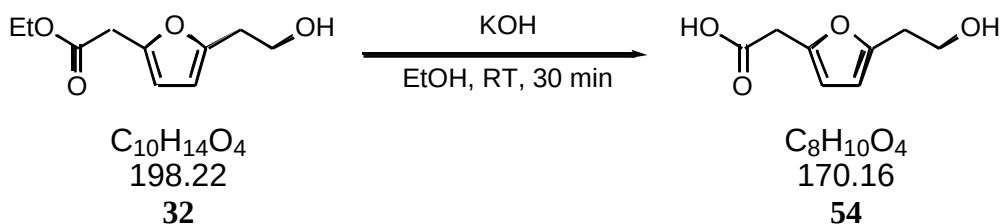
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

175.8 (C(14)), 153.3 (C(4)), 145.7 (C(1)), 139.1 (C(9)), 128.7, 128.0, 127.9 (C(10/10'), C(11/11'), C(12)), 109.6 (C(3)), 108.1 (C(1)), 74.2 (C(6)), 71.1 (C(8)), 35.8 (C(5)), 34.3 (C(13)), 20.2 (C(7)).

ESI-MS (Mode négatif):

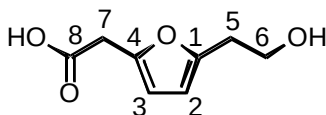
274.2 (22, $[M+e^-]$), 273.2 (22, $[M-H^+]$).

4.3.2.4 Acide [5-(2-hydroxy-éthyl)-furan-2-yl]-acétique (**54**) [51]



Une solution 2 M d'hydroxyde de potassium dans l'éthanol (10 ml) est ajoutée à l'ester **32** (0.6826 g, 3.44 mmol) contenu dans un ballon de 25 ml et agité à température ambiante pendant 30 minutes. La solution est lentement acidifiée avec HCl concentré, puis le mélange réactionnel est extrait avec deux portions de 80 ml de AcOEt, et les phases organiques sont lavées deux fois avec 80 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées avec MgSO_4 anhydre et filtrées. Après évaporation du solvant, **54** (0.6215 g, après calcul selon RMN, 0.5590 g, 3.28 mmol, 95 %), bien qu'ayant encore des traces de solvant, est utilisé tel quel pour l'étape suivante.

Données analytiques de **54**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.

IR (Film KBr):

3600-2300s *br*, 2962s, 2338w, 1718vs, 1644w, 1617m, 1567m, 1400s, 1376s, 1236s, 1046s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.38-6.20 (*br*, 1H, COOH); 6.16 (*d*, 1H, $^3J(3,2)=3.1$, HC(3)); 6.06 (*d*, 1H, $^3J(2,3)=3.1$, HC(2)); 3.87 (*t*, 2H, $^3J(6,5)=6.2$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.69 (*s*, 2H, $\text{H}_2\text{C}(7)$); 2.87 (*t*, 2H, $^3J(5,6)=6.2$, $\text{H}_2\text{C}(5)$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

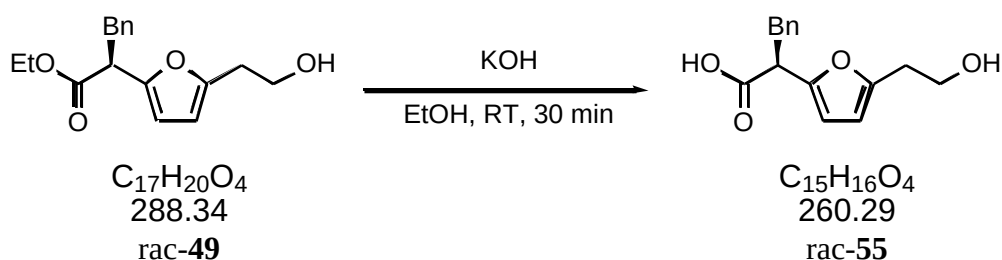
175.0 (C(8)), 153.0 (C(4)), 146.4 (C(1)), 109.6 (C(3)), 108.0 (C(2)), 61.4 (C(6)), 34.2 (C(7)), 31.8 (C(5)).

Des traces d'AcOEt sont visibles sur les spectres RMN

ESI-MS:

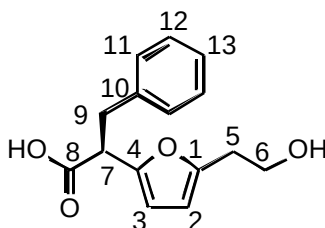
194.1 (10), 193.1 (100, $[M+\text{Na}]^+$), 142.9 (11).

4.3.2.5 Acide 2-[5-(2-hydroxy-éthyl)-furan-2-yl]-3-phényl-propionique (rac-55)



Une solution 2 M d'hydroxyde de potassium dans l'éthanol (5 ml) est ajoutée à l'ester rac-49 (0.2533 g, 878 μmol) contenu dans un ballon de 25 ml et agité à température ambiante pendant 30 minutes. La solution est diluée avec de l'AcOEt puis lentement acidifiée avec HCl concentré (erreur sur la séquence, d'où apparition d'acide acétique). Le mélange réactionnel est ensuite extrait avec deux portions de 25 ml de AcOEt, et les phases organiques sont lavées deux fois avec 25 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées avec MgSO_4 anhydre et filtrées. Après évaporation du solvant, rac-55 (0.2539 g, après calcul selon RMN, 0.2241 g, 861 μmol , 98 %), bien qu'ayant encore des traces de solvant et d'acide acétique, est utilisé tel quel pour l'étape suivante.

Données analytiques de rac-55:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.

IR (Film KBr):

3600-2300s *br*, 3063s, 3030s, 2959s, 2632m, 1713vs, 1605m, 1584m, 1560m, 1496m, 1455s, 1393s, 1235s, 1180s, 1078s, 1033s, 789s, 738s, 701vs.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.36-7.13 (*m*, 5H, HC(11/11'), HC(12/12'), HC(13)); 7.13-6.12 (*br*, 1H, COOH); 6.12 (*d*, 1H, $^3J(3,2)=3.2$, HC(3)); 6.04 (*d*, 1H, $^3J(2,3)=3.2$, HC(2)); 4.00 (*t*, 1H, $^3J(7,9)=7.8$, HC(7)); 3.85 (*t*, 2H, $^3J(6,5)=6.2$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.34 (*dd*, 1H, $^2J(9a, 9b)=13.8$, $^3J(9a,7)=7.6$, HC(9a)); 3.20 (*dd*, 1H, $^2J(9b, 9a)=13.8$, $^3J(9b,7)=8.0$, HC(9b)); 2.88 (*t*, 2H, $^3J(5,6)=6.2$, $\text{H}_2\text{C}(5)$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

176.9 (C(8)), 152.8 (C(4)), 149.9 (C(1)), 138.5 (C(10)), 129.2, 128.8, 127.1 (C(11/11'), C(12/12'), C(13)); 108.9 (C(3)), 108.0 (C(2)), 61.4 (C(6)), 47.4 (C(7)), 37.2 (C(9)), 31.9 (C(5)).

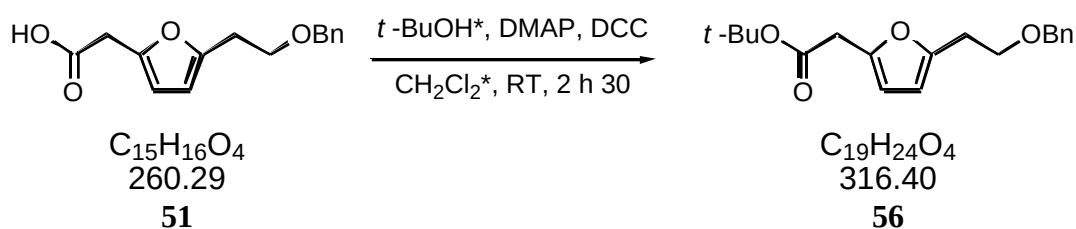
APCI-MS:

279.2 (20), 278.2 (28, $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$), 277.3 (24), 262.1 (19), 261.1 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 257.3 (15), 243.2 (32), 216.3 (15), 215.3 (91), 197.3 (33).

Les spectres montrent la présence d'acide acétique et d'ester rac-**49** non hydrolysé

4.3.3. Protection de l'acide en tert-butyl ester

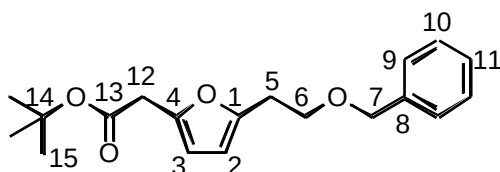
4.3.3.1 [5-(2-Benzyloxy-éthyl)-furan-2-yl]-acétate de tert-butyle (**56**) [101]



Méthode 1:

L'acide **51** (0.3006 g, 1.15 mmol) est placé dans un ballon poire de 25 ml puis dissout dans CH_2Cl_2^* (8.5 ml), *t*-butanol* (0.43 ml, 4.61 mmol), puis DMAP (5 mg, 41 μmol) sont ajoutés. Le tout est refroidi à 0 °C, DCC (0.270 g, 1.31 mmol) est ajouté puis le bain de glace est éloigné. Après 2 h 30 à température ambiante, le mélange est filtré sur cellite. Le volume est porté à 100 ml avec CH_2Cl_2 puis le tout est lavé avec 2 portions de 40 ml de HCl 1 M et 2 portions de 40 ml de solution saturée en NaHCO_3 ; les phases aqueuses sont extraites avec 2 portions de 50 ml de CH_2Cl_2 . Après séchage sur MgSO_4 , évaporation du solvant et purification sur colonne (30 g silice, hexane:AcOEt 20:1 à 10:1) désiré **56** (0.0690 g, 0.22 mmol, 19 %) est obtenu.

Données analytiques de **56**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.59.

IR (Film KBr):

3064*m*, 3031*m*, 2978*s*, 2929*s*, 2862*m*, 1737*vs*, 1644*m*, 1585*m*, 1568*m*, 1496*m*, 1455*s*, 1393*s*, 1368*vs*, 1340*m*, 1253*s*, 1147*vs*, 1028*m*, 1014*m*, 736*s*.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.39-7.28 (*m*, 5H, HC(9/9'), HC(10/10'), HC(11)); 6.12 (*d*, 1H, $^3J(3,2)=3.1$, HC(3)); 6.04 (*d*, 1H, $^3J(2,3)=3.1$, HC(2)); 4.56 (*s*, 2H, $\text{H}_2\text{C}(7)$); 3.74 (*t*, 2H, $^3J(6,5)=7.0$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.57 (*d*, 2H, $^4J(12,3)=0.3$, $\text{H}_2\text{C}(12)$); 2.96 (*t*, 2H, $^3J(5,6)=7.0$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1.49 (*s*, 9H, $\text{H}_3\text{C}(15)$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

169.3 (C(13)), 152.7 (C(4)), 147.3 (C(1)), 138.7 (C(8)), 128.8, 128.1, 128.0 (C(9/9'), C(10/10'), C(11)), 108.7 (C(3)), 107.3 (C(2)), 81.6 (C(14)), 73.4 (C(7)), 68.8 (C(6)), 35.8 (C(12)), 29.3 (C(5)), 28.4 (C(15)).

ESI-MS:

432.4 (29), 431.4 (100, $[\text{M}+\text{TFA}+\text{H}]^+$), 397.3 (13), 339.3 (31, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Méthode 2:

L'acide **51** (0.3202 g, 1.23 mmol) est placé dans un ballon poire de 25 ml puis dissout dans CH_2Cl_2^* (10 ml). DMAP (0.1543 g, 1.26 mmol) et DCC (0.5418 g, 2.63 mmol) sont dissous dans CH_2Cl_2^* (5 ml) puis ajoutés à 0 °C à l'acide. Après 1/4 h d'agitation à 0 °C, *t*-butanol* (0.43 ml, 4.61 mmol) est ajouté à la solution orange laiteuse et le bain réfrigérant est enlevé. Après 90 h à température ambiante, le mélange brun laiteux obtenu est filtré sur cellite. Le volume est porté à 100 ml avec CH_2Cl_2 puis le tout est lavé avec 2 portions de 40 ml de HCl 1 M et 2 portions de solution saturée en NaHCO_3 ; les phases aqueuses sont extraites avec 2 portions de 50 ml de CH_2Cl_2 . Après séchage sur MgSO_4 , évaporation du solvant et purification sur colonne (30 g de silice, hexane:AcOEt 20:1 à 5:1), l'ester désiré **56** (0.0606 g, 0.19 mmol, 16 %) est obtenu ainsi qu'un autre produit (0.1084 g).

Données analytiques du produit secondaire:

ESI-MS:

597.0 (16), 582.2 (32), 581.3 (100), 525.2 (8).

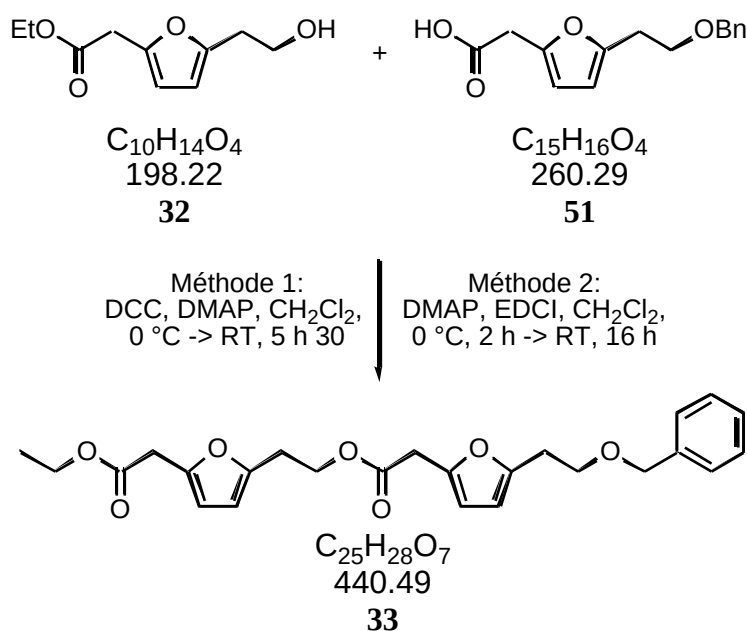
Fragmentation du pic 581.3

ESI-MS:

525.0 (100), 524.8 (80), 507.0 (10), 481.1 (35, $[\text{dimère}+\text{Na}]^+$).

4.3.4. Dimères linéaires [48,102,103]

4.3.4.1 [5-(2-Benzyloxy-éthyl)-furan-2-yl]-3-acétate de 2-(5-éthoxycarbonylméthyl-furan-2-yl)-éthyle (**33**)



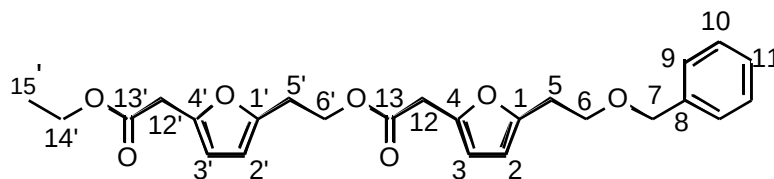
Méthode 1:

L'acide **51** (0.3014 g; 1.16 mmol) est dissout dans 8 ml de CH_2Cl_2 et refroidi à 0 °C. Un mélange de DCC (0.5368 g; 2.60 mmol) et de DMAP (0.1811 g; 1.48 mmol) dans 7 ml de CH_2Cl_2 est ajouté. Après 5 minutes, l'alcool **32** (0.2292 g; 1.16 mmol) dissout dans 10 ml de CH_2Cl_2 est ajouté. Après 5 minutes, le bain réfrigérant est enlevé et la réaction est poursuivie à température ambiante. Après 5 h 30, la réaction suivie par CCM est stoppée. Une filtration sur cellite, suivie de l'évaporation du solvant et d'une colonne (30 g de silice, CH_2Cl_2 :AcOEt 20:1) donnent le dimère **33** (0.3394 g; 0.77 mmol, 67 %).

Méthode 2:

L'acide **51** (0.214 g; 0.823 mmol), le DMAP (0.0536 g, 0.438 mmol), l'alcool **32** (0.1853 g; 0.936 mmol) et 3 ml de CH_2Cl_2 sont mélangés dans un ballon de 50 ml sous azote, le tout est refroidi à 0°C. L'EDCI (0.1699 g, 0.886 mmol) est ajouté et le tout est encore agité pendant 2 h. Le mélange est agité toute la nuit à température ambiante. Après concentration du mélange par évaporation du solvant à l'aide de l'évaporateur rotatif, 2.5 ml d'eau sont ajoutés, le mélange est extrait avec deux portions de 10 ml d'AcOEt, et les phases organiques sont lavées deux fois avec 7.5 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 et deux fois avec 7.5 ml d'eau, puis séchées avec MgSO_4 anhydre et filtrées. Après évaporation du solvant et purification sur colonne (20 g de silice, hexane:AcOEt 10:1), le produit **33** (0.1775 g, 0.403 mmol, 49%) est obtenu.

Données analytiques de 33:



R_f (CH₂Cl₂/AcOEt 9:1)=0.74.

$$R_f \text{ (hexane/AcOEt 4:1 + 1 \% MeOH)}=0.19.$$

IR (Film KBr):

3064w, 3031w, 2980m, 2930m, 2864m, 1740vs, 1645m, 1566m, 1496m, 1454m, 1369m, 1338m, 1267s, 1220s, 1180s, 1140s, 1102s, 1028s.

Un signal supplémentaire large d'intensité moyenne est observé à 3425

 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.38-7.28 (*m*, 5H, HC(9/9'), HC(10/10'), HC(11)); 6.133 (*d*, 1H, $^3J(3,2)=3.4$, HC(3/3')); 6.125 (*d*, 1H, $^3J(3,2)=3.3$, HC(3/3')); 6.03 (*d*, 1H, $^3J(2,3)=3.0$, HC(2/2')); 6.01 (*d*, 1H, $^3J(2,3)=3.0$, HC(2/2')); 4.55 (*s*, 2H, H₂C(7)); 4.36 (*t*, 2H, $^3J(6',5')=6.8$, H₂C(6')); 4.20 (*q*, 2H, $^3J(14',15')=7.1$, H₂C(14')); 3.73 (*t*, 2H, $^3J(6,5)=6.9$, H₂C(6)); 3.65 (*s*, 2H, H₂C(12/12')); 3.64 (*s*, 2H, H₂C(12/12')); 2.96 (*t*, 2H, $^3J(5',6')=7.1$, H₂C(5')); 2.95 (*t*, 2H, $^3J(5,6)=7.2$, H₂C(5)); 1.29 (*t*, 3H, $^3J(15',14')=7.1$, H₃C(15')).

 ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

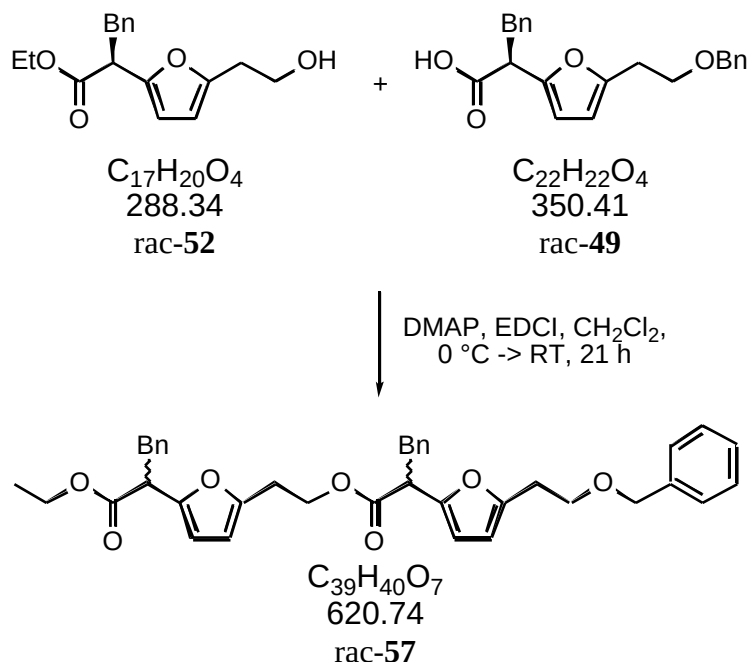
169.91, 169.85 (C(13), C(13')), 153.0, 151.5 (C(4), C(4')), 147.1, 146.4 (C(1), C(1')), 138.7 (C(8)), 128.8, 128.1, 128.0 (C(9/9'), C(10/10'), C(11)), 109.2, 109.1 (C(3), C(3')), 107.8, 107.4 (C(2), C(2')), 73.4 (C(7)), 68.7 (C(6)), 63.3 (C(6')), 61.5 (C(14')), 34.6, 34.5 (C(12), C(12')), 29.3 (C(5)), 28.1 (C(5')), 14.6 (C(15')).

ESI-MS:

464.3 (13), 463.2 (62, $[M+Na]^+$), 432.5 (30), 431.5 (100).

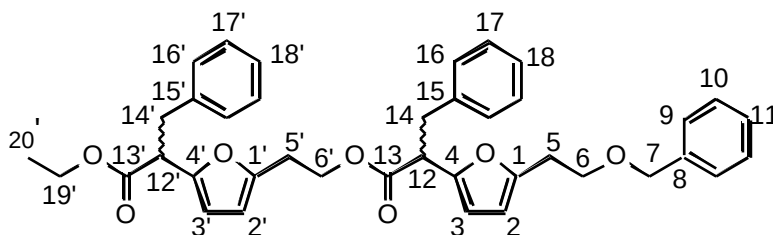
Elem. anal.: C₂₅H₂₉O₇ (440.49) calc.: C 68.17, H 6.41; mes.: C 68.73, H 6.70.

4.3.4.2 2-[5-(2-Benzoyloxy-éthyl)-furan-2-yl]-3-phényl-propionate de 2-[5-(1-éthoxycarbonyl-2-phényl-éthyl)-furan-2-yl]-éthyle (rac-57)



L'acide rac-52 (0.2784 g; 794 μmol), le DMAP (0.1027 g, 841 μmol), l'EDCI (0.1935 g, 1009 μmol) et l'alcool rac-49 (0.2327 g; 807 μmol) sont dissous séparément dans 2 ml de CH_2Cl_2 dans des piluliers, puis mélangés dans le même ordre à 0 °C dans un ballon de 25 ml sous azote, chaque pilulier est rincé avec 1 ml de solvant. Après 21 h à température ambiante, le mélange est extrait avec deux portions de 20 ml de CH_2Cl_2 , et les phases organiques sont lavées deux fois avec 20 ml d'une solution aqueuse à moitié saturée en NaCl. Après évaporation du solvant et purification sur colonne (8 g de silice, hexane:AcOEt 9:1 à 4:1), le produit rac-57 (0.2370 g, 382 μmol , 48%) est obtenu, ainsi que rac-49 (0.0645 g, 224 μmol , 28 %).

Données analytiques de rac-57:



R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 9:1)=0.29.

IR (Film KBr):

3086w, 3063w, 3029m, 2959m, 2928m, 2862w, 1738vs, 1604w, 1584w, 1558m, 1496m, 1454m, 1368m, 1333m, 1275m, 1211m, 1150s, 1102m, 1079m, 1017m, 700s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.41-7.14 (m, 15H, HC(9/9'), HC(10/10'), HC(11), HC(16), HC(17), HC(18), HC(16'), HC(17'), HC(18')); 6.08 (d, 1H, $^3J(3,2)=3.1$, HC(3/3')); 6.05 (d, 1H, $^3J(3,2)=3.1$, HC(3/3')); 6.01 (d, 1H, $^3J(2,3)=3.1$, HC(2/2')); 5.85 (d, 1H, $^3J(2,3)=3.1$, HC(2/2')); 4.55

(s, 2H, H₂C(7)); 4.26 (t, 2H, ³J(6',5')=6.9, H₂C(6')); 4.110, 4.106 (2xq, 2H, ³J(19',20')=7.1, HC(19a'), HC(19b'))*; 3.98-3.91 (m, 2H, HC(12), HC(12')); 3.73 (t, 2H, ³J(6,5)=6.9, H₂C(6)); 3.33-3.14 (m, 4H, H₂C(14), H₂C(14')); 2.95 (t, 2H, ³J(5,6)=6.9, H₂C(5)); 2.84 (t, 2H, ³J(5',6')=6.9, H₂C(5')); 1.16 (t, 3H, ³J(20',19')=7.1, H₃C(20')).

* Les signaux faibles du système AB ne sont pas clairement visibles

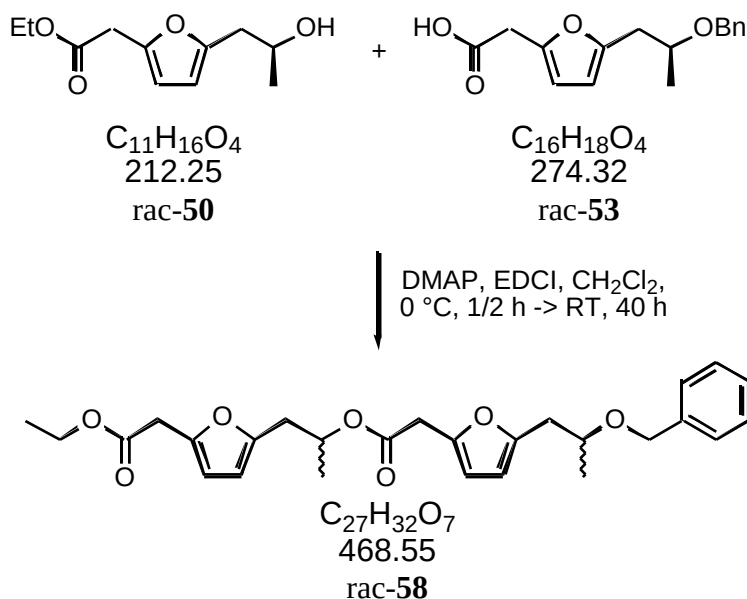
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃, 298 K)

171.8, 171.7 (C(13), C(13')), 152.9, 151.3 (C(4), C(4')), 150.8, 150.1 (C(1), C(1')), 138.9, 138.7 (C(8), C(15), C(15')), 129.3, 128.81, 128.76, 128.1, 128.0, 126.9 (C(9/9'), C(10/10'), C(11), C(16), C(17), C(18), C(16'), C(17'), C(18')), 108.3, 108.1 (C(3), C(3')), 107.7, 107.3 (C(2), C(2')), 73.4 (C(7)), 68.7 (C(6)), 63.2 (C(6')), 61.4 (C(19')), 47.79, 47.75 (C(12), C(12')), 37.6, 37.5 (C(14), C(14')), 29.3 (C(5)), 28.0 (C(5')), 14.5 (C(20')).

ESI-MS:

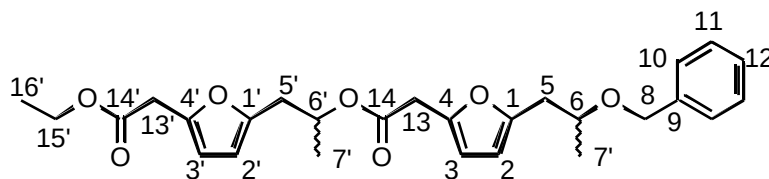
645.4 (13), 644.5 (46), 643.6 (100, [M+Na]⁺).

4.3.4.3 [5-(2-Benzyloxy-propyl)-furan-2-yl]-acétate de 2-(5-éthoxycarbonylméthyl-furan-2-yl)-1-méthyl-éthyle (rac-**58**)



L'acide rac-**53** (0.1958 g; 714 µmol), l'alcool rac-**50** (0.1546 g; 728 µmol) et le DMAP (0.1592 g, 1303 µmol) sont dissous dans CH₂Cl₂ (4 ml), le tout est refroidi à 0°C. L'EDCI (0.1987 g, 1037 µmol) est ajouté et le tout est encore agité pendant 1/2 h. Le mélange est agité pendant 40 h à température ambiante. Le mélange est extrait avec deux portions de 30 ml CH₂Cl₂, et les phases organiques sont lavées deux fois avec 20 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées avec MgSO₄ anhydre et filtrées. Après évaporation du solvant des cristaux bruns sont obtenus. Une première purification sur colonne (7 g de silice, hexane:AcOEt 9:1 à 3:1), permet de séparer le réactif rac-**50** (0.0292 g, 138 µmol, 19 %). Une deuxième colonne (7 g de silice, hexane:AcOEt 9:1 à 3:1) permet d'obtenir le dimère rac-**58** (0.2347 g, 501 µmol, 70%).

Données analytiques de rac-**58**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.24.

IR (Film KBr):

3106w, 3064w, 3031w, 2979m, 2932m, 2873m, 1740vs, 1612w, 1565m, 1496m, 1454m, 1374m, 1335m, 1310m, 1218s, 1180s, 1133s, 1097s, 1054s, 1029s, 1015s.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.40-7.26 (*m*, 5H, HC(10/10'), HC(11/11'), HC(12)); 6.12 (*d*, 2H, $^3J(3,2)=3.1$, HC(3), HC(3')); 6.03 (*d*, 1H, $^3J(2,3)=3.1$, HC(2/2')); 5.99 (*d*, 1H, $^3J(2,3)=3.1$, HC(2/2')); 5.18 (*qt*, 1H, $^3J(6',5')=^3J(6',7')=6.3$, HC(6')); 4.56 (*d*, 1H, $^2J(8a,8b)=11.8$, HC(8a)); 4.50 (*d*, 1H, $^2J(8b,8a)=11.8$, HC(8b)); 4.19 (*q*, 2H, $^3J(15',16')=7.1$, $\text{H}_2\text{C}(15')$); 3.83 (*qt*, 1H, $^3J(6,5)=^3J(6,7)=6.2$, HC(6)); 3.63 (*s*, 2H, $\text{H}_2\text{C}(13/13')$); 3.62 (*s*, 2H, $\text{H}_2\text{C}(13/13')$); 2.95 (*dd*, 1H, $^2J(5a,5b)=15.2$, $^3J(5a,6)=6.2$, HC(5a)); 2.91 (*dd*, 1H, $^2J(5a',5b')=15.6$, $^3J(5a',6')=6.3$, HC(5a')); 2.81 (*dd*, 1H, $^2J(5b',5a')=15.1$, $^3J(5b',6')=6.5$, HC(5b')); 2.73 (*dd*, 1H, $^2J(5b,5a)=14.9$, $^3J(5b,6)=6.6$, HC(5b)); 1.28 (*t*, 3H, $^3J(16',15')=7.1$, $\text{H}_3\text{C}(16')$); 1.26 (*d*, 3H, $^3J(7',6')=6.3$, $\text{H}_3\text{C}(7')$); 1.24 (*d*, 3H, $^3J(7,6)=6.2$, $\text{H}_3\text{C}(7)$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

169.9, 169.4 (C(14), C(14')), 152.9, 151.4 (C(4), C(4')), 147.1, 146.6 (C(1), C(1')), 139.2 (C(9)), 128.7, 128.0, 127.8 (C(10/10'), C(11/11'), C(12)), 109.0 (C(3), C(3')), 108.4, 108.0 (C(2), C(2')), 74.3 (C(6)), 71.1 (C(8)), 70.6 (C(6')), 61.5 (C(15')), 35.8 (C(5)), 34.8 (C(13/13')), 34.7 (C(5')), 34.6 (C(13/13')), 20.2 (C(7)), 19.8 (C(7')), 14.6 (C(16')).

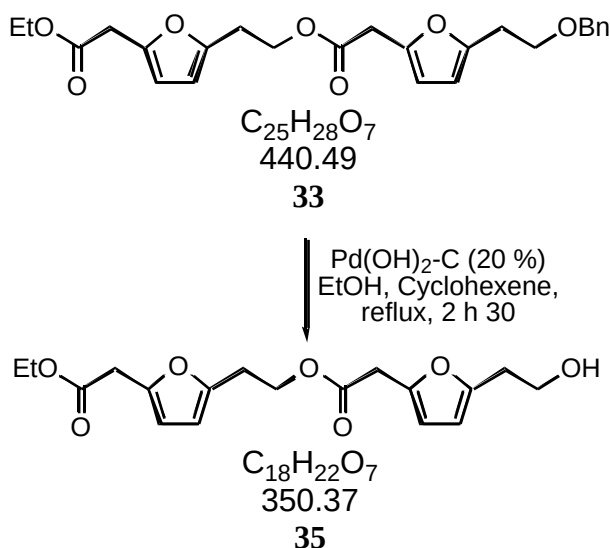
ESI-MS:

492.2 (27), 491.3 (100, $[M+\text{Na}]^+$).

4.4. Déprotection des dimères linéaires

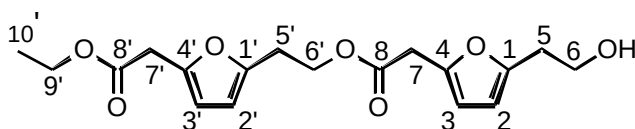
4.4.1. Déprotection du benzyléther du dimères linéaire [91]

4.4.1.1 [5-(2-Hydroxy-éthyl)-furan-2-yl]-3-acétate de 2-(5-éthoxycarbonylméthyl-furan-2-yl)-éthyle (35)



Le composé **33** (0.3060 g; 695 μmol) est dissout dans 10 ml d'éthanol et 5 ml de cyclohexène préalablement distillés. De l'hydroxyde de palladium sur charbon (0.0610 g, 10 % de masse de **33**) est ajouté à la solution, puis le tout est porté à reflux pendant 2 h 30. La réaction est suivie par CCM. Le mélange réactionnel est filtré sur cellite. Après évaporation du solvant, le mélange est purifié sur colonne (7 g de silice, hexane:AcOEt 9:1 à 4:1). Finalement, le composé **35** (0.1024 g, 292 μmol , 42 %) est obtenu, de même que **32** (0.0102 g, 55 μmol , 8 %), issu d'hydrolyse. Le mauvais rendement et la présence du produit d'hydrolyse est vraisemblablement dû au fait que **33** était un peu vieux.

Données analytiques de **35**:



R_f (hexane/AcOEt 1:1)=0.15.

IR (Film KBr):

3452*m* br, 2963*m*, 1740*vs*, 1644*w*, 1614*w*, 1567*m*, 1446*m*, 1371*m*, 1338*m*, 1269*s*, 1225*s*, 1181*s*, 1096*m*, 1027*s*.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 298 K):

6.13 (*d*, 1H, ³*J*(3,2)=3.1, HC(3), HC(3'))); 6.06 (*d*, 1H, ³*J*(2,3)=3.1, HC(2/2'))); 6.01 (*d*, 1H, ³*J*(2,3)=3.1, HC(2/2'))); 4.36 (*t*, 2H, ³*J*(6',5')=6.8, H₂C(6'))); 4.20 (*q*, 2H, ³*J*(9',10')=7.1, H₂C(9'))); 3.86 (*t*, 2H, ³*J*(6,5)=6.3, H₂C(6))); 3.66 (*s*, 2H, H₂C(7/7'))); 3.64 (*s*, 2H, H₂C(7/7'))); 2.97 (*t*, 2H, ³*J*(5',6')=6.7, H₂C(5'))); 2.87 (*t*, 2H, ³*J*(5,6)=6.3, H₂C(5))); 2.00-1.90 (*br*, 1H, OH); 1.29 (*t*, 3H, ³*J*(10',9')=7.1, H₃C(10')).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

170.0, 169.9 (C(8), C(8')), 152.9, 151.5 (C(4), C(4')), 147.1, 146.8 (C(1), C(1')), 109.2, 109.1 (C(3), C(3')), 107.9, 107.2 (C(2), C(2')), 63.4 (C(6')), 61.6 (C(9')), 61.4 (C(6)), 34.6, 34.5 (C(7), C(7')), 32.0 (C(5)), 28.1 (C(5')), 14.6 (C(10')).

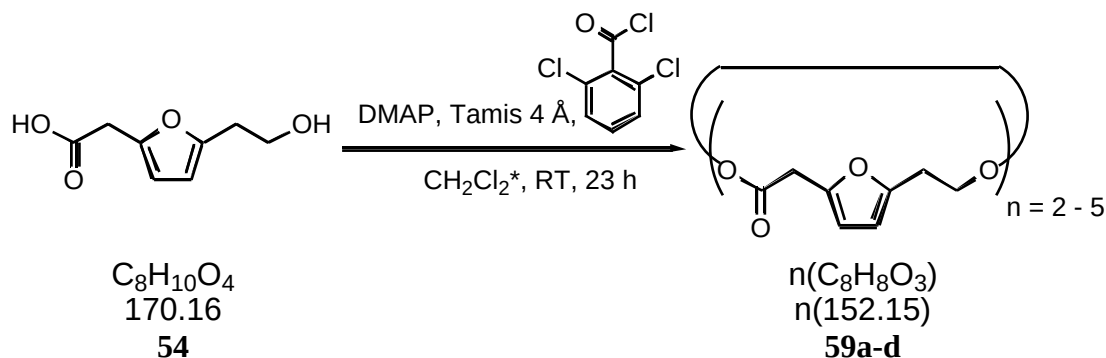
ESI-MS:

374.3 (18), 373.3 (100, $[M+\text{Na}]^+$), 357.7 (31)

4.5. Synthèse de macrocycles

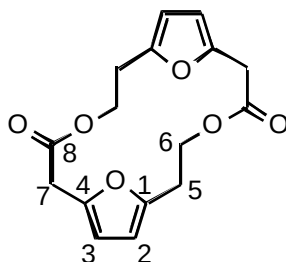
4.5.1. Macrocycles [51,106]

4.5.1.1 Macrocycles non substitués, dimère (**59a**), trimère (**59b**), tétramère (**59c**) et pentamère (**59d**) [51]



L'acide **54** (0.0728 g, 85% de pureté, 362 μmol) et le DMAP (0.168 g, 1.375 mmol) placés dans un bicol de 100 ml sont dissous dans 30 ml de CH_2Cl_2^* à température ambiante sous azote, en présence de tamis moléculaire 4 Å (2g). Le chlorure de 2,6-dichlorobenzoyl (0.08 ml, 0.113 g, 539 μmol) est ajouté puis la réaction est suivie par CCM. Après déjà 2 h, la réaction ne semble pas évoluer, ce qui est confirmé après 4 h 30 et après 22 h 30 de réaction. Donc après 23 h, le tamis est filtré puis rincé avec 30 ml de CH_2Cl_2 , la phase organique est lavée trois fois avec 50 ml de solution aqueuse 0.3 M de HCl, qui à leur tour sont lavées une avec CH_2Cl_2 puis séchées avec MgSO_4 et filtrées. Après évaporation du solvant et purification sur colonne (5 g de silice, hexane:AcOEt 10:1 à 5:1). Cinq fractions contenant des macrocycles sont récoltées: le dimère **59a** (0.0184 g, 60.5 μmol , 33.4 %), le trimère **59b** (0.0137 g, 30.0 μmol , 24.9 %), le tétramère **59c** (0.0012 g, 2.0 μmol , 2.2 %), une autre fraction du tétramère **59c'** migrant différemment sur CCM (0.0070 g, 11.5 μmol , 12.7 %) et enfin le pentamère **59d** (0.0019 g, 2.5 μmol , 3.5 %), soit un rendement de 76.7 % pour l'ensemble des macrocycles obtenus.

Données analytiques de **59a**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.5 (élué 3 fois).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.00 (*d*, 2H, $^3J(3,2)=3.1$, HC(3)); 5.92 (*d*, 2H, $^3J(2,3)=3.1$, HC(2)); 4.37 (*t*, 4H, $^3J(6,5)=5.6$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.60 (*s*, 4H, $\text{H}_2\text{C}(7)$); 2.90 (*t*, 4H, $^3J(5,6)=5.6$, $\text{H}_2\text{C}(5)$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K):

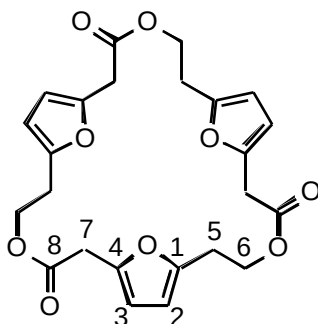
170.2 (C(8)), 151.8 (C(4)), 146.7 (C(1)), 109.0 (C(3)), 108.0 (C(2)), 63.3 (C(6)), 35.1 (C(7)), 27.9 (C(5)).

On observe des signaux du réactif (ac.dichlorobenzoïque)

ESI-MS

625.1 (11), 327.3 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Données analytiques de **59b**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.34 (élué 3 fois).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.06 (*d*, 3H, $^3J(3,2)=3.1$, HC(3)); 5.94 (*d*, 3H, $^3J(2,3)=3.1$, HC(2)); 4.35 (*t*, 6H, $^3J(6,5)=6.2$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.63 (*s*, 6H, $\text{H}_2\text{C}(7)$); 2.92 (*t*, 6H, $^3J(5,6)=6.1$, $\text{H}_2\text{C}(5)$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K):

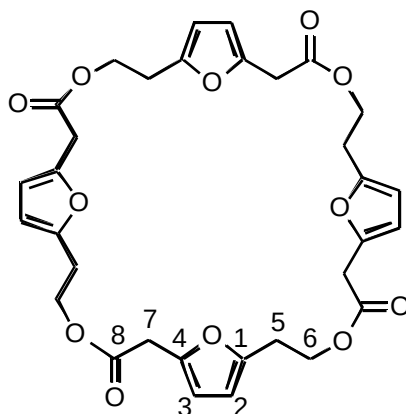
169.7 (C(8)), 151.8 (C(4)), 146.8 (C(1)), 109.1 (C(3)), 107.8 (C(2)), 63.4 (C(6)), 34.8 (C(7)), 28.0 (C(5)).

On observe des signaux du réactif (ac.dichlorobenzoïque)

ESI-MS

480.3 (24), 479.4 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Données analytiques de **59c'**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.11 (élué 3 fois).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.08 (*d*, 4H, $^3J(3,2)=3.1$, HC(3)); 5.96 (*d*, 4H, $^3J(2,3)=3.1$, HC(2)); 4.34 (*t*, 8H, $^3J(6,5)=6.5$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.63 (*s*, 8H, $\text{H}_2\text{C}(7)$); 2.93 (*t*, 8H, $^3J(5,6)=6.6$, $\text{H}_2\text{C}(5)$).

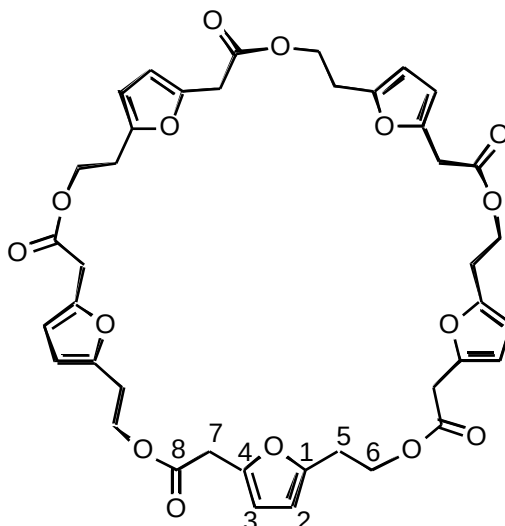
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K):

169.7 (C(8)), 151.7 (C(4)), 146.8 (C(1)), 109.1 (C(3)), 107.8 (C(2)), 63.4 (C(6)), 34.6(C(7)), 28.0 (C(5)).

ESI-MS

632.3 (28), 631.5 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Données analytiques de **59d**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.043 (élué 3 fois).

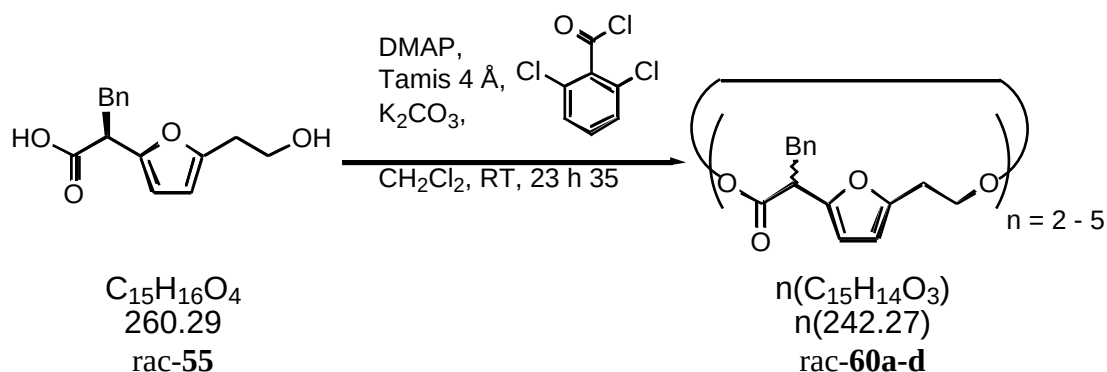
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

6.09 (*d*, 5H, $^3J(3,2)=3.1$, HC(3)); 5.97 (*d*, 5H, $^3J(2,3)=3.1$, HC(2)); 4.34 (*t*, 10H, $^3J(6,5)=6.6$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.63 (*s*, 10H, $\text{H}_2\text{C}(7)$); 2.94 (*t*, 10H, $^3J(5,6)=6.6$, $\text{H}_2\text{C}(5)$).

ESI-MS

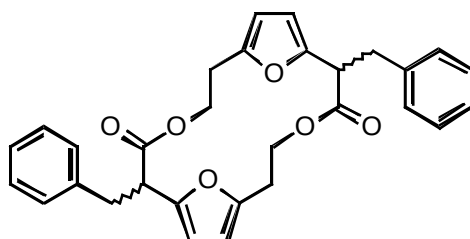
785.3 (11), 784.4 (36), 783.5 (100, [pentamère+Na]⁺), 632.5 (23), 631.6 (100, [tétramère+Na]⁺).

4.5.1.2 Macrocycles substitués par un groupe benzyle, dimère (**60a**), trimère (**60b**), tétramère (**60c**) et pentamère (**60d**)



L'acide **rac-55** (0.2200 g, 761 μ mol) est dissout dans CH_2Cl_2 (45 ml), puis le DMAP (0.30 g, 2.46 mmol), le tamis moléculaire 4 Å (2.3 g) et le carbonate de potassium (0.65 g, 4.70 mmol) sont ajoutés. Après 45 minutes d'agitation à température ambiante, le chlorure de 2,6-dichlorobenzoyl (0.14 ml, 977 μ mol) est ajouté puis la réaction est suivie par CCM. Après 23 h 35, la solution est filtrée puis extraite avec trois portions de 50 ml de CH_2Cl_2 et trois portions de 50 ml d'eau. Après séchage avec $MgSO_4$, filtration, évaporation du solvant et purification sur colonne (15 g de silice, hexane:AcOEt 10:1 à 8:1). Quatre fractions contenant des macrocycles sont récoltées: le dimère **60a** (0.0065 g, 13.4 μ mol, 3.5 %), le trimère **60b** (0.0096 g, 13.2 μ mol, 5.2 %), le tétramère **60c** (0.0073 g, 7.5 μ mol, 4.0 %) et enfin le pentamère **60d** (0.0009 g, 0.7 μ mol, 0.5 %), soit un rendement de 13.2 % pour l'ensemble des macrocycles obtenus.

Données analytiques de **60a**:

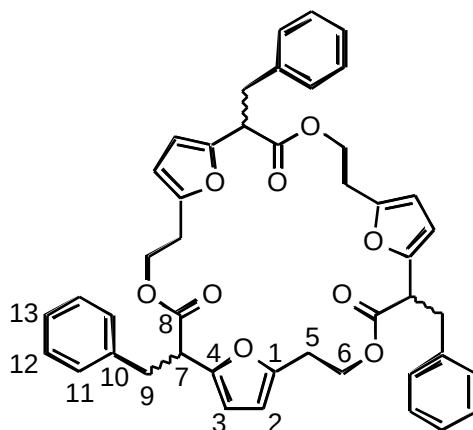


R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.29.

ESI-MS:

1170.3 (13), 1169.2 (16), 991.9 (13), 990.9 (19), 508.3 (34), 507.3 (100, [$M+Na$]⁺).

Données analytiques de **60b**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.19.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.40-7.11 (*m*, 15H, HC(11/11'), HC(12/12'), HC(13)); 5.98; 5.97 (*d*, 3H, $^3J(3,2)=3.2$, HC(3)); 5.815; 5.81 (*d*, 3H, $^3J(2,3)=3.4$, HC(2)); 5.79 (*d*, 3H, $^3J(2,3)=2.9$, HC(2)); 4.73-4.27 (*m*, 3H, HC(6a)); 4.27-4.12 (*m*, 3H, HC(6b)); 3.96-3.91 (*m*, 3H, HC(7)); 3.33-3.20 (*m*, 3H, HC(9a)); 3.15 (*dd*, 3H, $^2J(9b,9a)=13.7$, $^3J(9b,7)=7.1$, HC(9b)); 2.84 (*t*, 6H, $^3J(5,6)=5.8$, $\text{H}_2\text{C}(5)$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

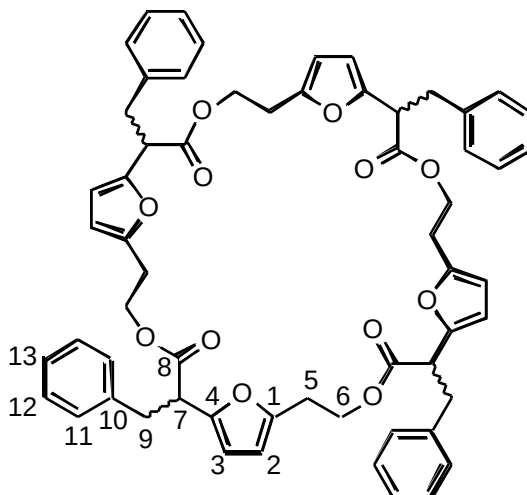
171.5 (C(8)), 151.62, 151.59, 151.55, 151.52 (C(4)), 150.5, 150.4 (C(1)), 138.9 (C(10)), 129.3, 128.8, 126.9 (C(11/11'), C(12/12'), C(13)); 108.3, 108.2 (C(3)), 107.7 (C(2)), 63.23, 63.18 (C(6)), 47.8 (C(7)), 37.3, 37.2 (C(9)), 28.0 (C(5)).

Nous avons obtenu 2 diastéréoisomères probablement dans une répartition statistique (1:3). Pour le diastéréoisomère avec la symétrie C_1 , chaque proton et chaque carbone peut donner un signal séparé.

ESI-MS:

751.3 (14), 750.2 (52), 749.3 (100, $[M+H]^+$).

Données analytiques de **60c**:



R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.14.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K):

7.36-7.11 (*m*, 20H, HC(11/11'), HC(12/12'), HC(13)); 6.00-5.97 (*d*, 4H, HC(3)); 5.79 (*br*, 4H, HC(2)); 4.30-4.11 (*m*, 8H, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 3.92 (*t*, 4H, $^3J(7,8)=7.8$, HC(7)); 3.31-3.25 (*m*, 4H, HC(9a)); 3.14 (*dd*, 4H, $^2J(9b,9a)=13.8$, $^3J(9b,7)=7.2$, HC(9b)); 2.80 (*t*, 8H, $^3J(5,6)=6.7$, $\text{H}_2\text{C}(5)$).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K)

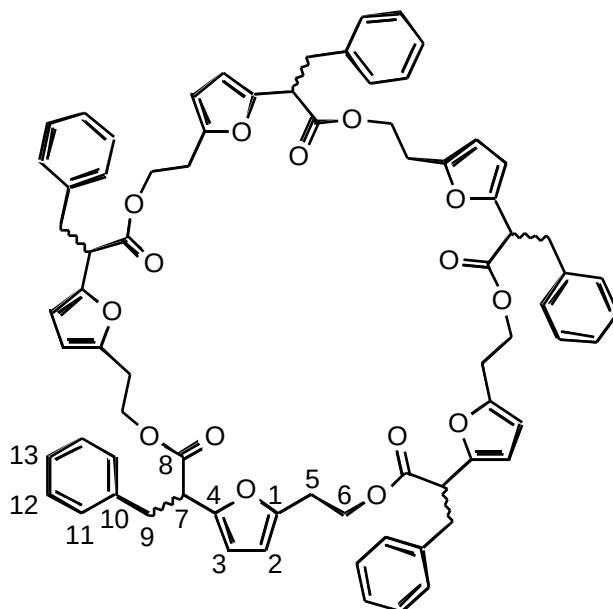
171.5 (C(8)), 151.4 (C(4)), 150.5, 150.4 (C(1)), 138.8 (C(9)), 129.3, 128.8, 126.9 (C(11/11'), C(12/12'), C(13)); 108.4, 108.3 (C(3)), 107.7 (C(2)), 63.2 (C(6)), 47.7 (C(7)), 37.2 (C(9)), 28.0, 27.3 (C(5)).

Signal supplémentaire à 53.5

ESI-MS:

993.5 (22), 992.4 (65, $[M+\text{Na}]^+$), 991.5 (100), 837.5 (11), 749.4 (12)..

Données analytiques de **60d**:

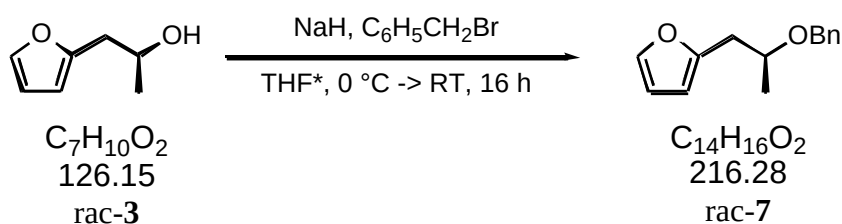


ESI-MS:

1235.5 (26), 1234.6 (55), 1233.5 (66, $[M+\text{Na}]^+$), 993.4 (19), 992.4 (63, $[\text{tetramère}+\text{Na}]^+$), 991.5 (100), 824.3 (21), 823.2 (30), 749.4 (69, $[\text{trimère}+\text{Na}]^+$), 537.3 (20).

4.6. Annexes

2-(2-Benzyl-oxy-propyl)-furane (rac-7) [66]



L'alcool rac-3 (1.3295 g, 10.54 mmol) est dissout dans 5 ml de THF*, cette solution est lentement ajoutée à une suspension de NaH (0.87 g, 18.13 mmol) dans 8.5 ml de THF à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité magnétiquement pendant 30 minutes à 0 °C. Le bromure de benzyle (1.3 ml, 10.94 mmol) est ajouté. Après 1/4 h à 0 °C, le bain de glace est enlevé et le tout est agité pendant 14 h 30 à température ambiante. Le mélange réactionnel est versé dans 25 ml d'un mélange eau-glace et extrait avec trois portions de 25 ml d'éther et lavé avec deux fois 25 ml d'eau et deux fois 25 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, un peu de HCl 2 M est ajouté lorsqu'une émulsion se forme. La phase organique est séchée avec $MgSO_4$ anhydre, puis filtrée. Après évaporation du solvant et purification par colonne filtrante, le produit protégé rac-7 (2.268 g, 10.49 mmol, 99.5 %) est obtenu.

Données analytiques de rac-7:

R_f (hexane/AcOEt 4:1 + 1% MeOH)=0.50.

5. Littérature

- [1] R. Corbaz, L. Ettlinger, E. Gäumann, W. Keller-Schierlein, F. Kradolfer, L. Neipp, V. Prelog, H. Zähler, *Helv.Chim.Acta* **1955**, 38, 1445.
- [2] D. Voet J.G. Voet, *Biochemistry*, John Wiley & Sons, 2nd ed., New-York, **1995**,
- [3] Katsuda, *Agric.Biol.Chem.* **1967**, 31, 259.
- [4] Sumitomo chemicals & Co, *Chem.Abstr.* **1968**, 69, 19332 F. (Abstract)
- [5] K.P.C. Vollhardt N.E. Schore, *Organic chemistry*, Freeman, 2nd ed., New-York, **1994**,
- [6] K. L. Erickson, J. A. Beutler, J. H. Cardellina, M. R. Boyd, *J.Org.Chem.* **1997**, 62, 8188.
- [7] N. End, G. Bold, G. Caravatti, M. Wartmann K.-H. Altmann, *Synthetic epothilone analogs with modifications in the northern hemisphere and the heterocyclic side-chain-synthesis and biological evaluation*, Novartis Pharma AG, Basel, **2000**,
- [8] P. A. Wender, J. De Brabander, P. G. Harran, K. W. Hinkle, B. Lippa, G. R. Pettit, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8625.
- [9] M. A. Rashid, K. R. Gustafson, J. L. Boswell, M. R. Boyd, *J.Nat.Prod.* **2000**, 63, 956.
- [10] G. R. Pettit, B. E. Toki, J. -P. Xu, D. C. Brune, *J.Nat.Prod.* **2000**, 63, 22.
- [11] G. R. Pettit, *J.Nat.Prod.* **1996**, 59, 812.
- [12] B. Jaki, O. Zerbe, J. Heilmann, O. Sticher, *J.Nat.Prod.* **2001**, 64, 154.
- [13] J. Harrowfield, in 'Lecture notes. Biological inorganic chemistry', http://www.chem.uwa.edu.au/enrolled_students/BIC_sect1/Contents.html, The University of Western Australia, 2001,
- [14] B. C. Pressman, *Annu.Rev.Biochem.* **1976**, 45, 501.
- [15] W. H. Rastetter, T. J. Erickson, M. Venuti, *J.Org.Chem.* **1981**, 46, 5379.
- [16] J. F. G. A. Jansen, E. W. Meijer, *J.Am.Chem.Soc.* **1995**, 117, 4417.
- [17] W. L. Duax, G. D. Smith, P. D. Strong, *J.Am.Chem.Soc.* **1980**, 102, 6726.
- [18] M. Dobler, in 'Comprehensive Supramolecular Chemistry', Ed. J.L. Atwood, J.E.D. Davies, D.D. Macnicol, F. Vögtle, Pergamon, 1996, p. 267.
- [19] R. M. Izatt, J. S. Bradshaw, S. A. Nielsen, J. D. Lamb, J. J. Christensen, *Chem.Rev.* **1985**, 85, 271.

- [20] W. E. Morf, W. Simon, *Helv.Chim.Acta* **1971**, 54, 2683.
- [21] A. Hofmanova, J. Koryta, M. Brezina, T. H. Ryan, K. Angelis, *Inorg.Chim.Acta* **1979**, 37, 135.
- [22] G. D. Smith, W. L. Duax, D. A. Langs, G. T. DeTitta, R. C. Edmonds, D. C. Rohrer, C. M. Weeks, *J.Am.Chem.Soc.* **1975**, 97, 7242.
- [23] K. Neupert-Laves, M. Dobler, *Helv.Chim.Acta* **1975**, 58, 439.
- [24] J.L. Atwood, J.E.D. Davies, D.D. Macnicol F. Vögtle, *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Pergamon, **1996**, p. 191-196.
- [25] J. Dominguez, J. D. Dunitz, H. Gerlach, V. Prelog, *Helv.Chim.Acta* **1962**, 16, 129.
- [26] J. Beck, H. Gerlach, V. Prelog, W. Voser, *Helv.Chim.Acta* **1962**, 74, 620.
- [27] H. Gerlach, V. Prelog, *Liebigs Ann.Chem.* **1963**, 669, 121.
- [28] M. Dobler, *Helv.Chim.Acta* **1972**, 55, 1371.
- [29] Y. Nawata, T. Sakamaki, Y. Iitaka, *Acta Crystallogr.* **1977**, B33, 1201.
- [30] C. J. Pedersen, *J.Am.Chem.Soc.* **1967**, 89, 7017.
- [31] NephroHUS, Traitement et suivi des psychotiques, NephroHUS, **2001**,
- [32] J. Berger, A. I. Rachlin, W. E. Scott, L. H. Sternbach, M. W. Goldberg, *J.Am.Chem.Soc.* **1951**, 73, 5295.
- [33] H. Gerlach, E. Huber, *Helv.Chim.Acta* **1967**, 50, 2087.
- [34] H. Gerlach, H. Wetter, *Helv.Chim.Acta* **1974**, 57, 2306.
- [35] U. M. Kempe, T. K. Das Gupta, K. Blatt, P. Gygax, D. Felix, A. Eschenmoser, *Helv.Chim.Acta* **1972**, 55, 2187.
- [36] P. Gygax, T. K. Das Gupta, A. Eschenmoser, *Helv.Chim.Acta* **1972**, 55, 2205.
- [37] M. J. Arco, M. H. Trammell, J. D. White, *J.Org.Chem.* **1976**, 41, 2075.
- [38] R. E. Ireland, J-P. Vever, *Can.J.Chem.* **1981**, 59, 572.
- [39] R. E. Ireland, J-P. Vever, *J.Org.Chem.* **1980**, 45, 4259.
- [40] H. B. Kim, J. Y. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2557.
- [41] T. Honda, H. Ishige, J. Araki, S. Akimoto, K. Hirayama, M. Tsubuki, *Tetrahedron* **1992**, 48, 79.
- [42] H. Gerlach, K. Oertle, A. Thalmann, S. Servi, *Helv.Chim.Acta* **1975**, 58, 2036.

- [43] H. B. Kim, J. Y. Lee, *Tetrahedron* **1996**, 52, 571.
- [44] U. Schmidt, J. Werner, *Synthesis* **1986**, 986.
- [45] U. Schmidt, J. Werner, *J.Chem.Soc.,Chem.Comm.* **1986**, 996.
- [46] U. Schmidt, J. Gombos, E. Haslinger, H. Zak, *Chem.Ber.* **1976**, 109, 2628.
- [47] P. A. Bartlett, J. D. Meadows, E. Ottow, *J.Am.Chem.Soc.* **1984**, 106, 5304.
- [48] I. Fleming, S. K. Ghosh, *J.Chem.Soc.,Chem.Comm.* **1994**, 19, 2287.
- [49] D. Carcache, Travail de diplôme : Synthèse d'analogues plus simples de la nonactine, Neuchâtel, **1998**,
- [50] M. Schmid, Travail de diplôme : Synthèse d'analogues plus simples et plus hydrophobes de la nonactine, Neuchâtel, **1999**,
- [51] C. Eng, Travaux pratiques avancés : Synthèse d'analogues simples de la nonactine, Neuchâtel, **2001**,
- [52] C. Heiss, Travail de diplôme, Neuchâtel, **2000**,
- [53] M. E. Jung, S. J. Miller, *Heterocycles* **1990**, 30, 839.
- [54] M. Fétizon, P. Baranger, *Bull.Soc.Chim.Fr.* **1957**, 1311.
- [55] E. Baciocchi, E. Muraglia, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5015.
- [56] E. Baciocchi, E. Muraglia, G. Sleiter, *J.Org.Chem.* **1992**, 57, 6817.
- [57] F. Minisci, E. Vismara, F. Fontana, *J.Org.Chem.* **1989**, 54, 5224.
- [58] M. S. Brown, H. Rapoport, *J.Org.Chem.* **1963**, 28, 3261.
- [59] M. Fogagnolo, P. P. Giovannini, A. Guerrini, A. Medici, P. Pedrini, N. Colombi, *Tetrahedron-Asymmetr* **1998**, 9, 2317.
- [60] E. Baciocchi, D. Dell'Aria, R. Ruzziconi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2763.
- [61] L. M. Weinstock, S. Karady, E. Corley, N. L. Abramson, A. O. King, *Heterocycles* **1988**, 27, 2627.
- [62] I. -S. Cho, J. M. Muchowski, *Synthesis* **1991**, 567.
- [63] A. Citterio, R. Santi, T. Fiorani, S. Strologo, *J.Org.Chem.* **1989**, 54, 2703.
- [64] R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *J.Org.Chem.* **1995**, 60, 4697.
- [65] N. Miyashita, A. Yoshikoshi, P. A. Grieco, *J.Org.Chem.* **1977**, 42, 3772.

- [66] G. A. Kraus, M. D. Hagen, *J.Org.Chem.* **1985**, 50, 3252.
- [67] E. I. Heiba, R. M. Dessau, A. L. Williams, P. G. Rodewald, *Org.Synth.* **1983**, 61, 22.
- [68] W. Still, C., L. J. MacPherson, T. Harada, J. F. Callahan, A. L. Rheingold, *Tetrahedron* **1984**, 40, 2275.
- [69] A. van der Gen, A. C. V. Janse, V. Dert, C. G. Kruse, *J.Org.Chem.* **1979**, 44, 2916.
- [70] A. P. Krapcho, A. J. Lovey, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 957.
- [71] M. S. Newman, J. O. Landers, *J.Org.Chem.* **1977**, 42, 2556.
- [72] U. Ravid, R. Ikan, *J.Org.Chem.* **1974**, 39, 2637.
- [73] M. Schneider, N. Engel, H. Boensmann, *Angew.Chem.Int.Ed.* **1984**, 23, 66.
- [74] P. Mohr, N. Waespe-Sarcevic, C. Tamm, *Helv.Chim.Acta* **1983**, 66, 2501.
- [75] M. Ohno, M. Otsuka, *Org.React.* **1989**, 37, 1.
- [76] F. Björkling, J. Boutelje, S. Gatenbeck, K. Hult, T. Norin, P. Szmulik, *Tetrahedron* **1985**, 41, 1347.
- [77] M. Luyten, S. Müller, B. Herzog, R. Keese, *Helv.Chim.Acta* **1987**, 70, 1250.
- [78] M. Ahmar, R. Bloch, M. Bortolussi, *Synth.Comm.* **1991**, 21, 1071.
- [79] A. P. Krapcho, *Synthesis* **1982**, 805.
- [80] A. P. Krapcho, J. F. Weimaster, J. M. Eldridge, E. G. E. Jahngen, A. J. Lovey, W. P. Stephens, *J.Org.Chem.* **1978**, 43, 138.
- [81] H. C. Padgett, I. G. Csendes, H. Rapoport, *J.Org.Chem.* **1979**, 44, 3492.
- [82] K. Faber, *Biotransformations in Organic Chemistry*, Graz, **1995**, p. 77-79.
- [83] I. Hayashi, S. Takamutu, Y. Hachihama, *Chem.Abstr.* **1959**, 8105.
- [84] A. L. Mndzhoyan, V. G. Afrikyan, M. T. Grigoryan, E. A. Markaryan, *Chem.Abstr.* **1960**, 481.
- [85] Y. Iwakura, K. Nagakobu, K. Hayashi, S. Sakamoto, *Chem.Abstr.* **1959**, 53, 11343.
- [86] K. Hayashi, K. Nunami, J. Kato, N. Yoneda, M. Kubo, T. Ochiai, R. Ishida, *J.Med.Chem.* **1989**, 32, 289.
- [87] R.L. Augustine, *Catalytic hydrogenation*, Marcel Dekker inc., New-York, **1965**,

- [88] K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1986**, 42, 3021.
- [89] G. M. Anantharamaiah, K. M. Sivanandaiah, *J.Chem.Soc.,Perkin Trans 1* **1976**, 490.
- [90] M. Yokoyama, T. Tanabe, A. Toyoshima, H. Togo, *Synthesis* **1993**, 517.
- [91] S. Hanessian, T. J. Liak, B. Vanasse, *Synthesis* **1981**, 396.
- [92] M. Kalesse, R. Wartchow, *Tetrahedron* **1998**, 54, 8015.
- [93] J. P. Kutney, N. Abdurahman, C. Gletsos, P. Le Quesne, E. Piers, I. Vlattas, *J.Am.Chem.Soc.* **1970**, 92, 1727.
- [94] R. S. Coleman, J. A. Shah, *Synthesis* **1999**, 1399.
- [95] H. Hori, Y. Nishida, H. Ohrui, H. Meguro, *J.Org.Chem.* **1989**, 54, 1346.
- [96] D. S. Wulfman, B. McGiboney, B. W. Peace, *Synthesis* **1972**, 49.
- [97] W. S. Johnson, A. L. McCloskey, D. A. Dunningan, *J.Am.Chem.Soc.* **1950**, 72, 514.
- [98] H. Yazawa, K. Tanaka, K. Kariyone, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 46, 3995.
- [99] F. -Y. Shiao, B. J. Whyte, P. A. Castelfranco, K. M. Smith, *J.Chem.Soc.,Perkin Trans 1* **1991**, 1781.
- [100] S. Ohta, A. Shimabayashi, M. Aono, M. Okamoto, *Synthesis* **1982**, 833.
- [101] W. Flitsch, P. Russkamp, W. Langer, *Liebigs Ann.Chem.* **1985**, 1413.
- [102] J.P. Freeman, Organic syntheses collective volumes, John Wiley & Sons, New-York, **1990**, p. 93-95.
- [103] M. K. Dhaon, R. K. Olsen, K. Ramasamy, *J.Org.Chem.* **1982**, 47, 1962.
- [104] C. Picard, Solid phase synthesis, **2001**, (UnPub)
- [105] M. Node, K. Nishide, M. Sai, K. Fuji, E. Fujita, *J.Org.Chem.* **1981**, 46, 1991.
- [106] P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *J.Chem.Soc.,Perkin Trans 1* **1997**, 3237.
- [107] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull.Chem.Soc.Jpn.* **1979**, 52, 1989.
- [108] S. D. Burke, T. S. M McDermott, C. J. O'Donnell, *J.Org.Chem.* **1998**, 63, 2715.
- [109] Dyeing reagents for thin layer and paper chromatography, Merck, Darmstadt, **2001**,

- [110] P.J. Kocienski, *Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, New-York, **1994**,
- [111] M. E. Jung, Y. Usui, C. T. Vu, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5977.
- [112] T.W. Greene, *Protective groups in organic synthesis*, John Wiley & Sons, New-York, **1980**,