



HAL
open science

Nouvelle méthodologie de synthèse de γ -butyrolactones par une réaction domino métallo-catalysée entre dérivés halogénés, composés carbonylés, et accepteurs de Michael

Camille Le Floch

► **To cite this version:**

Camille Le Floch. Nouvelle méthodologie de synthèse de γ -butyrolactones par une réaction domino métallo-catalysée entre dérivés halogénés, composés carbonylés, et accepteurs de Michael. Autre. Université Paris-Est, 2011. Français. NNT : 2011PEST1098 . tel-00674386

HAL Id: tel-00674386

<https://theses.hal.science/tel-00674386>

Submitted on 27 Feb 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° Attribué par la bibliothèque

□□□□□□□□□□

*Equipe d'Electrochimie et Synthèse Organique
Institut de Chimie et des Matériaux Paris-Est*

THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université Paris-Est Créteil
Spécialité : Chimie Organique
Par
Camille Le Floch

***Nouvelle méthodologie de synthèse de
 γ -butyrolactones par réactions domino et
multicomposant métallo-catalysées
entre dérivés halogénés, composés carbonylés
et accepteurs de Michael***

Soutenue le 21 Novembre 2011 devant le jury composé de :

Gilles Dujardin
Thierry Constantieux
Laurence Grimaud
Jean-François Betzer
Eric Léonel
Erwan Le Gall

Président du jury
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Directeur de thèse
co-Directeur de thèse



-UNIVERSITÉ
— PARIS-EST



ÉCOLE DOCTORALE — UNIVERSITÉ PARIS-EST
Sciences, Ingénierie et Environnement

N° Attribué par la bibliothèque

□□□□□□□□□□

*Equipe d'Electrochimie et Synthèse Organique
Institut de Chimie et des Matériaux Paris-Est*

THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université Paris-Est Créteil
Spécialité : Chimie Organique

Par
Camille Le Floch

***Nouvelle méthodologie de synthèse de
 γ -butyrolactones par réactions domino et
multicomposant métallo-catalysées
entre dérivés halogénés, composés carbonylés
et accepteurs de Michael***

Soutenue le 21 Novembre 2011 devant le jury composé de :

Gilles Dujardin
Thierry Constantieux
Laurence Grimaud
Jean-François Betzer
Eric Léonel
Erwan Le Gall

Président du jury
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Directeur de thèse
co-Directeur de thèse

Remerciements

Ce projet de thèse a été effectué à partir d'octobre 2008, au sein du laboratoire « Electrochimie et Synthèse Organique », une des six équipes de l'Institut de Chimie et des Matériaux Paris-Est. Je tiens à remercier le professeur Patrick Hémerly, directeur de l'institut, pour m'avoir accueillie au sein de celui-ci. Je tiens également à remercier le professeur Jean-Yves Nédélec, directeur du laboratoire au début de ma thèse, pour m'avoir accueillie au sein de son équipe.

Je remercie le professeur Thierry Martens, chef d'équipe du laboratoire ESO, pour son aide et le partage de son expérience, particulièrement pour la partie biologie de ce travail.

Ce travail a été mené sous la direction du professeur Eric Léonel et sous la co-direction du docteur Erwan Le Gall. Je les remercie de m'avoir donné l'opportunité d'effectuer ma thèse sous leur direction et sur un projet particulièrement intéressant. Je les remercie pour leur écoute, leurs conseils et leur disponibilité tout au long de ces trois années de thèse.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à Mme Laurence Grimaud, chargée de recherche à l'ENSTA et à M. Thierry Constantieux, professeur à l'iSm2, institut des sciences moléculaires de Marseille, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être les rapporteurs de ce travail.

J'adresse également mes remerciements à M. Gilles Dujardin, directeur de recherche à l'UCO2M, unité de chimie moléculaire et macromoléculaire de l'université du Maine, ainsi qu'à M. Jean-François Betzer, chargé de recherche à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette, qui ont accepté d'examiner et de juger ce travail.

Je tiens à remercier le docteur Michaël Rivard pour m'avoir supportée pendant ces trois années, pour nos discussions et pour ses conseils ainsi que pour ses blagues sur les blondes et sur un dessert mystérieux, racontées avec un rire communicatif. Un grand merci au docteur Stéphane Sengmany pour son soutien, ses corrections minutieuses, son aide, ses conseils et de manière plus générale nos discussions et sa sympathie au cours de cette dernière année de thèse. Merci à vous deux pour les blind tests de fin d'après-midi, un jour j'arriverai à gagner.

Un grand merci au docteur Carine Bughin, ATER au laboratoire au cours de ma première année de thèse, pour avoir débuté ce sujet avec moi et m'avoir ainsi lancée dans le droit chemin. Merci pour son aide, sa gentillesse, et les moments partagés.

Je tiens également à adresser mes sincères remerciements à Isabelle Lachaise, ACMO du laboratoire, pour sa disponibilité et en particulier pour son aide pour l'analyse ICP. Je remercie également sincèrement Christine Jacobowicz, responsable de la GC-MS, pour son aide, sa disponibilité et de manière plus générale nos discussions ainsi que Christine Sulpice-Gaillet, responsable de la RMN, pour son aide précieuse. Je remercie également Patrice Renevret, pour son aide pour l'utilisation de la flash au cours de cette dernière année.

Je remercie également M. Christophe Pichon pour ses conseils, ses encouragements et sa convivialité.

Je remercie Gladys Bernari et Pascal Thomas pour leur aide, leur gentillesse et leur disponibilité, ainsi que tous les permanents du laboratoire.

Merci au docteur Karène Urgin pour son aide, son amitié et son soutien pendant ces trois années de thèse, tous mes vœux pour la suite.

Merci aux garçons du labo 208, Antoine Pignon, le geek du poker, et Christophe Aubé, qu'on ne connaît pas. Entre Bob Marley, le métal qui écorche les oreilles et M. J., les poissons seront bien gardés. Heureusement que ce qui se passe au 208 ne sort pas du 208. Merci pour votre aide, votre bonne humeur et vos blagues plus ou moins inspirées au cours de cette dernière année.

Merci à Bénédicte Cassirame pour sa gentillesse, nos discussions, son soutien et pour le girl power.

Merci aux différents stagiaires, Jihen Koubaa, Laetitia Dolly et Kévin Laymand, qui ont travaillé sur ce sujet, pour leur aide. Je vous souhaite bonne chance pour la suite.

Merci à tous les non-permanents que j'ai croisé au cours de ces trois années, en particulier Michaël, Axel, Isabelle, Laurie, Romain, Coralie, avec une spéciale dédicace à Hajer.

Merci à Serge pour son soutien silencieux lors d'une grande partie de ma troisième année de thèse.

Merci à Amélie, Magali, Céline, Rémi et PH pour les blagues sur les thésards. Merci à Audrey et Matthieu pour comprendre ma thèse.

Merci à ma famille pour leur soutien, leur aide et leurs encouragements au cours de toutes ces longues années d'étude.

Et enfin, merci à mon chauffeur...

Table des matières

Présentation du sujet de recherche	3
Chapitre 1 : Partie Bibliographique - Le motif γ-butyrolactone	11
I. Intérêts des γ -butyrolactones.....	11
II. Voies de synthèse du motif γ -butyrolactone	13
1. Synthèse de γ -butyrolactones par transformation de cycle.....	14
a. Par hydrogénation catalytique à partir de buténolides ou de méthylène- γ -butyrolactones	14
b. Par réduction d'anhydrides succiniques ou maléiques.....	16
c. Par oxydation de tétrahydrofuranes ou de γ -lactols.....	17
d. Par une réaction d'addition conjuguée	18
e. Par une réaction de Diels-Alder.....	19
2. Synthèse de γ -butyrolactones par formation du cycle γ -lactone.....	21
a. Synthèse de γ -butyrolactones par cyclisation	21
b. Synthèse de γ -butyrolactones par cyclocondensation	38
3. Synthèse de γ -butyrolactones à partir de méthodes diverses	55
Conclusion générale du Chapitre 1.....	57
Chapitre 2 : Synthèse multicomposant de γ-butyrolactones diversement substituées dérivées de l'acide paraconique	61
I. Rappels Bibliographiques.....	61
1. Les réactions multicomposant.....	61
a. Principe d'une réaction multicomposant	61
b. Historique des réactions multicomposant	62
c. Synthèses multicomposant de γ -butyrolactones.....	65
d. Synthèse multicomposant de dérivés de l'acide paraconique	67
2. Principe d'une réaction de type Barbier	68
3. Méthode de préparation des organozinciques mise au point au laboratoire	69
II. Mise au point de la méthode.....	72
1. Principe de la réaction	72
2. Mise au point des paramètres	74

III. Etude du mécanisme de la réaction.....	77
1. Influence de l'halogène	77
2. Influence du catalyseur	78
3. Influence du solvant et de CoBr_2	79
4. Influence du métal réducteur.....	82
5. Mécanisme.....	85
IV. Synthèse de dérivés de l'acide paraconique	86
1. A partir d'aldéhydes hétéroaromatiques.....	86
2. A partir d'aldéhydes hétéroaromatiques.....	89
3. A partir de cétones.....	90
4. A partir de dérivés bromés aromatiques	92
5. A partir de dérivés bromés hétéroaromatiques	94
6. A partir de substrats divers.....	95
7. Synthèse diastéréosélective.....	97
V. Activités biologiques des acides paraconiques naturels.....	98
Conclusion générale du Chapitre 2.....	100
Chapitre 3 : Etude de l'activité antitumorale <i>in vitro</i> des dérivés de l'acide paraconique synthétisés.....	103
I. Synthèse de molécules additionnelles	103
II. Activité antitumorale <i>in vitro</i> des dérivés de l'acide paraconique synthétisés	104
1. Protocole utilisé.....	104
2. Effet de la fonction apportée par le bromure d'aryle	106
3. Effet de la fonction apportée par l'aldéhyde	109
4. Effet des fonctions apportées par la cétone	110
5. Variations fonctionnelles sur la base du composé 30	112
III. Etude du composé 30	113
1. Séparation des diastéréoisomères.....	113
2. Tests sur lignées complémentaires.....	114
3. Mesures d' IC_{50}	115
4. Etude du mécanisme d'action du composé 30	118
a. Lyse des cellules : test sur cellules EPC	119
b. Influence du composé 30 sur le cycle cellulaire et sur l'apoptose : cytométrie de flux	120
c. Influence du composé 30 sur l'activation de la caspase 3.....	123
Conclusion générale du Chapitre 3.....	125

Chapitre 4 : Synthèse de γ-butyrolactones tricycliques <i>ortho</i>-condensées via une réaction domino	129
I. Rappels bibliographiques.....	129
1. Les réactions domino : Rappels et Définition	129
2. Synthèse de γ -butyrolactones tricycliques <i>ortho</i> -condensées via une réaction domino.....	131
II. Mise au point de la réaction et étude du mécanisme réactionnel	137
1. Principe de la réaction	137
2. Mise au point de la réaction	138
3. Etude du mécanisme réactionnel	141
III. Synthèse de lactones tricycliques <i>ortho</i> -condensées à partir de dérivés aromatiques ou hétéroaromatiques.....	145
1. A partir de dérivés du 2-bromobenzaldéhyde	145
2. A partir de dérivés <i>ortho</i> -bisubstitués hétéroaromatiques.....	148
3. A partir de dérivés <i>ortho</i> -bisubstitués chlorés	149
IV. Synthèse de lactones tricycliques <i>ortho</i> -condensées à partir de dérivés <i>ortho</i> -bisubstitués vinyliques.....	150
1. Synthèse des substrats de départ vinyliques	150
a. Rappels sur la réaction de Vilsmeier-Haack.....	150
b. Synthèse de dérivés du β -bromoacrylaldéhyde.....	152
2. Synthèse de lactones bi et tricycliques à partir de dérivés <i>ortho</i> -bisubstitués vinyliques.....	155
a. Mise au point de la réaction.....	155
b. Extension de la réaction aux β -bromoacrylaldéhydes synthétisés	156
V. Les Strigolactones : Rappels Bibliographiques.....	159
1. Activités biologiques des strigolactones et de leurs analogues	159
2. Synthèse des strigolactones et de leurs analogues	162
Conclusion générale du Chapitre 4.....	166
Conclusion générale.....	169
Perspectives.....	171
I. Synthèse multicomposant à partir de différents accepteurs de Michael	171
II. Synthèse à partir de dérivés <i>ortho</i> -bifonctionnalisés.....	174
1. A partir de dérivés du 2-bromobenzaldéhyde	174

2. A partir de dérivés halogénés présentant une fonction ester en ortho.....	176
II. Réactions à partir de différents électrophiles en lieu et place des aldéhydes.....	177
III. Développement d'une réaction à quatre composants.....	179
IV. Synthèse de molécules bioactives.....	182
Experimental Part.....	187
I. General indications.....	187
1. Solvents, reactants and metals.....	187
2. Analysis Methods.....	187
II. Index of molecules cited in experimental part.....	189
III. Procedures and products analysis.....	193
1. Monitoring of reactions.....	193
2. Synthesis of precursors for Chapter 2 and perspectives.....	193
a. Synthesis of preformed organozinc compound 5	193
b. Synthesis of tert-butyl-2-formyl-1H-pyrrole-1-carboxylate 27	194
c. Synthesis of 2-ethyleneglutarate 123	195
3. Synthesis of paraconic acid derivatives (Compounds of Chapter 2 and 3).....	196
a. Procedures.....	196
b. Compounds' Characterization.....	198
4. Synthesis of ortho-condensed tricyclic γ -butyrolactones (Chapter 4).....	256
a. Synthesis of precursors.....	256
b. General Procedure for the synthesis of ortho-condensed tricyclic γ -butyrolactones.....	272
c. Compounds' characterization.....	273
5. Synthesis from different Michael acceptors.....	287
6. Synthesis of ethyl 1-hydroxy-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate 125	290
7. Synthesis of ϵ -caprolactone : ethyl 1-oxo-3-phenyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzoxepine-4-carboxylate 127 *.....	291
8. Four-component reaction: Synthesis of ethyl 2-benzyl-3-morpholino-3-phenylpropanoate 137 *.....	292
Annexe 1 - Analyses RMN et cristallographiques.....	295
Références bibliographiques.....	305

Liste des abréviations et acronymes

- Ac : Acétyle
- AIBN : AzobisIsoButyroNitrile
- APTS : Acide *Para*-Toluène Sulfonique
- ATCC : American Type Culture Collection
- BINAP : 2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-biNAPhtyl
- Bn : Benzyle
- bpy : 2,2'-bipyridine
- CAN : Cérium(IV) Ammonium Nitrate
- cat. : catalyseur
- COSY : COrrélation SpectroscopY
- CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse
- DAIB : (-)-3-exo(DiméthylAmino)Bornéol
- DCC : DiCyclohexyl Carbodiimide
- DCDPH : 1,3-DiChloro-5,5-DiPhénylHydantoïne
- DCE : 1,2-DiChloroEthane
- DCM : DiChloroMéthane
- de : Excès Diastéréoisomérique
- (DHQD)₂ : Diéther d'HydroQuinidine 1,4-
- PHAL : PHTALazinediyl
- DIPEA : *N,N*-DiIsoPropylEthylAmine
- DMAC : DiMéthylACétamide
- DMSO : DiMéthylSulfOxyde
- DMF : *N,N*-DiMéthylFormamide
- dppf : 1,1'-bis(DiPhénylPhosphino)Ferrocène
- DTBB : 4,4'-Di*Tertio*ButylBiphényl
- ee : Excès Enantiomérique
- ENH : Electrode Normale à Hydrogène
- éq. : équivalents
- G.F. : Groupement Fonctionnel
- h : heures
- HMBC : Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
- HSQC : Heteronuclear Single Quantum Coherence
- *i*-Pr : *Isopropyle*
- LDA : Lithium Diisopropyle Amidure
- LDH : Lactate DésHydrogénase
- LiHMDS : Lithium HexaMéthylDiSilazide
- *m* : *meta*
- MeCN : Acétonitrile
- MeOH : Méthanol
- min. : Minutes
- MOM : MéthOxyMéthyle
- M.R. : Milieu Réactionnel
- Ms : Mésyle
- MS : Spectrométrie de Masse
- NADH₂ : Nicotinamide Adénine Dinucléotide
- NBS : *N*-BromoSuccinimide
- NIS : *N*-IodoSuccinimide
- NMO : *N*-Méthylmorpholine *N*-Oxyde
- NOESY : Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY
- NMP : *N*-MéthylPyrrolidone
- *o* : *ortho*
- *p* : *para*
- PCC : ChloroChromate de Pyridinium
- Ph : Phényle
- Pyr : Pyridine
- RPML : Roswell Park Institute Medium
- rdt : Rendement
- RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
- Sat. : Saturé(e)
- TA : Température Ambiante
- TBDMS : Tert-ButylDiMéthylSilyle
- TBDPS : Tert-ButylDiPhénylSilyle
- TBS : TriButylSilyle
- *t*-Bu : *tertio*Butyle
- TEMPO : TEtraMéthyl Pipéridine-1-Oxyl
- TESCl : ChloroTriEthylSilane
- Tf : Triflate
- TFA : Acide TriFluoroacétique
- THF : TetraHydroFuranne
- TMEDA : TetraMéthylèneDiAmine
- TMS : TriMéthylSilyle
- TPAP : Perruthénate de TetraPropylAmmonium
- Ts : Tosyle

Définitions

- **Apoptose :**
Mort cellulaire programmée.
- **Cytométrie de flux :**
Etude précise de particules isolées et entraînées par un flux liquide ou gazeux. Technique de caractérisation individuelle, quantitative et qualitative de particules en suspension dans un liquide.
- **IC50 :**
Concentration d'un inhibiteur requise pour une inhibition de 50% *in vitro* d'une enzyme ou d'une cellule.
- **Lead:**
Composé possédant une activité biologique reconnue. Sa structure sert de squelette de base en chimie médicinale et est ensuite modifiée pour améliorer ses propriétés pharmacodynamiques et cinétiques et conduire ainsi à un nouveau candidat au développement. L'optimisation des « leads » s'effectue par des programmes de chimie combinatoire ou de chimie classique.
- **Nécrose :**
Arrêt pathologique de fonctionnement d'une cellule.

Présentation du sujet de recherche

Présentation du sujet de recherche

Ce projet de thèse s'est déroulé au sein de l'équipe ESO « Electrochimie et Synthèse Organique » de l'Institut de Chimie et des Matériaux Paris-Est (UMR 7182). Ce sujet, axé initialement sur l'utilisation de réactions multicomposant pour la préparation de composés β -hydroxycarbonylés, s'inscrit dans deux des quatre thématiques de l'Institut intitulées « Environnement et Développement Durable » et « Santé, Interactions avec le Vivant ».

La réaction multicomposant est l'un des procédés les plus puissants de la synthèse organique. En effet, ce type de réaction permet, à partir de trois substrats ou plus, et ce en une étape, la synthèse de composés complexes, ce qui présente de nombreux avantages par rapport à une réaction séquencée classique comme une économie d'atomes, d'étapes, ainsi que la diminution du nombre de produits secondaires et de la quantité de déchets. Ces différents avantages font des réactions multicomposant un outil particulièrement intéressant pour la synthèse et la découverte de nouvelles molécules à activité biologique car elles permettent de fonctionnaliser aisément les composés cibles ainsi que de créer rapidement des bibliothèques de molécules. Ainsi, ces différents atouts en ont fait une cible privilégiée du chimiste organicien et de la recherche pharmaceutique, qui a multiplié depuis plusieurs années les criblages à haut débit en biologie moléculaire pour la recherche de nouveaux candidats au développement.

Face à ces enjeux et depuis plusieurs années, l'équipe s'est concentrée sur la mise au point de synthèses multicomposant mettant en jeu des organozinciques aromatiques. Dans ce contexte, une réaction multicomposant de type Mannich a été récemment développée au laboratoire (Schéma 1).¹

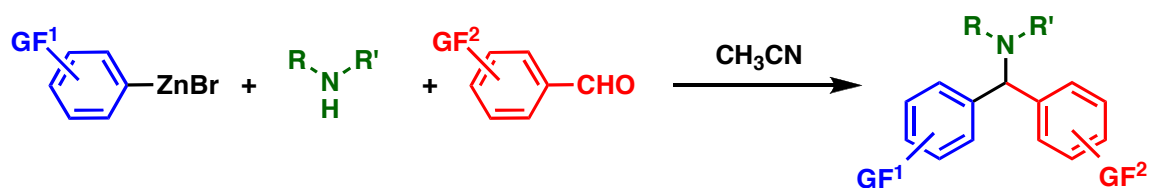


Schéma 1 : Synthèse multicomposant de type Mannich mise au point au laboratoire

¹ a) Le Gall, E.; Troupel, M.; Nédélec, J.-Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9953-9965. b) Le Gall, E.; Troupel, M.; Nédélec, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2497-2500. c) Sengmany, S.; Le Gall, E.; Le Jean, C.; Troupel, M.; Nédélec J.-Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3672-3681. d) Sengmany, S.; Le Gall, E.; Troupel, M. *Synlett* **2008**, *7*, 1031-1035. e) Haurena, C.; Sengmany, S.; Huguen, P.; Le Gall, E.; Martens, T.; Troupel, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7121-7123. f) Le Gall, E.; Haurena, C.; Sengmany, S.; Martens, T.; Troupel, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7970-7973. g) Le Gall, E.; Decompte, A.; Martens, T.; Troupel, M. *Synthesis* **2010**, *2*, 249-254.

Cette réaction est basée sur une propriété intéressante des organozinciques ; ceux-ci présentent une réactivité limitée vis à vis des composés carbonylés, ce qui permet la réaction entre un organozincique, une amine et un aldéhyde et donc la synthèse « one-pot » d'analogues de produits naturels, avec de bons rendements. De manière plus générale, cette propriété autorise la mise au point de réactions contrôlées entre un aldéhyde, un organozincique et un composé électrophile ou nucléophile. En se basant sur cette constatation, une réaction multicomposant catalysée entre un organozincique aromatique, un accepteur de Michael et un composé carbonylé a été envisagée pour la synthèse de dérivés β -hydroxycarbonylés. Cette réaction pourrait se dérouler selon le principe suivant (Schéma 2):

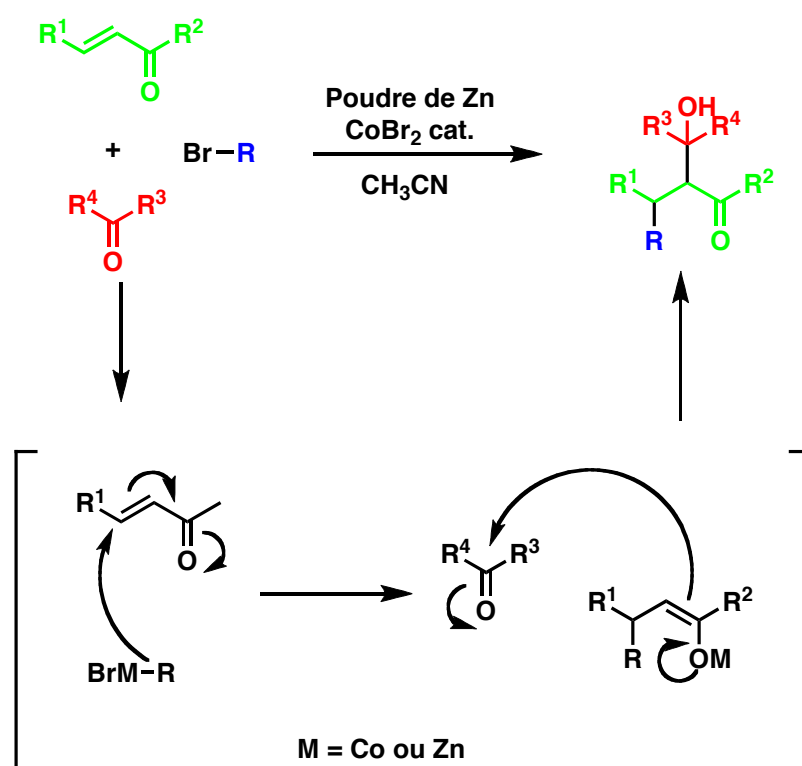


Schéma 2 : Principe général de la réaction multicomposant pour la synthèse de dérivés β -hydroxycarbonylés.

L'addition 1,4 catalysée d'un organozincique aromatique formé *in situ* à partir d'un dérivé bromé sur l'accepteur de Michael permettrait d'obtenir un énolate de zinc, dont la réaction subséquente sur le composé carbonylé donnerait le dérivé β -hydroxy-carbonylé attendu, après hydrolyse. De plus, la réaction à partir d'une imine pourrait permettre d'obtenir un dérivé β -amino-carbonylé, présentant potentiellement des activités intéressantes du point de vue biologique.

Des essais préliminaires, effectués à partir de l'acrylate d'éthyle, du 4-bromoanisole et du benzaldéhyde dans des conditions de type Barbier, ont permis d'obtenir le composé β -hydroxycarbonylé attendu, et de montrer ainsi la faisabilité de cette réaction (Schéma 3).

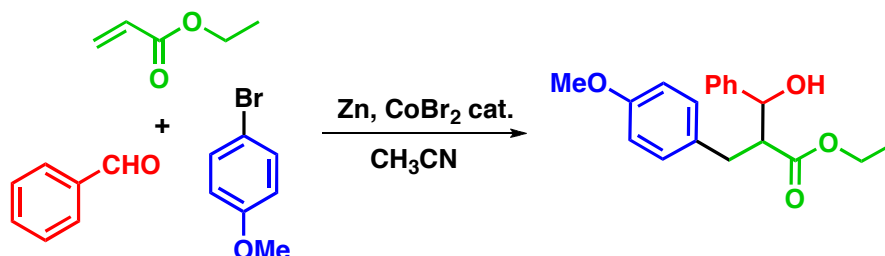


Schéma 3 : Réaction multicomposant addition 1,4/ aldolisation à partir de l'acrylate d'éthyle.

Dans une volonté d'extension de la réaction et de manipulation plus aisée de l'accepteur de Michael, l'utilisation de l'itaconate de diméthyle a été envisagée. Celui-ci permettrait d'obtenir potentiellement, par cyclisation, une lactone à cinq chaînons (Schéma 4) et présente de multiples avantages par rapport à l'acrylate d'éthyle : il est moins volatil, polymérise moins et se manipule plus aisément.

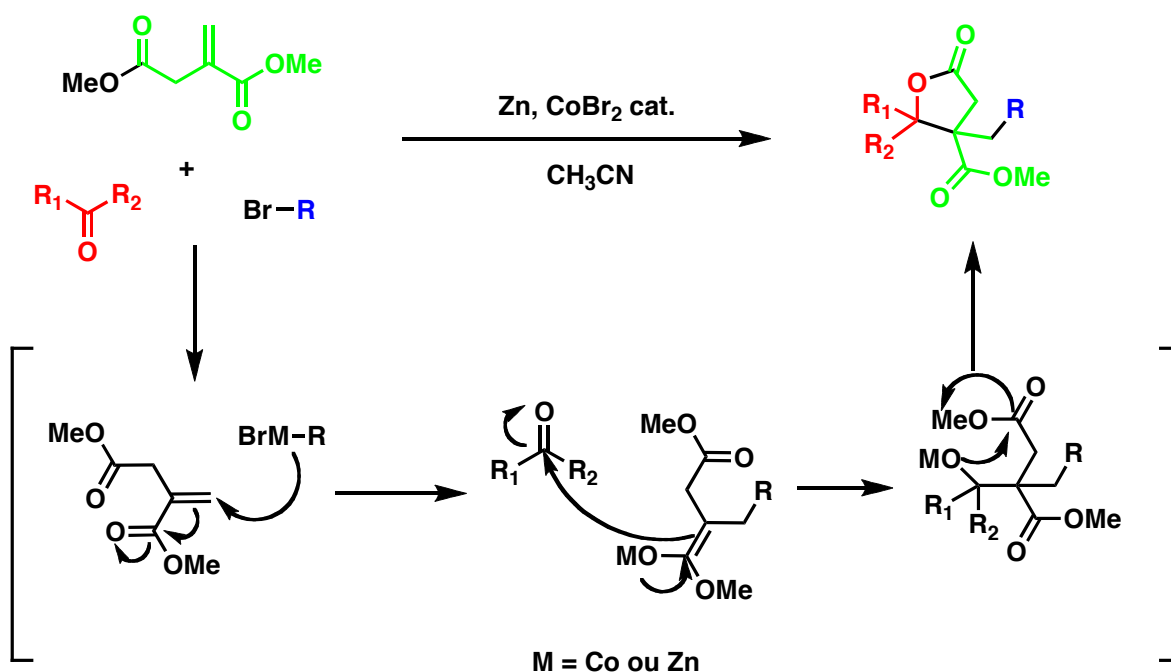


Schéma 4 : Réaction multicomposant addition 1,4/ aldolisation/ cyclisation à partir de l'itaconate de diméthyle.

De premiers essais ont montré que cette réaction était possible et permettait d'obtenir la γ -butyrolactone attendue avec de bons rendements et de manière reproductible. La suite de ce travail de recherche s'est alors naturellement portée sur les développements de cette réaction à partir de l'itaconate de diméthyle, afin d'obtenir des γ -butyrolactones de structures diverses, ce motif naturel étant très répandu et présent dans de nombreux composés présentant des activités biologiques.²

Après un premier chapitre constituant un rappel bibliographique sur les propriétés et les synthèses existantes des γ -butyrolactones, l'objet du deuxième chapitre de cette thèse concernera la mise au point, l'étude du mécanisme et le développement de cette réaction multicomposant.

Une étude de la relation structure-cytotoxicité de ces molécules, ainsi que l'étude de leur mécanisme d'action, feront l'objet du troisième chapitre de ces travaux.

L'extension de la réaction multicomposant à des dérivés *ortho*-bisubstitués, afin d'accéder à une gamme de lactones tricycliques *ortho*-condensées par un procédé domino sera ensuite abordée (Schéma 5) :

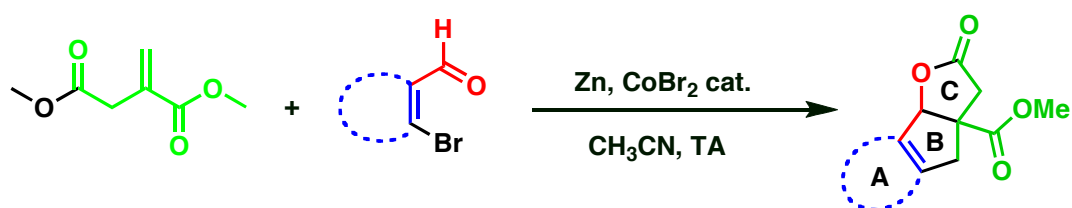


Schéma 5 : Synthèse de lactones tricycliques *ortho*-condensées

Cette réaction, diastéréosélective, permet d'accéder à une gamme de lactones tricycliques *ortho*-condensées présentant le motif structural tricyclique ABC qui se retrouve dans les strigolactones (Schéma 6), hormones naturelles permettant, entre autres, la germination de nombreuses plantes.³

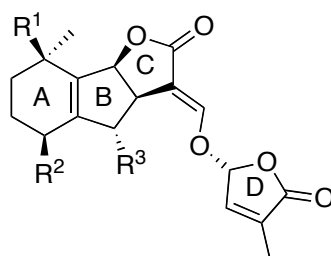


Schéma 6 : Structure générale des strigolactones

² Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, *24*, 94-110.

³ Humphrey, A. J.; Galster, A. M.; Beale, M. H. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 592-614.

La mise au point, le développement et l'étude du mécanisme de cette réaction feront l'objet du quatrième chapitre de ces travaux.

Enfin, les conclusions de ce projet seront présentées, avant les différentes perspectives envisageables.

S'ensuit une partie expérimentale, rédigée en anglais pour une utilisation plus aisée dans le cadre de publications ultérieures portant sur ce travail.

Chapitre 1 : Partie Bibliographique

- Le motif γ -butyrolactone

Le motif γ -butyrolactone est très répandu dans les produits naturels et présente des activités biologiques diverses, dépendantes de la substitution du cycle à cinq chaînons. Depuis de nombreuses années, ces différentes propriétés en ont fait une cible privilégiée de la synthèse organique. De nouvelles voies de préparation de γ -butyrolactones sont donc constamment recherchées pour la synthèse stéréosélective de produits naturels, de composés à nouvelles activités biologiques, ou pour leur utilisation en tant que briques dans des synthèses multi-étapes.

Dans cette première partie, les propriétés du motif γ -butyrolactone ainsi que les différentes voies de synthèses existantes de celui-ci, principalement par cyclisation ou cyclocondensation, seront exposées.

Chapitre 1 : Partie Bibliographique - Le motif γ -butyrolactoneI. Intérêts des γ -butyrolactones

Le motif γ -butyrolactone est depuis de nombreuses années une cible privilégiée du chimiste organicien car cet élément structural est présent dans de nombreux produits naturels. Les γ -butyrolactones chirales substituées d'origine naturelle représentent environ 10% de tous les produits naturels connus,² et beaucoup de ces composés présentent une activité biologique significative. Les γ -butyrolactones sont présentes dans une variété importante de fruits et de fleurs, dans les phéromones⁴, dans les lignanes⁵ ainsi que dans les lichens.⁶ Ces composés possèdent des intérêts très divers en tant que substances aromatiques,⁷ composés antitumoraux,⁸ antibactériens (traitement de la tuberculose,⁹ du paludisme¹⁰), antiplaquettaires et vasorelaxants,¹¹ phytosanitaires,¹² régulateurs de la croissance des plantes,¹³ antiulcéreux,¹⁴ cardiotoniques¹⁴ ou contraceptifs (Schéma 7).¹⁵

⁴ Brownlee, R. G.; Silverstein, R. M. *Nature* **1969**, *221*, 284-285.

⁵ Ward, R. S. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 75-96.

⁶ Müller, K. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *56*, 9-16.

⁷ a) Otsuka, K.; Zenibayashi, Y.; Itoh, M.; Totsuka, A. *Agric. Biol. Chem.* **1974**, *38*, 485-490. b) Wilkinson, K. L.; Elsey, G. M.; Prager, R. H.; Tanaka, T.; Sefton, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6091-6100.

⁸ a) Kupchan, S. M.; Eakin, M. A.; Thomas, A. M. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 1147-1152. b) Zavala, F.; Guenard, D.; Robin, J.-P.; Brown, E. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 546-549. c) Rodriguez, A. D.; Piña, I. C.; Barnes, C. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8096-8100. d) Wang, T.-C.; Lee, K.-H.; Chen, Y.-L.; Liou, S.-S.; Tzeng, C.-C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2773-2776. e) Jordan, A.; Hadfield, J. A.; Lawrence, N. J.; McGown A. T. *Med. Res. Rev.* **1998**, *18*, 259-296. f) Canel, C.; Moraes, R. M.; Dayan, F. E.; Ferreira, D. *Phytochemistry* **2000**, *54*, 115-120. g) Rundle, N. T.; Xu, L.; Andersen, R. J.; Roberge, M. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 48231-48236. h) Mi, Q.; Lantvit, D.; Reyes-Lim, E.; Chai, H.; Zhao, W.; Lee, I.-S.; Peraza-Sánchez, S.; Ngassapa, O.; Kardono, L. B. S.; Riswan, S.; Hollingshead, M. G.; Mayo, J. G.; Farnsworth, N. R.; Cordell, G. A.; Kinghorn, A. D.; Pezzuto, J. M. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 842-850. i) Kasettrathat, C.; Ngamrojanavanich, N.; Wiyakrutta, S.; Mahidol, C.; Ruchirawat, S.; Kittakoop, P. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 2621-2626. j) Popsavin, V.; Sreco, B.; Benedekovic, G.; Popsavin, M.; Francuz, J.; Kojic, V.; Bogdanovic, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5182-5185. k) Reddy, D. M.; Qazi, N. A.; Sanghpal, D. S.; Bandey, A. H.; Srinivas, J.; Shankar, M.; Singh, S. K.; Verma, M.; Chashoo, G.; Saxena, A.; Mondhe, D.; Saxena, A. K.; Sethi, V. K.; Taneja, S. C.; Qazi, G. N.; Kumar, H. M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3210-3217.

⁹ a) Fischer, N. H.; Lu, T.; Cantrell, C. L.; Castañeda-Acosta, J.; Quijano, L. J.; Franzblau, S. G. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 559-564. b) Hughes, M. A.; McFadden, J. M.; Townsend, C. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3857-3859.

¹⁰ Hopper, M.; Kirby, G. C.; Kulkarni, M. M.; Kulkarni, S. N.; Nagasampagi, B. A.; O'Neill, M. J.; Philipson, J. D.; Rojatkari, S. R.; Warhurs, D. C. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, *25*, 717-723.

¹¹ a) Chen, Y.-L.; Wang, T.-C.; Chang, N.-C.; Chang, Y.-L.; Teng, C.-M.; Tseng, C.-C. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 962-965. b) Wang, T. C.; Chen, Y. L.; Liou, S. S.; Chang, Y. L.; Teng, C. M.; Tzeng, C. C. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1620-1626. c) Tzeng, C. C.; Wang, T. C.; Chen, Y. L.; Wang, C. J.; Chang, Y. L.; Teng, C. M. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1161-1168.

¹² a) Iiono, Y.; Tanak, A.; Yamashita, K. *Agric. Biol. Chem.* **1972**, *36*, 2505-2509. b) Srivastava, R. P.; Proksch, P.; Wray, V. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 3445-3448.

¹³ a) Rücker, G. *Angewandte Chem., Int. Ed.* **1973**, *12*, 793-806. b) Schachtschabel, D.; Boland, W. *Chem. Bio. Chem.* **2009**, *10*, 221-223.

¹⁴ Robles, M.; Aregullin, M.; West, J.; Rodriguez, E. *Planta Med.* **1995**, *61*, 199-203.

¹⁵ a) Jöchle, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 537-549. b) Bates, R. B.; Cekan, Z.; Procházka, V.; Herout, V. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1127-1130.

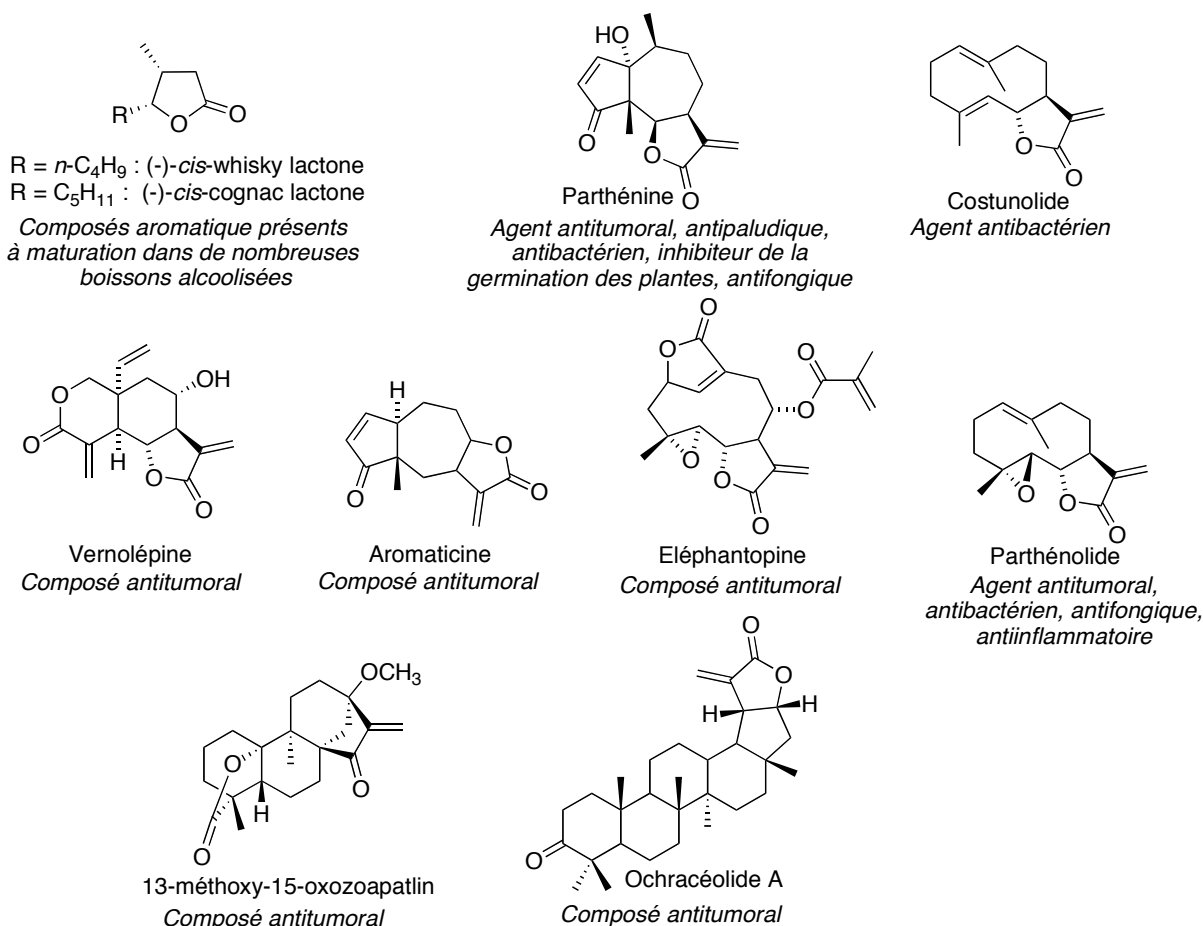


Schéma 7 : Exemples de γ -butyrolactones naturelles

Le motif γ -butyrolactone est également important en tant que synthon pour la synthèse de molécules à activité pharmaceutique, en particulier pour la synthèse d'antibiotiques, d'analgésiques¹⁶ et de composés antitumoraux,¹⁷ ou un substrat de départ pour la synthèse de produits naturels,¹⁸ par exemple de lignanes.¹⁹

¹⁶ da Silva, R.; de Souza, G. H. B.; da Silva, A. A.; de Souza, V. A.; Vand Pereira, A. C.; de Royo, A. V.; Silva, E. M. L. A.; Donate, P. M.; de Matos, A. L. S.; Carvalho, J. C. T.; Bastos, J. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1033-1037.

¹⁷ Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Tabrizi, M. A.; Bermejo, J.; Estévez, F.; Borgatti, M.; Gambari, R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7906-7910.

¹⁸ a) Doyle, M. P.; Hu, W.; Valenzuela, M. V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2954-2959. b) Takano, S.; Imamura, Y.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4479-4482. c) Koch, S. S. C.; Chamberlin, A. R. Attaur-Rahman, Ed.; Elsevier Science : Amsterdam, **1995**, 687-725.

¹⁹ a) Landais, Y.; Robin, J.-P.; Lebrun, A. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3787-3804. b) Yoda, H.; Kimura, K.; Takabe, K. *Synlett* **2001**, 400-402.

II. Voies de synthèse du motif γ -butyrolactone

Etant donné les activités biologiques prononcées des γ -butyrolactones, leur synthèse fait l'objet d'une recherche constante de la part des chimistes organiciens, et ce depuis plusieurs dizaines d'années.²⁰ Cette partie, non exhaustive, a pour but de présenter une vue d'ensemble des grandes voies de synthèse utilisées à l'heure actuelle pour la synthèse du motif γ -butyrolactone.

Les α -méthylène- γ -butyrolactones^{21,2} présentent des activités biologiques importantes car elles agissent en bloquant le site nucléophile des molécules biologiques par addition conjuguée. De plus, la synthèse de ces composés est caractéristique. Dans un souci de brièveté, la synthèse des méthylène- γ -lactones ainsi que des buténolides ne sera développée que lorsque celle-ci permet d'accéder à une γ -butyrolactone saturée (Schéma 8).

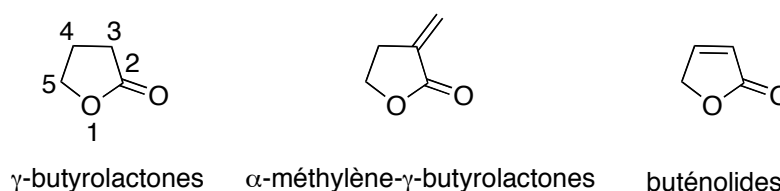


Schéma 8 : Structure générale des γ -butyrolactones, α -méthylène- γ -butyrolactones et buténolides

Afin d'effectuer la synthèse de γ -butyrolactones, deux grandes approches peuvent être mises en avant : par aménagement fonctionnel de cycle ou par cyclisation.

L'accent sera porté ici plus particulièrement sur les méthodes de synthèses du motif γ -butyrolactone par cyclisation ou cyclocondensation, après une brève présentation des différentes méthodes de synthèse par transformation de cycle.

²⁰ a) Yu, W.-Y.; Bensimon, C.; Alper, H. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 417-423. b) Collins, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 1377-1395. c) El Ali, B.; Alper, H. *Synlett* **2000**, 161-171. d) Seitz, M.; Reiser, O. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 285-292. e) Gil, S.; Parra, M.; Rodriguez, P.; Segura, J. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2009**, *6*, 345-358.

²¹ a) Grieco, P. A. *Synthesis* **1975**, 67-82. b) Petraghani, N.; Ferraz, H. M. C.; Silva, G. V. J. *Synthesis* **1986**, 157-183. c) Negishi, E.-I.; Kotora, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6707-6738. d) Higuchi, Y.; Shimoma, F.; Ando, M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 810-817. e) Kitson, R. R. A.; Millemaggi, A.; Taylor, R. J. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9426-9454. f) Albrecht, A.; Albrecht, L.; Janecki, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2747-2766.

1. Synthèse de γ -butyrolactones par transformation de cycle

La synthèse de γ -butyrolactones par transformation de cycle peut être effectuée à partir de buténolides, méthylène- γ -butyrolactones, anhydrides succiniques ou maléiques, furanes, ou γ -lactols. Les différentes voies de synthèse du motif γ -butyrolactone à partir de ces différents substrats seront décrites dans cette partie.

a. Par hydrogénation catalytique à partir de buténolides ou de méthylène- γ -butyrolactones

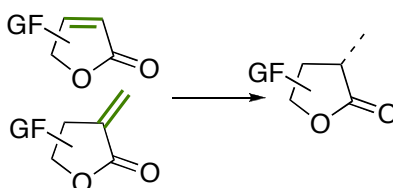


Schéma 9 : Synthèse de γ -butyrolactones par hydrogénation catalytique de buténolides ou méthylène- γ -butyrolactones

L'hydrogénation catalytique de buténolides ou de méthylène- γ -butyrolactones est une méthode commune de formation du motif γ -butyrolactone.²² L'enjeu principal de ce type de synthèse, particulièrement ces dernières années, est la mise au point de réactions d'hydrogénations énantiosélectives utilisant des catalyseurs chiraux.

En 2006, Kong et Romo²³ décrivent la synthèse diastéréosélective de buténolides diversement substitués par une réaction de Mukaiyama entre un silyloxy furane et une cétone cyclique. L'hydrogénation subséquente des buténolides formés permet la synthèse de γ -butyrolactones diversement substitués (Schéma 10).

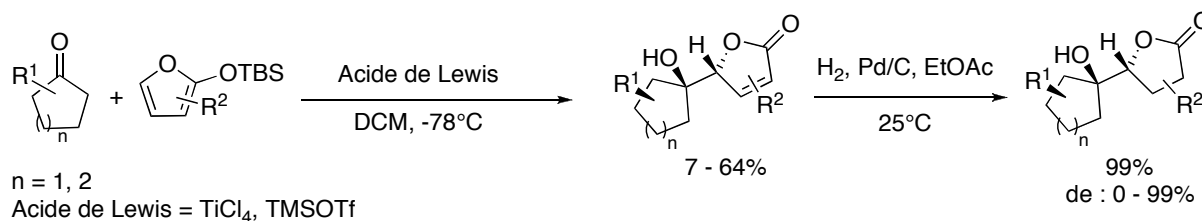


Schéma 10 : Synthèse de γ -butyrolactones par Kong et Romo

²² Ariza, J.; Font, J.; Ortuno, R. M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1931-1942.

²³ Kong, K.; Romo, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2909-2912.

Donate *et al.*²⁴ se sont intéressés à l'hydrogénation énantiosélective de buténolides pour la synthèse asymétrique de γ -butyrolactones en utilisant les complexes BINAP-Ru ou BINAP-Rh (Schéma 11).

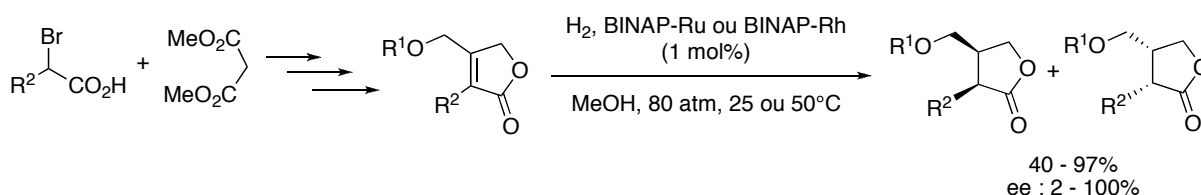


Schéma 11 : Hydrogénation catalytique énantiosélective de buténolides par Donate *et al.*

En 2001, Arcadi *et al.*²⁵ ont décrit la synthèse de 3-alkyl- γ -butyrolactones à partir d' α -méthylène- γ -butyrolactones par une réaction de Heck à partir de composés iodés ou triflates aryliques ou vinyliques suivie d'une réaction d'hydrogénation (Schéma 12).

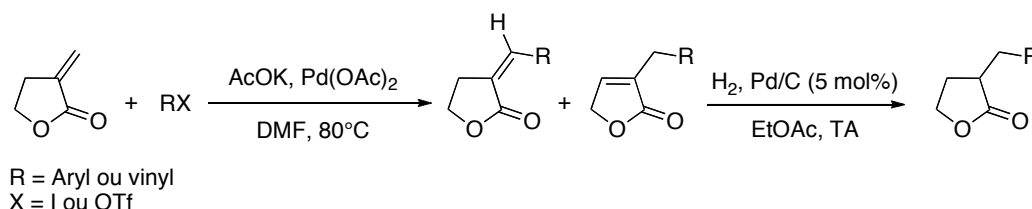


Schéma 12 : Synthèse de 3-alkyl- γ -butyrolactones à partir d' α -méthylène- γ -butyrolactones par Arcadi *et al.*

La réduction avec une combinaison de chlorure de nickel et de borohydrure de sodium de 3-halo ou 3-phénylsélynylfuran-2(5H)-ones substituées en position cinq, permet d'obtenir la lactone correspondante avec départ de l'atome d'halogène ou du groupement phénylsélynyl avec de bons rendements (Schéma 13).²⁶

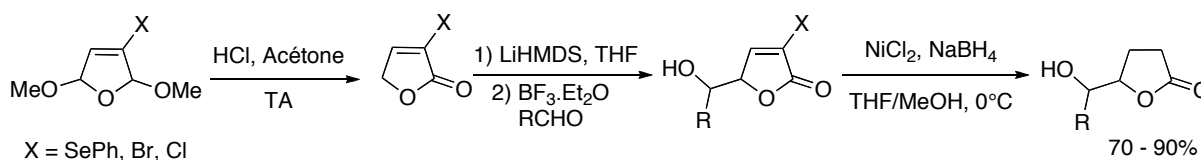


Schéma 13 : Réduction de 4-halo ou 4-phénylsélynylfuran-2(5H)-ones en γ -lactones par Bella *et al.*

Différents groupes ont également utilisé l'hydrogénation catalytique pour la synthèse de γ -

²⁴ a) Donate, P. M.; Frederico, D.; da Silva, R.; Constantino, M. G.; Del Ponte, G.; Bonatto, P. S. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 3253-3256. b) Bronze-Uhle, E. S.; de Sairre, M. I.; Donate, P. M.; Frederico, D. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2006**, *259*, 103-107.

²⁵ Arcadi, A.; Chiarini, M.; Marinelli, F.; Berente, Z.; Kollár, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3165-3173.

²⁶ Bella, M.; Piancatelli, G.; Squarcia, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4429-4436.

butyrolactones à partir des buténolides ou des méthylène- γ -butyrolactones correspondantes, par exemple par utilisation du nickel de Raney.²⁷ Cette stratégie de synthèse est limitée par la faible diversité des substrats buténolides disponibles, et la synthèse, souvent en plusieurs étapes, de ceux-ci. Cependant, l'utilisation de catalyseurs adéquats permet la synthèse énantiosélective de γ -butyrolactones.

b. Par réduction d'anhydrides succiniques ou maléiques

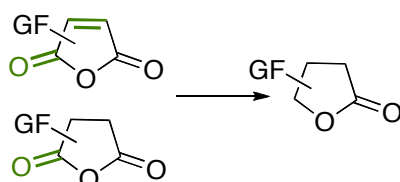


Schéma 14 : Synthèse de γ -butyrolactones par réduction d'anhydrides succiniques ou maléiques

La réduction d'anhydrides succiniques ou maléiques est également une méthode largement utilisée pour l'obtention de γ -butyrolactones. En 2004, Pohmakotr *et al.*²⁸ ont décrit la synthèse de (*R*)- β -arylméthyle- γ -butyrolactones par une alkylation diastéréosélective de dianions de l'acide succinique. La réduction du dérivé de l'anhydride succinique, obtenu en quatre étapes à partir d'un dérivé chiral de l'acide succinique, permet la formation de (*R*)- β -arylméthyle- γ -butyrolactones avec un rendement modéré de manière diastéréosélective mais non régiosélective (Schéma 15).

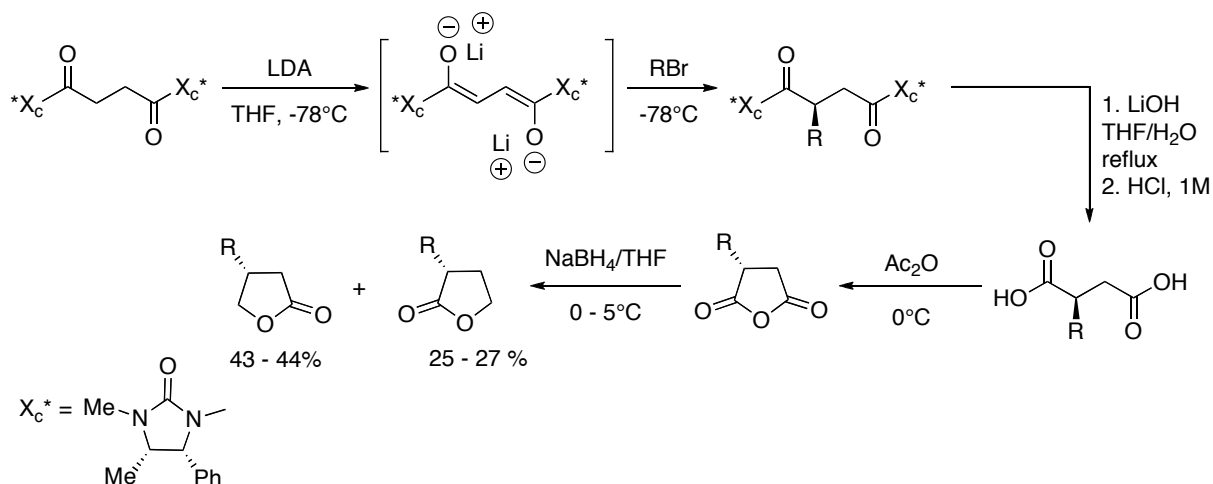


Schéma 15 : Synthèse de (*R*)- β -arylméthyle- γ -butyrolactones à partir de dérivés chiraux de l'acide succinique par Pohmakotr *et al.*

²⁷ Kamlage, S.; Sefkow, M.; Pool-Zobel, B. L.; Peter, M. G. *Chem. Commun.* **2001**, 331-332.

²⁸ Pohmakotr, M.; Soorukram, D.; Tuchinda, P.; Prabpai, S.; Kongsaree, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4315-4318.

De même, en 2008, Loughlin *et al.*²⁹ utilisent la réduction d'un dérivé de l'anhydride succinique au $\text{Li}(t\text{-BuO})_3\text{AlH}$ afin d'obtenir le lactol correspondant. Cette réaction constitue une des douze étapes de la synthèse totale de l'Hyphodermine A, substance naturelle et médicament potentiel pour le traitement de l'asthme, de la bronchite ainsi que de maladies du cœur (Schéma 16).

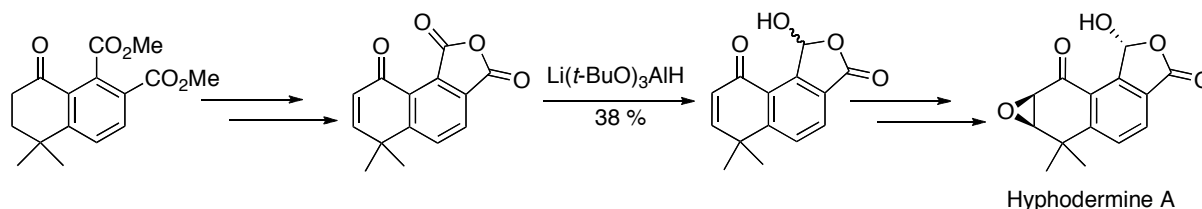


Schéma 16 : Réduction d'un anhydride succinique en lactol par Loughlin *et al.*

La réduction d'anhydrides succiniques ou maléiques permet donc d'obtenir des γ -butyrolactones avec des rendements modérés.

c. Par oxydation de tétrahydrofuranes ou de γ -lactols

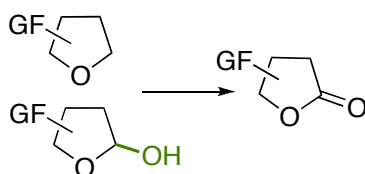


Schéma 17 : Synthèse de γ -butyrolactones par oxydation de tétrahydrofuranes ou de γ -lactols

De même que la réduction d'anhydrides succiniques ou maléiques autorise la synthèse de γ -butyrolactones, l'oxydation de tétrahydrofuranes ou de γ -lactols donne ce même motif. Yoshimitsu *et al.*³⁰ utilisent une oxydation au tétraoxide de ruthénium dans des conditions de type Sharpless modifiées, pour la synthèse de ce type de composés (Schéma 18).

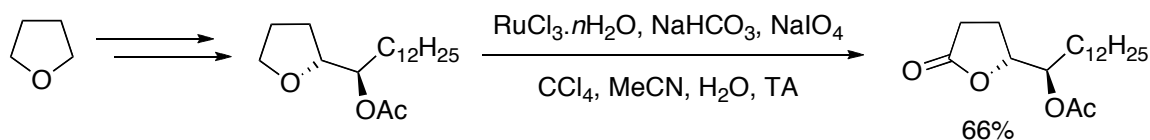


Schéma 18 : Synthèse de γ -butyrolactones par oxydation de tétrahydrofurane par Yoshimitsu *et al.*

²⁹ Loughlin, W. A.; Jenkins, I. D.; Henderson, L. C.; Campitelli, M. R.; Healy, P. C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3435-3440.

³⁰ Yoshimitsu, T.; Makino, T.; Nagaoka, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7548-7550.

L'oxydation de γ -lactols est également une méthode très usitée, encore à l'heure actuelle. L'oxydation de Jones permet la synthèse de γ -butyrolactones à partir de γ -lactols ou de ses dérivés (Schéma 19).³¹

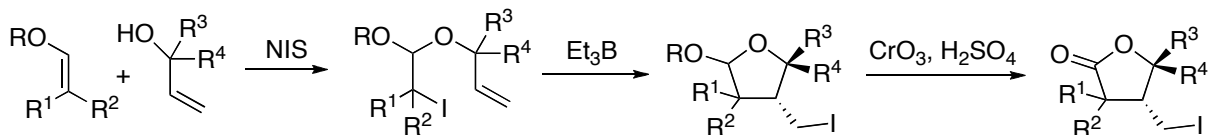


Schéma 19 : Oxydation de Jones pour la synthèse de γ -butyrolactones à partir de dérivés de γ -lactols par Oshima *et al.*

d. Par une réaction d'addition conjuguée

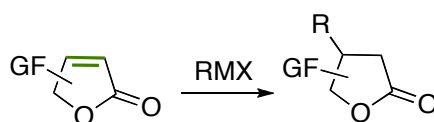


Schéma 20 : Synthèse de γ -butyrolactone par addition conjuguée d'un organométallique sur un buténolide

De même, l'addition conjuguée d'un dérivé organométallique, par exemple un organocuprate, sur un dérivé buténolide, permet l'ajout d'un groupement vinylique sur la γ -lactone. Un acide paraconique peut alors être obtenu par oxydation subséquente de la double liaison (Schéma 21).³²

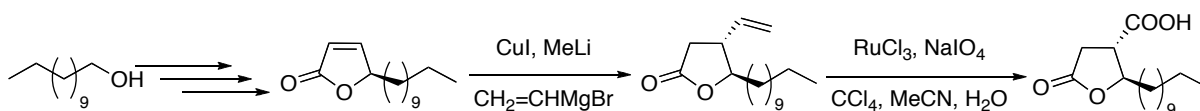


Schéma 21 : Synthèse d'acides paraconiques par Perepogu *et al.*

³¹ Tsuji, T.; Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 973-978.

³² Perepogu, A. K.; Raman, D.; Murty, U. S. N.; Rao, V. J. *Synthetic Communications* **2010**, *40*, 686-696.

e. Par une réaction de Diels-Alder

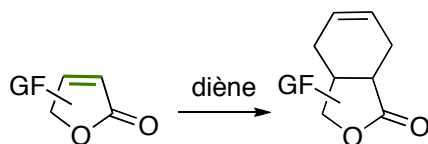


Schéma 22 : Synthèse de γ -butyrolactones par une réaction de Diels-Alder sur des buténolides

La réaction de Diels-Alder à partir d'un buténolide peut fournir une gamme importante de γ -butyrolactones diversement substituées. En 1984, Burke et al.³³ ont développé la synthèse de lactones tricycliques par une réaction de Diels-Alder intramoléculaire entre un buténolide et un diène avec de bons rendements (Schéma 23).

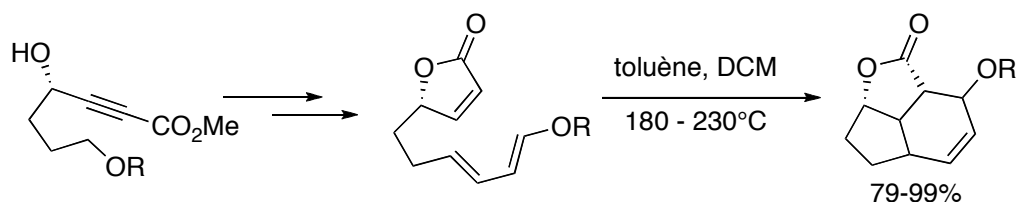


Schéma 23 : Synthèse de γ -butyrolactones tricycliques par Burke et al.

Cette même approche a été reprise par Takano et al.³⁴ pour la synthèse de norbornènes.

La réaction de Diels-Alder a été appliquée à la synthèse de lactones polycycliques à partir de 5-alcényl(3H)furan-2-one et d'un accepteur de Michael jouant le rôle de diénophile, à température ambiante en milieu aqueux (Schéma 24).³⁵

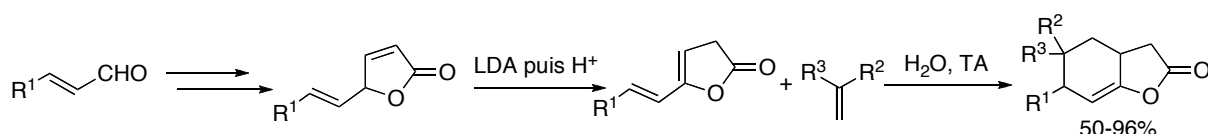


Schéma 24 : Synthèse de γ -butyrolactones polycycliques par une réaction de Diels-Alder

En 1999, Liao et al.³⁶ ont décrit la synthèse de γ -lactones tricycliques, *via* une réaction de type Diels-Alder diastéréosélective, à partir d'*ortho*-benzoquinones masquées jouant le rôle

³³ Burke, S. D.; Magnin, D. R.; Oplinger, J. A.; Baker, J. P.; Abdelmagid, A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 19-22.

³⁴ Takano, S.; Kurotaki, A.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1987**, 1075-1078.

³⁵ Alexandre, C.; Bertho, C.; Tabti, B.; Rouessac, F. *Tetrahedron* **1991**, 41, 5481-5490.

de diène et d'un furane en tant que diénophile. Cette réaction permet d'obtenir des hétérocycles tricycliques fonctionnalisés qui sont transformés en lactones après un traitement en milieu acide. Les lactones obtenues sont exclusivement de stéréochimie *endo*. Cette réaction permet une synthèse directe et stéréosélective de γ -butyrolactones tricycliques (Schéma 25).

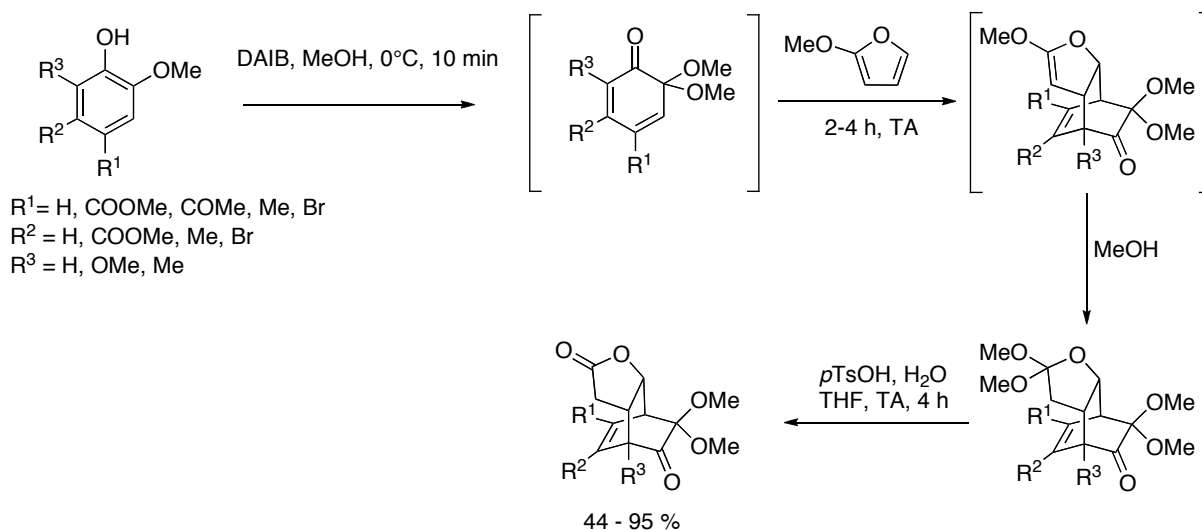


Schéma 25: Synthèse de γ -butyrolactones tricycliques par Liao *et al.*

Quelques années plus tard, les mêmes auteurs³⁷ ont étendu cette synthèse à l'utilisation de furanes portant un centre de chiralité en position α , permettant ainsi la synthèse de γ -butyrolactones tricycliques avec d'excellents rendements et excès énantiomériques.

Cependant, la méthode de synthèse du motif γ -butyrolactone par cyclisation permet d'obtenir une diversité fonctionnelle plus importante. Les différentes voies de synthèse utilisant cette méthode sont présentées ci-dessous.

³⁶ Rao, P. D.; Chen, C.-H.; Liao, C.-C. *Chem. Commun.* **1999**, 713-714.

³⁷ Chou, Y.-Y.; Peddinti, R. K.; Liao, C.-C. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1637-1640.

2. Synthèse de γ -butyrolactones par formation du cycle γ -lactone

Deux voies principales sont utilisées pour la synthèse du motif γ -butyrolactone par formation de cycle (Schéma 26):

- La cyclisation.
- La cyclocondensation.

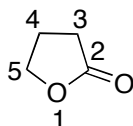


Schéma 26 : Rappel de la structure générale des γ -butyrolactones

Une présentation des différentes méthodes existantes pour la synthèse de γ -butyrolactones par cyclisation sera d'abord effectuée.

a. Synthèse de γ -butyrolactones par cyclisation

La formation de γ -butyrolactones par cyclisation est une méthode très répandue, particulièrement *via* la formation d'une liaison C-O. L'enjeu principal de cette méthode réside dans la préparation des substrats de cyclisation, ainsi que leur fonctionnalisation, nécessitant parfois plusieurs étapes de synthèse et réduisant ainsi les applications possibles de cette stratégie. Les voies de synthèse par formation d'une liaison C-C seront présentées en premier lieu, après celles, plus répandues, effectuées par formation d'une liaison C-O.

i Cyclisation par formation d'une liaison C-C

- *Par formation d'une liaison C4-C5*

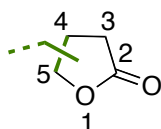


Schéma 27 : Cyclisation par formation d'une liaison C4-C5

Peu de méthodes utilisent la formation de la liaison C4-C5 pour le processus de cyclisation.

La première publication, de 2001,³⁸ décrit une addition diastéréosélective de type Michael de dioxolanones chirales sur des esters méthyliques α,β -insaturés. L'hydrolyse du produit

³⁸ Jang, D.-P.; Chang, J.-W.; Uang, B.-J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 983-985.

obtenu permet la formation de γ -butyrolactones diversement substituées avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques (Schéma 28).

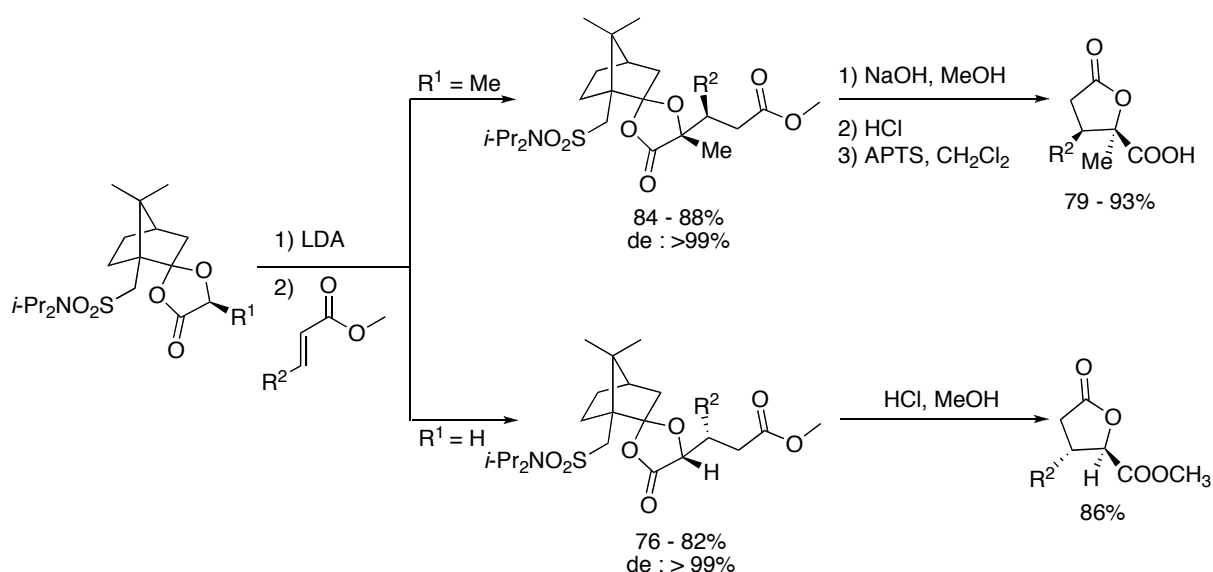


Schéma 28 : Addition de Michael diastéréosélective pour la formation de γ -butyrolactones par Uang *et al.*

La seconde, publiée en 2006 par Anaç *et al.*,³⁹ utilise une réaction de fermeture de cycle 1,5-électrocyclique d'ylures de carbonyles, synthétisés à partir d'esters conjugués et du diazomalonnate de diméthyle. Cette méthode simple et efficace permet la synthèse de γ -butyrolactones diversement fonctionnalisées (Schéma 29).

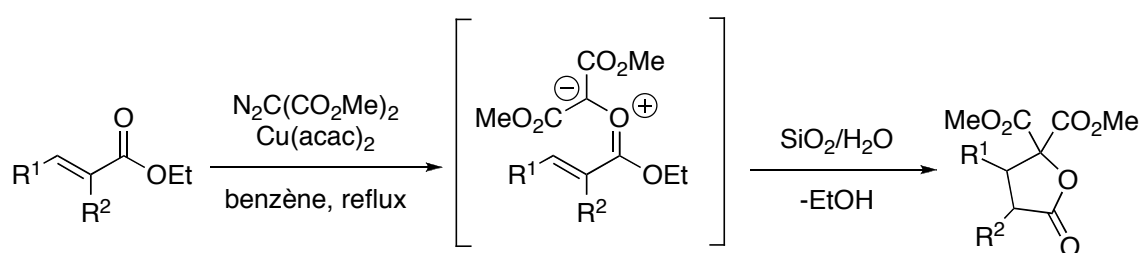


Schéma 29 : Synthèse de γ -butyrolactones par fermeture de cycle 1,5-électrocyclique par Anaç *et al.*

La méthode de cyclisation par formation d'une liaison C3-C4 est plus répandue.

³⁹ Anaç, O.; Güngör, F. S.; Merey, G. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 1231-1237.

➤ Par formation de la liaison C3-C4

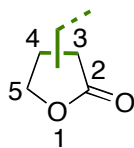


Schéma 30 : Cyclisation par formation d'une liaison C3-C4

Les synthèses de γ -butyrolactones par formation de la liaison C3-C4, de type radicalaire ou anionique, sont effectuées à partir de différents synthons présentant une structure de base similaire (Schéma 31):

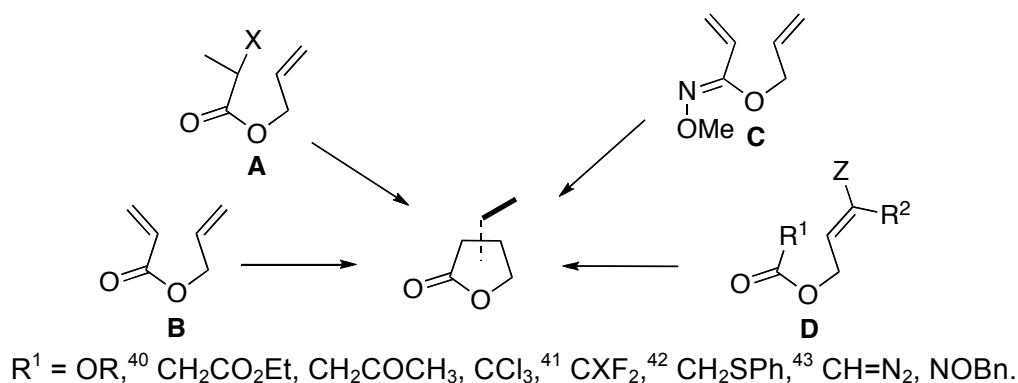


Schéma 31 : Synthons utilisés pour la cyclisation radicalaire ou anionique par formation de la liaison C3-C4

L'utilisation du synthone A pour la synthèse radicalaire de γ -butyrolactones a été développée dès le début des années 80 par Ueno *et al.*⁴⁴ et Stork *et al.*⁴⁵ par cyclisation réductrice de bromoacétals insaturés à l'aide d'un catalyseur à base d'étain. Cette méthode, encore utilisée à l'heure actuelle, a permis la synthèse stéréosélective de produits naturels.⁴⁶ Par la suite, Belletire et Mahmoodi⁴⁷ ont obtenu de meilleurs résultats à partir de bromoesters, composés plus facilement accessibles. Curran *et al.*⁴⁸ ont utilisé une méthode basée sur le transfert de l'atome d'halogène à partir d'iodoesters. Cette réaction peut

⁴⁰ Vitale, M.; Prestat, G.; Lopes, D.; Madec, D.; Poli, G. *Synlett* **2006**, 2231-2234.

⁴¹ Nagashima, H.; Seki, K.; Ozaki, N.; Wakamatsu, H.; Itoh, K.; Tomo, Y.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 985-990.

⁴² Itoh, T.; Sakabe, K.; Kudo, K.; Ohara, H.; Takagi, Y.; Kihara, H.; Zagatti, P.; Renou, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 252-265.

⁴³ a) Rodríguez, C. M.; Ravelo, J. L.; Martín, V. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4787-4789. b) Ravelo, J. L.; Rodríguez, C. M.; Martín, V. S. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5326-5335.

⁴⁴ Ueno, Y.; Chino, K.; Watanabe, M.; Moriya, O.; Okawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5564-5566.

⁴⁵ Stork, G.; Mook, R. Jr.; Biller, S. A.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3741-3742.

⁴⁶ Villar, F.; Kolly-Kovac, T.; Equey, O.; Renaud, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1566-1577.

⁴⁷ Belletire, J. L.; Mahmoodi, N. O. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4363-4366.

⁴⁸ Curran, D. P.; Chang, C. T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2477-2480.

également s'effectuer dans l'eau en présence de triéthylborane.⁴⁹ En 1999, Wang et Russel⁵⁰ ont développé une méthode permettant une fonctionnalisation plus importante par addition de $\text{PhSO}_2\text{-Br}$ (ou d'halogénures d'alkylmercure⁵¹) sur des esters insaturés. La cyclisation s'effectue à température ambiante dans l'acétonitrile par irradiation UV (Schéma 32).

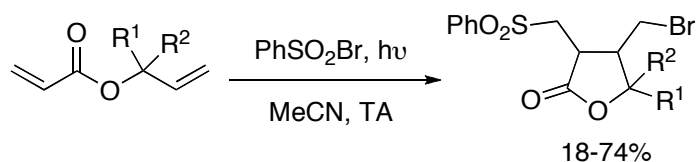


Schéma 32 : Synthèse de γ -butyrolactones par Wang et Russell

Au début des années 2000, Naito *et al.*⁵² ont développé une nouvelle réaction domino addition radicalaire - cyclisation de substrats présentant deux accepteurs de radicaux : un éther d'oxime et un groupement carbonyle α - β -insaturé. Cette méthode permet d'obtenir différentes γ -butyrolactones trisubstituées de manière diastéréosélective (Schéma 33).

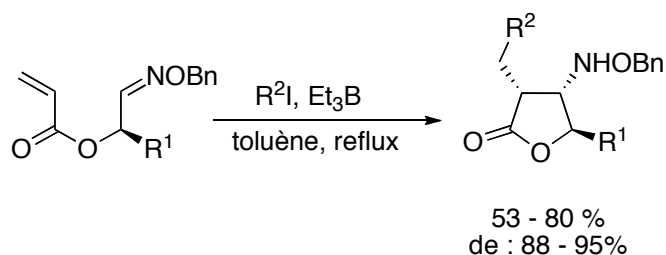


Schéma 33 : Réaction domino addition radicalaire/cyclisation d'éthers d'oxime par Naito *et al.*

Les mêmes auteurs ont décrit une procédure domino similaire d'addition radicalaire - cyclisation de diènes connectés à des hydroximates.⁵³ Le dérivé cyclique obtenu est alors soumis à une étape d'hydrolyse ou d'oxydation afin d'obtenir la γ -butyrolactone attendue (Schéma 34).

⁴⁹ Yorimitsu, H.; Nakamura, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8604-8605.

⁵⁰ Wang, C.; Russell, G. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2066-2069.

⁵¹ Russell, G. A.; Li, C.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9831-9840.

⁵² a) Miyabe, M.; Fujii, K.; Goto, T.; Naito, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4071-4074. b) Miyabe, M.; Ueda, M.; Fujii, K.; Nishimura, A.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5618-5626.

⁵³ Miyata, O.; Nishiguchi, A.; Ninomiya, I.; Aoe, K.; Okamura, K.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6922-6931.

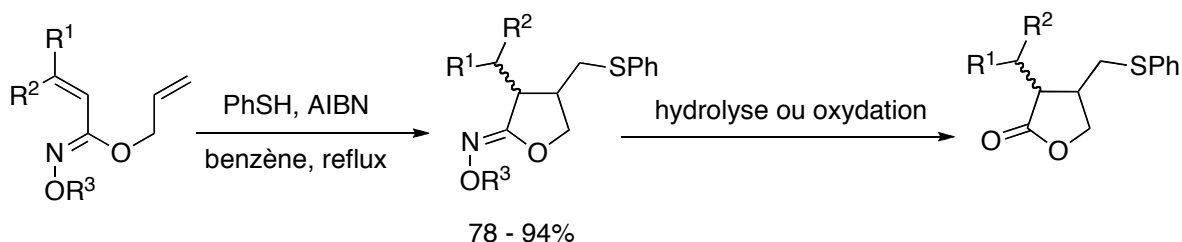


Schéma 34 : Réaction domino addition radicalaire/cyclisation d'hydroximates par Naito *et al.*

Selon le même principe, Ghosh *et al.*⁵⁴ ont développé la synthèse de cyclobutane- γ -butyrolactones par une synthèse dont l'étape-clé est une réaction de photocycloaddition [2+2] intramoléculaire, catalysée au cuivre(I), de 1,6-diènes. Les lactols bicycliques obtenus sont alors oxydés avec le réactif de Jones afin d'obtenir les cyclobutane- γ -butyrolactones bicycliques *ortho*-condensées attendues (Schéma 35).

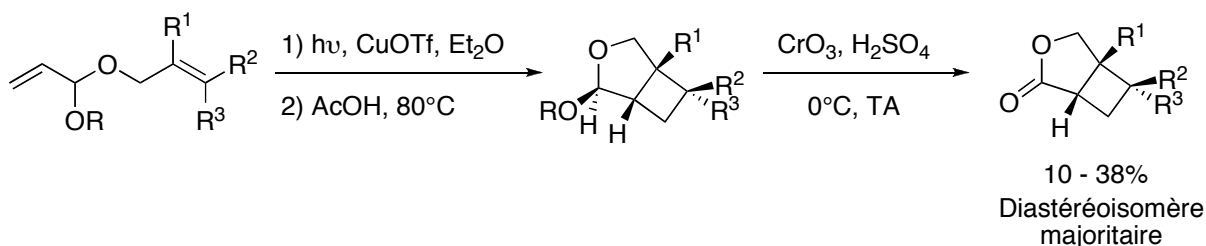


Schéma 35 : Synthèse de butyrolactones bicycliques *ortho*-condensées par Ghosh *et al.*

La réaction intramoléculaire d'addition d'un composé carbonylé sur une oléfine *via* une oxydation à l'acétate de manganèse permet la synthèse de différentes γ -butyrolactones.⁵⁵ Cette réaction peut être effectuée à partir d'esters allyliques dérivés des acides acétoacétiques et maloniques, ou d'esters allyliques dérivés d' α -chloromalonate afin de former des cyclopropane- γ -butyrolactones ou des bislactones.⁵⁶ Brown *et al.*⁵⁷ ont effectué la synthèse de cyclopropane- γ -butyrolactones *ortho*-condensées à partir de β -cétosters par une cyclisation oxydante à l'acétate de manganèse (Schéma 36).

⁵⁴ Panda, J.; Ghosh, S.; Ghosh, S. *Arkivoc* **2001**, *viii*, 146-153.

⁵⁵ Corey, E. J.; Kang, M.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5384-5385.

⁵⁶ a) Bertrand, M. P.; Hahamat, H. O.; Moustrou, C.; Surzur, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 331-332. b) Snider, B. B.; McCarthy, B. A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9447-9452.

⁵⁷ a) Swain, N. A.; Brown, R. C. D.; Bruton, G. *Chem. Commun.* **2002**, 2042-2043. b) Swain, N. A.; Brown, R. C. D.; Bruton, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 122-129.

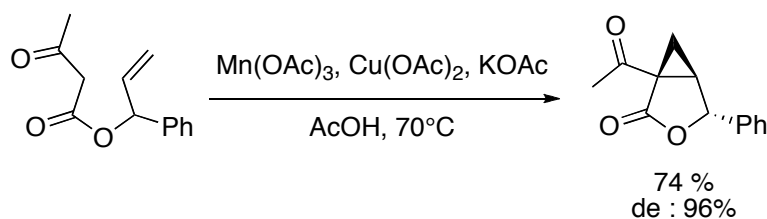


Schéma 36 : Synthèse de γ -butyrolactones par cyclisation oxydante de β -cétoesters par Brown *et al.*

Les cyclopropane- γ -lactones peuvent être également obtenues à partir de diazoacétates d'allyle en utilisant un catalyseur à base de cuivre(I) ou de dirhodium(II) (Schéma 37).⁵⁸

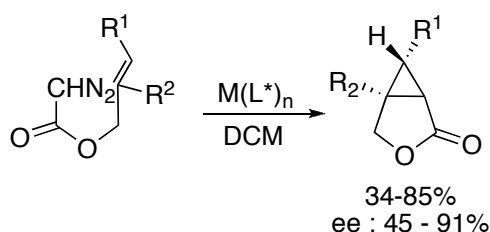


Schéma 37 : Synthèse de cyclopropane- γ -lactones à partir de diazoacétates d'allyle

Ces lactones sont obtenues avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques, fonction des ligands utilisés. La même réaction peut être appliquée aux diazoacétates d'1,3-dioxan-5-yl pour la formation stéréosélective de γ -butyrolactones disubstituées⁵⁹ ou à des diazoacétates d'alcools primaires pour la synthèse, par exemple, de lignanes naturelles.⁶⁰

En 2005, Zhang *et al.*⁶¹ ont réalisé la synthèse de γ -butyrolactones trisubstituées par un dédoublement cinétique à partir d'esters d'énynes par une réaction de cycloisomérisation intramoléculaire catalysée au rhodium (Schéma 38) :

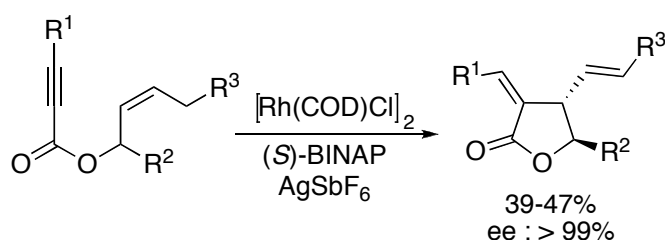


Schéma 38 : Synthèse de γ -butyrolactones trisubstituées par Zhang *et al.*

⁵⁸ a) Doyle, M. P.; van Oeveren, A.; Westrum, L. J.; Protopopova, M. N.; Clayton, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8982-8984. b) Doyle, M. P.; Hu, W. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8839-8847. c) Dudones, J. D.; Sampson, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9555-9567.

⁵⁹ Doyle, M. P.; Tedrow, J. S.; Dyatkin, A. B.; Spaans, C. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8907-8915.

⁶⁰ Bode, J. W.; Doyle, M. P.; Protopopova, M. N.; Zhou, Q.-L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9146-9155.

⁶¹ He, M.; Lei, A.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1823-1826.

En 2008, Mehta et Maity⁶² ont développé la synthèse de xanthonoïdes *via* une réaction d'oxydation de Wessely suivie d'une réaction de Diels-Alder intramoléculaire. Cette méthode permet la synthèse de lactones tricycliques à partir d'esters α,β -insaturés (Schéma 39).

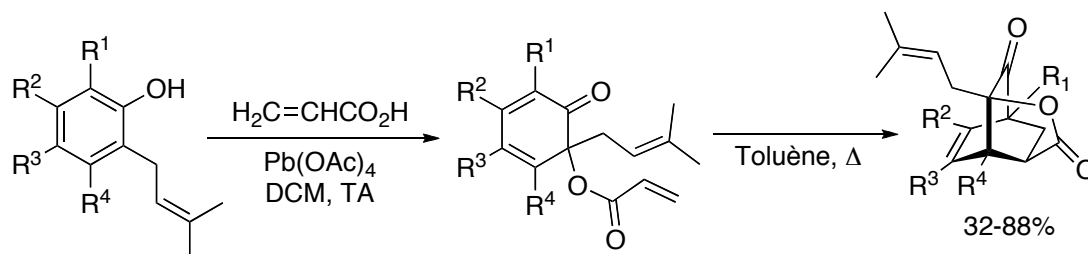


Schéma 39 : Synthèse de γ -butyrolactones tricycliques par Mehta et Maity

En 2010, You *et al.*⁶³ ont mis au point la synthèse diastéréosélective de benzylbutyrolactones à partir d'une addition de Michael intramoléculaire avec de bons rendements (Schéma 40).

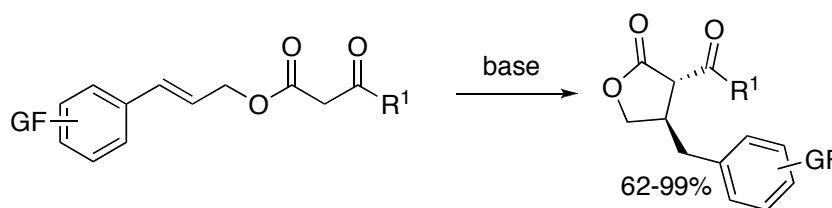


Schéma 40 : Synthèse de benzylbutyrolactones par You *et al.*

Malgré le nombre important de synthèses par cyclisation par formation de la liaison C3-C4, les voies de synthèse par cyclisation de la liaison C-O sont plus développées.

ii Cyclisation par formation d'une liaison C-O

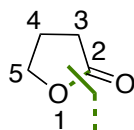


Schéma 41 : Cyclisation par formation d'une liaison C-O

La méthode la plus répandue pour la synthèse du motif γ -butyrolactone est la cyclisation d'un dérivé d'acide carboxylique, possédant un groupement fonctionnel X en position γ (Schéma 42). La difficulté de cette méthode réside dans l'utilisation et/ou la synthèse de

⁶² Mehta, G.; Maity, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 318-322.

⁶³ He, H.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3207-3210.

substrats appropriés afin d'aboutir à des γ -butyrolactones substituées de façon stéréosélective.

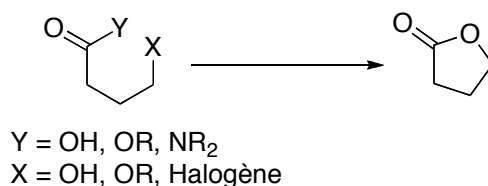


Schéma 42 : Procédure de synthèse générale de cyclisation par formation de liaison C-O.

Les efforts de recherches concernant cette méthode, très commune, se concentrent principalement sur la mise au point d'une synthèse stéréosélective des substrats de départ. La synthèse de γ -butyrolactones par cyclisation d'un dérivé d'acide carboxylique possédant un groupement fonctionnel X en position γ , a été largement utilisée ces dernières années.

➤ **Par cyclisation d'un acide carboxylique γ -hydroxylé**

De nombreuses voies de synthèse de γ -butyrolactones utilisent un acide carboxylique γ -hydroxylé en tant que substrat pour la lactonisation. Cette méthodologie a été récemment appliquée à la synthèse énantiosélective de γ -butyrolactones à partir de dérivés chiraux possédant une fonction OH protégée⁶⁴ et à la synthèse de produits naturels tels que la (-)-muricatacine,⁶⁵ via un traitement acide⁶⁶ ou enzymatique.⁶⁷

En 2005, Node *et al.*⁶⁸ ont décrit la synthèse asymétrique de *cis*- β - γ -butyrolactones bisubstituées dont l'étape-clé est une réaction domino addition de Michael- Merwein-Ponndorf- Verley/ réduction de cétones α,β -insaturées avec le (-)-10-mercaptoisobornéol afin d'obtenir des alcools optiquement actifs. A la suite de cette première étape, une désulfuration réductrice de l'alcool obtenu suivie d'une oxydation du cycle aromatique en acide carboxylique, après protection de la fonction alcool, permet d'obtenir un acide carboxylique γ -hydroxylé, dont la cyclisation en lactone est effectuée par traitement en milieu acide, après déprotection de l'alcool (Schéma 43).

⁶⁴ Roos, J.; Effenberger, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 1855-1862.

⁶⁵ a) Dhotare, B.; Chattopadhyay, A. *Tetrahedron. Lett.* **2005**, *46*, 3103-3105. b) Yaragorla, S.; Muthyala, R. *Arkivoc* **2010**, *x*, 178-184.

⁶⁶ Kamimura, A.; Murakami, N.; Kawahara, F.; Yokota, K.; Omata, Y.; Matsura, K.; Oishi, Y.; Morita, R.; Mitsudera, H.; Suzukawa, H.; Kakehi, A.; Shirai, M.; Okamoto, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9537-9546.

⁶⁷ Garbe, L.-A.; Tressi, R. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 180-196.

⁶⁸ Ozeki, M.; Hashimoto, D.; Nishide, K.; Kajimoto, T.; Node, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 1663-1671.

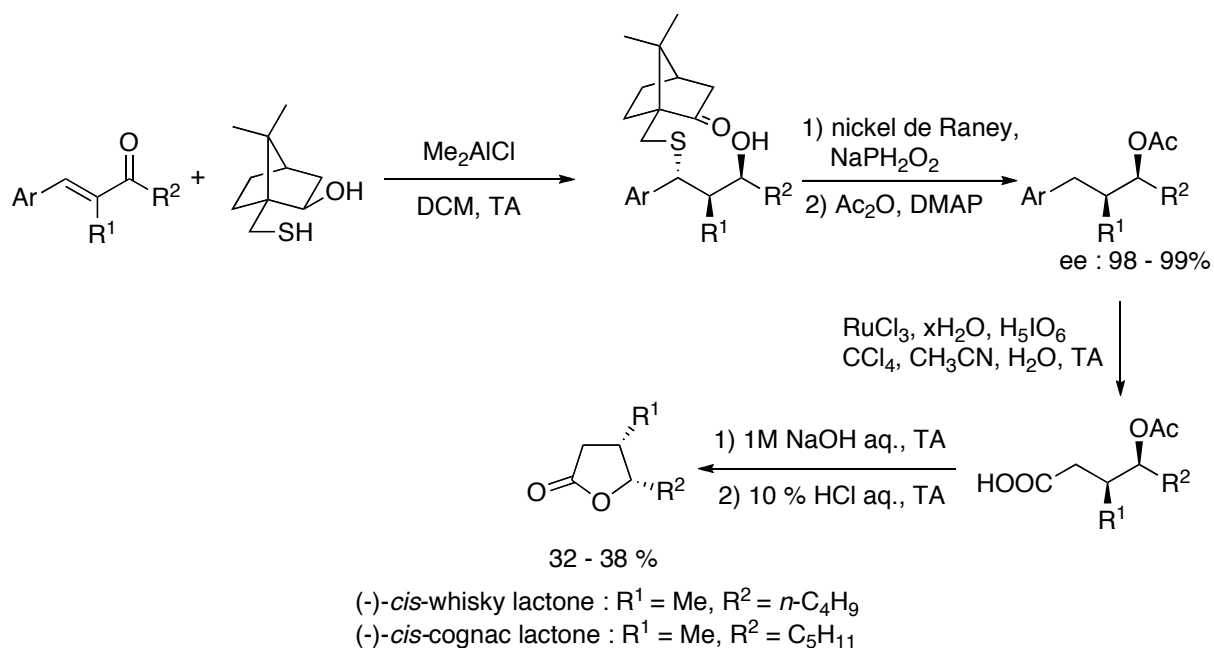


Schéma 43: Synthèse asymétrique de *cis*- β - γ -butyrolactones disubstituées

Cette méthode permet d'obtenir une gamme de *cis*- β - γ -butyrolactones disubstituées, en particulier la (-)-*cis*-whisky lactone et la (-)-*cis*-cognac lactone.

En 2001, Ramachandran *et al.*⁶⁹ ont développé une méthode de réduction énantiosélective d' α , β ou γ -cétoacides avec un organoborane. La cyclisation de l'hydroxyacide formé permet d'obtenir la lactone correspondante avec un excellent excès énantiomérique. Par exemple, la réduction d'un γ -cétoacide au diisopinocampénylborane puis la cyclisation en γ -lactone catalysée à l'acide trifluoroacétique permet d'obtenir une γ -lactone de manière énantiosélective (Schéma 44).

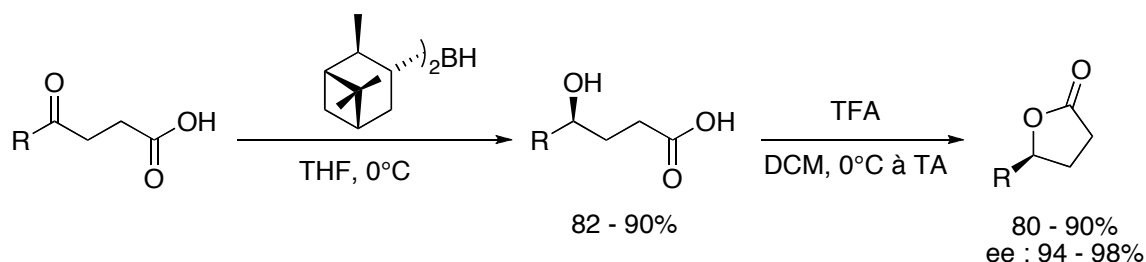


Schéma 44 : Réduction énantiosélective de γ -cétoacides et cyclisation en lactone par Ramachandran *et al.*

⁶⁹ Ramachandran, P. V.; Brown, H. C.; Pitre, S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 17-18.

La synthèse de différentes γ -butyrolactones a été effectuée à partir de l'acide *L*-tartrique, en particulier par Duhamel *et al.*⁷⁰ Cette méthode a l'intérêt d'utiliser le pool chiral pour effectuer une synthèse diastéréosélective de γ -butyrolactones. Après protection des deux fonctions alcools de l'acide tartrique, un des deux acides carboxyliques est estérifié, le passage par un thio-ester permet d'obtenir une cétone en lieu et place du deuxième acide carboxylique. La réduction du composé obtenu (règle de Fenkin) permet sa lactonisation, puis la déprotection des alcools permet d'obtenir la lactone di-hydroxylée attendue avec un rendement global de 24 à 35% (Schéma 45) :

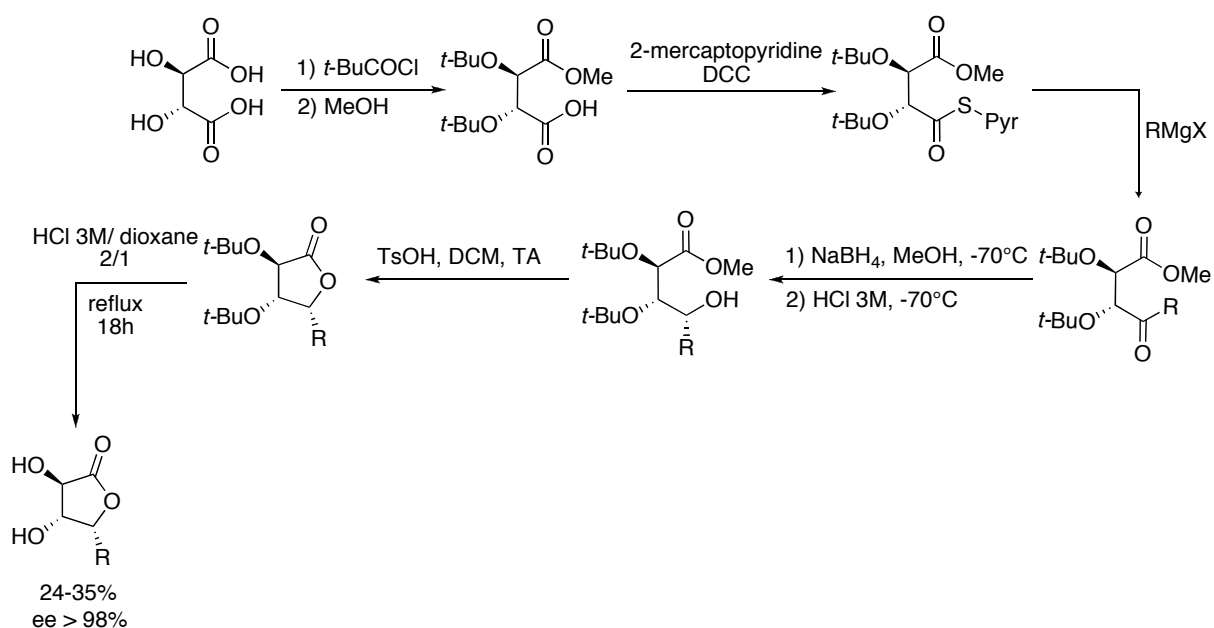


Schéma 45 : Synthèse de γ -butyrolactones à partir de l'acide *L*-tartrique par Duhamel *et al.*

De même, l'hydrolyse de γ -hydroxynitriles,⁷¹ la cyclisation d'amides insaturés ou γ -hydroxylés,⁷² ou d'acides carboxyliques insaturés⁷³ permettent d'obtenir des γ -butyrolactones diversement substituées.

⁷⁰ Fernandez, A.-M.; Plaquevent, J.-C.; Duhamel, L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4007-4014.

⁷¹ Arceo, E.; Odriozola, J. M.; García, J. M.; González, A.; Gil, P. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 1617-1621.

⁷² a) Masaki, Y.; Arasaki, H.; Itoh, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4829-4832. b) Ogu, K.; Matsumoto, S.; Akazome, M.; Ogura, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 589-592. c) Claveau, E.; Noirjean, E.; Bouyssou, P.; Coudert, G.; Gillaizeau, I. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3130-3133.

⁷³ a) Miura, K.; Hayashida, J.; Takahashi, T.; Nishikori, H.; Hosomi, A. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *686*, 242-250. b) Zope, D. D.; Patnekar, S. G.; Kanetkar, V. R. *Flavour Frag. J.* **2006**, *21*, 395-399. c) Zhou, Y.; Woo, L. K.; Angelici, R. *J. Appl. Catal. A. Gen.* **2007**, *333*, 238-244.

➤ *Par réduction de γ -cétoacides ou esters*

La réduction de γ -cétoacides ou esters au moyen de borohydrure de sodium,⁷⁴ de *L*-sélectride,⁷⁵ d'iodure de Samarium,⁷⁶ d'hydruure de diisobutylaluminium⁷⁷ ou d'enzymes⁷⁸ permet également d'obtenir des γ -butyrolactones diversement substituées avec de bons rendements. En 2005, Rovis *et al.*⁷⁹ ont publié une méthode intéressante permettant la synthèse stéréosélective de γ -lactones *syn* ou *anti* à partir du même substrat de départ avec de bons rendements. Le traitement du γ -cétoacide avec un dérivé silane en présence d'acide trifluoroacétique permet la synthèse du composé *anti*, tandis que la réduction du même cétoacide au borohydrure de trialkyle donne la lactone *syn* (Schéma 46).

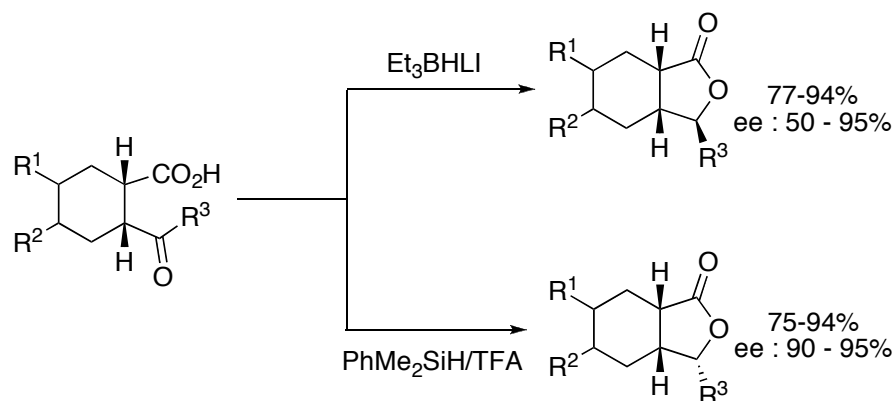


Schéma 46 : Synthèse de γ -butyrolactones à partir de γ -cétoacides par Rovis *et al.*

➤ *Par oxydation de lactols ou de 1,4-diols*

Une simple oxydation d'acétals issus de lactols⁸⁰ ou de 1,4-diols⁸¹ protégés permet la synthèse de γ -lactones avec de bons rendements. Dans la plupart des publications, des

⁷⁴ Baag, M. M.; Puranik, V. G.; Argade, N. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1009-1012.

⁷⁵ Notz, W.; Watanabe, S.-I.; Chowdari, N. S.; Zhong, G.; Betancort, J. M.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1131-1140.

⁷⁶ Reißig, H.-U.; Khan, F. A.; Czerwonka, R.; Dinesh, C. U.; Shaikh, A. L.; Zimmer, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4419-4428.

⁷⁷ a) Frenette, R.; Kakushima, M.; Zamboni, R.; Young, R. N.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 304-307. b) Frenette, R.; Monette, M.; Bernstein, M. A.; Young, R. N.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3083-3089.

⁷⁸ a) Brenna, E.; Negri, D.; Fuganti, C.; Serra, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 1871-1879. b) Rustoy, E. M.; Pereyra, E. N.; Moreno, S.; Baldessari, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 3763-3768.

⁷⁹ Bercot, E. A.; Kindrachuk, D. E.; Rovis, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 107-110.

⁸⁰ a) Schleth, F.; Vogler, T.; Harms, K.; Studer, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4171-4185. b) Ghosh, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11710-11715.

⁸¹ a) Ramachandran, P. V.; Padiya, K. J.; Rauniyar, V.; Reddy, M. V. R.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1015-1017. b) Makino, K.; Shintani, K.; Yamatake, T.; Hara, O.; Hatano, K.; Hamada, Y.

oxydants usuels tels que le perruthénate de tetrapropylammonium, le réactif de Jones, le chlorochromate de pyridium ou le périodate de sodium sont utilisés. Certains travaux emploient des catalyseurs à base de ruthénium,⁸² de TEMPO/*N*-chlorosuccinimide/ R_4Ni ⁸³ ou un procédé enzymatique.⁸⁴ Des conditions plus spécifiques, à l'aide de perruthénate de tetrapropylammonium (TPAP) et de *N*-méthylmorpholine-*N*-oxyde (NMO) peuvent être utilisées pour l'oxydation suivie de la cyclisation de 4-nitroalcools en γ -lactones (Schéma 47).⁸⁵

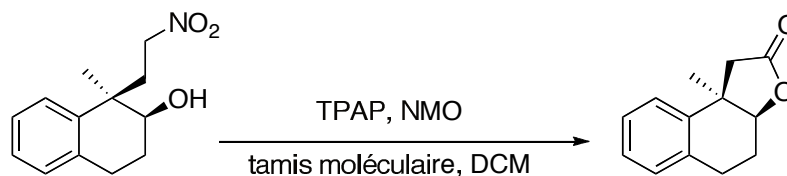


Schéma 47 : Oxydation de 4-nitroalcools en γ -lactones par Degnan et Meyers.

➤ *Par cyclisation d'un ester γ -hydroxylé ou halogéné*

La cyclisation d'un ester, ou groupement protecteur, γ -hydroxylé s'effectue en milieu acide,⁸⁶ en solution ou en phase solide,⁸⁷ et a permis la synthèse de divers composés naturels,⁸⁸ en particulier d'acides paraconiques. La plupart des publications utilisant cette méthode focalisent sur la synthèse stéréosélective des substrats de départ. En 2006, Berti *et al.*⁸⁹ effectuent la synthèse d'éthyl γ -benzyl paraconates en trois étapes à partir du 3-oxo-4-phénylbutanoate d'éthyle et du bromoacétate d'éthyle (Schéma 48) :

Tetrahedron **2002**, *58*, 9737-9740. c) Mohapatra, D. K.; Pramanik, C.; Chorghade, M. S.; Gurjar, M. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5059-5063.

⁸² Ito, M.; Osaku, A.; Shiibashi, A.; Ikariya, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1821-1824.

⁸³ a) Gurjar, M. K.; Karumudi, B.; Ramana, C. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9658-9661. b) Mitra, S.; Reddy Gurralla, S.; Coleman, R. S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8724-8736.

⁸⁴ Moreno-Horn, M.; Martinez-Rojas, E.; Görisch, H.; Tressl, R.; Garbe, L. A. *J. Mol. Catal. B. Enzym.* **2007**, *49*, 24-27.

⁸⁵ Degnan, A. P.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3503-3512.

⁸⁶ a) Ferreira, A. R. G.; Vilela, G. V. M. A.; Amorim, M. B.; Perry, K. P.; da Silva, A. J. R.; Dias, A. G.; Costa, P. R. R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4013-4018. b) Cailleau, T.; Cooke, J. W. B.; Davies, S. G.; Ling, K. B.; Naylor, A.; Nicholson, R. L.; Price, P. D.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3922-3931.

⁸⁷ Gouault, N.; Cupif, J.-F.; Sauleau, A.; David, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7293-7297.

⁸⁸ a) Sibi, M. P.; Lu, J.; Talbacka, C. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7848-7855. b) Ruiz, P.; Murga, J.; Cardá, M.; Marco, J. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 713-716. c) Castelo-Branco, P. A.; Rubinger, M. M. M.; Alves, L. de C.; de Barros, P. M.; Pereira, S. G.; de Melo, V. J.; Pilo-Veloso, D.; Zambolim, L. *Chem. Biodivers.* **2007**, *4*, 2745-2754.

⁸⁹ Berti, F.; Felluga, F.; Forzato, C.; Furlan, G.; Nitti, P.; Pitacco, G.; Valentin, E.; Barros, M. T. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 2344-2353.

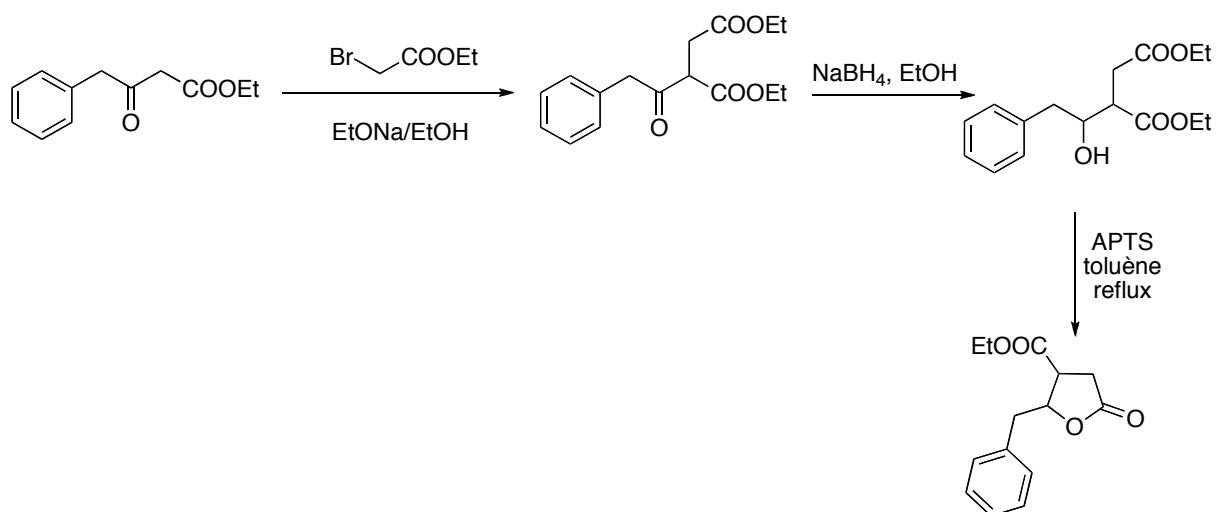


Schéma 48 : Synthèse d'éthyl γ -benzyl paraconates par Berti *et al.*

Le diéthylphénylacétylsuccinamate est synthétisé à partir du 3-oxo-4-phénylbutanoate d'éthyle et du bromoacétate d'éthyle en milieu basique. Le composé ainsi formé est ensuite réduit afin d'obtenir un mélange de l'acide paraconique attendu et de l'hydroxydiester. La lactonisation complète est effectuée à reflux du toluène en utilisant l'acide *para*-toluènesulfonique en tant que catalyseur. Le produit est obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères en proportions 50 : 50.

En 2011, Fernandes et Chowdhury⁹⁰ ont décrit la synthèse stéréosélective totale en dix étapes de l'acide roccellarique et de l'acide néphrostarinique. La formation du cycle lactone est effectuée à partir d'un alcool allylique, qui, par un réarrangement de Johnson-Claisen avec l'orthoacétate de méthyle, forme un ester γ -insaturé qui va subir une lactonisation en milieu acide (Schéma 49).

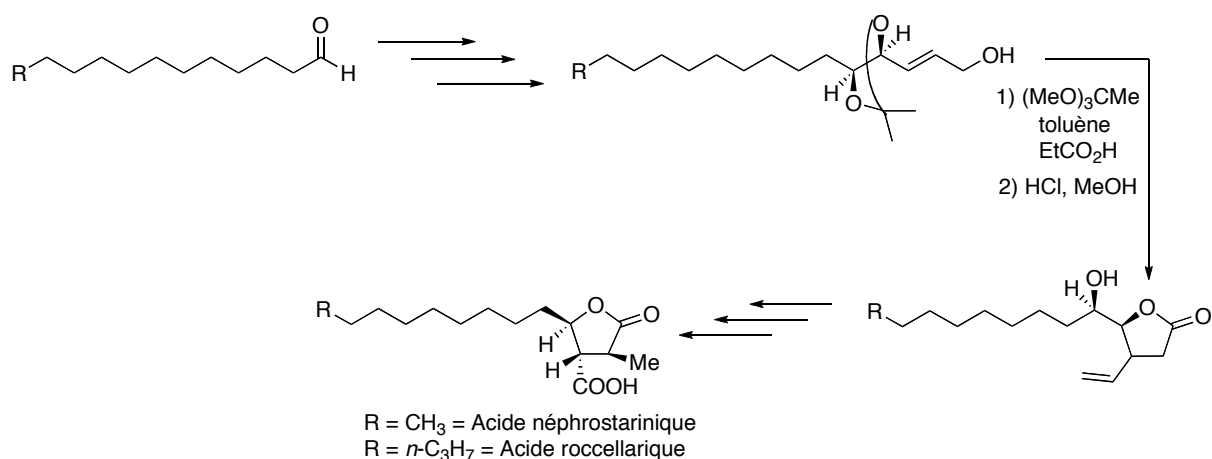


Schéma 49 : Synthèse des acides roccellarique et néphrostarinique par Fernandes et Chowdhury

⁹⁰ Fernandes, R. A.; Chowdhury, A. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1106-1112.

La cyclisation de γ -halogénoesters conduit également aux γ -lactones.⁹¹ Cette méthode a été largement développée par Satoh *et al.*⁹² en milieu acide et permet la synthèse énantiosélective de γ -butyrolactones. L'addition conjuguée d'énolates d'esters de lithium sur un composé 1-chlorovinyl *p*-tolyl sulfoxyde conduit au γ -chloroester correspondant qui est alors cyclisé en milieu acide, puis déprotégé (Schéma 50).

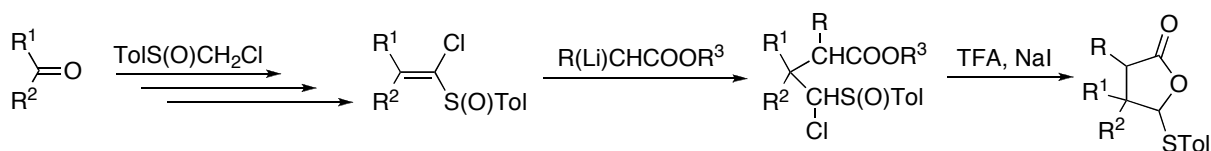
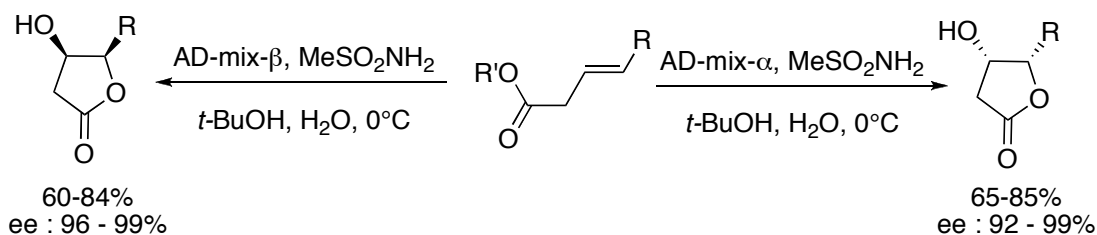


Schéma 50 : Synthèse de γ -butyrolactones par cyclisation de γ -chloroesters par Satoh *et al.*

Différentes équipes se sont également intéressées à l'époxydation de γ -hydroxyesters, l'ouverture et la cyclisation subséquente de l'époxyde formé permettant la synthèse de γ -butyrolactones avec de bons excès énantiomériques.⁹³

➤ *Par dihydroxylation d'esters carboxyliques β,γ -insaturés : réaction de Sharpless*

Au début des années 90, Sharpless *et al.*⁹⁴ ont mis au point la dihydroxylation asymétrique d'esters carboxyliques β,γ -insaturés et son utilisation possible pour la formation stéréosélective de γ -lactones- δ -hydroxylées (Schéma 51).



⁹¹ Xiao, F.; Wu, F.; Shen, Y.; Zhou, L. *J. Fluor. Chem.* **2005**, *126*, 63-67.

⁹² a) Satoh, T.; Sugiyama, S.; Kamide, Y.; Ota, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4327-4336. b) Sugiyama, S.; Nakaya, N.; Satoh, T. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 401-406.

⁹³ a) Nacro, K.; Gorrichon, L.; Escudier, J.-M.; Baltas, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4247-4258. b) Concellón, J. M.; Riego, E.; Bernad, P. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1303-1305. c) Rodríguez, S.; Kneeteman, M.; Izquierdo, J.; López, I.; González, F. V.; Peris, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11112-11123. d) Park, H. S.; Kwon, D. W.; Lee, K.; Kim, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1616-1618.

⁹⁴ Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Beller, M.; Chen, H.; Hartung, J.; Kawanami, Y.; Lubben, D.; Manoury, E.; Ogiito, Y.; Shibata, T.; Ukita, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4585-4588. b) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771. c) Wang, Z.-M.; Zhang, X.-L.; Sharpless, B.; Sinha, S. C.; Sinha-Bagchi, A.; Keina, E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6407-6410.

Schéma 51 : Synthèse de γ -butyrolactones par Sharpless *et al.*

Cette méthode conduit, en une seule étape, et à partir de substrats commerciaux, aux γ -butyrolactones avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques. Par conséquent, elle a été appliquée à divers substrats, par exemple une oxazolidinone chirale⁹⁵ afin d'effectuer la synthèse de γ -lactones diversement substituées et de différents produits naturels.⁹⁶

➤ *Par une réaction d'halolactonisation*

La réaction d'halolactonisation a été décrite pour la première fois par Bougault en 1904 pour la préparation d'iodo- γ -lactones à partir d'acides carboxyliques β,γ -insaturés en présence d'iode et de bicarbonate de sodium.⁹⁷ En 1954, van Tamelen et Shamma⁹⁸ ont montré que la réaction d'halolactonisation s'effectuait par attaque intramoléculaire de l'acide carboxylique sur l'ion halonium intermédiaire, provoquant son ouverture et la lactonisation subséquente. Depuis, cette méthode a été largement développée pour la synthèse de γ -butyrolactones, à partir d'acides carboxyliques,⁹⁹ d'esters,¹⁰⁰ d'amino-acides,¹⁰¹ d'amides,¹⁰² et pour la synthèse d'acides paraconiques naturels à partir de substrats appropriés (Schéma 52).¹⁰³

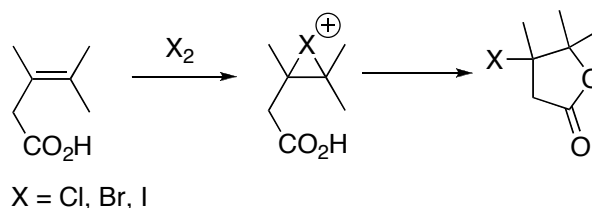


Schéma 52 : Principe général d'une halolactonisation

⁹⁵ Dias, L. C.; de Castro, I. B. D.; Steil, L. J.; Augusto, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 213-216.

⁹⁶ a) Harcken, C.; Brückner, R.; Rank, E. *Chem. Eur. J.* **1998**, *3*, 2342-2352. b) Berkenbusch, T.; Brückner, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11471-11480. c) García, C.; Martín, T.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1420-1428. d) Kapferer, T.; Brückner, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2119-2133. e) Braukmüller, S.; Brückner, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2110-2118.

⁹⁷ Bougault, M. J. C. R. *Hebd. Seances. Acad. Sci.* **1904**, *139*, 864-867.

⁹⁸ van Tamelen, E. E.; Shamma, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2315-2317.

⁹⁹ a) Aprile, C.; Gruttaduria, M.; Amato, M. E.; D'Anna, F.; Lo Meo, P.; Riela, S.; Noto, R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2241-2251. b) Mellegaard, S. R.; Tunge, J. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8979-8981.

¹⁰⁰ Xu, Q.; Rozners, E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2821-2824.

¹⁰¹ Pattarozzi, M.; Zonta, C.; Broxterman, Q. B.; Kaptein, B.; De Zorzi, R.; Randaccio, L.; Scrimin, P.; Licini, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2365-2368.

¹⁰² Price, M. D.; Kurth, M. J.; Schore, N. E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7769-7773.

¹⁰³ Mulzer, J.; Salimi, N.; Hartl, H. *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4*, 457-471.

En 2004, Wawrzeńczyk *et al.*¹⁰⁴ ont appliqué cette méthode à la synthèse de γ -lactones bicycliques *ortho*-condensées (Schéma 53).

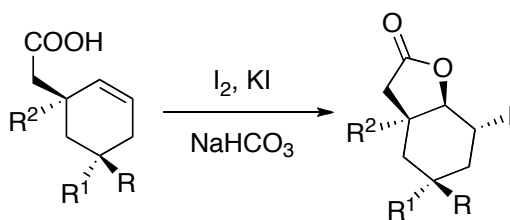


Schéma 53 : Synthèse de lactones bicycliques *ortho*-condensées via une halolactonisation par Wawrzeńczyk *et al.*

En 2007, Rousseau *et al.* ont mis au point une version stéréospécifique de cette réaction¹⁰⁵ en utilisant l'halo(bis-collidine) hexafluorophosphate (Schéma 54) :

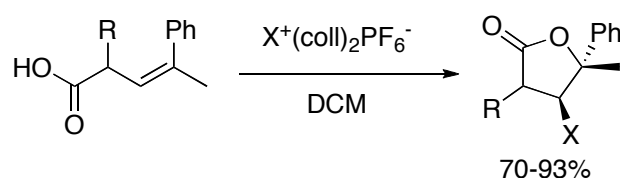


Schéma 54 : Halolactonisation stéréospécifique par Rousseau *et al.*

Rudler *et al.*¹⁰⁶ ont développé une réaction d'halolactonisation originale. A partir de la réaction d'un acétal de bis(triméthylsilyl)cétène avec une pyridine, une quinoline, une isoquinoline ou une pyrazine sous la forme d'un complexe au tricarbonyle de chrome permettant d'activer la double liaison et après traitement à l'iode ou au brome, les auteurs obtiennent une γ -butyrolactone polycyclique (Schéma 55).

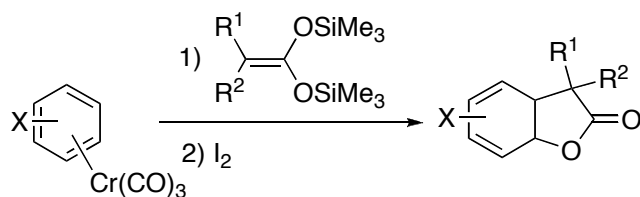


Schéma 55 : Réaction d'halolactonisation par Rudler *et al.*

¹⁰⁴ Gladkowski, W.; Grabarczyk, M.; Konopka, M.; Wawrzeńczyk, C. *J. Mol. Catal. B. Enzym.* **2004**, *29*, 13-17.

¹⁰⁵ a) Garnier, J.-M.; Robin, S.; Guillot, R.; Rousseau, G. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 1434-1442. b) Garnier, J.-M.; Robin, S.; Guillot, R.; Rousseau, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3281-3291.

¹⁰⁶ a) Rudler, H.; Denise, B.; Xu, Y.; Vaissermann, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3449-3451. b) Rudler, H.; Denise, B.; Xu, Y.; Parlier, A.; Vaissermann, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3724-3744. c) Xu, Y.; Aldeco-Pérez, E.; Rudler, H.; Parlier, A.; Alvarez, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4553-4556.

Récemment, Bohran *et al.*¹⁰⁷ ont mis au point une chlorolactonisation organocatalytique asymétrique à partir d'acides 4-penténoïques 4-substitués en présence d'1,3-dichloro-5,5-diphénylhydantoïne (DCDPH) et de diéther de hydroquinidine 1,4-phthalazinediyl ((DHQD)₂PHAL) (Schéma 56).

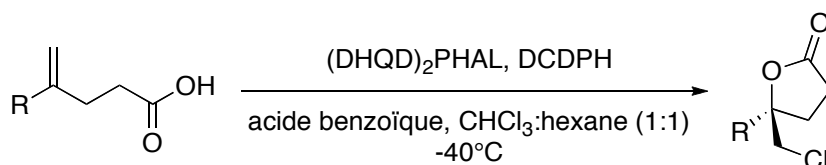


Schéma 56 : Chlorolactonisation par Bohran *et al.*

Cette méthode, par la diversité des substrats disponibles, et donc des produits accessibles, constitue une méthode de choix pour la synthèse de lactones.¹⁰⁸

➤ *Par un réarrangement de Wolff*

Le réarrangement de Wolff,¹⁰⁹ suivi d'une lactonisation, permet la synthèse de γ -butyrolactones à partir d' α -diazocétones. Cette méthode a été utilisée pour la synthèse de la muricatacine et du rubrérolide par Zwanenburg *et al.*¹¹⁰ Le réarrangement photo induit d' α,β -époxydiazométhylcétones conduit à la formation d'un ester γ -hydroxy- α,β -insaturé, dont la cyclisation permet la formation du produit désiré (Schéma 57).

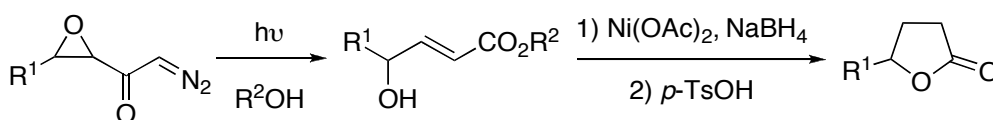


Schéma 57 : Synthèse de γ -butyrolactones *via* un réarrangement de Wolff par Zwanenburg *et al.*

De la même manière, Wang *et al.*¹¹¹ ont effectué la synthèse de γ -butyrolactones tetrasubstituées avec des rendements modérés à partir d' α -diazocétones (Schéma 58).

¹⁰⁷ Whitehead, D. C.; Yousefi, R.; Jaganathan, A.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3298-3300.

¹⁰⁸ a) Dowle, M. D.; Davies, D. I. *Chem. Soc. Rev.* **1979**, *8*, 171-197. b) Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321-3408. c) Ranganathan, S.; Muraleedharan, K. M.; Narendra K. V.; Narayanaswamy J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5273-5308.

¹⁰⁹ Kirmse, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2193-2256.

¹¹⁰ a) Saito, T.; Thijs, L.; Ettema, G.-J.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3589-3592. van Aar, M. P. M.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11223-11234.

¹¹¹ Liao, M.; Dong, S.; Deng, G.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4537-4540.

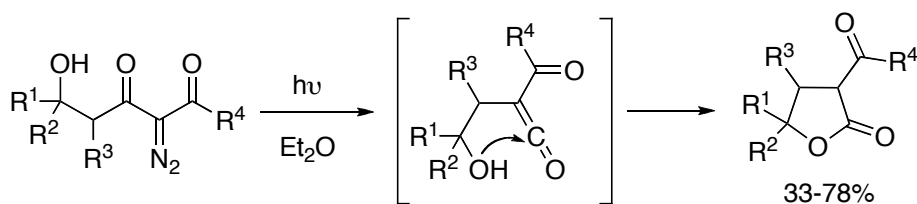


Schéma 58 : Synthèse de γ -butyrolactones par un réarrangement de Wolff par Wang *et al.*

Plus récemment, Zhang et Romo¹¹² ont utilisé cette méthode pour la synthèse de lactones bicycliques *ortho*-condensées à partir de β -lactones bi ou tricycliques (Schéma 59).

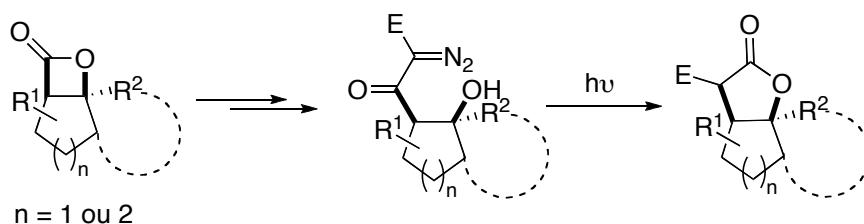


Schéma 59 : Synthèse de γ -lactones *ortho*-condensées par un réarrangement de Wolff.

Les différentes méthodes présentées précédemment reposent sur la cyclisation d'un substrat présentant l'ensemble des atomes nécessaires à la formation du cycle lactone. La synthèse de celui-ci nécessite souvent plusieurs étapes afin d'obtenir la fonctionnalisation souhaitée. De nombreuses stratégies utilisent donc la cyclocondensation, permettant de réduire le nombre d'étapes ainsi que de fonctionnaliser plus aisément.

b. Synthèse de γ -butyrolactones par cyclocondensation

La synthèse de γ -butyrolactones par cyclocondensation peut s'effectuer par formation d'une liaison C4-C5, C3-C4 ou C2-C3; et d'une liaison C-O.

i Cyclocondensation par formation d'une liaison C4-C5

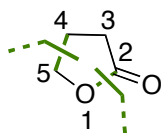


Schéma 60 : Cyclocondensation par formation d'une liaison C4-C5

¹¹² Zhang, W.; Romo, D. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8939-8942.

Dans la plupart des cas, la présence d'une fonction X activante en position β est nécessaire afin d'effectuer la cyclocondensation en γ -lactone. La formation d'un carbanion ou organométallique en position β va permettre l'attaque de celui-ci sur une fonction carbonyle, et induire la cyclisation en lactone (Schéma 61).

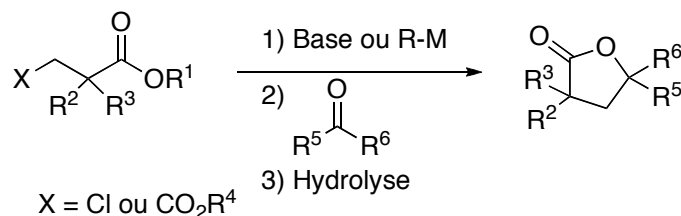


Schéma 61 : Synthèse de γ -butyrolactones à partir d'esters déprotonés et de composés carbonylés.

➤ **Par couplage réductif à l'iodure de samarium**

Le couplage réductif à l'iodure de samarium de composés carbonylés avec des esters α,β -insaturés, développé dans les années 80 par Fukuzawa *et al.*¹¹³ et Inanaga *et al.*,¹¹⁴ est une méthode de choix pour la synthèse de γ -butyrolactones. En 1997, Fukuzawa *et al.*¹¹⁵ ont décrit la synthèse énantiosélective de γ -butyrolactones disubstituées à partir d'un acrylate ou crotonate d'éthyle et d'un composé carbonylé, catalysée à l'iodure de Samarium, en utilisant la *N*-méthyléphédrine en tant qu'auxiliaire de chiralité (Schéma 62).

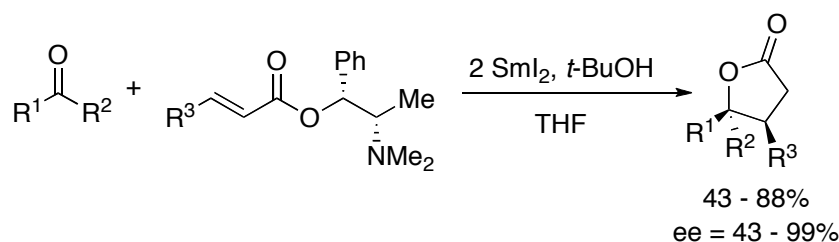


Schéma 62 : Synthèse énantiosélective de γ -butyrolactones disubstituées par Fukuzawa *et al.*

Lors de cette réaction, un électron est transféré de l'iodure de samarium au composé carbonylé afin de former un radical cétyle qui va réagir avec l'accepteur de Michael afin de former la lactone attendue. C'est la chélation par l'atome de Samarium qui permet d'obtenir

¹¹³ a) Fukuzawa, S.; Nakanishi, A.; Fujinami, T.; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 624-625. b) Fukuzawa, S.; Nakanishi, A.; Fujinami, T.; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1669-1675.

¹¹⁴ Otsubo, K.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5763-5764.

¹¹⁵ Fukuzawa, S.; Seki, K.; Tatsuzawa, M.; Mutoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1482-1483.

une énantiosélectivité importante. Cette méthode permet la synthèse énantiosélective de γ -butyrolactones disubstituées avec une excellente énantiosélectivité dans la plupart des cas et avec de bons rendements. Padrón *et al.*¹¹⁶ ont utilisé cette stratégie pour la synthèse de *cis*- β -alkoxy- γ -alkyl- γ -lactones en tant que nouveaux composés à activité antitumorale. Procter *et al.*¹¹⁷ ont adapté cette méthode à la synthèse de γ -butyrolactones sur support solide (Schéma 63).

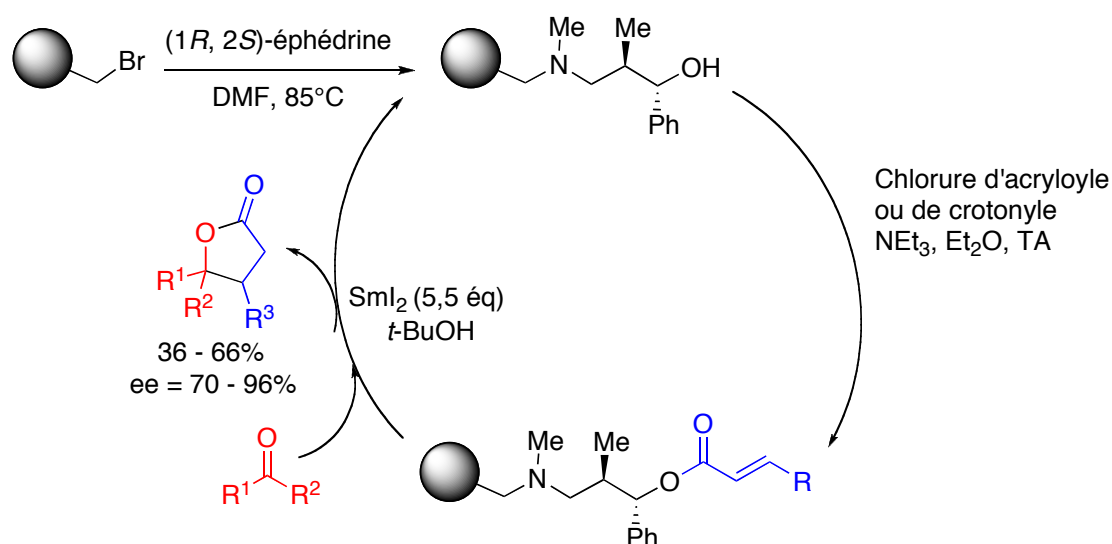


Schéma 63 : Synthèse énantiosélective de γ -butyrolactones sur support solide

Après immobilisation de l'éphédrine sur une résine de Wang, l'estérification de la résine par un acrylate ou un crotonate est effectuée. C'est l'éphédrine liée à la résine, par chélation de l'atome de samarium, qui va contrôler la stéréosélectivité de l'addition. Cette méthode permet de recycler le support solide ainsi que l'éphédrine et d'éviter ainsi l'étape de clivage nécessaire à la plupart des synthèses en phase solide.

Lin *et al.*¹¹⁸ ont également largement utilisé cette méthode pour la synthèse d'une série importante de γ -butyrolactones en utilisant un dérivé de l'isosorbide en tant qu'auxiliaire de chiralité. Les lactones attendues sont obtenues de manière énantiomériquement pures à partir d'un métacrylate chiral dérivé de l'isosorbide, d'une cétone et d'une source de proton permettant la protonation de l'énolate de samarium. Les auteurs ont prouvé la nécessité de l'utilisation conjuguée d'un auxiliaire de chiralité lié à l'ester ainsi que d'une source de

¹¹⁶ Donadel, O. J.; Martín, T.; Martín, V. S.; Padrón, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 18-21.

¹¹⁷ a) Kerrigan, N. J.; Hutchison, P.; Heightman, C. T. D.; Procter, D. J. *Chem. Commun.* **2003**, 1402-1403.
b) Kerrigan, N. J.; Hutchison, P. C.; Heightman, P. D.; Procter, D. J. *J. Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2476-2482.

¹¹⁸ a) Xu, M.-H.; Wang, W.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2229-2232. b) Wang, W.; Xu, M.-H.; Lei, X.-S.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3773-3776.

protons encombrée afin d'effectuer une réaction asymétrique, les meilleurs résultats étant obtenus avec le (-)-camphorsultam,¹¹⁹ composé couramment utilisé en tant qu'inducteur de chiralité pour les réactions d'aldolisation (Schéma 64).¹²⁰

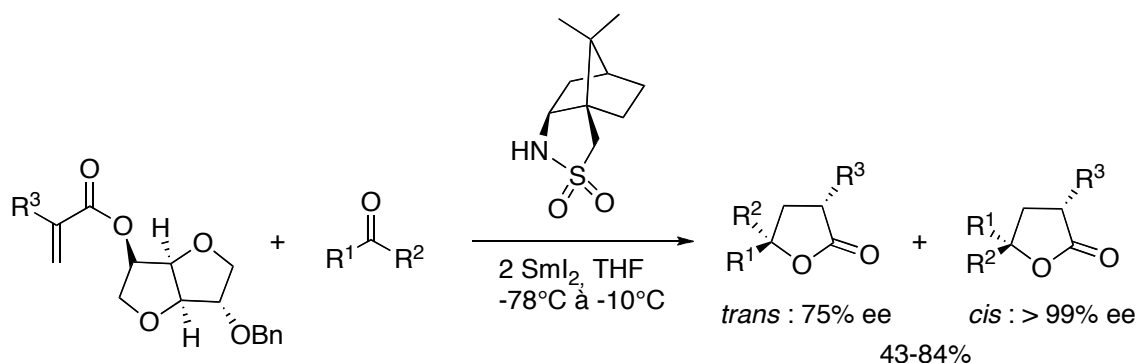


Schéma 64 : Synthèse énantiosélective de γ -butyrolactones par Lin *et al.*

Par la suite, les mêmes auteurs ont utilisé des amides dérivés de carbohydrates (remplacement de la fonction $-\text{OBn}$ par une fonction $-\text{NHR}$ sur le métacrylate) jouant à la fois le rôle d'auxiliaire de chiralité et de source de protons et permettant d'obtenir d'excellents excès énantiomériques pour les quatre stéréoisomères des γ -lactones α,γ -substituées synthétisées.¹²¹

➤ **Par génération d'homoénolates catalysée par un carbène N-hétérocyclique**

En 2004, Bode *et al.*¹²² ainsi que Burstein et Glorius¹²³ ont développé une autre méthode notable pour la synthèse diastéréosélective de γ -butyrolactones disubstituées : l'annélation catalysée *via* un carbène N-hétérocyclique d'énals et d'aldéhydes ou de cétones. A partir d'un aldéhyde α - β -insaturé, les auteurs effectuent la synthèse d'un homoénolate (« umpolung conjugué »), qui va jouer le rôle de nucléophile. Après addition de l'homoénolate sur le composé carbonyle, la cyclisation conduit à la régénération du catalyseur ainsi qu'à la formation de la γ -butyrolactone désirée (Schéma 65).

¹¹⁹ Xu, M.-H.; Wang, W.; Xia, L.-J.; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3953-3962.

¹²⁰ Ueda, M.; Miyabe, H.; Sugino, H.; Miyata, O.; Naito, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6190-6193.

¹²¹ Huang, L.-L.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 529-532.

¹²² Sohn, S. S.; Rosen, E. L.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370-14371.

¹²³ Burstein, C.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205-6208.

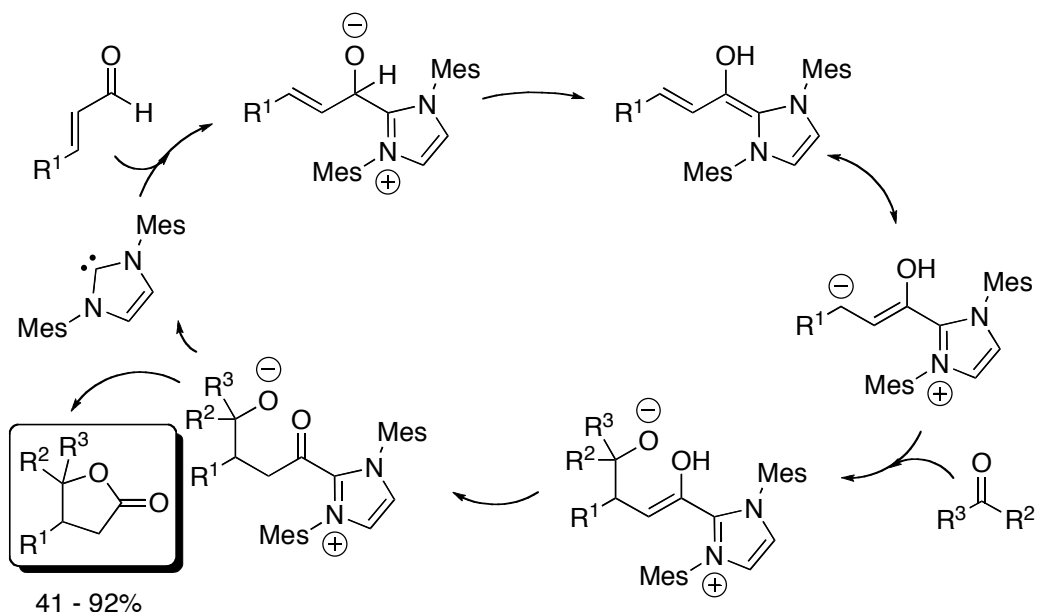


Schéma 65 : Synthèse de γ -butyrolactones disubstituées via annélation d'énals et d'aldéhydes par Bode *et al.* et Burstein et Glorius

Depuis ces débuts, différentes améliorations ont été effectuées, en particulier dans le but d'obtenir une diastéréosélectivité accrue, ainsi que de fonctionnaliser davantage les lactones obtenues.¹²⁴ La version intramoléculaire de cette réaction permet la synthèse de γ -butyrolactones tricycliques¹²⁵ (Schéma 66) :

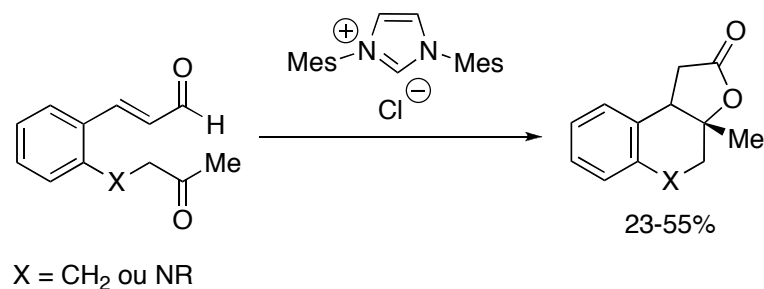


Schéma 66 : Synthèse de γ -lactones tricycliques par Glorius *et al.*

¹²⁴ a) Sohn, S. S.; Bode, J. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3873-3876. b) Ye, W.; Cai, G.; Zhuang, Z.; Jia, X.; Zhai, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3769-3771. c) Tewes, F.; Schlecker, A.; Harms, K.; Glorius, F. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 4593-4602. d) Nair, V.; Vellalath, S.; Poonoth, M.; Suresh, E.; Viji, S. *Synthesis* **2007**, 3195-3200. e) Li, Y.; Zhao, Z.-A.; He, H.; You, S.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1885-1890.

¹²⁵ Burstein, C.; Tschan, S.; Xie, X.-L.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, 2418-2439.

➤ *Par addition d'un organométallique sur un composé carbonylé*

L'addition d'un composé organométallique dérivé d'un ester sur un composé carbonylé a également été largement utilisée pour la synthèse de γ -butyrolactones, particulièrement à partir d'un organozincique ou d'un organolithien. En 1981, Shono *et al.*¹²⁶ ont développé la synthèse de dérivés de l'acide paraconique à partir d'un composé carbonylé et d'un accepteur de Michael par activation au zinc. Cette méthode permet la synthèse d'une gamme importante de γ -butyrolactones avec de bons rendements par métallation directe de l'accepteur de Michael au zinc activé (Schéma 67).

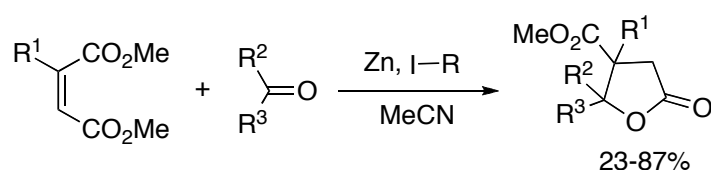


Schéma 67 : Synthèse de dérivés de l'acide paraconique par Shono *et al.*

En 2008, Zercher *et al.*¹²⁷ ont mis au point la synthèse de dérivés de l'acide paraconique à partir d'un organozincique et d'un composé carbonylé. La séquence réactionnelle, de type domino, s'appuie sur une extension de chaîne-aldolisation suivie d'un clivage oxydatif au nitrate de cérium et d'ammonium (Schéma 68).

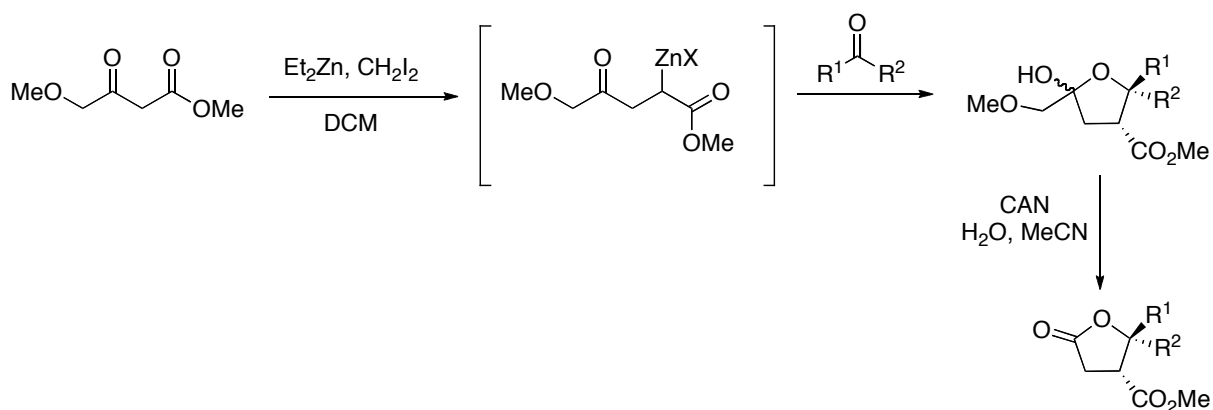


Schéma 68 : Synthèse de γ -butyrolactones par Zercher *et al.*

¹²⁶ Shono, T.; Hamaguchi, H.; Nishiguchi, I.; Sasaki, M.; Miyamoto, T.; Miyamoto, M.; Fujita, S. *Chem. Lett.* **1981**, 1217-1220.

¹²⁷ Jacobine, A. M.; Lin, W.; Walls, B.; Zercher, C. K. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7409-7412.

Dans un premier temps, le traitement du 4-méthoxyacétoacétate de méthyle avec le diéthylzinc et le diodométhane permet la formation d'un organozincique homologue, qui va réagir sur le composé carbonylé. L'oxydation de l'hémiacétale obtenu au nitrate de cérium et d'ammonium permet d'obtenir la γ -butyrolactone désirée avec un bon rendement et de manière diastéréosélective.

En 2009, Greszler et Johnson¹²⁸ ont développé la synthèse de γ -butyrolactones pentasubstituées dérivées de l'acide paraconique par une double réaction de Reformatsky. Dans un premier temps, l'addition d'un énolate de propionate sur un glyoxylate de silyle permet de former, après un réarrangement de Brook, un nouvel énolate. L'ajout successif d'un composé carbonylé au milieu réactionnel, sur lequel va s'additionner l'énolate, et la lactonisation subséquente, permettent la synthèse de γ -butyrolactones de manière diastéréosélective (Schéma 69).

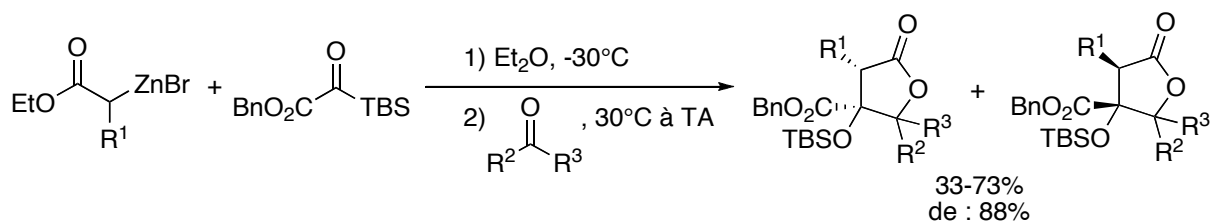


Schéma 69 : Synthèse de γ -butyrolactones pentasubstituées par Greszler et Johnson

De même, l'addition d'organolithiens sur un composé carbonylé a été largement développée pour la synthèse de γ -butyrolactones. En 1998, Beak *et al.*¹²⁹ effectuent la synthèse diastéréosélective d'une γ -butyrolactone disubstituée à partir d'un organolithien et du benzaldéhyde (Schéma 70).

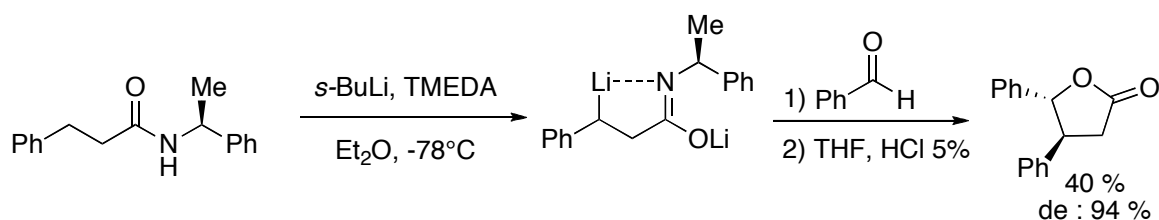


Schéma 70 : Synthèse de γ -butyrolactone à partir d'un organolithien par Beak *et al.*

¹²⁸ Greszler, S. N.; Johnson, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3689-3691.

¹²⁹ Pippel, D. J.; Curtis, M. D.; Du, H.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2-3.

La lithiation du (S)-N-(1-phényléthyl)-3-phénylpropionamide suivie de l'addition de benzaldéhyde et d'une cyclisation en milieu acide conduisent à la formation d'une γ -butyrolactone avec un bon excès diastéréoisomérique dû à la présence du pont lithium entre l'azote de l'amide et le carbone benzylique.

Maycock *et al.*¹³⁰ ont décrit la synthèse stéréospécifique de γ -lactones à partir de la lithiation d'un acétal dithioester dérivé de l'acide L-tartrique et de son addition sur un aldéhyde. Cette réaction, permettant d'obtenir de bons rendements et une excellente stéréosélectivité, a été utilisée comme étape-clé de la synthèse de différents acides paraconiques, par exemple l'acide néphrostarinique (Schéma 71).¹³¹

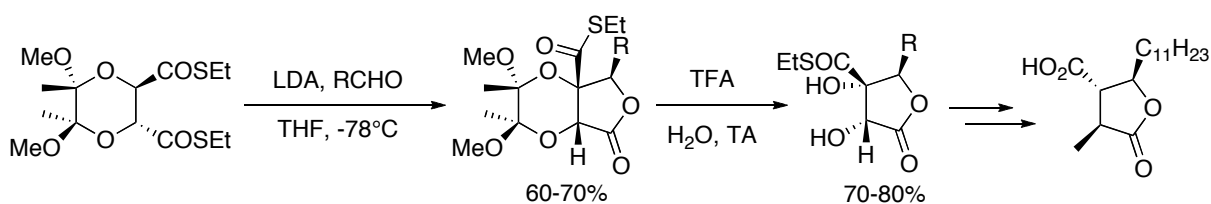


Schéma 71 : Synthèse de γ -butyrolactones par Maycock *et al.*

Pastor *et al.*¹³² ont également utilisé la formation de composés organolithiens dérivés d'esters, et leur réaction avec un composé carbonylé, pour la synthèse de γ -butyrolactones disubstituées. Dans des conditions de type Barbier, la génération du composé organolithien par échange chlore-lithium, son addition sur un composé carbonylé, et la lactonisation en milieu acide conduisent à la formation de γ -lactones 3,5-disubstituées avec un rendement modéré (Schéma 72).

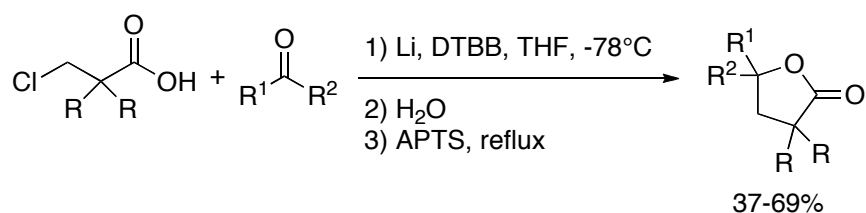


Schéma 72 : Synthèse de γ -butyrolactones par Pastor *et al.*

A partir d'un β - γ -époxyester formé à partir d'un adduit anthracène-itaconate,

¹³⁰ Barros, M. T.; Burke, A. J.; Lou, J.-D.; Maycock, C. D.; Wahnnon, J. R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7847-7850.

¹³¹ Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, R. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4097-4099.

¹³² a) Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5335-5339. b) Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1029-1032. c) Yus, M.; Torregrosa, R.; Pastor, I. M. *Molecules* **2004**, *9*, 330-348.

Thebtaranonth *et al.*¹³³ ont décrit la synthèse stéréosélective d'époxy lactones. La déprotonation de l'époxydiester permet la formation d'un organolithien, stabilisé par chélation entre l'atome de lithium et la fonction carbonyle de l'ester. La réaction subséquente sur un aldéhyde permet la préparation d'une époxy lactone de manière stéréosélective (Schéma 73).

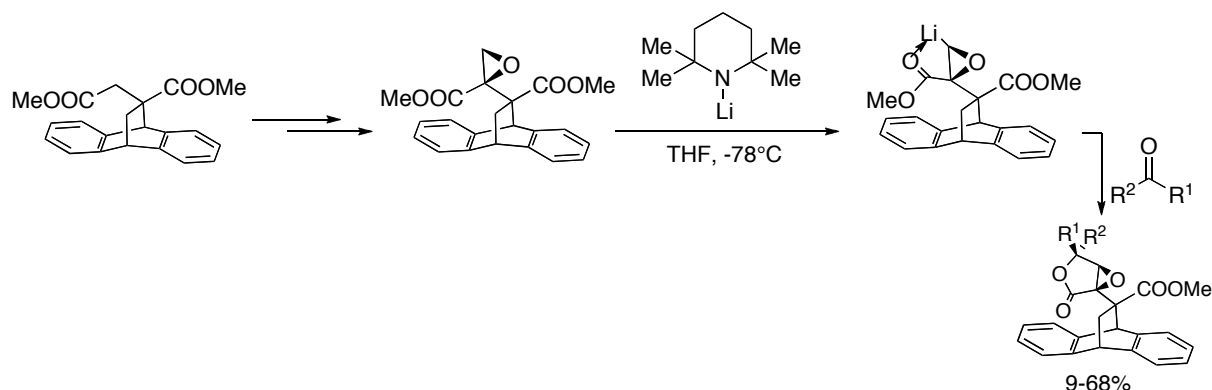


Schéma 73 : Synthèse d'époxy lactones par Thebtaranonth *et al.*

Les mêmes auteurs ont appliqué cette méthode à la synthèse de différents produits naturels, en particulier d'acides paraconiques.¹³⁴

La β -lithiation stéréospécifique d'oxazolinoyloxiranes chirales substituées par un groupement aryle puis leur addition sur un composé carbonyle conduit également à la synthèse énantiosélective d' α,β -époxy- γ -butyrolactones (Schéma 74).¹³⁵

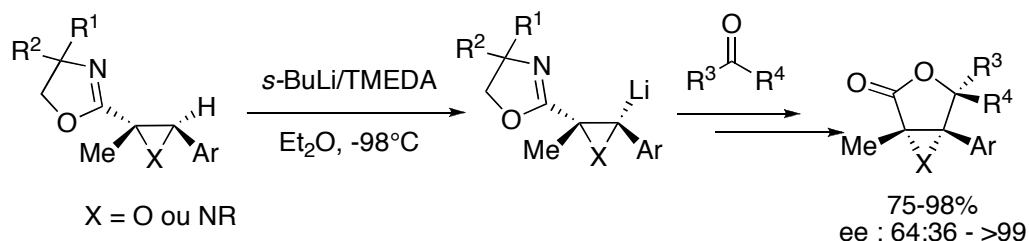


Schéma 74 : Synthèse stéréosélective d'époxy lactones par Florio *et al.*

Différents métaux ont été utilisés pour la réaction d'aldolisation d'un énolate de métal sur un composé carbonyle pour la formation de γ -butyrolactones. Par exemple, Kim et Park¹³⁶ ont utilisé l'aldolisation d'un énolate de bore sur un aldéhyde pour la synthèse énantiosélective d'acides paraconiques 2-substitués (Schéma 75).

¹³³ a) Chaiyanurakkul, A.; Jitchati, R.; Kaewpet, M.; Rajviroongit, S.; Thebtaranonth, Y.; Thongyoo, P.; Watcharin, W. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9825-9837. b) Lertvorachon, J.; Thebtaranonth, Y.; Thongpanchag, T.; Thongyoo, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4692-4694.

¹³⁴ Thebtaranonth, Y. *Pure & Applied Chem.* **1997**, *69*, 609-614.

¹³⁵ Capriati, V.; Degennaro, D.; Favia, R.; Florio, S.; Luisi, R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1551-1554.

¹³⁶ Kim, H.-C.; Park, O.-S. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 896-899.

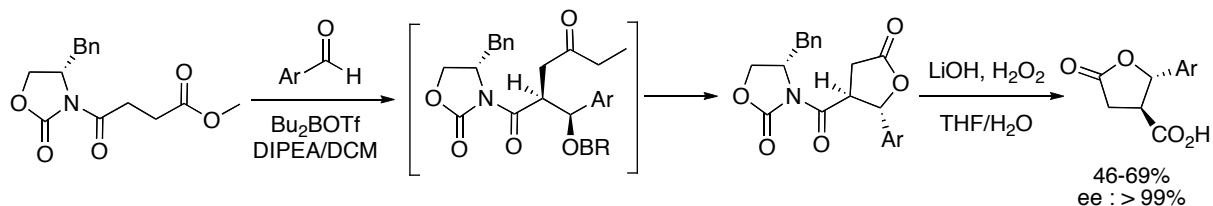


Schéma 75 : Synthèse énantiosélective d'acides paraconiques 2-substitués par Kim et Park

➤ Par formation de dianions vicinaux

L'addition de dianions vicinaux issus de diesters sur un composé carbonylé constitue une autre méthode d'obtention de γ -butyrolactones. Pohmakotr *et al.* ont développé la synthèse de γ -butyrolactones et de dérivés de l'acide paraconique diversement substitués depuis le début des années 80,¹³⁷ et de manière plus intensive au début des années 2000.¹³⁸ Leur méthode repose sur la formation de dianions vicinaux dérivés d'esters, qui vont réagir avec des composés carbonylés afin de fournir, après hydrolyse acide, différentes γ -butyrolactones avec de bons rendements. Cette voie de synthèse, compatible avec de nombreux substrats, a permis aux auteurs d'effectuer la synthèse de différents composés cibles à intérêt biologique marqué tels que les acides (\pm)-Lichestérinique, (\pm)-Phaséolinique, (\pm)-Néphromopsinique, (\pm)-Rocellarique et (\pm)-Dihydroprotolichestérinique (Schéma 76).

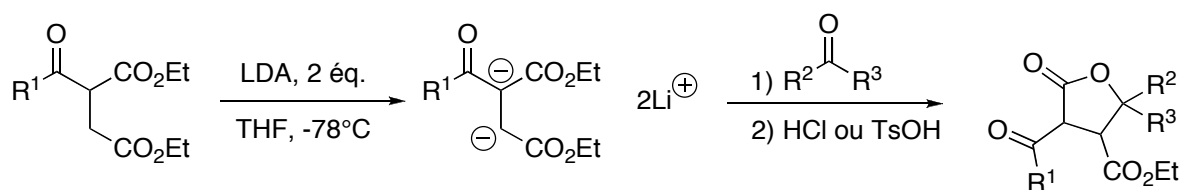


Schéma 76 : Synthèse de dérivés de l'acide paraconique par Pohmakotr *et al.*

¹³⁷ Pohmakotr, M.; Reutrakul, V.; Phongpradit, T.; Chansri, A. *Chem. Lett.* **1982**, 687-690.

¹³⁸ a) Pohmakotr, M.; Harnying, W.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3792-3813. b) Pohmakotr, M.; Sampaongoen, L.; Issaree, A.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6717-6720. c) Komutkul, T.; Tuchinda, P.; Prabpai, S.; Kongsaree, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5311-5321. d) Pohmakotr, M.; Pinsa, A.; Mophuang, T.; Tuchinda, P.; Prabpai, S.; Kongsaree, P.; Reutrakul, V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 386-389.

ii Cyclocondensation par formation d'une liaison C3-C4

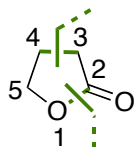


Schéma 77 : Cyclocondensation par formation d'une liaison C3-C4

Deux voies de synthèse principales utilisent la cyclocondensation *via* formation d'une liaison C3-C4 pour la préparation de γ -butyrolactones : les réactions de type radicalaire et par ouverture d'époxydes.

➤ *Par une réaction de type radicalaire*

L'addition de carboxylate de manganèse sur une oléfine pour la synthèse de γ -butyrolactones a été décrite dès les années 30 et plus étudiée dans les années 60 par plusieurs groupes de recherche,¹³⁹ avec des résultats plus ou moins probants. Depuis, cette synthèse a été largement développée par plusieurs équipes (Schéma 78).

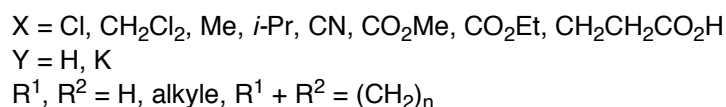
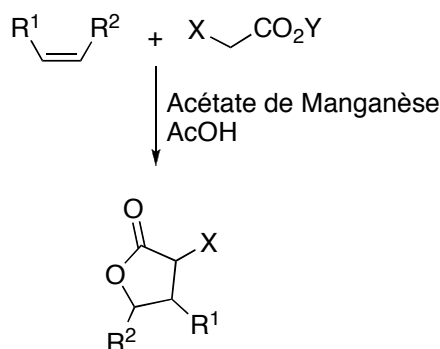


Schéma 78 : Schéma général de synthèse de γ -butyrolactones par addition de carboxylate de manganèse sur une oléfine

Le procédé est basé sur un mécanisme de type radicalaire. Tout d'abord, l'énolisation de l'acide carboxylique est catalysée par une base (acétate), puis l'oxydation par Mn³⁺ permet

¹³⁹ a) Vieböck, F. *Chem. Ber.* **1934**, 67, 197-202. b) Bush, J. B.; Finkbeiner, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5903-5905. c) Heiba, E. I.; Dessau, R. M.; Koehl, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5905-5906. d) Okano, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 1041-1046.

d'obtenir le radical carboxyméthyle. C'est ce radical qui va s'additionner sur la double liaison de l'oléfine et une cyclisation subséquente permet d'accéder au produit désiré. Cette méthode a été développée par les équipes de Heiba¹⁴⁰ et Fristad¹⁴¹ dans les années 70 et 80, en particulier pour la synthèse de lactones substituées par un groupement cyano, chloré ou ester à partir d'acides carboxyliques substitués (Schéma 79) :

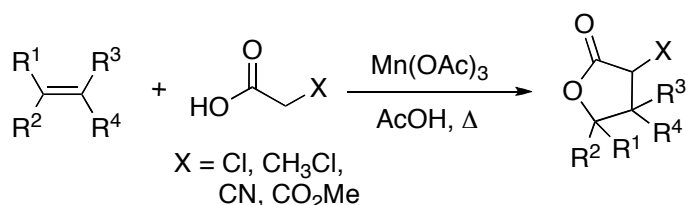


Schéma 79 : Synthèse de γ -lactones à partir d'acides carboxyliques substitués par Fristad *et al.*

Fristad *et al.* ont également utilisé cette stratégie pour, entre autres,¹⁴² la synthèse de lactones bi ou tricycliques, en utilisant un alcène cyclique comme substrat de la réaction. Cette méthode de synthèse de lactones polycycliques sera détaillée lors du Chapitre 4 de cette étude.

En 2002, Méou *et al.*¹⁴³ ont effectué la synthèse en une étape de dérivés de l'acide paraconique avec des rendements de 34 à 60% (Schéma 80).

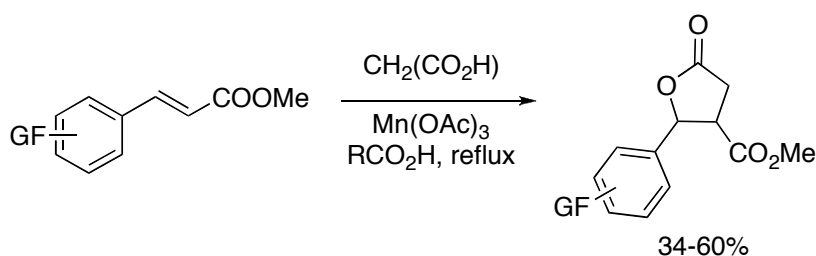


Schéma 80: Synthèse de dérivés de l'acide paraconique par Méou *et al.*

Dans l'acide acétique ou formique, l'addition radicalaire d'acide malonique sur un cinnamate, suivie d'une décarboxylation, permet d'obtenir un mélange racémique de γ -butyrolactones 3,4-disubstituées.

L'utilisation de différents acides carboxyliques, comme les acides méthyl, bromo et chloromaloniques¹⁴⁴ et d'oléfines substituées¹⁴⁵ permet la formation de γ -butyrolactones

¹⁴⁰ Heiba, E. I.; Dessau, R. M.; Rodewald, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7977-7981.

¹⁴¹ a) Fristad, W. E.; Hershberger, S. S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1026-1031. b) Fristad, W. E.; Peterson, J. R.; Ernst, A. B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3143-3148.

¹⁴² Fristad, W. E.; Peterson, J. R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 10-18.

¹⁴³ Méou, A.; Lamarque, L.; Brun, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5301-5304.

diverses. De plus, l'application de cette méthode en électrochimie permet la régénération du manganèse(III), et donc son utilisation en quantités catalytiques.¹⁴⁶ En conclusion, cette méthode, très utilisée depuis plusieurs dizaines d'années,¹⁴⁷ est toujours d'actualité¹⁴⁸ et permet d'aboutir, en une étape, à des γ -butyrolactones diversement substituées, de manière diastéréosélective ou racémique, et a permis la synthèse de différentes lignanes,¹⁴⁹ de lactones bicycliques (Schéma 81)¹⁵⁰ et de phéromones.¹⁵¹

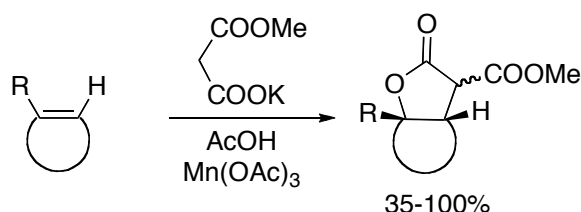


Schéma 81 : Synthèse de lactones bicycliques par Brun *et al.*

L'addition radicalaire d' α -haloacides, ou esters, sur des alcènes est largement utilisée depuis le début des années 80 pour la synthèse de γ -butyrolactones. Développée par Nagai *et al.*¹⁵² à partir d'acides α -bromocarboxyliques, de différentes oléfines et de peroxyde de benzoyle, cette méthode permet la synthèse en une étape de γ -lactones avec de bons rendements et dans des conditions douces (Schéma 82).

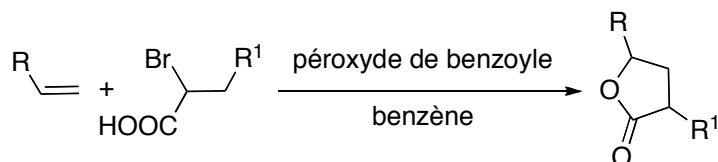


Schéma 82 : Synthèse de γ -butyrolactones par Nagai *et al.*

Par la suite, cette réaction a été développée à partir de différents initiateurs de radicaux et de iodo ou chloroesters.¹⁵³

¹⁴⁴ Fujimoto, N.; Nishino, H.; Kurosawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 3161-3168.

¹⁴⁵ a) Lamarque, L.; Méou, A.; Brun, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2903-2906. b) Lamarque, L.; Méou, A.; Brun, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8283-8284.

¹⁴⁶ Shundo, R.; Nishigushi, I.; Matsubara, Y.; Hirashima, T. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 831-840.

¹⁴⁷ a) Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N. K. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 519-564. b) Dalko, P. I. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7579-7653. c) Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339-363.

¹⁴⁸ Yousuf, S. K.; Mukherjee, D.; Mallikharjunrao, L.; Taneja, S. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 576-579.

¹⁴⁹ a) Garzino, F.; Méou, A.; Brun, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *8*, 1410-1414. b) Martinet, S.; Méou, A.; Brun, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *14*, 2306-2311.

¹⁵⁰ Lamarque, L.; Méou, A.; Brun, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6497-6506.

¹⁵¹ Melikyan, G. G. *Synthesis* **1993**, 833-850.

¹⁵² a) Nakano, T.; Kayama, M.; Matsumoto, H.; Nagai, Y. *Chem. Lett.* **1981**, 415-418. b) Nakano, T.; Kayama, M.; Nagai, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1049-1052.

¹⁵³ Biermann, U.; Metzger, J. O. *Top. Catal.* **2004**, *27*, 119-130.

Les α,α -dichloroesters peuvent également être utilisés pour la synthèse de γ -butyrolactones, par un procédé similaire à la réaction de Kharash. L'addition d'un α,α -dichloroester sur un alcène, en présence de CuCl en quantités catalytiques puis la réduction du chlore en α de l'adduit formé par de la poudre de fer, introduite en quantités stœchiométriques, conduit à la cyclisation du γ -chloroester formé en γ -butyrolactone¹⁵⁴ (Schéma 83).

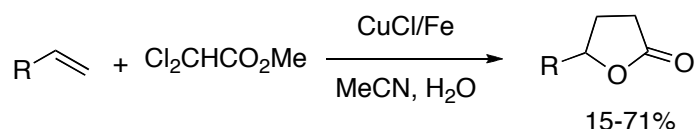


Schéma 83 : Synthèse de γ -butyrolactones à partir d' α,α -dichloroesters par Somech et Shvo

➤ *Par ouverture d'époxydes*

L'ouverture d'époxydes par attaque d'un composé nucléophile constitue un outil intéressant pour la synthèse de nombreuses molécules. En particulier, l'ouverture d'époxydes par attaque d'un énolate en présence d'un acide de Lewis est une réaction utile à la formation de γ -butyrolactones. Bien que cette méthode ait été utilisée dès le début des années 70,¹⁵⁵ celle-ci n'a connue un regain d'intérêt qu'au début des années 2000. Saicic *et al.*¹⁵⁶ ont développé la synthèse de γ -butyrolactones à partir d'un acétale de silyle cétène et d'un époxyde dans les conditions de la réaction de Mukaiyama. Cette méthode permet la formation d'une série de γ -butyrolactones diversement substituées avec des rendements modérés (Schéma 84, Voie 1). De même, l'ouverture d'époxydes préalablement activés avec du chlorure de lithium, par addition de dianions d'acides carboxylique, conduit à l'obtention de γ -butyrolactones avec de bons rendements (Schéma 84, Voie 2).¹⁵⁷ L'ouverture d'époxydes afin de former des γ -lactones peut également s'effectuer *via* un alcyne, la liaison triple, riche en électrons, jouant le rôle d'équivalent d'énolate afin de s'additionner sur l'époxyde (Schéma 84, Voie 3).¹⁵⁸ Cette méthode, basée sur l'addition de 1-morpholino-2-triméthylsilylacétylène sur des époxydes terminaux, conduit à la synthèse directe de γ -butyrolactones avec de bons rendements.

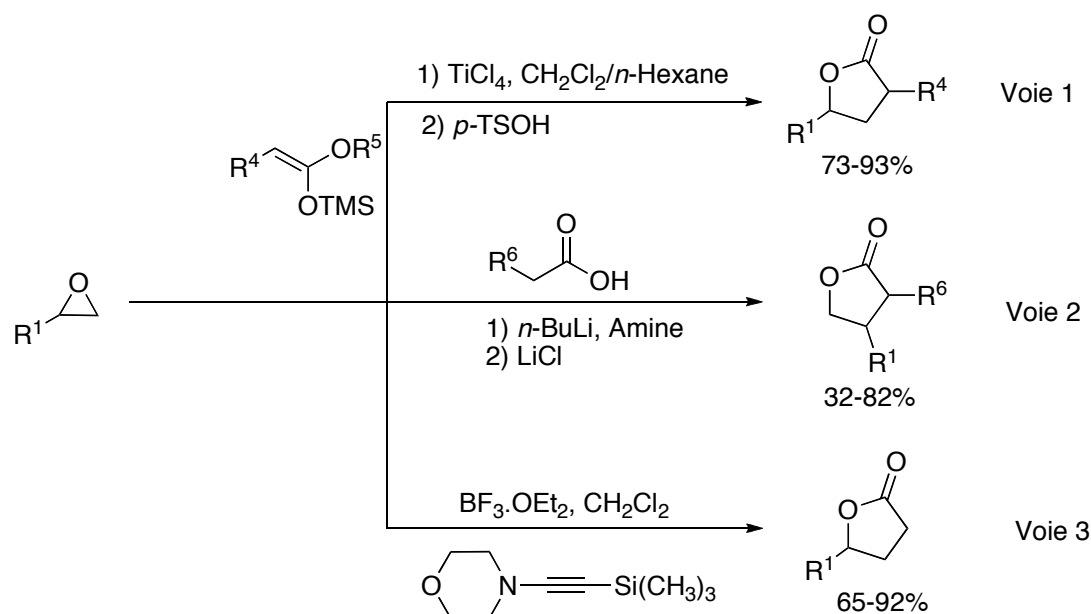
¹⁵⁴ Somech, I; Shvo, Y. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *601*, 153-159.

¹⁵⁵ Creger, P. L. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1907-1918.

¹⁵⁶ a) Maslak, V.; Matovic, R.; Saicic, N. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8957-8966.

¹⁵⁷ a) Gil, S.; Torres, M.; Ortúzar, N.; Wincewicz, R.; Parra, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2160-2165. b) Domingo, L. D.; Gil, S.; Parra, M.; Segura, J. *Molecules* **2008**, *13*, 1303-1311.

¹⁵⁸ Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2456-2457.


 Schéma 84 : Synthèse de γ -butyrolactones par ouverture d'époxydes

iii Cyclocondensation par formation d'une liaison C2-C3 : réaction de cyclocarbonylation

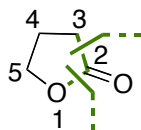


Schéma 85 : Cyclocondensation par formation d'une liaison C2-C3

La réaction de cyclocarbonylation constitue la principale méthode de synthèse de γ -butyrolactones par cyclocondensation *via* formation d'une liaison C2-C3, et a été étudiée par de nombreuses équipes. La première réaction de cyclocarbonylation pour la synthèse de γ -butyrolactones a été décrite en 1950 par Jones *et al.*¹⁵⁹ à partir de composés acétyléniques monosubstitués et de carbonyle de nickel. Cette réaction constitue la première synthèse d' α -méthylène- γ -butyrolactones. Depuis, cette méthode a été largement étendue à la synthèse de différents lactones et lactames en présence de catalyseurs à base de métaux de transition tels que le palladium, le rhodium, le cobalt, le fer, le molybdène, le nickel, le ruthénium, le titane ou le zirconium.¹⁶⁰

Une extension de la réaction multicomposant de Pauson-Khand mettant en jeu un carbonyle en lieu et place d'un alcyne, un alcène et le monoxyde de carbone a été effectuée

¹⁵⁹ Jones, E. R. H.; Shen, T. Y.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc.* **1950**, 230-236.

¹⁶⁰ a) Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Li, Z.; Donovan, R. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635-662. b) El Ali, B.; Alper, H. *Synlett* **2000**, 161-171. c) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079-3160. d) Vizer, S. A.; Yerzhanov, K. B.; Al Quntar, A. A. A.; Dembitssky, V. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5499-5538. e) Iwao, O. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 139-160.

en 1996 par Crowe *et al.*¹⁶¹ ainsi que par Buchwald *et al.*¹⁶² Cette réaction permet la synthèse de γ -butyrolactones en une étape en présence d'une quantité stoechiométrique de $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{PMe}_3)_2$, du monoxyde de carbone et d'un composé carbonyle présentant une double liaison en position δ du carbonyle (Schéma 86).

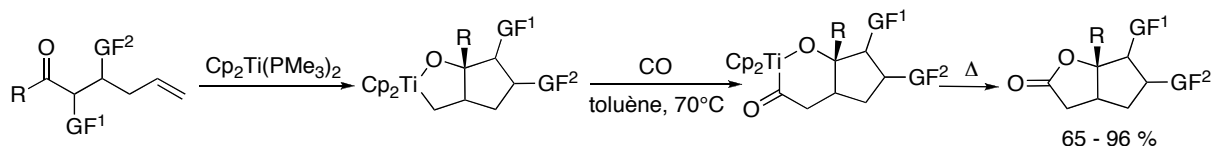


Schéma 86 : Synthèse de γ -butyrolactones via une réaction hétéro-Pauson-Khand par Buchwald *et al.* et Crowe *et al.*

Des γ -butyrolactones diversement substituées sont obtenues en une seule étape avec de bons rendements. Cependant, cette réaction nécessite des conditions drastiques, sous haute pression et sous boîte à gants afin d'éviter la dégradation du complexe $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{PMe}_3)_2$. De plus, cette méthode permet la synthèse de lactones tricycliques, lorsqu'elle est réalisée à partir de dérivés de l'acétophénone (cf. chapitre 4).

Murai *et al.*¹⁹⁶ ont largement étudié cette réaction à partir d'un catalyseur à base de ruthénium et développé la version multicomposant de cette synthèse, par une cycloaddition formelle [2+2+1] d'un alcène, d'un carbonyle et du monoxyde de carbone (cf. chapitre 2). Les auteurs ont montré l'importance de la présence d'un groupement chélatant adjacent à la fonction carbonyle, pour le bon déroulement des réactions de cycloaddition.

De même, la cyclocarbonylation d'alcools allyliques,¹⁶³ insaturés, de énediols ou d'halogénoalcools¹⁶⁴ permet la formation de γ -butyrolactones di¹⁶⁵ ou trisubstituées,^{20b,166} bicycliques¹⁶⁷ ou spirocycliques¹⁶⁸ (Schéma 87). Cette méthode permet également la synthèse de lactones à six ou sept chaînons et de lactames.¹⁶⁹

¹⁶¹ a) Crowe, W. E.; Vu, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1557-1558. b) Mandal, S. K.; Amin, S. R.; Crowe, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6457-6458.

¹⁶² a) Kablaoui, N. M.; Hicks, F. A.; Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5818-5819. b) Kablaoui, N. M.; Hicks, F. A.; Buchwald L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4424-4431.

¹⁶³ Brunner, M.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7565-7568. b) Cao, P.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7708-7709.

¹⁶⁴ Cowell, A.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4193-4198.

¹⁶⁵ Tamaru, Y.; Hojo, M.; Yoshida, Z.-I. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1099-1105.

¹⁶⁶ El-Ali, B.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5357-5360.

¹⁶⁷ Paddon-Jones, G. C.; McErlean, C. S. P.; Hayes, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7487-7495.

¹⁶⁸ Schmidt, B.; Costisella, B.; Roggenbuck, R.; Westhus, M.; Wildemann, H.; Eilbracht, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7658-7665.

¹⁶⁹ Yea, F.; Alper, H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1855-1861.

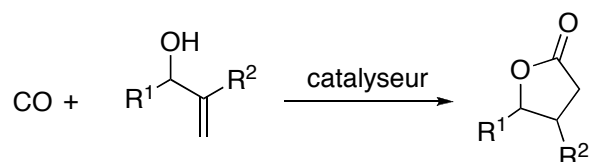


Schéma 87 : Synthèse de γ -butyrolactones par cyclocarbonylation à partir d'alcool insaturés.

En 2000, Komatsu *et al.*¹⁷⁰ ont développé la synthèse de lactones à partir d'iodures de γ -hydroxyalkyles et de monoxyde de carbone sans addition de catalyseur à base de métal de transition. La réaction de carbonylation est basée sur un mécanisme de type radicalaire (Schéma 88).

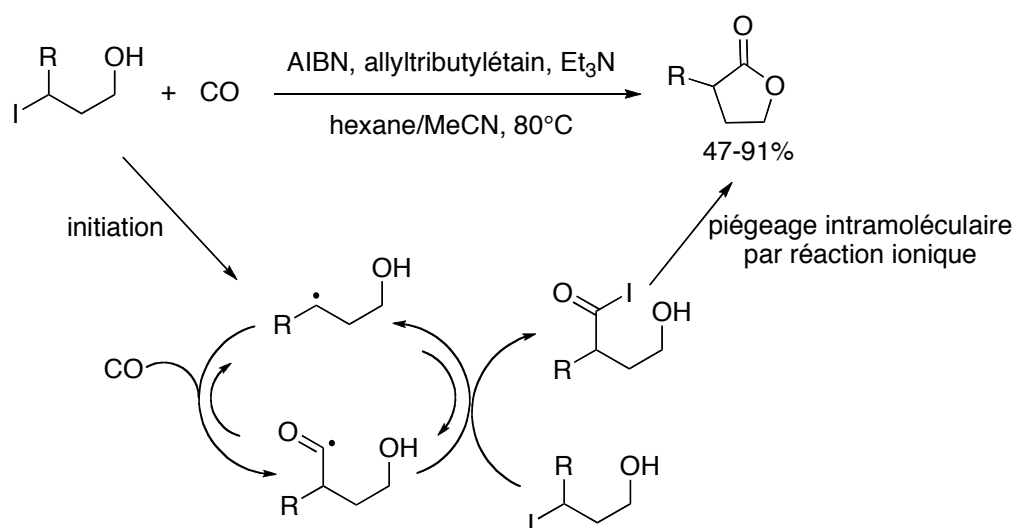


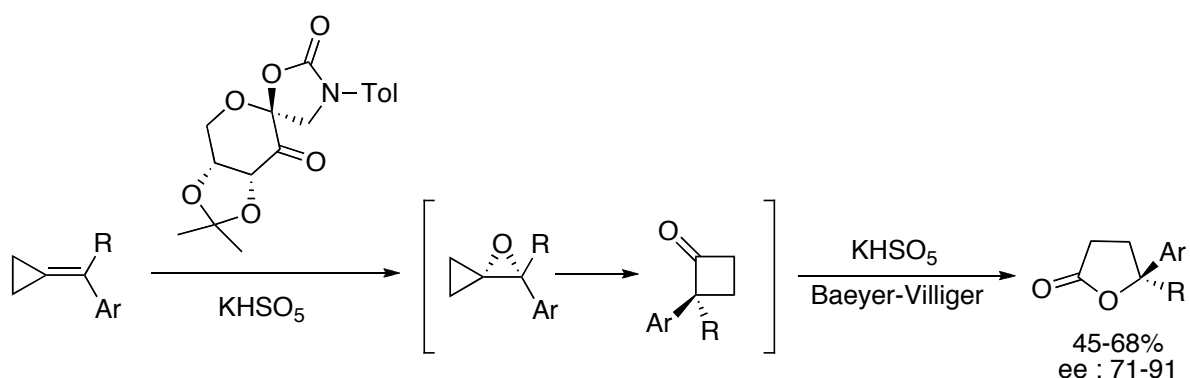
Schéma 88 : Synthèse de γ -butyrolactones par cyclocarbonylation par Komatsu *et al.*

La cyclocarbonylation autorise donc la synthèse d'une gamme étendue de γ -butyrolactones à partir de substrats divers.

¹⁷⁰ Kreimerman, S.; Ryu, L.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 389-391.

3. Synthèse de γ -butyrolactones à partir de méthodes diverses

Outre ces voies de synthèse principales, des voies de synthèses utilisant des principes différents permettent la formation du motif γ -butyrolactone. Parmi celles-ci, la réaction de Baeyer-Villiger, décrite pour la première fois en 1899 par von Baeyer et Villiger,¹⁷¹ a été largement utilisée. Depuis, la recherche de nouveaux oxydants et de nouvelles conditions de réactions a été constante,¹⁷² afin de mettre au point, par exemple, une version asymétrique de cette réaction.¹⁷³ Appliquée à des cétones cycliques à quatre chaînons, celle-ci permet la synthèse de γ -butyrolactones en une seule étape et a été appliquée à la synthèse de différents produits naturels.¹⁷⁴ En 2002, Bolm *et al.*¹⁷⁵ ont effectué la synthèse de différentes γ -butyrolactones à partir des cétones à quatre chaînons correspondantes dans le dioxyde de carbone supercritique, en utilisant l'oxygène en tant qu'oxydant et un aldéhyde en tant que co-réducteur, sans catalyseur additionnel. Les taux de conversion obtenus vont de 75 à 100%. Shi *et al.*¹⁷⁶ ont effectué la synthèse énantiosélective de γ -aryl- γ -butyrolactones à partir de cyclopropanes par une réaction séquencée impliquant une époxydation asymétrique, une extension de cycle et une oxydation de Baeyer-Villiger (Schéma 89).

Schéma 89 : Synthèse de γ -butyrolactones par Shi *et al.*

Différentes équipes ont décrit des méthodes originales pour la synthèse de γ -butyrolactones à partir de δ -lactones,¹⁷⁷ de dérivés d'éthènetricarboxylate en tant que

¹⁷¹ Bayer, A.; Villiger, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 3625-3633.

¹⁷² a) Renz, M.; Meunier, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737-750. b) Singh, R.; Ishar, M. P. S.; Girdhar, N. K.; Velmurugan, D.; Pandi, A. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3734-3739.

¹⁷³ a) Xu, S.; Wang, Z.; Zhang, X.; Zhang, X.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 2840-2843. b) Frison, J.-C.; Palazzi, C.; Bolm, C. *Tetrahedron* **2006**, 62, 6700-6706.

¹⁷⁴ a) de Faria, A. R.; Salvador, E. L.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3651-3661. b) Behr, S.; Hegemann, K.; Schimanski, H.; Fröhlich, R.; Haufe, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3884-3892. c) Brown, R. C. D.; Bataille, C. J. R.; Bruton, G.; Hinks, J. D.; Swain, N. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6719-6728.

¹⁷⁵ Bolm, C.; Palazzi, C.; Francio, G.; Leitner, W. *Chem. Commun.* **2002**, 1588-1589.

¹⁷⁶ Wang, B.; Shen, Y.-M.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9519-9521.

¹⁷⁷ Tratat, C.; Giorgi-Renault, S.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6773-6776.

composants C2 hautement électrophiles pour des cycloadditions [2+2] et [2+1] promues par un acide de Lewis,¹⁷⁸ ou *via* le réarrangement de β -lactones pour la synthèse de γ -lactones *ortho*-condensées (Schéma 90).¹⁷⁹

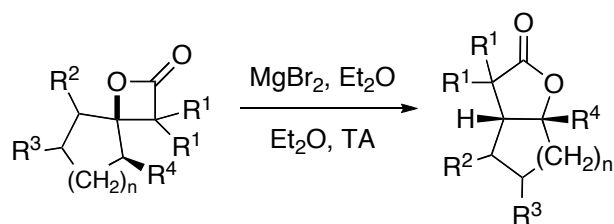


Schéma 90 : Synthèse de γ -lactones *ortho*-condensées *via* le réarrangement de β -lactones par Black *et al.*

Ces méthodes permettent la synthèse de γ -butyrolactones avec une fonctionnalisation plus importante que celle obtenue par les méthodes classiques.

¹⁷⁸ Yamazaki, S.; Ohmitsu, K.; Ohi, K.; Otsubo, T.; Moriyama, K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 759-762.

¹⁷⁹ Black, T. H.; Smith, D. C.; Eisenbeis, S. A.; Peterson, K. A.; Harmon, M. S. *Chem. Commun.* **2001**, 753-754.

Conclusion générale du Chapitre 1

De nombreuses synthèses de γ -butyrolactones ont été développées au fil des années, certaines ayant permis la synthèse de composés très substitués de manière stéréosélective, et la synthèse de différents produits naturels. Cependant, la plupart des méthodes existantes nécessitent plusieurs étapes ou une synthèse, parfois compliquée, du ou des substrats de départ, afin de permettre une fonctionnalisation importante. La mise au point de nouvelles voies de synthèse de ce motif est donc toujours recherchée, afin d'obtenir une fonctionnalisation maximale en un nombre d'étapes restreint. Les réactions de type domino et/ou multicomposant présentent ces avantages, mais leur utilisation pour la synthèse de γ -butyrolactones mono ou polycycliques n'a été que peu développée jusqu'à présent. Les méthodes existantes seront décrites lors des chapitres suivants. L'enjeu de cette étude est le développement d'une synthèse en une étape de γ -lactones mono, bi, ou tricycliques au moyen d'une réaction domino entre un accepteur de Michael, un composé carbonylé et un organométallique.

Chapitre 2 : Synthèse multicomposant de γ -butyrolactones diversement substituées dérivées de l'acide paraconique

Ce chapitre présente la mise au point, les différents développements ainsi que l'étude du mécanisme de la réaction multicomposant présentée précédemment et appliquée à l'itaconate de diméthyle, afin d'obtenir une variété de γ -butyrolactones diversement substituées (Schéma 91) :

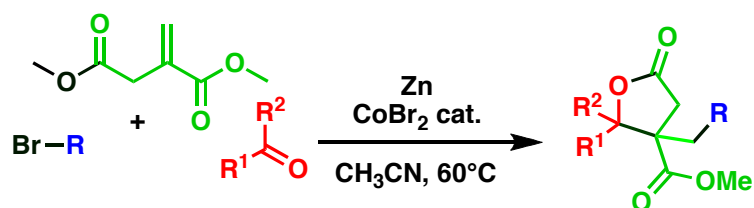


Schéma 91 : Synthèse multicomposant de γ -butyrolactones diversement substituées

Chapitre 2 : Synthèse multicomposant de γ -butyrolactones diversement substituées dérivées de l'acide paraconique

I. Rappels Bibliographiques

1. Les réactions multicomposant

a. Principe d'une réaction multicomposant

Contrairement aux réactions séquencées classiques, les réactions multicomposant font intervenir au minimum trois substrats afin d'effectuer la synthèse d'un seul produit comportant la majorité des atomes des différents produits de départ. Elles permettent donc la synthèse de molécules complexes en une étape (Schéma 93). Dans le cas d'une réaction multicomposant au sens strict du terme, tous les réactifs sont présents dans le milieu dès le début de la réaction, et non pas ajoutés successivement. La réaction multicomposant est d'ailleurs considérée comme un cas particulier des réactions domino.

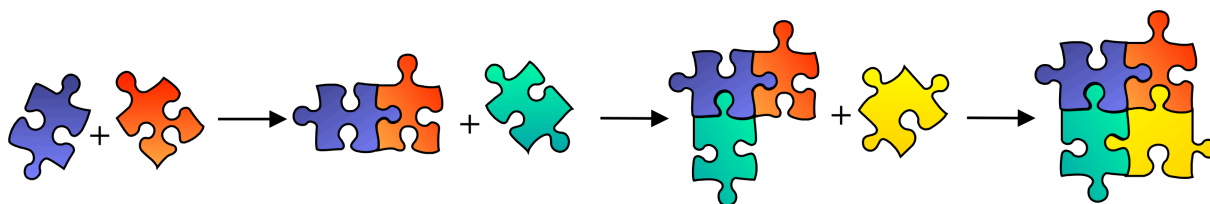


Schéma 92 : Principe de synthèse d'une réaction séquencée classique

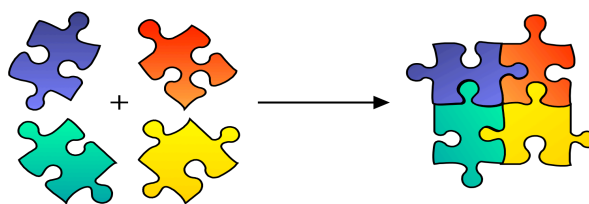


Schéma 93 : Principe de synthèse d'une réaction multicomposant

Si l'on considère le mécanisme des réactions multicomposant, le produit est formé par une suite d'étapes élémentaires, et non par un couplage simultané de tous les réactifs. Différentes caractéristiques sont donc nécessaires afin de favoriser la formation du produit de couplage multicomposant par rapport aux différents produits secondaires. Ainsi, la présence d'une étape irréversible permet de déplacer les équilibres des étapes précédentes et de favoriser la formation du produit attendu. De même, si l'on considère la réaction du

point de vue cinétique, la réaction multicomposant doit être plus rapide que les différentes réactions secondaires observées.

Comparées à une réaction séquencée classique (Schéma 92) les réactions multicomposant présentent une économie d'atomes, d'étapes, de solvant et de déchets. Elles permettent de plus de s'affranchir de toutes les étapes de lavage, d'extraction et de purification des produits intermédiaires et sont donc plus respectueuses de l'environnement.

De plus, ces réactions sont aisées à mettre en œuvre et se font en « one-pot », ce qui permet de les automatiser facilement. De surcroît, des molécules complexes sont facilement accessibles à partir de substrats simples et/ou commerciaux et fonctionnalisables aisément par le choix de ces substrats. Des bibliothèques de molécules à activité potentiellement biologique peuvent donc être créées en utilisant cette technique. Ces différents avantages en ont fait une cible privilégiée du chimiste organicien et de la recherche pharmaceutique.

b. Historique des réactions multicomposant

La première réaction multicomposant a été effectuée par Laurent et Gerhardt¹⁸⁰ en 1838. Les auteurs décrivent la synthèse du « benzoylazotide » à partir d'huile amande amère et d'ammoniac, *via* le benzaldéhyde et l'acide cyanhydrique. Mais la première réaction multicomposant reconnue n'a été reportée que 12 ans plus tard par Strecker.¹⁸¹ Cette réaction permet la synthèse d' α -aminonitriles à partir d'un aldéhyde, de l'ammoniac et de l'acide cyanhydrique.

Une extension de cette réaction « par ajout de CO₂ » a été décrite par la suite en 1929.¹⁸² La réaction de Bucherer-Bergs permet la synthèse d'hydantoïnes à partir d'une cétone, de cyanure de potassium et de carbonate d'ammonium.

En 1882, Hantzsch¹⁸³ a reporté la première synthèse multicomposant d'hétérocycles. La réaction entre deux molécules de β -cétioester, un aldéhyde et de l'ammoniaque permet d'obtenir une 1,4-dihydropyridine. Cette réaction, ainsi que celle de Biginelli, décrite en 1890 pour la synthèse de dihydropyrimidinones symétriques par la réaction entre un β -cétioester, un aldéhyde et de l'urée, présentent toujours un intérêt significatif pour la synthèse de ces composés.¹⁸⁴

¹⁸⁰ a) Laurent, A; Gerhardt, C. F. *Ann. Chimie Phys.* **1838**, 66, 181-209. b) Laurent, A; Gerhardt, C. F. *Liebigs Ann. Chem.* **1838**, 28, 265.

¹⁸¹ a) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27-51. b) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, 91, 349-351.

¹⁸² a) Bucherer, H. T.; Fischbeck, H. T. *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 69. b) Bucherer, H. T.; Steiner, W. *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 24. c) Bergs, H. Ger. Patent. **1929**, DE-B566, 094.

¹⁸³ a) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1-82. b) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.

¹⁸⁴ a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 1317-1319. b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962-2967. c) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 447.

La réaction de Mannich, publiée en 1912, permet la formation de β -aminocétone par l'intermédiaire d'une réaction entre une amine, le formaldéhyde, et un composé carbonyle énolisable.¹⁸⁵ Cette réaction constitue une des réactions multicomposant les plus utilisées, en particulier pour la synthèse de produits naturels. La première synthèse d'un produit naturel par une réaction multicomposant a été effectuée en 1917 par Robinson¹⁸⁶ pour la synthèse de la tropinone par addition de dialdéhyde succinique sur la méthylamine et l'acide acétonedicarboxylique.

Quelques années plus tard, en 1921, Passerini¹⁸⁷ a développé une réaction multicomposant faisant intervenir un isonitrile, un acide carboxylique et un composé carbonyle.

Plus récemment, en 1959, Ugi a décrit la synthèse d' α -amidoamides par une réaction multicomposant entre un aldéhyde, une amine, un isonitrile et un acide carboxylique.¹⁸⁸ Cette synthèse constitue la première réaction à quatre composants ayant été décrite.

Par la suite, en 1973, Pauson et Khand¹⁸⁹ ont développé la synthèse de α,β -cyclopenténone par une réaction multicomposant mettant en jeu un alcyne, un alcène et le monoxyde de carbone (Schéma 94).

¹⁸⁵ Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647-667.

¹⁸⁶ Robinson, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1917**, *111*, 762-768.

¹⁸⁷ a) Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129. b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181-189. c) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, *52*, 432-435.

¹⁸⁸ a) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1959**, *71*, 386-389. b) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem., Int., Ed.* **1960**, *72*, 267-268.

¹⁸⁹ Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, *9*, 977-981.

Chapitre 2 : Synthèse multicomposant de γ -butyrolactones diversément substituées dérivées de l'acide paraconique

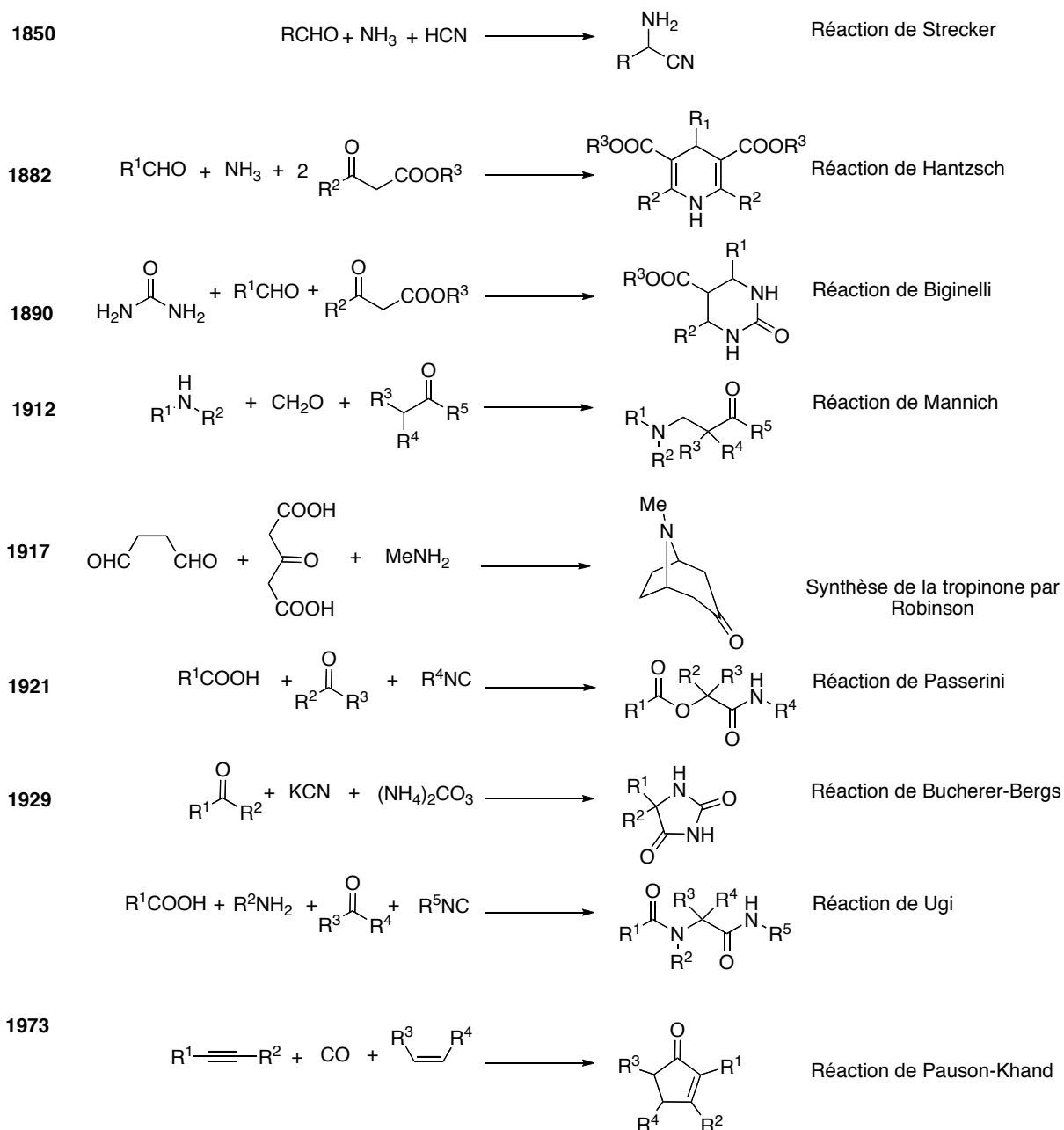


Schéma 94 : Historique des principales réactions multicomposant

Depuis ces débuts jusqu'à présent, de nombreuses réactions multicomposant ont été décrites,¹⁹⁰ en particulier pour la synthèse d'hétérocycles,¹⁹¹ et ce de manière encore plus

¹⁹⁰ a) Dömling, I.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210. b) Zhu, J.; Bienaymé, H. in : *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

¹⁹¹ a) Orru, R. V. A.; De Greef, M. *Synthesis* **2003**, 1471-1499. b) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133-1144. c) Balme, G.; Bossharth, E.; Monteiro, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4103-4111. d) D'Souza, D. M.; Müller, T. J. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1095-1108.

accentuée au cours de ces dernières années,¹⁹² car ce type de réaction correspond aux enjeux actuels pour le développement d'une chimie plus « verte ».

Cependant, et ce malgré l'intérêt important du motif γ -butyrolactone, la synthèse de ces composés par les moyens d'une réaction multicomposant a été très peu décrite jusqu'à présent. Les quelques exemples de la littérature de synthèse de γ -butyrolactones au moyen d'une réaction multicomposant font l'objet des paragraphes suivants.

c. Synthèses multicomposant de γ -butyrolactones

Alors que leurs nombreuses propriétés en ont fait des cibles de grande importance pour le chimiste organicien, la préparation de γ -butyrolactones par une réaction multicomposant a été très peu reportée jusqu'à présent.

En 1992, Knochel *et al.*¹⁹³ ont développé la synthèse multicomposant d' α -méthylène- γ -butyrolactones fonctionnalisées, à partir d'un ester acétylénique, d'un composé carbonylé, d'iodure de iodométhylzinc et d'un réactif cuivre-zinc. Ce produit est obtenu en une synthèse « one-pot » avec des rendements de 60 à 85% et une excellente stéréosélectivité (Schéma 95).

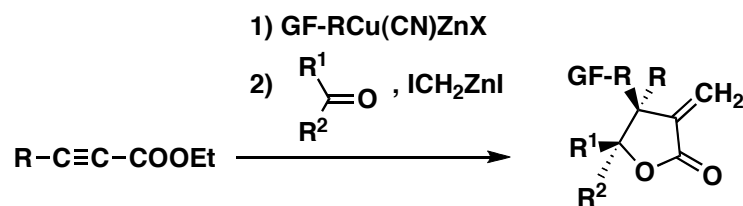


Schéma 95: Synthèse d' α -méthylène- γ -butyrolactones par Knochel *et al.*

En 1998, Kim *et al.*¹⁹⁴ ont développé la synthèse de *N*-carbamoylméthyl- α -aminobutyrolactones par une réaction de condensation multicomposant de type Ugi, à partir de la *L*-homosérine, d'un aldéhyde ou d'une cétone, et d'un isonitrile. Ce produit, anti-allergique, immuno supprimeur, anti-asthmatique et anti-néoplasique, est obtenu avec un rendement de 42 à 93%, en une étape, avec un excès diastéréoisomérique compris entre 30 et 99% suivant les substrats utilisés (Schéma 96).

¹⁹² a) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Oddon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321-3329. b) Simon, C.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4957-4980. c) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89. d) Isambert, N.; Lavilla, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8444-8454. e) Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602-1634.

¹⁹³ Sidduri, A.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7579-7581.

¹⁹⁴ Park, S. J.; Keum, G.; Kang, S. B.; Koh, H. Y.; Kim, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7109-7112.

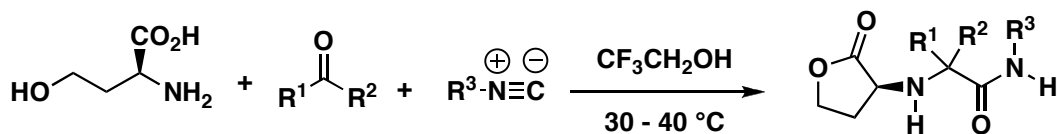


Schéma 96 : Synthèse multicomposant de *N*-carbamoylméthyl- α -aminobutyrolactones par Kim *et al.*

La synthèse multicomposant d' α -amino- γ -butyrolactones a également été décrite par Huang et Li¹⁹⁵ en 2000 à partir d'un alcène, d'un glyoxylate et d'une amine en présence de trichlorure d'indium ou de triflate de scandium et d'acide *para*-toluènesulfonique. Cette méthode permet la synthèse en une étape d' α -amino- γ -butyrolactones diversement substituées avec des rendements de 10 à 76% (Schéma 97).

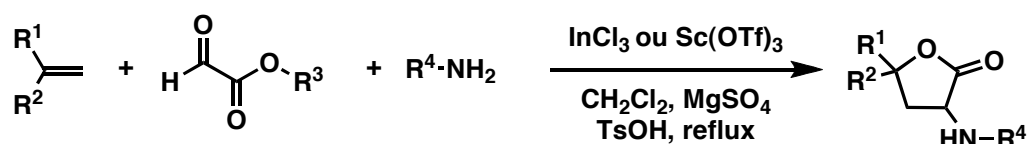


Schéma 97 : Synthèse multicomposant d' α -amino- γ -butyrolactones par Huang et Li

Bien que la réaction d'hétéro Pauson-Khand, impliquant la cycloaddition [2+2+1] d'un alcène, d'un composé carbonylé et du monoxyde de carbone ait été largement utilisée, celle-ci n'a été que très peu appliquée à la synthèse multicomposant de γ -butyrolactones. En effet, la plupart des synthèses de γ -butyrolactones utilisant cette méthode sont effectuées à partir de cétones ou d'aldéhydes δ,ϵ -insaturés et de monoxyde de carbone. Murai *et al.*¹⁹⁶ ont réalisé la synthèse multicomposant de γ -butyrolactones à partir d'un composé carbonylé, d'un alcène, ou alcyne, et du monoxyde de carbone, catalysée au ruthénium. Cette méthode constitue la première synthèse catalytique d'hétérocycles *via* une cycloaddition intermoléculaire carbonylante [2+2+1]. Cette réaction permet la formation d'une variété importante de γ -butyrolactones tetrasubstituées avec des rendements de 7 à 99% (Schéma 98).

¹⁹⁵ Huang, T.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9747-9751.

¹⁹⁶ a) Chatani, N.; Tobisu, M.; Asaumi, T.; Fukumoto, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7160-7161. b) Tobisu, M.; Chatani, N.; Asaumi, T.; Amako, K.; Ie, Y.; Fukumoto, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12663-12674.

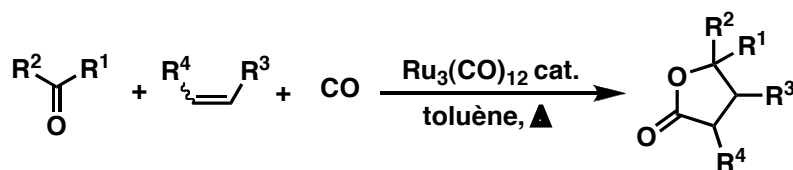


Schéma 98 : Synthèse multicomposant de γ -butyrolactones tétrasubstituées par Murai *et al.*

En 2010, Alizadeh *et al.*¹⁹⁷ ont développé une synthèse multicomposant d' α -alkylidène- γ -lact-2-ones à partir d'une amine primaire, d'un acétoacétate d'alkyle et d'un halogénure d'haloacétyle avec des rendements de 70 à 85%. Cette méthode constitue la première voie de synthèse efficace de ce type de composé (Schéma 99).

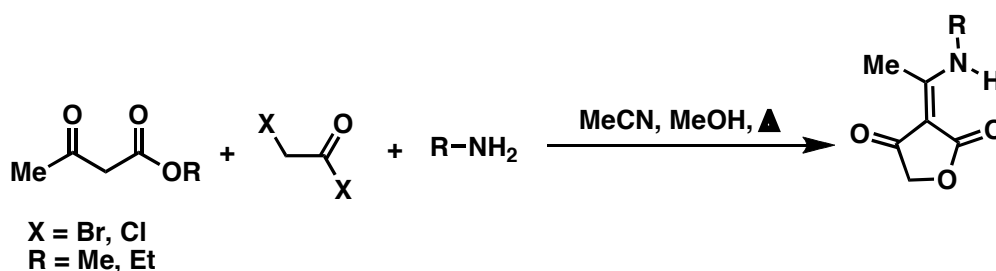


Schéma 99 : Synthèse multicomposant d' α -alkylidène- γ -butyrolactones par Alizadeh *et al.*

La synthèse multicomposant d'acides paraconiques a également été très peu décrite.

d. Synthèse multicomposant de dérivés de l'acide paraconique

Les acides paraconiques appartiennent à une classe de composés définie par le modèle de substitution du cycle à cinq chaînons. Ces composés, qui ont un acide carboxylique en position β , constituent un groupe important de γ -butyrolactone ayant à la fois des activités antitumorales et antibiotiques et représentent des motifs intéressants pour la synthèse de produits naturels d'intérêt pharmaceutique. Les différentes propriétés de ces composés seront détaillées à la fin de ce chapitre.

Bertrand *et al.*¹⁹⁸ ont récemment développé la synthèse multicomposant de dérivés de l'acide paraconique à partir d'un aldéhyde et d'un diester fumarique ou maléique, ou de *N*-énoyloxazolidinones chirales. Cette réaction, de type radicalaire, s'effectue en cinq étapes élémentaires. Tout d'abord, le transfert d'un atome d'iode est effectué entre le composé iodé introduit et le diéthyl zinc, afin d'accéder à un radical. Le radical ainsi formé s'additionne en

¹⁹⁷ Alizadeh, A.; Sabahnoo, H.; Noaparast, Z.; Zohreh, N.; Mikaeili, A. *Synlett* **2010**, 1854-1858.

¹⁹⁸ a) Bazin, S.; Feray, L.; Vanthuyne, N.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4261-4274. b) Bazin, S.; Feray, L.; Vanthuyne, N.; Siri, D.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 77-85.

1,4 sur le composé diester α,β -insaturé, puis une substitution homolytique au zinc, suivie d'une aldolisation et d'une lactonisation permettent d'obtenir un dérivé trisubstitué de l'acide paraconique en une étape avec des rendements de 43 à 97 % (Schéma 100).

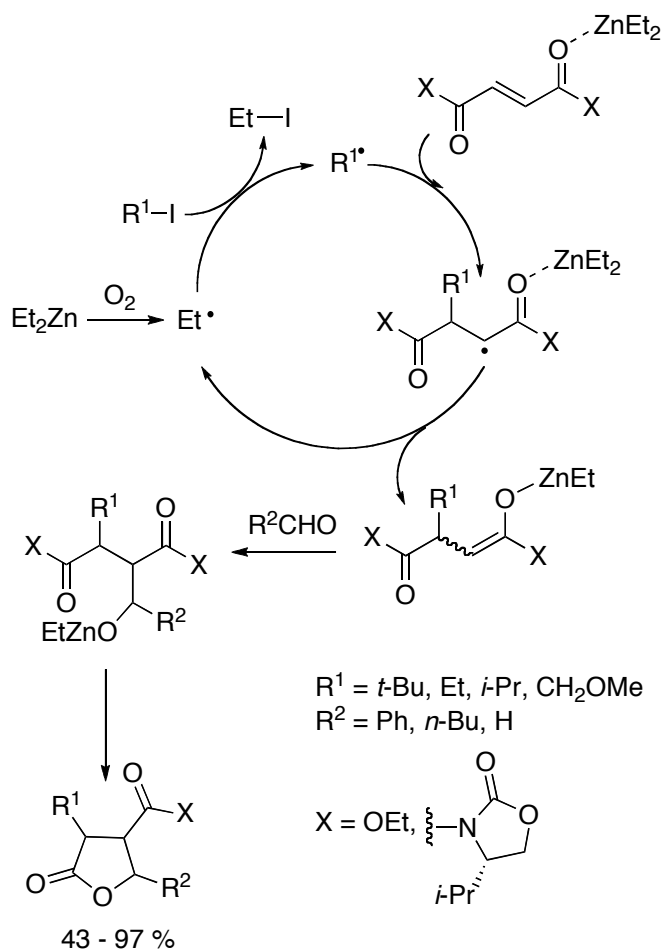


Schéma 100 : Synthèse de dérivés de l'acide paraconique par Bertrand *et al.*

Cette méthode est la seule réaction multicomposant décrite à ce jour permettant la formation en une étape, à partir de substrats commerciaux, de dérivés trisubstitués de l'acide paraconique.

2. Principe d'une réaction de type Barbier

A la fin du XIX^{ème} siècle, Philippe Barbier a décrit l'addition de dérivés halogénés sur des composés carbonylés en présence de magnésium ou de zinc métallique. Cette réaction permet la formation d'un organométallique *in situ* par insertion du zinc ou du magnésium à partir du dérivé halogéné et du métal (magnésium ou zinc). Cet organométallique

s'additionne alors sur la fonction carbonyle afin de former l'alcool correspondant.¹⁹⁹ Cette synthèse « one-pot » est à différencier de l'addition nucléophile de Grignard, pour laquelle l'organomagnésien est formé séparément, avant l'addition du composé carbonylé.

Depuis, par extension, on désigne par réaction dans des conditions de type Barbier une réaction faisant intervenir une espèce organométallique formée *in situ*, en présence des autres réactifs mis en jeu (Schéma 101).

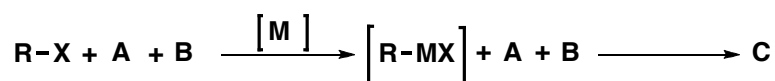


Schéma 101 : Principe d'une réaction dans des conditions de type Barbier

La réaction étudiée dans ce chapitre utilise ce principe. L'organométallique utilisé est formé *in situ*, en présence d'un composé carbonylé et d'une oléfine, ici l'itaconate de diméthyle, engagés par la suite lors de la synthèse. Cette méthode permet d'effectuer cette réaction en « one-pot ».

3. Méthode de préparation des organozinciques mise au point au laboratoire

Dès le début des années 90, le laboratoire a mis au point une méthode de préparation d'organozinciques aromatiques fonctionnalisés *via* la transmétallation catalytique d'une espèce organométallique formée *in situ*. Cette méthode a tout d'abord été mise au point par un procédé électrochimique et adaptée plus récemment à un procédé chimique.

La préparation d'organozinciques aromatiques fonctionnalisés par voie électrochimique a tout d'abord été mise en œuvre à partir de dérivés bromés ou chlorés aromatiques, d'une anode de zinc et d'une catalyse au complexe de nickel dans le *N,N*-diméthylformamide²⁰⁰ à température ambiante (Schéma 102).

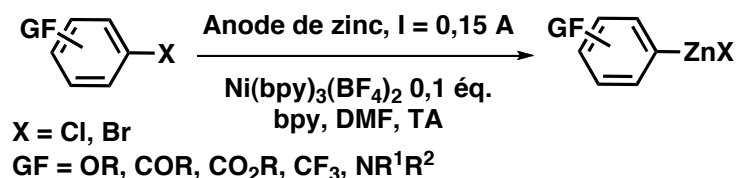


Schéma 102 : Préparation électrochimique d'organozinciques aromatiques catalysée au nickel(II)

¹⁹⁹ Barbier, P. *Compt. Rend.* **1899**, 128, 110-111.

²⁰⁰ a) Sibille, S.; Ratovelomanana, V.; Périchon, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 283-284. b) Sibille, S.; Ratovelomanana, V.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *Synlett* **1993**, 425-426.

Afin de rendre cette réaction moins toxique et plus respectueuse de l'environnement, elle a ensuite été adaptée à l'utilisation d'halogénures de cobalt moins nocifs et moins chers dans des mélanges de solvants moins toxiques.²⁰¹ De plus, un procédé utilisant l'acétonitrile pur et le dibromure de cobalt en tant que catalyseur a été développé par la suite, permettant l'électrosynthèse d'organozinciques à partir de bromures d'aryle de manière efficace.²⁰² Les conditions opératoires permettent alors la réduction du cobalt(II) en cobalt(I), capable de réaliser une addition oxydante sur le dérivé halogéné (Schéma 103).

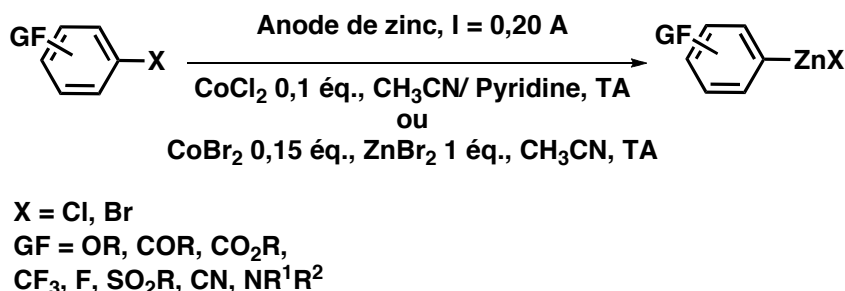


Schéma 103 : Préparation électrochimique d'organozinciques catalysée au cobalt(II)

C'est ce dernier procédé électrochimique qui a permis la découverte d'une méthode de préparation chimique reproductible et aisée à mettre en œuvre d'organozinciques aromatiques fonctionnalisés à partir de dérivés aromatiques chlorés, bromés ou iodés^{203,204} (Schéma 104) :

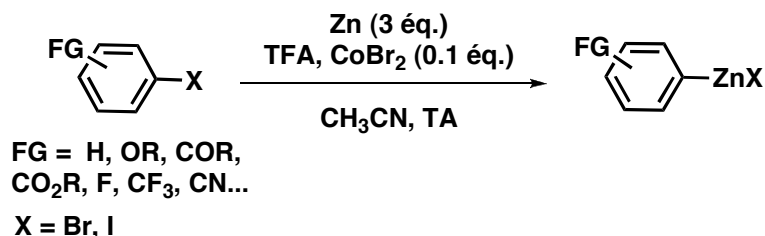


Schéma 104 : Méthode de Gosmini pour la préparation d'organozinciques par voie chimique

²⁰¹ a) Gosmini, C.; Rollin, Y.; Périchon, J. Brevet n°99/08480, **1999**. b) Gosmini, C.; Rollin, Y.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6024-6026. c) Le Gall, E.; Gosmini, C.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1923-1927. d) Fillon, H.; Gosmini, C.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3843-3846.

²⁰² Fillon, H.; Le Gall, E.; Gosmini, C.; Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5941-5944.

²⁰³ Fillon, H.; Gosmini, C.; Périchon, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3867-3870. .

²⁰⁴ a) Fillon, H.; Gosmini, C.; Périchon, J. Brevet n° 01/08880, **2001**. b) Kazmierski, I.; Gosmini, C.; Paris, J.-M.; Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6417-6420. c) Gosmini, C.; Amatore, M.; Claudel, S.; Périchon, J. *Synlett* **2005**, *14*, 2171-2174.

Une proposition de mécanisme a été effectuée en se basant sur différentes analyses électrochimiques.²⁰⁵ Le zinc, utilisé sous forme de poudre, est préalablement activé à l'aide d'acide trifluoroacétique et permet ainsi d'initier le cycle catalytique en réduisant le cobalt(II) en cobalt(I). C'est l'addition oxydante du cobalt(I) sur le dérivé halogéné qui mène à la formation de $\text{ArCo}^{\text{III}}\text{Br}_2$. Celui-ci est alors réduit par le zinc afin de former $\text{ArCo}^{\text{II}}\text{Br}$. C'est la transmétallation de ce composé avec ZnBr_2 formé précédemment qui va permettre la formation de l'organozincique attendu et la régénération du cobalt(II) (Schéma 105).

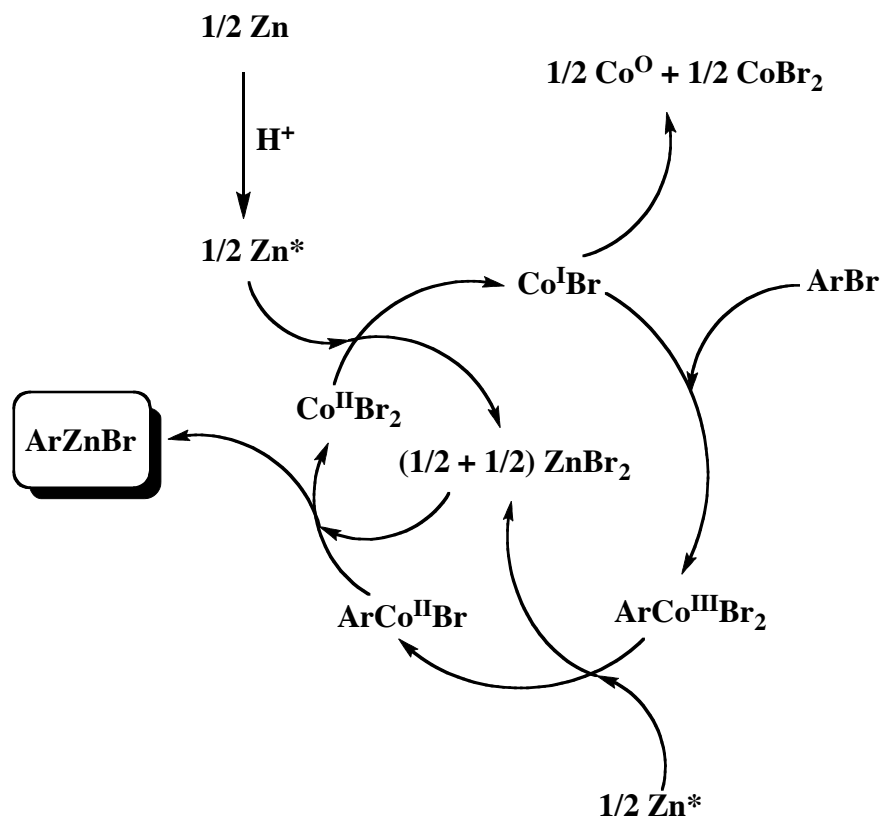


Schéma 105 : Cycle catalytique de formation des organozinciques

Différents produits secondaires sont obtenus :

- Le composé biarylique Ar-Ar issu de la dimérisation de l'organozincique.
- Le composé ArH issu de la réduction du composé halogéné.

L'addition de chlorure d'allyle a pour but de diminuer la quantité d'ArH formé. En effet, le chlorure d'allyle, plus réactif qu'un composé halogéné aromatique, conduit à la formation d'un allylzincique qui va être lui même protoné afin de former du propène et permettre ainsi d'éliminer l'eau résiduelle.²⁰⁵

En ce qui concerne le suivi de la réaction, celui-ci est effectué par iodolyse (cf. partie expérimentale) afin de quantifier la formation et la consommation en organométallique par

²⁰⁵ Seka, S.; Buriez, O.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2534-2538.

Chromatographie en Phase Gazeuse, aussi bien dans le cas d'un organozincique préformé que dans le cas d'une réaction dans des conditions de type Barbier.

Etant rapide et facile à mettre en œuvre pour une large gamme d'organozinciques aromatiques et hétéroaromatiques, ce protocole a été utilisé dans de nombreux couplages^{206,201c} et additions conjuguées.^{207,208}

C'est en s'appuyant sur ces travaux et sur la réactivité limitée des organozinciques sur les dérivés carbonylés qu'une réaction multicomposant entre un organozincique préparé *in situ* dans des conditions de type Barbier, un composé carbonyle et accepteur de Michael a été développée.

II. Mise au point de la méthode

1. Principe de la réaction

Si l'on considère la substitution du cycle à cinq chaînons de la γ -butyrolactone, celle-ci définit plusieurs classes de composés auxquels les acides paraconiques (portant une fonction acide carboxylique en position β du carbonyle) appartiennent (Schéma 106, Schéma 107). Ces composés possèdent des activités antitumorales et antibiotiques et représentent une unité structurale intéressante pour la synthèse de composés d'intérêt pharmaceutique. Ces différentes propriétés en ont fait une cible privilégiée du chimiste organicien.

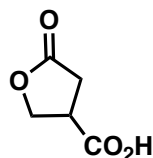


Schéma 106 : Acide Paraconique

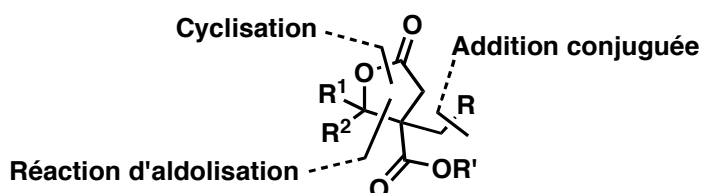


Schéma 107 : Dérivés de l'acide paraconique

Cependant, la synthèse multicomposant de γ -butyrolactones a été très peu décrite jusqu'à présent. En se basant sur l'expérience du laboratoire en ce qui concerne les réactions multicomposant mettant en jeu des organozinciques (réaction de type Mannich) ainsi que sur

²⁰⁶ a) Le Gall, E.; Gosmini, C.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 267-269. b) Gomes, P.; Gosmini, C.; Périchon, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1142-1145. c) Gomes, P.; Gosmini, C.; Périchon, J. *Org. Lett.* **2003**, *7*, 1043-1045. d) Kazmierski, I.; Bastienne, M.; Gosmini, C.; Paris, J.-M.; Périchon, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 936-942. e) Amatore, M.; Gosmini, C.; Périchon, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 989-992. f) Le Gall, E.; Gosmini, C.; Troupel, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 455-458. g) Gosmini, C.; Bégouin, J.-M.; Moncomble, A. *Chem. Commun.* **2008**, 3221-3235. h) Bégouin, J.-M.; Gosmini, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3221-3224.

²⁰⁷ a) Gosmini, C.; Périchon, J. *Synlett* **2002**, *10*, 1673-1676. b) Gomes, P.; Gosmini, C.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3385-3388. c) Amatore, M.; Gosmini, C. *Synlett* **2009**, 1073-1076.

²⁰⁸ Amatore, M.; Gosmini, C.; Périchon, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6130-6134.

Chapitre 2 : Synthèse multicomposant de γ -butyrolactones diversement substituées dérivées de l'acide paraconique

le principe de réaction présenté lors de la partie présentation du sujet de recherche, l'utilisation de l'itaconate de diméthyle, en tant qu'accepteur de Michael afin d'obtenir une lactone à cinq chaînons, a été envisagée. De premiers essais ont permis de montrer que cette réaction était réalisable dans ces conditions, avec l'itaconate de diméthyle, le benzaldéhyde et le 4-bromoanisole en tant que réactifs.

Cependant, trois voies réactionnelles principales sont observées (Schéma 108):

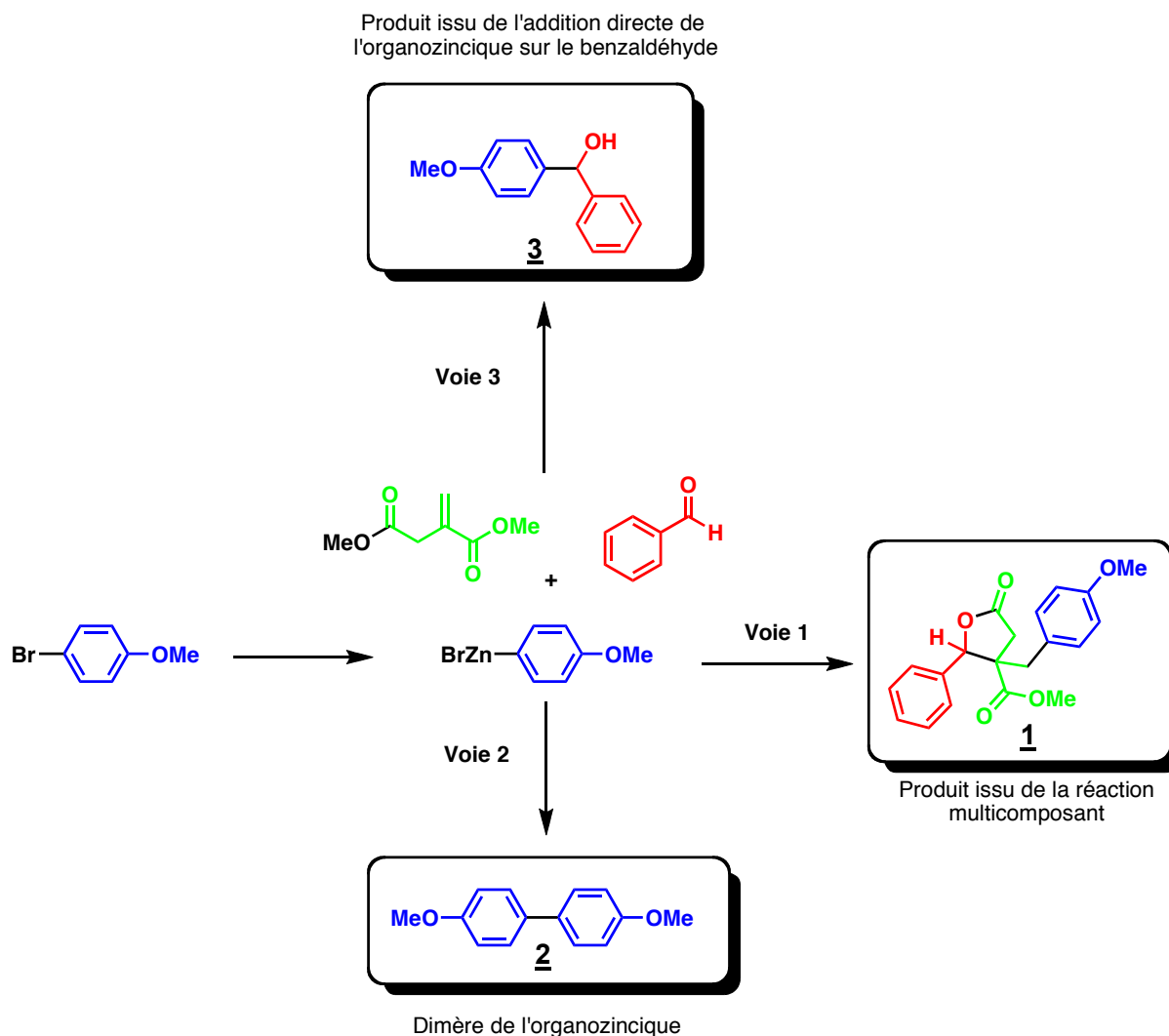


Schéma 108 : Produits de la réaction multicomposant

Les deux réactions secondaires observées correspondant aux voies 2 et 3 étant irréversibles, les conditions de réactions doivent être optimisées afin de minimiser, voire de s'affranchir de la formation des sous-produits **2** et **3**, et ainsi permettre d'augmenter le taux de formation en γ -butyrolactone **1**, et le rendement de la réaction étudiée. Une mise au point des différents paramètres de la réaction a donc été réalisée en ce sens.

2. Mise au point des paramètres

Plusieurs paramètres ont été étudiés afin d'optimiser le rendement de la réaction et de s'affranchir des sous-produits **2** et **3**, issus respectivement de la dimérisation de l'organométallique et de l'addition directe de l'organométallique sur le benzaldéhyde. Dans ce but, le nombre de moles de catalyseur, la température de réaction, le mode d'activation du zinc, la proportion d'itaconate de diméthyle, ainsi que le traitement de la réaction, ont été optimisés (Tableau 1). Tout d'abord, de premiers essais ont montré que le rendement de la réaction était augmenté lorsque celle-ci était réalisée dans des conditions de type Barbier plutôt qu'en utilisant un organozincique préformé. La mise au point de cette réaction a donc été effectuée dans des conditions de type Barbier (Tableau 1). De plus, il est à noter que la stéréosélectivité de la réaction est de faible à nulle. En effet, le ratio diastéréoisomérique, déterminé par analyse CPG, est généralement compris entre 50/50 et 60/40 pour tous les essais effectués.

Tableau 1 : Résultats obtenus pour la mise au point de la réaction*

Entrée	Quantité de matière d'itaconate (mmol)	Quantité de CoBr ₂ (mol %) ^[a]	Temp. (°C)	Activation du Zn ^[b]	Traitement ^[c]	Rendement isolé (%)
1	15	13	60	A	A	13
2	30	13	60	A	A	84
3	50	13	60	A	A	95
4	50	-	60	A	A	-
5	50	6,5	60	A	A	64
6	50	100	60	A	A	99
7	50	13	20	A	A	71
8	50	13	60	-	A	51
9	50	13	60	B	A	77
10	50	13	60	A	B	43

***Conditions de réaction** : Les expériences ont été effectuées dans 20 mL d'acétonitrile avec 2,7 g (15 mmol) de 4-bromoanisole, 1,1 g (10 mmol) de benzaldéhyde et 3,0 g (46 mmol) de poudre de zinc. [a] Calculée par rapport à la quantité de matière de bromoanisole. [b] Méthode A : TFA et BrCH₂CH₂Br ; Méthode B : TFA et chlorure d'allyle.^{203,204b,205} [c] Méthode A : Filtration sur célite suivie d'une chromatographie sur gel de silice ; Méthode B: Hydrolyse avec NH₄Cl sat. et extraction à l'éther suivies d'une chromatographie sur gel de silice.

Tout d'abord, il est à noter que la réaction est possible dans une large gamme de conditions. Cependant, un large excès d'itaconate de diméthyle est nécessaire à l'efficacité de la réaction (Tableau 1, entrées 1 à 3). En effet, l'augmentation de la proportion d'itaconate à cinq équivalents permet de minimiser la formation du produit secondaire **2** (Schéma 108) issu de l'addition directe de l'organométallique sur le benzaldéhyde ainsi que la proportion de produit **3** issu de la dimérisation de l'organométallique.

La quantité de CoBr_2 peut être augmentée jusqu'à 100 % molaire par rapport au 4-bromoanisole (Tableau 1, entrée 6) afin d'obtenir une réaction quantitative. A l'inverse, une diminution de la quantité de CoBr_2 conduit à une limitation du rendement de la réaction (Tableau 1, entrée 5), et en son absence la réaction ne se fait pas (Tableau 1, entrée 4), montrant ainsi son rôle fondamental en tant que catalyseur. Le meilleur compromis consiste donc à introduire 13 mol% de CoBr_2 afin d'obtenir un rendement de 95% tout en introduisant une quantité de catalyseur raisonnable (Tableau 1, entrée 3).

Une autre information intéressante concerne la possibilité d'effectuer la réaction à température ambiante (Tableau 1, entrée 7) avec seulement une diminution limitée du rendement (71% au lieu de 95% à 60°C). La réaction pourra donc être effectuée à température ambiante pour les synthèses utilisant des substrats sensibles à la chaleur. Lors de l'augmentation de la température à plus de 60°C, la formation de produits secondaires, issus de la dégradation des substrats et du produit attendu, est observée. Pour la suite de l'étude, la réaction sera donc effectuée à 60°C afin d'obtenir un compromis en terme de cinétique et de rendement.

Il est à noter que la méthode d'activation du zinc joue un rôle crucial. En effet, le rendement est largement supérieur lors d'une activation de la poudre de zinc au TFA et au 1,2-dibromoéthane (Tableau 1, entrée 3) plutôt qu'au TFA et au chlorure d'allyle (Tableau 1, entrée 9), ou sans activation (Tableau 1, entrée 8). Dans ce dernier cas, la poudre de zinc, moins réactive, ne permet pas la réalisation de la réaction dans des conditions optimales.

L'activation employant le 1,2-dibromoéthane a été utilisée pour la première fois en 1985 par Gaudemar *et al.*²⁰⁹ Les auteurs utilisent 10% de 1,2-dibromoéthane pour l'activation de la poudre de zinc dans le THF. Cette méthode compte parmi les plus efficaces pour l'activation du zinc²¹⁰ et a été largement utilisée, en particulier par Knochel *et al.*²¹¹ dans un solvant DMF/DMAC afin d'obtenir des organozinciques avec des rendements de 65 à 85%. L'emploi du 1,2-dibromoéthane permet la génération *in-situ* de ZnBr_2 et d'éthylène, le ZnBr_2 jouant le

²⁰⁹ Bellassoued, M.; Gaudemar, M. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *280*, 165-172.

²¹⁰ Erdik E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2203-2212.

²¹¹ a) Knochel, P.; Yeh, M. C. P.; Berk, S. C.; Talbert, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390-2392. b) Majid, T. N.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4413-4416.

rôle d'un acide de Lewis permettant de favoriser l'addition conjuguée. L'efficacité de l'activation employant le 1,2-dibromoéthane est également vérifiée dans la réaction étudiée.

De même, l'importance du traitement est attestée par la comparaison des conditions de réaction reportées aux entrées 3 et 10 (Tableau 1), qui diffèrent seulement par une étape d'hydrolyse, suggérant la possible dégradation de la lactone en milieu aqueux. En effet, suite à la constatation de la dégradation du produit **1**, une nouvelle méthode de traitement par filtration directe sur célite afin d'éliminer les composés minéraux, la poudre de zinc en excès et les sels de cobalt a été testée. Cette méthode permet de s'affranchir de l'étape d'extraction et d'obtenir ainsi de meilleurs rendements. Ce traitement a donc été utilisé par la suite.

S'appuyant sur toutes ces constatations, l'efficacité globale de la réaction en termes de rendement et d'économie d'atomes est la meilleure dans les conditions de l'entrée 3 du Tableau 1 pour lesquelles le produit attendu a été obtenu avec un rendement de 95% en 30 minutes (Schéma 109) :

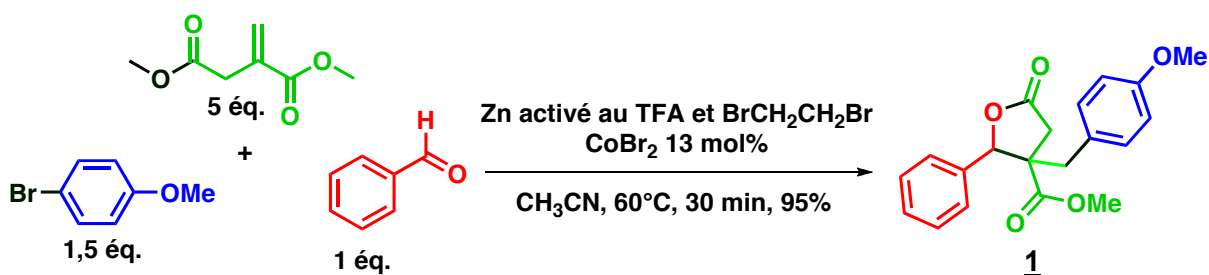


Schéma 109 : Réaction multicomposant optimisée

L'optimisation de la réaction ayant été effectuée, une tentative d'élucidation du mécanisme réactionnel a ensuite été menée.

III. Etude du mécanisme de la réaction

Afin de déterminer le mécanisme de la réaction, différents paramètres ont été étudiés :

- Influence de l'halogène,
- Influence du catalyseur,
- Influence du solvant,
- Influence du métal réducteur.

Les résultats de ces différentes expériences vont permettre de poser différents éléments en lien avec le mécanisme réactionnel.

1. Influence de l'halogène

Dans un premier temps, une étude de l'influence de la nature de l'halogène porté par le phényle sur l'efficacité de la réaction a été effectuée. Les différents résultats sont présentés dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Influence de l'halogène porté par le phényle sur l'efficacité de la réaction*

Entrée	Halogène	Température (°C)	CoBr ₂ (mol%)	Temps de réaction (h)	Rendement isolé (%)
1	I	60	13	0,75	40
2	I	20	13	4	45
3	I	60	-	3	-
4	Br	60	13	1	64
5	Cl	60	13	24	-
6	Cl	60	100	24	-

**Conditions de réaction* : Les expériences ont été effectuées dans 20 mL d'acétonitrile avec 50 mmol d'itaconate de diméthyle (7,9 g), 15 mmol de dérivé halogéné, 10 mmol de benzaldéhyde (1,1 g) et 46 mmol de poudre de zinc (3,0 g) activée au TFA (100 μ L) et BrCH₂CH₂Br (200 μ L).

L'iodobenzène permet d'obtenir le produit de couplage attendu, avec un rendement moyen de 40-45% uniquement en présence d'une catalyse au CoBr_2 (Tableau 2, entrées 1, 2 et 3). Le rendement est sensiblement comparable à température ambiante (Tableau 2, entrée 2), ou à 60°C (Tableau 2, entrée 1). Cette constatation s'explique par la réactivité moins contrôlée de l'iodobenzène, qui réagit plus rapidement mais dimérise également plus, ce qui fait légèrement diminuer le rendement. Le bromobenzène conduit, dans des conditions de réactions similaires à celles de l'entrée 1, au produit de couplage avec un bon rendement (Tableau 2, entrée 4). En revanche, le chlorobenzène ne réagit pas, même lors de l'ajout d'une quantité stœchiométrique de CoBr_2 (Tableau 2, entrées 5 et 6).

En conséquence, le dérivé bromé semble être le meilleur compromis en terme de disponibilité commerciale et de réactivité, et sera employé pour la suite de l'étude.

2. Influence du catalyseur

Différents tests ont également été réalisés afin d'étudier l'influence du catalyseur utilisé sur le rendement et l'avancement de la réaction étudiée (Tableau 3):

Tableau 3 : Influence de la nature du catalyseur sur le rendement de la réaction*

Entrée	Catalyseur (13 mol%)	Rendement isolé (%)
1	CoBr_2	64
2	CoBr_2bpy	36
3	NiBr_2	-
4	NiBr_2bpy	-

*Conditions de réaction: Toutes les expériences ont été effectuées à 60°C dans 20 mL d'acétonitrile avec 50 mmol d'itaconate de diméthyle (7,9 g), 15 mmol de bromoanisole (2,8 g), 10 mmol de benzaldéhyde (1,1 g), 46 mmol de poudre de zinc (3,0 g) activée au TFA (100 μL) et $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (200 μL) et 13 mol% de catalyseur.

De ces résultats, il apparaît que les catalyseurs à base de nickel (Tableau 3, entrées 3 et 4) ne permettent pas d'initier le couplage à trois composants. Le cobalt reste le catalyseur efficace pour cette réaction (Tableau 3, entrées 1 et 2). Des deux catalyseurs disponibles, CoBr_2 et CoBr_2bpy , CoBr_2 semble le meilleur pour cette réaction (Tableau 3, entrée 1).

3. Influence du solvant et de CoBr_2

Dans une étude précédente menée au laboratoire sur la réaction à trois composants de type Mannich aromatique,¹ il a été montré que le solvant avait une influence sur l'efficacité de celle-ci. En effet, l'ajout de THF diminue de manière significative le rendement de la réaction, vraisemblablement en stabilisant l'organozincique. L'influence du solvant sur cette réaction a donc été examinée.

Malheureusement, les organozinciques ne peuvent être générés dans l'acétonitrile qu'en présence du système poudre de zinc/ CoBr_2 (méthode de Gosmini²⁰³). De même, seul l'acétonitrile est adapté au système catalytique poudre de zinc/ CoBr_2 . En effet, dans le *N,N*-diméthylformamide, le diméthylacétamide, le tétrahydrofurane ou la pyridine, la formation de l'organozincique ne se fait pas, ou avec un rendement moindre.²⁰³ En conséquence, il n'est pas possible d'étudier l'influence d'autres solvants que l'acétonitrile dans des conditions de type Barbier. La réaction a donc été réalisée à partir d'organozinciques préformés, dont l'utilisation présente un double avantage:

- Donner l'opportunité d'utiliser un autre solvant pour synthétiser l'organozincique (les organozinciques sont communément préparés dans des solvants aprotiques, comme par exemple le THF).
- Donner la possibilité d'utiliser des organozinciques provenant de diverses sources (commerciaux en solution dans le THF (Rieke) ou préparés selon la méthode de Knochel *via* des organolithiens²¹²) (Schéma 110).

La méthode de Knochel pour la formation des organozinciques, largement utilisée, est basée sur une transmétallation lithium-zinc effectuée à partir d'un organolithien (Schéma 110) :

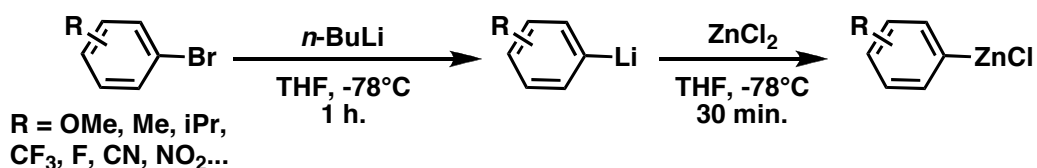


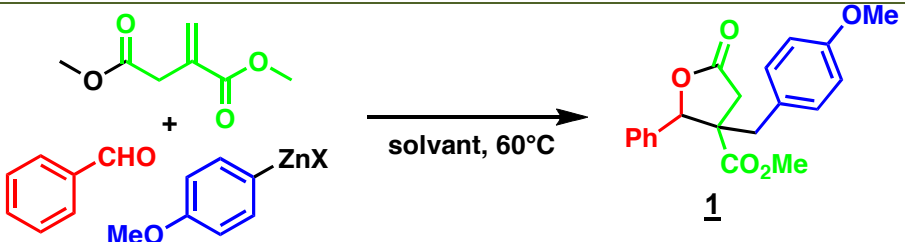
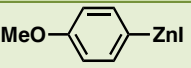
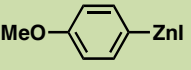
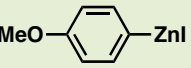
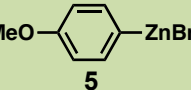
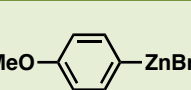

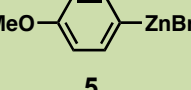
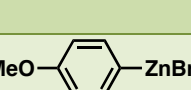
Schéma 110 : Synthèse d'organozinciques par transmétallation Lithium-Zinc par Knochel *et al.*

²¹² a) Knochel, P.; Jones, P. in: *Organozinc Reagents, A Practical Approach*, Oxford University Press, New York, **1999**. b) Milne, J. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13028-13032.

Chapitre 2 : Synthèse multicomposant de γ -butyrolactones diversement substituées dérivées de l'acide paraconique

Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 4):

Tableau 4 : Influence du solvant et du mode de préparation de l'organozincique sur le rendement de la réaction*

Entrée	Organozincique	Provenance	Solvant(s)	CoBr ₂ (mol%)	Durée	Rendement isolé (%)
						
1		Commercial ^[a]	THF	-	24	-
2		Commercial ^[a]	THF + CH ₃ CN	-	24	-
3		Commercial ^[a]	THF + CH ₃ CN	13 mol% ^[d]	24	-
4		méthode de Knochel ^[b]	THF + CH ₃ CN	-	24	-
5		préformation des organozinciques selon la méthode de Gosmini ^[c]	CH ₃ CN	13 mol%	3	48
6		préformation des organozinciques selon la méthode de Gosmini ^[c]	THF + CH ₃ CN ^[d]	13 mol%	24	<5
7		Conditions de type Barbier	CH ₃ CN	13 mol%	1.5	95
8		Conditions de type Barbier	THF + CH ₃ CN ^[d]	13 mol%	24	<5

**Conditions de réaction* : Les expériences ont été effectuées à 60°C dans 20 mL d'acétonitrile ou dans un système acétonitrile/THF en proportions 1:1 avec 15 mmol d'organozincique, 1,1 g (10 mmol) de benzaldéhyde et 50 mmol d'itaconate de diméthyle (7,9 g). [a] Des solutions d'organozinciques dans le THF sont commercialisées chez Aldrich. [b] Produit synthétisé (cf. partie expérimentale).²¹² [c] Préparation de l'organozincique (cf. partie expérimentale). [d] Ajout du THF dans le milieu réactionnel avant ajout des autres réactifs.

Aucune réaction n'a été observée avec des organozinciques commerciaux ou préformés dans le THF selon la méthode de Knochel *et al.*, même en présence de CoBr_2 additionnel ou d'acétonitrile en tant que co-solvant (Tableau 4, entrées 1 à 4). Cette constatation s'explique par la présence de THF qui semble être un inhibiteur de la réaction. De plus, le rôle inhibiteur du THF est confirmé, aussi bien dans le cas d'un organozincique préformé en utilisant la méthode de Gosmini (Tableau 4, entrées 5 et 6), que dans la méthode dans des conditions de type Barbier (Tableau 4, entrées 7 et 8). En effet, lors de l'ajout de THF en tant que co-solvant une fois l'organozincique préformé, un couplage très faible est observé.

Un inconvénient majeur est le fait qu'il est impossible de tester la réactivité des organozinciques dans l'acétonitrile en l'absence de CoBr_2 dans le milieu. En effet, à notre connaissance, il n'existe pas de méthode permettant la formation d'organozinciques dans l'acétonitrile sans utiliser ce catalyseur. Il n'est donc pas possible de déterminer les influences respectives du solvant et du sel de cobalt lors de l'étape de couplage à trois composants. Cependant, le fait que le rendement de la réaction augmente de manière concomitante avec la quantité de CoBr_2 introduite et le fait que le rendement obtenu est meilleur dans des conditions de type Barbier qu'avec un organozincique préformé (Tableau 4, entrées 5 et 7), permet de supposer que le CoBr_2 joue un rôle fondamental dans l'étape de couplage, et non pas seulement lors de l'étape de formation de l'organozincique. Ceci pose donc la problématique du métal actif et du rôle joué par celui-ci dans le cycle catalytique. Le zinc semble utile mais pas indispensable du fait que le cobalt puisse le remplacer avantageusement.

4. Influence du métal réducteur

Différents métaux réducteurs ont été étudiés en remplacement du zinc pour la réduction du CoBr_2 (Tableau 5) :

Tableau 5 : Influence du métal réducteur sur l'efficacité de la réaction*

Entrée	Métal M	Potentiel d'oxydo-réduction (V/ENH)	Rendement isolé (%)
1	Etain (Sn^{2+}/Sn)	-0,14	-
2	Fer (Fe^{2+}/Fe)	-0,44	-
3	Chrome (Cr^{3+}/Cr)	-0,74	-
4	Zinc (Zn^{2+}/Zn)	-0,76	64
5	Manganèse (Mn^{2+}/Mn)	-1,18	99
6	Aluminium (Al^{3+}/Al)	-1,66	-
7	Magnésium (Mg^{2+}/Mg)	-2,37	-

**Conditions de réaction* : Les expériences ont été effectuées à 60°C dans 20 mL d'acétonitrile avec 50 mmol d'itaconate de diméthyle (7,9 g), 15 mmol de bromoanisole (2,8 g), 10 mmol de benzaldéhyde (1,1 g), 46 mmol de métal réducteur activé au TFA (100 μL) et $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (200 μL) et 13 mol% de CoBr_2 (440 mg).

De manière peu surprenante, l'étain et le fer, métaux moins réducteurs que le zinc, ne permettent pas à la réaction de s'effectuer (Tableau 5, entrées 1, 2). Cependant, l'utilisation de l'aluminium, métal plus réducteur que le zinc, ne conduit pas au produit désiré (Tableau 5, entrée 6). Ce résultat peut s'expliquer par un problème de passivation de ce métal, plus difficilement activable. De plus, contrairement au résultat attendu étant donné le caractère réducteur du magnésium, généralement très réactif, celui-ci ne permet pas d'obtenir le produit de couplage désiré (Tableau 5, entrée 7). Le système métal réducteur/ CoBr_2 utilisé ne semble donc pas adapté au magnésium. Un résultat similaire est obtenu avec le chrome (Tableau 5, entrée 3), dont le potentiel d'oxydo-réduction est très proche de celui du zinc.

Un résultat notable est obtenu avec la poudre de manganèse. En effet, celle-ci constitue un agent réducteur très efficace (Tableau 5, entrée 5), même plus que la poudre de zinc dans l'exemple effectué. Ce résultat indique que, contrairement à ce qui avait été supposé

dans le schéma réactionnel prospectif, la formation d'un organozincique n'est pas nécessaire à l'étape de couplage à trois composants.

L'utilisation de la poudre de manganèse comme réducteur de sels de chrome a été décrite par Fürstner²¹³ pour l'addition d'organochromates sur des aldéhydes. En effet, les sels de manganèse sont non toxiques et ont un potentiel de réduction intéressant. De plus, ils constituent de très faibles acides de Lewis et ne s'insèrent pas dans des liaisons C-X, sauf dans le cas d'halogénures allyliques très réactifs.²¹⁴ La poudre de manganèse constitue donc un bon réducteur pour la régénération du catalyseur au chrome permettant la formation d'organochromates (Schéma 111) :

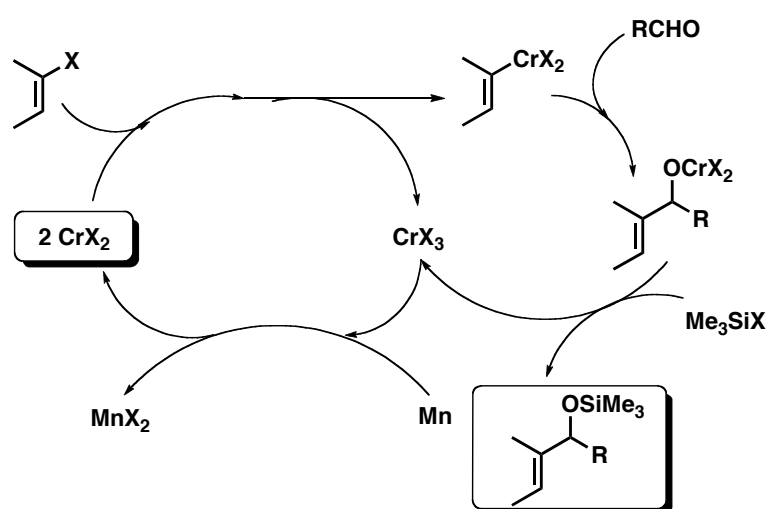


Schéma 111 : Addition d'organochromates sur des aldéhydes par Fürstner *et al.*

Ce résultat est concordant avec les travaux de Gosmini *et al.*,²⁰⁸ qui mettent en évidence l'utilisation de la poudre de manganèse comme réducteur du bromure de cobalt. Les auteurs mentionnent la formation potentielle d'un organocobalt aromatique qui réagirait avec une oléfine électrophile, telle que l'acrylate d'éthyle, afin de produire un énolate de cobalt selon le mécanisme suivant (Schéma 112) :

²¹³ Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2533-2534.

²¹⁴ a) Cahiez, G.; Chavant, P. Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 7373-7376. b) Hiyama, T.; Sawahata, M.; Obayashi, M. *Chem. Lett.* **1983**, 1237-1238.

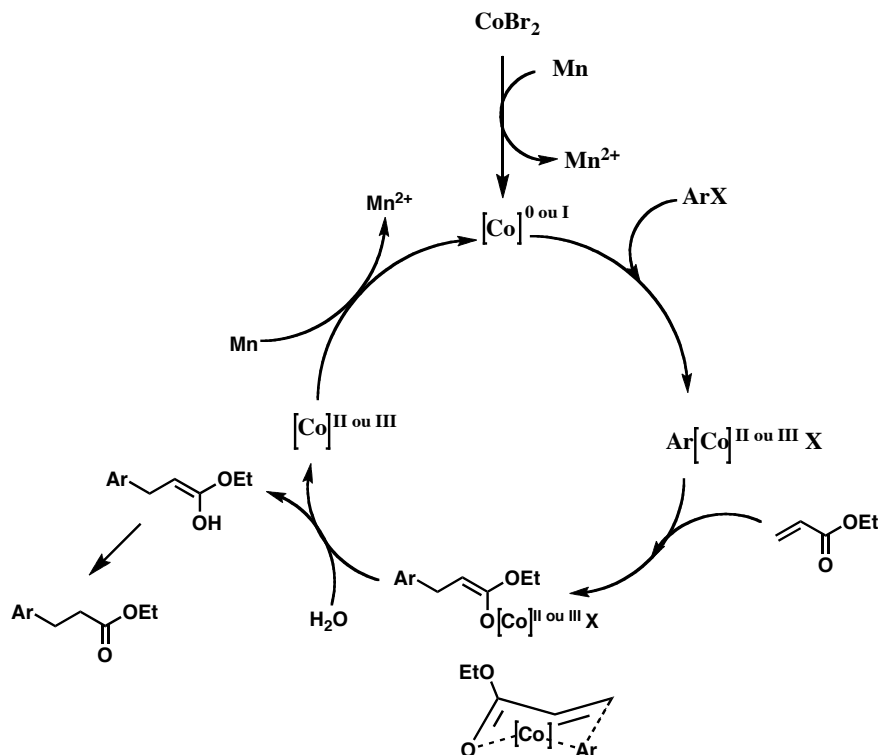


Schéma 112 : Mécanisme d'addition d'un organocobalt sur une oléfine activée par Gosmini *et al.*

Sur la base de ces résultats, il peut être supposé que l'organocobalt, et non l'organozincique, pourrait être l'intermédiaire clé du procédé décrit ci-dessus. Cette espèce pourrait favoriser une addition conjuguée et une réaction d'aldolisation-cyclisation subséquente induisant la formation de la lactone à cinq chaînons.

Toutes ces constatations (influence du solvant, de l'halogène, du métal réducteur et du catalyseur) donnent quelques clés quant au mécanisme de cette réaction multicomposant.

5. Mécanisme

En ce qui concerne le mécanisme probable de cette réaction, plusieurs observations justifient un rôle plus important du cobalt que celui envisagé au début de cette étude (Schéma 113) :

- La possibilité d'utiliser la poudre de manganèse en remplacement du zinc,
- Le fait que la réaction soit plus efficace dans des conditions de type Barbier qu'avec des organozinciques préformés.

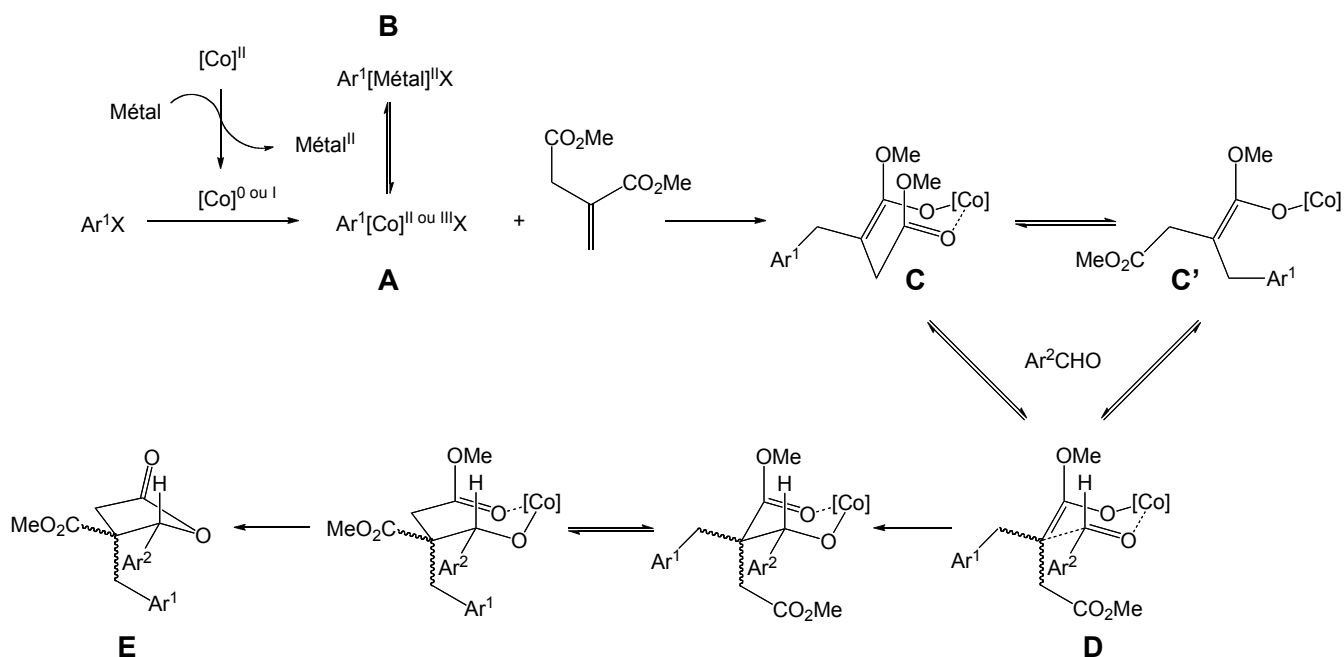


Schéma 113 : Mécanisme probable pour la réaction multicomposant étudiée

Dans le cas de l'utilisation d'un organozincique préformé, il est admis que le mécanisme de la réaction implique la formation d'une espèce organocobalt intermédiaire **A** qui est totalement convertie en organozincique **B** par une transmétallation favorisée thermodynamiquement.²⁰³ En conséquence, l'augmentation de l'efficacité de la réaction dans des conditions de type Barbier implique la réactivité limitée de l'espèce organozincique sur les accepteurs de Michael. La transmétallation inverse en espèce organocobalt correspondante **A** serait donc nécessaire au déroulement de la réaction.

De plus, l'existence d'un équilibre de transmétallation entre l'organozincique **B** et l'organocobalt **A** est vérifiée par certaines expériences qui indiquent que le rendement de la réaction accroît de manière concomitante avec l'augmentation de la quantité de bromure de cobalt (Tableau 1, entrées 3, 4, 5, 6), révélant ainsi un probable équilibre promu par le cobalt et l'espèce organométallique **B**. Dans des conditions de type Barbier, l'espèce organocobalt

A formée préalablement dans le milieu serait piégée continuellement par l'itaconate de diméthyle afin de produire l'énolate de cobalt (**C** et **C'**) au lieu de subir une transmétallation en espèce organozincique inactive. Cette espèce devrait favoriser la suite réactionnelle qui conduit à la formation finale de la lactone **E**. Sur la base de ce mécanisme (Schéma 113), on peut imaginer le rôle fondamental du THF qui doit intervenir sur une étape réactionnelle, probablement en stabilisant l'organozincique **B** et empêchant ainsi la transmétallation avec le cobalt.

Différents essais effectués visant à stocker l'énolate **C** ont permis de montrer que la réaction ne démarrait pas en l'absence de benzaldéhyde dans le milieu, montrant ainsi la nécessité de la présence de l'ensemble des réactifs dès le début de la suite réactionnelle. Toutes ces constatations permettent de définir un mécanisme possible pour la réaction étudiée (Schéma 113).

Il est généralement admis que la stéréosélectivité de la réaction d'aldolisation est définie par la configuration de l'énolate dans l'état de transition de Zimmerman-Traxler **D**. Dans le cas présent, l'encombrement stérique comparable des deux groupements $-\text{CH}_2\text{Ar}^1$ et $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ne permettrait pas une prédominance notable de l'énolate *Z* ou *E* dans le milieu, produisant ainsi l'aldol issu du produit de couplage dans des ratio similaires. L'introduction d'un groupement plus encombrant que le méthyle sur l'itaconate pourrait éventuellement permettre l'obtention d'un excès diastéréoisomérique plus important en stabilisant l'énolate **C'** par rapport à l'énolate **C**. On peut de même envisager la substitution d'un hydrogène du CH_2 de l'itaconate de diméthyle par un groupement plus encombrant (par exemple par un groupement diméthyle) afin d'induire le même effet. L'utilisation d'un accepteur cyclique pourrait également permettre la formation de l'unique énolate **C'**.

IV. Synthèse de dérivés de l'acide paraconique

Une fois la réaction optimisée, le champ d'application de celle-ci afin d'aboutir à une gamme de nouvelles 3-méthoxycarbonyl- γ -butyrolactones 2,2,3-trisubstituées a été investigué. La synthèse de ces différents produits a été réalisée en collaboration avec Carine Bughin, dans le cadre d'un contrat ATER, ainsi qu'avec Jihen Koubaa, dans le cadre d'un stage de deuxième année de DUT.

1. A partir d'aldéhydes hétéroaromatiques

Dans un premier temps, l'extension de cette réaction à différents dérivés du benzaldéhyde, substitués avec des groupements donneurs, accepteurs ou des halogènes, en position *ortho*, *meta* ou *para* a été effectuée (Tableau 6) :

Tableau 6 : Synthèse de dérivés de l'acide paraconique à partir d'aldéhydes aromatiques*

1 et 6 à 21

Entrée	GF	Produit	Temps de réaction (h)	Rendement isolé (%)
1	H	<u>1</u>	1,5	95 (43 ^{**})
2	4-OMe	<u>6</u>	2	53 (41 ^{**})
3	3,4,5-OMe	<u>7</u>	1,5	78 ^[c]
4	4-SMe	<u>8</u>	1,5	51
5	4-Me	<u>9</u>	1	68 (51 ^{**})
6	3-Me	<u>10</u>	1	79 (51 ^{**})
7	2-Me	<u>11</u>	0,75	71
8	3,4-Me	<u>12</u>	2	61 (42 ^{**})
9	4-F	<u>13</u>	1	98 (34 ^{**})
10	2-F	<u>14</u>	2	42 (22 ^{**})
11	4-CF ₃	<u>15</u>	0,75	67
12	3-CF ₃	<u>16</u>	1	78
13	2-CF ₃	<u>17</u>	2	56 (38 ^{**})
14	4-CN	<u>18</u>	24	_[a]
15	4-NO ₂	<u>19</u>	24	-
16	4-NMe ₂	<u>20</u>	6	64 ^[d]
17	4-Cl	<u>21</u>	2	50 ^[b]

Conditions de réactions:** Toutes les expériences ont été effectuées à 60°C dans 20 mL d'acétonitrile avec 50 mmol d'itaconate de diméthyle (7,9 g), 15 mmol de 4-bromoanisole (2,8 g), 10 mmol d'aldéhyde, 46 mmol de poudre de zinc (3,0 g) activée au TFA (100 μ L) et $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (200 μ L) et 13 mol% de CoBr_2 (440 mg). Le traitement est effectué par filtration sur célite. *Rendements obtenus avec la méthode de traitement B (hydrolyse NH_4Cl).** [a] Dégradation de la γ -butyrolactone **18** sur gel de silice. [b] Réaction effectuée au manganèse. [c] Réaction effectuée à 80°C. [d] Réaction effectuée sans activation du zinc.

Ces différents résultats (Tableau 6) permettent de montrer la large tolérance fonctionnelle de cette réaction, aussi bien vis-à-vis de groupements donneurs qu'accepteurs, avec des rendements de 42 à 98% en 45 minutes à 2 heures de réaction.

De plus, la réaction ne semble pas affectée par l'encombrement stérique des substituants. En effet, si on prend le cas du groupement fonctionnel méthyle, on obtient des rendements similaires pour une substitution en *para* (Tableau 6, entrée 5), en *meta* (Tableau 6, entrée 6), en *ortho* (Tableau 6, entrée 7) ou une disubstitution en *para* et *meta* (Tableau 6, entrée 8).

Cependant, des ajustements sur le protocole de la réaction ont dû être effectués pour certains réactifs. Pour le 4-chlorobenzaldéhyde (Tableau 6, entrée 17), les conditions standard donnent le produit attendu **21** ainsi que le produit de réduction de la liaison carbone-chlore par le zinc. Ces deux produits ne sont pas séparables par colonne de chromatographie sur gel de silice. Lorsque l'on effectue la réaction en présence de manganèse à la place du zinc, la réaction permet d'obtenir seulement le produit attendu avec un rendement de 50% (Tableau 6, entrée 17).

En ce qui concerne la réaction à partir du 4-diméthylaminobenzaldéhyde **20** (Tableau 6, entrée 16), la réaction ne s'effectue pas dans les conditions standard, l'activation acide dégradant le produit de départ. En revanche, en l'absence d'activation, le produit **20** est obtenu avec un rendement de 64%, et un temps de réaction de 6h, plus long que pour les autres substrats étudiés.

Le 4-cyanobenzaldéhyde et le 4-nitrobenzaldéhyde (Tableau 6, entrées 14 et 15) n'ont pas permis d'obtenir les produits attendus **18** et **19**. Concernant le 4-cyanobenzaldéhyde (Tableau 6, entrée 14), le produit **18** est observé lors du suivi de la réaction par CPG, mais celui-ci se dégrade sur colonne de chromatographie sur gel de silice, ne permettant pas d'obtenir le produit pur. Pour le 4-nitrobenzaldéhyde **19** (Tableau 6, entrée 15), le milieu trop réducteur (zinc en excès) ne permet pas d'obtenir le produit attendu, le réactif étant consommé sans apparition de produits lourds.

2. A partir d'aldéhydes hétéroaromatiques

Par la suite, l'extension de cette réaction à des aldéhydes hétéroaromatiques, motifs structuraux généralement intéressants du point de vue biologique, a été effectuée (Tableau 7).

Tableau 7 : Synthèse de dérivés de l'acide paraconique à partir d'aldéhydes hétéroaromatiques*

$\text{Zn, CoBr}_2 \text{ cat.}$
 $\text{CH}_3\text{CN, } 60^\circ\text{C}$
 $1\text{-}2\text{h}$

22 à 26

Entrée	Aldéhyde	Produit	Temps de réaction (h)	Rendement isolé (%)
1		22	1,75	75 (53 ^{**})
2		23	0,75	75 (44 ^{**})
3		24	1	49 (33 ^{**})
4		25	24	-
5		26	24	-

***Conditions de réaction** : Les expériences ont été effectuées à 60°C dans 20 mL d'acétonitrile avec 50 mmol d'itaconate de diméthyle (7,9 g), 15 mmol de 4-bromoanisole (2,8 g), 10 mmol d'aldéhyde, 46 mmol de poudre de zinc (3,0 g) activée au TFA (100 μL) et $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (200 μL) et 13 mol% de CoBr_2 (440 mg). Le traitement est effectué par filtration sur célite. [a] Produit **27** synthétisé au laboratoire (cf. partie expérimentale).²¹⁵ **Rendements obtenus avec la méthode de traitement B (hydrolyse NH_4Cl).

Les rendements sont inférieurs à ceux obtenus avec des aldéhydes aromatiques mais montrent la possibilité de substituer les lactones synthétisées par des aldéhydes hétéroaromatiques avec de bons rendements en 45 minutes à 1h45 de réaction. Toutefois, la réaction ne démarre pas avec la pyridinecarboxaldéhyde (Tableau 7, entrée 4), ni avec le dérivé pyrrole (Tableau 7, entrée 5), et ce, même après 24 heures de réaction à 60°C, ou

²¹⁵ Abell, A. D.; Nabbs, B. K.; Battersby, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1741-1746.

Chapitre 2 : Synthèse multicomposant de γ -butyrolactones diversement substituées dérivées de l'acide paraconique

avec 100 mol% de CoBr_2 . De bons rendements sont obtenus avec les dérivés du thiophène (Tableau 7, entrée 1 et 2) et du furaldéhyde (Tableau 7, entrée 3). En ce qui concerne la pyridine carboxaldéhyde (Tableau 7, entrée 4), il est possible d'envisager la réduction du produit de départ dans les conditions réactionnelles, empêchant ainsi le couplage.




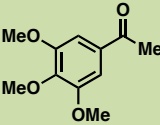
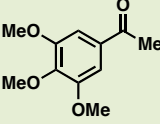
3. A partir de cétones

L'emploi d'une cétone en tant que composé carbonylé permet d'accéder à des 3-méthoxycarbonyl- γ -butyrolactones 2,2,3-trisubstituées. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau 8).

Tableau 8 : Synthèse de dérivés de l'acide paraconique à partir de cétones*

Entrée	Cétone	R	Produit	Temps de réaction (h)	Rendement isolé (%)
1		OMe	<u>28</u>	24	-
2		OMe	<u>29</u>	3	54 (43**)
3		OMe	<u>30</u>	1	85 (53**)
4		H	<u>31</u>	3	82
5		OMe	<u>32</u>	2	52
6		H	<u>33</u>	2	51
7		H	<u>34</u>	1	52
8		OMe	<u>35</u>	0,5	41

Chapitre 2 : Synthèse multicomposant de γ -butyrolactones diversement substituées dérivées de l'acide paraconique

9		H	<u>36</u>	1	66
10		H	<u>37</u>	1	14
11		H	<u>38</u>	19	-
12		OMe	<u>39</u>	2	89 ^[a]
13		H	<u>40</u>	1,5	99 ^[a]

Conditions de réaction :* Les expériences ont été effectuées à 60°C dans 20 mL d'acétonitrile avec 50 mmol d'itaconate de diméthyle (7,9 g), 15 mmol de 4-bromoanisole (2,8 g), 10 mmol de composé carbonylé, 46 mmol de poudre de zinc (3,0 g) activée au TFA (100 μ L) et $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (200 μ L) et 13 mol% de CoBr_2 (440 mg). Le traitement est effectué par filtration sur célite. **Rendements obtenus avec la méthode de traitement B (hydrolyse NH_4Cl).** [a] Réaction effectuée à 80°C.

La réaction est tolérante vis-à-vis des cétones, et permet d'obtenir des 3-méthoxycarbonyl- γ -butyrolactones 2,2,3-trisubstituées en 30 minutes à 3h avec des rendements allant de 14 à 99%. D'une manière générale, les rendements sont similaires quel que soit le dérivé bromé utilisé, le 4-bromoanisole ou le bromobenzène (Tableau 8, entrées 3 et 4, 5 et 6, 7 et 8, 12 et 13).

La réaction ne se fait pas avec la benzophénone (Tableau 8, entrée 1), même avec 100 mol% de CoBr_2 , celle-ci étant probablement trop encombrée, ou réduite dans les conditions réactionnelles. Le rendement est faible avec la cyclohexanone (Tableau 8, entrée 10) mais offre la possibilité de créer un motif spiranique. De manière plus étonnante compte tenu des différents résultats obtenus, la réaction ne se fait pas avec la 3-méthylpentan-2-one (Tableau 8, entrée 11). Cette réaction donne des produits non identifiés, même avec 100 mol% de CoBr_2 .

Le rendement obtenu est meilleur dans le cas de cétones moins encombrées, c'est-à-dire présentant un phényle et un méthyle, plutôt qu'un phényle et un éthyle (Tableau 8, entrées 3 et 4, entrées 7 et 8). L'utilisation d'une cétone linéaire telle que l'acétone permet d'obtenir le produit de couplage attendu **36** avec un bon rendement (Tableau 8, entrée 9).

Ces résultats montrent que la réaction multicomposant, impliquant initialement un aldéhyde, peut être étendue à une large gamme de cétones diversement substituées, aromatiques ou non, et donne la possibilité de créer un système spiranique.

4. A partir de dérivés bromés aromatiques

L'extension à des dérivés bromés aromatiques a été menée, de même que précédemment pour la réaction avec les aldéhydes aromatiques, avec des groupements donneurs, accepteurs et substitués en *ortho* et/ou *meta* et/ou *para* du phényle (Tableau 9).

Tableau 9 : Synthèse de dérivés de l'acide paraconique à partir de dérivés bromés aromatiques*

1, 4 et 41 à 57

Entrée	GF	Température (°C)	Produit	Temps de réaction (h)	Rendement isolé (%)
1	H	60	<u>4</u>	3	64 (41 ^{**})
2	4-OMe	60	<u>1</u>	1,5	95
3	3-OMe	60	<u>41</u>	1	44
4	2-OMe	60	<u>42</u>	4	-
5	2-OMe	25	<u>42</u>	3	71 ^[a]
6	3,4,5-OMe	80	<u>43</u>	0,5	56
7	3,4-benzodioxo	60	<u>44</u>	0,75	33
8	4-SMe	60	<u>45</u>	1	52
9	4-Me	60	<u>46</u>	3	69 (50 ^{**})
10	4-CF ₃	60	<u>47</u>	2,5	54
11	3-CF ₃	60	<u>48</u>	0,75	48
12	2-CF ₃	60	<u>49</u>	2,5	-
13	2-CF ₃	25	<u>49</u>	40	55 ^[a]
14	4-CO ₂ Me	60	<u>50</u>	2	99 (50 ^{**})
15	3-CO ₂ Me	60	<u>51</u>	2,5	99
16	2-CO ₂ Me	60	<u>52</u>	1,5	57
17	2-CO ₂ Me	25	<u>52</u>	1,5	79 ^[a]
18	3-CO ₂ Et	60	<u>53</u>	3	42
19	4-CN	60	<u>54</u>	1	96
20	3-CN	60	<u>55</u>	3	52
21	2-CN	25	<u>56</u>	6	-

Chapitre 2 : Synthèse multicomposant de γ -butyrolactones diversement substituées dérivées de l'acide paraconique

22	2-CN	25	56	23	_[a]
23	4-NMe ₂	60	57	48	-

*Conditions de réaction : Les expériences ont été effectuées dans 20 mL d'acétonitrile avec 50 mmol d'itaconate de diméthyle (7,9 g), 15 mmol de dérivé bromé, 10 mmol de benzaldéhyde (1,1g), 46 mmol de poudre de zinc (3,0 g) activée au TFA (100 μ L) et BrCH₂CH₂Br (200 μ L) et 13 mol% de CoBr₂ (440 mg). Le traitement est effectué par filtration sur célite. **Rendements obtenus avec la méthode de traitement B (hydrolyse NH₄Cl). [a] La réaction a été effectuée à TA avec 100 mol% de CoBr₂.

Les résultats obtenus montrent une grande tolérance fonctionnelle de la réaction aussi bien vis-à-vis de groupements donneurs qu'accepteurs. De plus, l'encombrement stérique n'a pas d'influence sur le rendement de la réaction si on considère, par exemple, la substitution par un groupement fonctionnel CF₃ en *para* (Tableau 9, entrée 10), en *meta* (Tableau 9, entrée 11) ou en *ortho* (Tableau 9, entrée 13). Cependant, avec les composés *ortho*-substitués, la réaction est effectuée à température ambiante car, à 60°C, le produit de dimérisation biarylique est formé en grande quantité. La diminution de la température de réaction ainsi que l'absence d'activation du zinc permettent de limiter cette dimérisation, favorisée par l'augmentation de la température. De plus, le CoBr₂ est alors ajouté en quantité stœchiométrique par rapport au dérivé bromé, afin de pallier à l'absence de chauffage et d'activation du zinc, et de conserver des temps de réaction suffisamment courts. Cette méthode permet d'obtenir de meilleurs rendements (Tableau 9, entrées 16 et 17), ou d'initier les réactions non réalisables dans les conditions standard (Tableau 9, entrées 4 et 5, entrées 12 et 13).

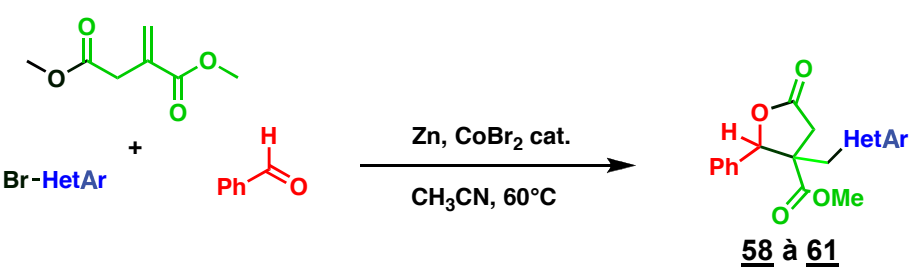
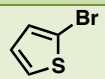
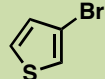
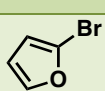
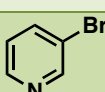
En présence d'un groupement cyano (Tableau 9, entrées 19, 20, 21, 22), contrairement au résultat obtenu avec le 4-cyanobenzaldéhyde, pour lequel la lactone se dégradait sur silice, les produits attendus **54** et **55** sont obtenus avec des rendements respectifs de 96% et 52%. Cependant, aucun couplage n'est observé avec le 2-bromobenzonitrile, même à température ambiante en présence de 100 mol% de CoBr₂, seul le dimère de l'organométallique est observé.

Dans le cas du groupement diméthylamino (Tableau 9, entrée 23), aucun couplage ne se produit. Sans activation, la réaction ne démarre pas. L'activation à l'acide trifluoroacétique, généralement peu compatible avec la fonction amine, ne permet pas non plus à la réaction d'avoir lieu. Le même résultat est obtenu en utilisant de la poudre de manganèse en remplacement du zinc et avec 100 mol% de CoBr₂.

5. A partir de dérivés bromés hétéroaromatiques

Une gamme de dérivés bromés hétéroaromatiques a ensuite été testée (Tableau 10) :

Tableau 10 : Synthèse de dérivés de l'acide paraconique à partir de dérivés bromés hétéroaromatiques*

			
Entrée	HetArBr	Produit	Rendement isolé (%)
1		<u>58</u>	-
2		<u>59</u>	-
3		<u>60</u>	-
4		<u>61</u>	-

**Conditions de réaction* : Les expériences ont été effectuées à 60°C dans 20 mL d'acétonitrile avec 50 mmol d'itaconate de diméthyle (7,9 g), 15 mmol de dérivé bromé, 10 mmol de benzaldéhyde (1,1g), 46 mmol de poudre de zinc (3,0 g) activée au TFA (100 μ L) et $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (200 μ L) et 13 mol% de CoBr_2 (440 mg). Le traitement est effectué par filtration sur célite.

La même gamme de réactifs que dans les cas des aldéhydes hétéroaromatiques a été testée dans différentes conditions de réaction :

- Conditions standard,
- Activation du zinc avant ajout des réactifs,
- Activation au chlorure d'allyle,
- Préformation de l'organozincique selon la méthode de Gosmini *et al.*,
- Utilisation du manganèse comme réducteur en remplacement du zinc,
- Ajout de 100 mol% de CoBr_2 .

Malheureusement, aucune de ces conditions ni aucun de ces réactifs n'a permis d'obtenir le produit de couplage attendu. Ce résultat peut être expliqué par un empoisonnement du

Chapitre 2 : Synthèse multicomposant de γ -butyrolactones diversément substituées dérivées de l'acide paraconique

catalyseur par le dérivé bromé hétéroaromatique, stabilisant ainsi l'organozincique, de la même manière que l'ajout de THF empêche la réaction de s'effectuer.

6. A partir de substrats divers

Afin d'accéder à une gamme de γ -butyrolactones plus étendue, divers substrats ont été testés (Tableau 11).

Tableau 11 : Synthèse de dérivés de l'acide paraconique à partir de substrats divers*

Entrée	Composé carbonylé	Bromé	Temps (h)	Produit	Rendement isolé (%)
<p style="text-align: center;">62 à 66</p>					
1			0,75		27 (15**)
2	$-(\text{CH}_2\text{O})_n-$		3		-
3			6		-
4			8		-
5			2,5		56 ^[a]

**Conditions de réaction* : Les expériences ont été effectuées à 60°C dans 20 mL d'acétonitrile avec 50 mmol d'itaconate de diméthyle (7,9 g), 15 mmol de dérivé bromé, 10 mmol de composé carbonylé, 46 mmol de poudre de zinc (3,0 g) activée au TFA (100 μ L) et $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (200 μ L) et 13 mol% de CoBr_2 (440 mg). Le traitement est effectué par filtration sur célite. **Rendements obtenus avec la méthode de traitement B (hydrolyse NH_4Cl). [a] Réaction effectuée à TA.

Ces différents essais permettent de montrer que la réaction peut se faire avec des dérivés non-aromatiques présentant une réactivité différente mais avec un rendement faible (Tableau 11, entrée 1) ou moyen (Tableau 11, entrée 5). Il est à noter que la réaction avec le bromure de vinyle (Tableau 11, entrée 5) est exothermique et se fait donc sans chauffage supplémentaire pour des raisons de sécurité.

Cependant, la réaction ne s'effectue pas avec le paraformaldéhyde (Tableau 11, entrée 2) ni avec le glyoxylate d'éthyle (Tableau 11, entrée 3), et ce, même avec 100 mol% de CoBr_2 . Une explication possible est la forme polymérique de ces deux composés. De plus, en ce qui concerne le glyoxylate d'éthyle (Tableau 11, entrée 3), ce manque de réactivité est probablement liée à l'acidité trop importante de l'hydrogène en α du carbonyle. Enfin, le bromure de benzyle ne permet pas de couplage lors de cette réaction (Tableau 11, entrée 4), même à température ambiante, avec du manganèse en remplacement du zinc ou avec 100 mol% de CoBr_2 . Le bromure de benzyle a en effet une réactivité très différente des bromés aromatiques et peut être métallé sans intervention du cobalt. Il peut donc être envisagé que la transmétallation de l'organozincique en organocobalt ne se fasse pas, ou mal, avec pour conséquence une absence d'addition conjuguée, étape initiatrice de la suite réactionnelle.

Afin de confirmer les différentes structures obtenues, une étude RMN complète ainsi que des analyses cristallographiques ont été effectuées (cf. Annexe 1).

7. Synthèse diastéréosélective

En se basant sur le mécanisme proposé, il a été supposé que l'utilisation d'un itaconate plus encombré pourrait permettre d'induire une meilleure diastéréosélectivité de la réaction. Un essai préliminaire a permis d'obtenir un résultat peu significatif avec l'itaconate de di-*n*-butyle (Tableau 12).

Tableau 12 : Excès diastéréoisomérique obtenu en utilisant l'itaconate de di-*n*-butyle*

Entrée	Groupement itaconate	Excès diastéréoisomérique	Rendement isolé (%)
1	<i>n</i> -Bu	60/40	70%

**Conditions de réaction* : Expérience effectuée à 60°C dans 20 mL d'acétonitrile avec 50 mmol d'itaconate de di-*n*-butyle (12,1 g), 15 mmol de 4-bromoanisole (2,8 g), 10 mmol de benzaldéhyde (1,1 g), 46 mmol de poudre de zinc (3,0 g) activée au TFA (100 μ L) et $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (200 μ L) et 13 mol% de CoBr_2 (440 mg). Le traitement est effectué par filtration sur célite.

Un essai, effectué à partir d'itaconate de di-*n*-butyle commercial, a permis de constater une légère augmentation de l'excès diastéréoisomérique de la réaction (Tableau 12). Par manque de temps, l'estérification de l'acide itaconique par le menthol afin d'effectuer la réaction à partir de l'itaconate de dimenthyle n'a pas pu être réalisée.

Une des perspectives importantes de ce travail serait donc la mise au point d'une méthode de synthèse diastéréosélective en utilisant par exemple des composés α - β -éthyléniques porteurs d'un auxiliaire chiral azoté²¹⁶ (Schéma 114). De même, l'utilisation d'un accepteur cyclique tel que l'itaconimide, ayant un centre stéréogène potentiel en α , pourrait permettre la mise au point d'une synthèse diastéréosélective voire énantiosélective.

²¹⁶ Moumne, R; Lavielle, S.; Karoyan, P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3332-3334.

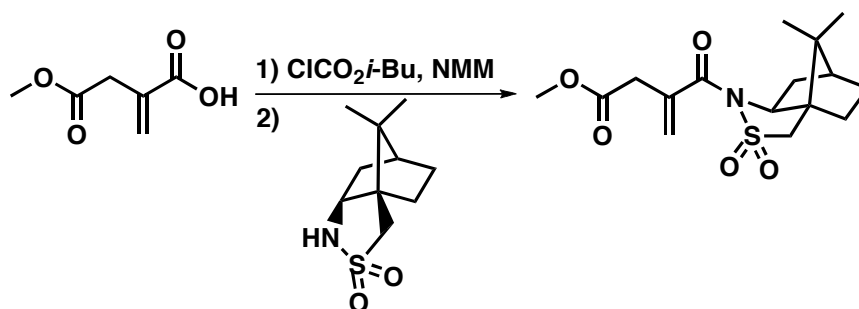


Schéma 114 : Equivalent azoté de l'itaconate

V. Activités biologiques des acides paraconiques naturels

Les acides paraconiques constituent un groupe de produits naturels très répandu à activités biologiques marquées. Les principaux acides paraconiques naturels sont les suivants (Schéma 115) :

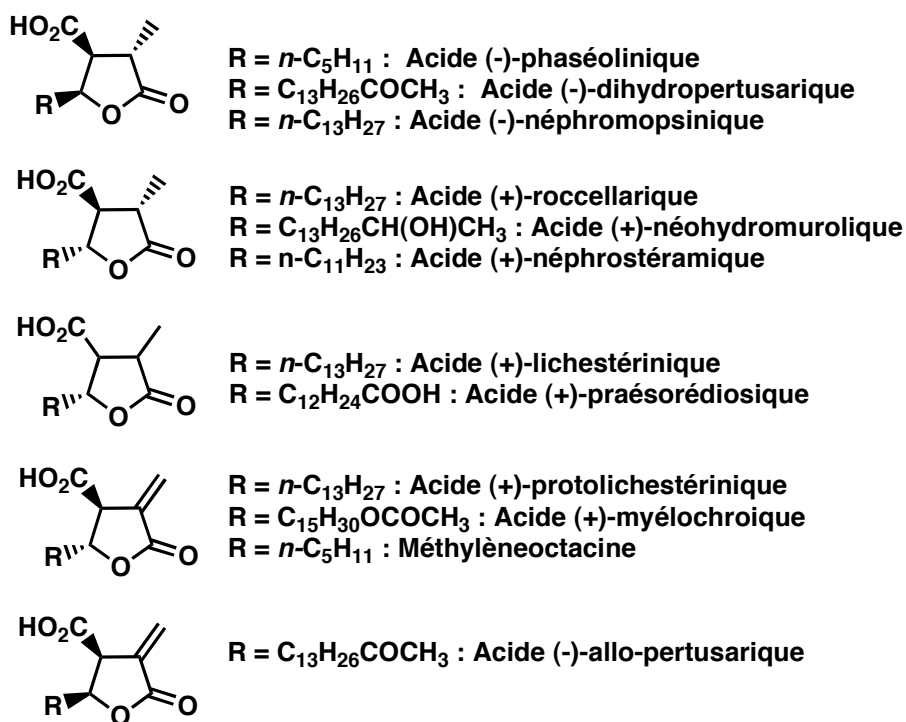


Schéma 115 : Acides paraconiques naturels

La plupart de ces acides naturels, isolés principalement de champignons²¹⁷ et de lichens,⁶ présentent des activités biologiques prouvées en tant qu'agents antibactériens,²¹⁸

²¹⁷ Mahato, S. B.; Siddiqui, K. A. I.; Bhattacharya, G.; Ghosal, T. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 245-247.

²¹⁸ Cavallito, C. J.; Fruehauf, McK. D.; Bailey, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3724-3726.

antitumoraux,²¹⁹ anti-inflammatoires,²²⁰ antibiotiques,²²¹ fongicides et de régulation de croissance,²²² ou même d'inhibition de la transcriptase inverse du VIH.²²³ La synthèse de ces différents composés,²²⁴ et plus particulièrement de l'acide protolichestérinique^{222b} et de la méthylèneoctacine,²²⁵ a été depuis de nombreuses années une cible privilégiée des chimistes organiciens.

Cependant, la synthèse multicomposant de dérivés de l'acide paraconique a été très peu décrite jusqu'à présent. En conséquence, la méthode de synthèse de dérivés de l'acide paraconique mise au point lors de cette étude pourrait permettre la synthèse de molécules à activité biologique intéressante. De même, les différents dérivés de l'acide paraconique synthétisés étant tous de nouveaux composés, l'étude de leur activité antitumorale peut être envisagée. Celle-ci fera l'objet du chapitre suivant.

²¹⁹ a) Tan, G. T.; Lee, S.; Lee, I. S.; Chen, J.; Leitner, P.; Besterman, J. M.; Kinghorn, A. D.; Pezzuto, J. M. *Biochem. J.* **1996**, *314*, 993-1000. b) Haraldsdottir, S.; Guolaugdottir, E.; Ingolfsdottir, K.; Ogmundsdottir, H. M. *Planta Med.* **2004**, *70*, 1098-1100.

²²⁰ a) Kumar, K. C.; Müller, K. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 817-820. b) Brooks, C. D. W.; Summers, J. B. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2629-2654.

²²¹ Ingolfsdottir, K.; Hjalmarsdottir, M. A.; Sigurdsson, A.; Gudjonsdottir, G. A.; Brynjolfsdottir, A.; Steingrimsson, O. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1997**, *41*, 215-217.

²²² a) Park, B. K.; Nakagawa, M.; Hirota, A.; Nakayama, M. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 751-758. b) Murta, M. M.; de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7537-7541.

²²³ Pengsuparp, T.; Cai, L.; Constant, H.; Fong, H. H. S.; Lin, L.; Kinghorn, A. D.; Pezzuto, J. M.; Cordell, G. A.; Ingolfsdottir, K.; Wagner, H.; Hughes, S. H. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1024-1031.

²²⁴ Bandichhor, R.; Nosse, B.; Reiser, O. *Top. Curr. Chem.* **2005**, *243*, 43-72.

²²⁵ a) Vaupel, A.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 231-232. b) Sarkar, S.; Ghosh, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4809-4810. c) Azevedo, M. B. M.; Murta, M. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4567-4569.

Conclusion générale du Chapitre 2

En conclusion, une nouvelle réaction à trois composants efficace et simple à mettre en œuvre, à partir de l'itaconate de diméthyle, d'un dérivé bromé et d'un composé carbonylé, dans des conditions de type Barbier, a été mise au point.²²⁶

La cascade réactionnelle implique, dans la même étape, la formation d'un réactif organométallique, une addition conjuguée, une réaction d'aldolisation et une transestérification intramoléculaire aboutissant à la formation du cycle lactone. Cette réaction permet l'accès à une importante variété de γ -butyrolactones dérivées de l'acide paraconique à partir de composés aromatiques, hétéroaromatiques ou aliphatiques, plus ou moins substitués, avec des rendements de 14 à 99%.²²⁷ Ces composés sont particulièrement intéressants de par leur fonctionnalisation importante et modulable. De plus, les β -benzyl- γ -butyrolactones constituent un intermédiaire de choix pour la synthèse de lignanes naturelles,²²⁸ composés présentant également de nombreuses activités biologiques.

Une étude du mécanisme de cette réaction a été effectuée et a permis de dégager quelques clés du mécanisme réactionnel,²²⁹ en particulier la formation potentielle d'un organocobalt, qui serait l'intermédiaire clé du procédé étudié ; et le passage par d'un état de transition de Zimmerman-Traxler, qui serait responsable du manque de diastéréosélectivité obtenu. Quelques pistes ont ainsi été envisagées pour la mise au point d'une approche diastéréosélective de cette réaction.

De plus, étant donné les propriétés significatives de ce type de composés, l'étude de leur activité antitumorale peut être envisagée.

²²⁶ Le Floch, C.; Bughin, C.; Le Gall, E.; Léonel, E.; Martens, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5456-5458.

²²⁷ Le Floch, C.; Le Gall, E.; Léonel, E.; Koubaa, J.; Martens, T.; Retailleau, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5279-5286.

²²⁸ Allais, F.; Pla, T. L. J.; Ducrot, P.-H. *Synthesis* **2011**, 1456-1464.

²²⁹ Le Floch, C.; Le Gall, E.; Léonel, E. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 621-631.

Chapitre 3 : Etude de l'activité antitumorale *in vitro* des dérivés de l'acide paraconique synthétisés

Les acides paraconiques sont des composés ayant une activité biologique reconnue, particulièrement antitumorale.²¹⁹ Les nouveaux composés obtenus lors du chapitre 2 ont donc été testés *in vitro* sur différentes lignées de cellules cancéreuses (KB, HCT116, HL60, MCF7), afin d'évaluer leur cytotoxicité. La création d'une bibliothèque de composés a permis d'identifier une molécule présentant une activité significative. Des analyses supplémentaires (PC3, SK-OV3, MCF7R, HL60R, MRC5, EPC, IC₅₀) ont été effectuées sur ce composé et une étude de son mécanisme d'action a été menée.

Chapitre 3 : Etude de l'activité antitumorale *in vitro* des dérivés de l'acide paraconique synthétisés

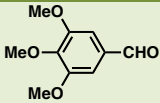
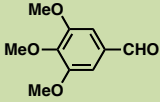
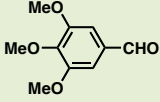
I. Synthèse de molécules additionnelles

Afin d'effectuer les tests d'activité antitumorale sur des γ -butyrolactones présentant une diversité fonctionnelle importante, différents composés additionnels ont été préparés selon la méthode décrite précédemment. Deux séries de molécules ont été synthétisées en vue des tests *in vitro*, soit en utilisant l'acétophénone (Tableau 13, entrées 1 à 6), soit le triméthoxybenzaldéhyde (Tableau 13, entrées 7 à 11) en tant que composé carbonyle, pour des raisons expliquées ultérieurement. Les différents résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 13) :

Tableau 13 : Synthèse de molécules diversement substituées en vue des tests *in vitro*. *

Entrée	Composé carbonyle (R ¹ , R)	GF	Temps (h)	Produit	Rdt isolé (%)
1		3-OMe	1	<u>68</u>	60
2		2-OMe	17	<u>69</u>	87 ^[b]
3		4-CO ₂ Me	1	<u>70</u>	46
4		4-CF ₃	18	<u>71</u>	22
5		3-CF ₃	3	<u>72</u>	22 ^[a]
6		2-CF ₃	19	<u>73</u>	15 ^[b]
7		H	0,5	<u>74</u>	96 ^[a]
8		3-OMe	4	<u>75</u>	73 ^[a]

Chapitre 3 : Etude de l'activité antitumorale *in vitro* des dérivés de l'acide paraconique synthétisés

9		2-OMe	6	<u>76</u>	98 ^[b]
10		3,4- benzodioxo	48	<u>77</u>	42 ^[a]
11		3,4,5-OMe	1	<u>78</u>	56 ^[a]

* Conditions de réaction : Les expériences ont été effectuées à 60°C dans 20 mL d'acétonitrile avec 50 mmol d'itaconate de diméthyle (7,9 g), 15 mmol de dérivé bromé, 10 mmol de composé carbonylé, 46 mmol de poudre de zinc (3,0 g) activée au TFA (100 µL) et BrCH₂CH₂Br (200 µL) et 13 mol% de CoBr₂ (440 mg). Le traitement est effectué par filtration sur célite. [a] Réaction effectuée à 80°C. [b] Réaction effectuée à TA sans activation du zinc et avec 100 mol% de CoBr₂ (3,30 g).

Des rendements faibles à excellents sont obtenus pour ces différents composés. Lorsque l'acétophénone est utilisée en tant que composé carbonylé (Tableau 13, entrées 1 à 6), le produit désiré est obtenu avec de bons rendements quand le dérivé bromé présente un groupement donneur (Tableau 13, entrées 1 et 2). En présence d'un groupement accepteur (Tableau 13, entrées 3, 4, 5 et 6), des rendements faibles sont obtenus. De manière générale, l'acétophénone présente une réactivité plus faible qu'un aldéhyde. De plus, la présence d'un groupement CF₃ sur le dérivé bromé diminue de manière générale le rendement de la réaction, comme il a été constaté lors du chapitre précédent.

En ce qui concerne les dérivés de l'acide paraconique réalisés à partir du 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde, des rendements bons à excellents sont obtenus, avec des dérivés bromés substitués en *ortho*, *meta* ou *para* (Tableau 13, entrées 7 à 11). L'encombrement stérique ne semble pas affecter le rendement de la réaction. L'ensemble de ces composés ainsi qu'une partie des molécules du chapitre 2 ont été testés *in vitro* sur plusieurs lignées de cellules cancéreuses.

II. Activité antitumorale *in vitro* des dérivés de l'acide paraconique synthétisés

1. Protocole utilisé

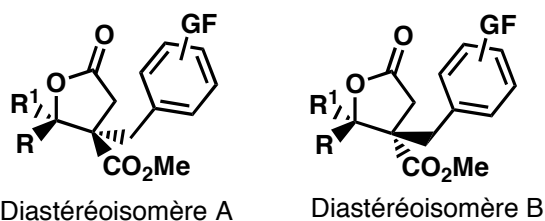
Les dérivés de l'acide paraconique présentent de nombreuses activités biologiques, notamment antitumorales.²¹⁹ En conséquence, différents tests *in vitro* sur des lignées de cellules cancéreuses ont été réalisés. Dans un premier temps, l'inhibition de la croissance/viabilité cellulaire de ces molécules a été évaluée *in vitro* contre quatre lignées de cellules cancéreuses usuelles :

Chapitre 3 : Etude de l'activité antitumorale *in vitro* des dérivés de l'acide paraconique synthétisés

- KB, dérivée d'un carcinome du nasopharynx humain. Cette lignée est relativement sensible et « universelle » dans ses réponses;
- HCT116, lignée colique;
- MCF7, lignée mammaire;
- HL60, lignée leucémique.

Ces lignées, correspondant à des phénotypes complémentaires, permettent d'avoir une première idée sur l'activité des molécules testées. Les mesures d'inhibition cellulaire ont été effectuées à une concentration de 10^{-5} mol.L⁻¹ dans le DMSO. Lorsque ces résultats préliminaires sont probants, l'IC₅₀ de la molécule concernée est ensuite mesurée, et des tests sur des lignées supplémentaires sont effectués, afin de déterminer notamment la toxicité de la molécule étudiée sur des cellules saines. En raison de la difficulté de séparation des diastéréoisomères, les différents tests ont été effectués sur un mélange de diastéréoisomères pour chaque molécule. Dans un souci de cohérence des résultats, la proportion de 50/50 pour les deux diastéréoisomères a été respectée dans la mesure du possible (Schéma 116).

Différentes séries de tests ont permis d'étudier l'influence des différents groupements fonctionnels présents sur la γ -butyrolactone polysubstituée (Schéma 116) :



GF : Groupement fonctionnel apporté par le bromure d'aryle;

R : Fonction apportée par un aldéhyde;

R¹, R : Fonctions apportées par une cétone;

Schéma 116 : Structure des molécules testées

Un code couleur est utilisé afin de repérer plus aisément les composés et les lignées à activité biologique significative :

Pourcentage d'inhibition cellulaire	99-90	89-80	79-70	69-60	59-50	49-40	39-30	29-20	19-10	9-0
---	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-----

Les différents tests ont été effectués au service de ciblithèque cellulaire de Gif-sur-Yvette de la manière suivante :

Les lignées de cellules humaines ont été obtenues à partir de l'American Type Culture Collection (ATCC) et cultivées dans un milieu minimum de Eagle modifié par Dulbecco (D-

MEM) [KB (NCI, carcinome épidermoïde du nasopharynx)] ou dans un milieu Roswell Park Institute Medium (RPMI) [HCT116 (adénocarcinome du côlon), MCF7 (de Dr M Kassack, Bonn, Allemagne, carcinome du sein) et HL60 (Leucémie aiguë promyélocytaire)] supplémentés avec du sérum de veau fœtal à 10%, en présence de pénicilline, streptomycine et fungizone dans un ballon de 75 mL sous 5% de CO₂ à 37 °C. Les cellules ont été réparties dans des plaques de 96 puits de culture cellulaire dans 200 µl de milieu et traitées 24 h plus tard avec 2 µl de solution stock des composés dissous dans du DMSO à l'aide de 3000 Biomek (Beckman-Coulter), dans des conditions stériles. Tous les témoins ont reçu le même volume de DMSO (1% du volume final). Après 72 h d'exposition, un réactif MTS (Promega) a été ajouté et incubé pendant 3 h à 37 °C : l'absorbance a été suivie à 490 nm et les résultats exprimés en inhibition de la prolifération cellulaire calculé comme le rapport [(1 - (fluorescence des cellules traitées / fluorescence des cellules non traitées)) × 100], en triplicate.²³⁰ Les différents résultats obtenus en utilisant ce protocole sont décrits ci-dessous.

2. Effet de la fonction apportée par le bromure d'aryle

L'influence de la fonction apportée par le bromure d'aryle a été évaluée pour des composés ne présentant aucun groupement fonctionnel sur le cycle aromatique issu de l'aldéhyde, et pour des composées présentant trois groupements fonctionnels OMe sur le cycle aromatique issu de l'aldéhyde. En effet, la présence de trois groupements OMe sur un cycle aromatique est un motif récurrent dans de nombreuses molécules à activité antitumorale prouvée, comme la stéganacine²³¹ ou la combrétastatine²³² (Schéma 117).

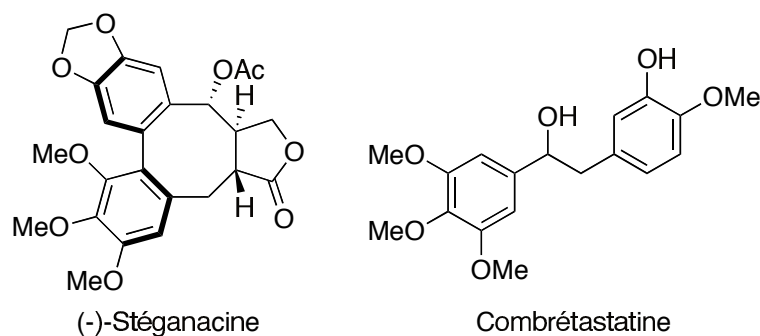


Schéma 117 : Structures de la (-)-Stéganacine et de la Combrétastatine

²³⁰ Thuaud, F.; Bernard, Y.; Turkeri, G.; Dirr, R.; Aubert, G.; Cresteil, T.; Baguet, A.; Tomasetto, C.; Svitkin, Y.; Sonenberg, N.; Bebigil, C. G.; Desaubry, L. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5176-5187.

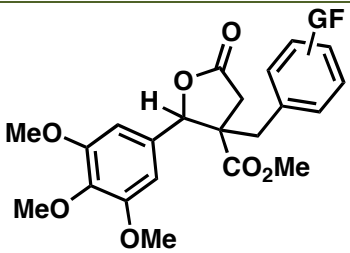
²³¹ Kupchan, S. M.; Britton, R. W.; Ziegler, M. F.; Gilmore, C. J.; Restivo, R. J.; Bryan, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1335-1336.

²³² Sackett, D. L. *Pharmacol. Ther.* **1993**, *59*, 163-228.

Chapitre 3 : Etude de l'activité antitumorale *in vitro* des dérivés de l'acide paraconique synthétisés

Dans un premier temps, il a donc été supposé que la présence de trois groupements OMe sur le cycle aromatique de l'aldéhyde pourrait permettre d'obtenir une activité significative (Tableau 14) :

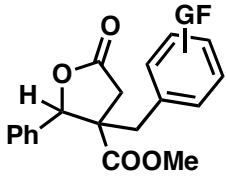
Tableau 14 : Effet de la fonction apportée par le bromure d'aryle sur l'activité *in vitro* en présence de trois groupements OMe (pourcentage d'inhibition de croissance cellulaire à 10^{-5} mol.L⁻¹ dans le DMSO).

					
Entrée	GF	KB	HCT116	MCF7	HL60
1	H <u>74</u>	2±5	7±2	17±2	27±1
2	4-OMe <u>7</u>	6±6	21±10	1±14	27±4
3	3-OMe <u>75</u>	0±4	20±3	13±5	10±6
4	2-OMe <u>76</u>	6±7	19±3	12±9	22±3
5	3,4-benzodioxo <u>77</u>	0±4	22±2	8±9	10±2
6	3,4,5-OMe <u>78</u>	0±16	13±5	3±11	0±6

Malheureusement, aucun de ces composés ne possède d'activité significative. Une activité proche de zéro est observée sur les lignées KB et MCF7 tandis qu'une activité très modérée est obtenue sur les lignées HL60 et HCT116. La stéganacine et la combrétastatine agissent en inhibant l'assemblage de la tubuline dans les microtubules par interaction avec le site de liaison de la colchicine, il semblerait donc que les composés étudiés ne présentent pas d'interaction avec la tubuline.

Les résultats obtenus lors de l'absence de fonctionnalisation de l'aldéhyde sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 15):

**Tableau 15 : Effet de la fonction apportée par le bromure d'aryle sur l'activité *in vitro*
(pourcentage d'inhibition de croissance cellulaire à 10^{-5} mol.L⁻¹ dans le DMSO).**

					
Entrée	G.F.	KB	HCT116	MCF7	HL60
1	H <u>4</u>	18 ± 6	0 ± 3	0 ± 7	22 ± 11
2	4-CO ₂ Me <u>50</u>	12 ± 2	0 ± 10	0 ± 13	19 ± 2
3	4-CF ₃ <u>47</u>	4 ± 7	4 ± 11	0 ± 9	4 ± 4
4	3-CF ₃ <u>48</u>	39 ± 8	14 ± 2	11 ± 5	34 ± 4
5	2-CF ₃ <u>49</u>	42 ± 5	25 ± 2	35 ± 2	28 ± 4
6	4-OMe <u>1</u>	19 ± 11	4 ± 3	0 ± 4	15 ± 7
7	3-OMe <u>41</u>	0 ± 1	14 ± 7	12 ± 8	37 ± 5
8	2-OMe <u>42</u>	7 ± 1	23 ± 3	18 ± 10	42 ± 9
9	3,4-benzodioxo <u>44</u>	0 ± 17	18 ± 4	11 ± 5	18 ± 6
10	3,4,5-OMe <u>43</u>	0 ± 11	16 ± 5	1 ± 16	7 ± 6

Ces différents résultats permettent de formuler quelques hypothèses quant à l'influence du groupement fonctionnel positionné sur le bromure d'aryle. La position *meta* ou *ortho* de la fonction semble favorable, aussi bien pour un groupement OMe (Tableau 15, entrées 7 et 8) que pour un groupement CF₃ (Tableau 15, entrées 4 et 5). Le CF₃ en position *para* semble diminuer l'activité de la molécule (Tableau 15, entrée 3) et la présence de plusieurs fonctions sur le bromure d'aryle ne semble pas bénéfique (Tableau 15, entrées 9 et 10). La lignée KB semble plus affectée que les autres lignées par la présence et la position du CF₃ (Tableau 15, entrées 3, 4, 5) et la lignée HL60 par la présence et la position du OMe (Tableau 15,

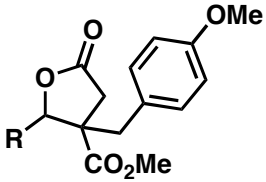
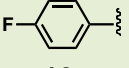

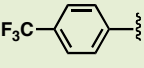
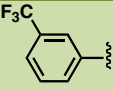

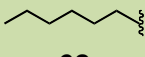
Chapitre 3 : Etude de l'activité antitumorale *in vitro* des dérivés de l'acide paraconique synthétisés

entrées 6, 7 et 8). L'étude de la fonction apportée par l'aldéhyde va permettre de confirmer ou infirmer ces hypothèses.

3. Effet de la fonction apportée par l'aldéhyde

Cette deuxième série de tests (Tableau 16) va donner quelques clés quant à l'influence de la nature et de la position de la fonction apportée par l'aldéhyde :

Tableau 16 : Effet de la fonction apportée par l'aldéhyde sur l'activité *in vitro* (pourcentage d'inhibition de croissance cellulaire à 10^{-5} mol.L⁻¹ dans le DMSO).

					
Entrée	R	KB	HCT116	MCF7	HL60
1	 13	33 ± 2	0 ± 5	4 ± 9	37 ± 5
2	 24	32 ± 4	0 ± 5	0 ± 6	29 ± 8
3	 15	0 ± 6	0 ± 4	4 ± 7	2 ± 4
4	 16	25 ± 8	10 ± 1	15 ± 4	14 ± 4
5	 17	31 ± 7	0 ± 11	0 ± 1	23 ± 7
6	 62	13 ± 8	12 ± 2	28 ± 2	8 ± 4

Si l'on considère les résultats obtenus pour les différents aldéhydes, avec un groupement OMe en *para* sur le dérivé bromé, on constate que la présence d'un groupement CF₃ en *para* sur l'aldéhyde réduit l'activité du composé (Tableau 16, entrée 3). De plus, la présence d'une fonction F en *para* (Tableau 16, entrée 1), d'un furane (Tableau 16, entrée 2), d'un CF₃ en *meta* (Tableau 16, entrée 4) ou d'un CF₃ en *ortho* (Tableau 16, entrée 5) semble augmenter l'activité *in vitro* sur les lignées cellulaires KB et HL60. Celle-ci est plus faible sur les lignées



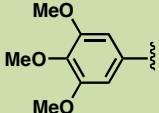
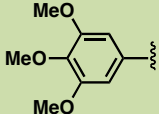

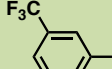
Chapitre 3 : Etude de l'activité antitumorale *in vitro* des dérivés de l'acide paraconique synthétisés

HCT116 et MCF7, et ce pour toutes les fonctions, excepté lorsque le C5 de la lactone est substitué par une chaîne alkyle (Tableau 16, entrée 6), qui semble augmenter l'activité *in vitro* sur la lignée MCF7. L'activité *in vitro* de γ -butyrolactones formées à partir de cétones, et présentant donc un C5 quaternaire a ensuite été étudiée.

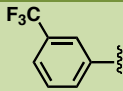



4. Effet des fonctions apportées par la cétone

Afin de déterminer de manière plus précise la relation structure-activité de ces composés, ainsi que de tester des molécules présentant un centre quaternaire en C5, l'effet des différentes fonctions apportées par une cétone a été étudié (Tableau 17) :

Tableau 17 : Effet des fonctions apportées par une cétone sur l'activité *in vitro* (pourcentage d'inhibition de croissance cellulaire à 10^{-5} mol.L⁻¹ dans le DMSO).

Entrée	Produit testé			KB	HCT116	MCF7	HL60
	R ¹	R	GF				
1	Me		4-OMe	90±1	63±2	44±9	64±2
	30						
2	Me		H	6±5	9±5	13±9	22±1
	31						
3	Me		4-OMe	0±13	8±3	7±4	24±3
	39						
4	Me		H	0±16	0±18	2±16	7±11
	40						
5	CF ₃		4-OMe	56 ± 1	20 ± 3	8 ± 8	64 ± 2
	29						
6	Me		H	34±1	14±3	14±3	20±1
	33						

**Chapitre 3 : Etude de l'activité antitumorale *in vitro* des dérivés de l'acide
paraconique synthétisés**

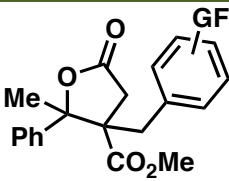
7	Me		4-OMe	38±5	30±6	46±3	52±1
	32						
8	Et		4-OMe	11±5	28±3	21±7	30±4
	35						
9	Et		H	22±5	25±1	12±18	17±3
	34						
10	Me	Me	H	0±7	15±3	7±4	9±4
	36						
11			H	7±13	0±3	1±10	4±2
	37						

Le premier point à noter est que la quaternarisation du carbone C5 augmente de manière significative l'activité *in vitro* sur les quatre lignées étudiées, avec une activité en général plus importante sur les lignées KB et HL60. Cependant, cette quaternarisation est plus efficace dans le cas d'une quaternarisation par un phényle et un méthyle (Tableau 17, entrée 1 et 2). Dans le cas d'une cétone présentant un phényle et un éthyle (Tableau 17, entrées 8 et 9), un phényle et un CF₃ (Tableau 17, entrée 5), ou deux groupements Me (Tableau 17, entrée 10), l'activité *in vitro* diminue de manière drastique. De la même manière, le composé spiranique (Tableau 17, entrée 11), ne présente pas d'activité. De plus, la quaternarisation du carbone C5 permet d'augmenter l'activité à condition qu'un groupement OMe soit situé en *para* sur le dérivé bromé (Tableau 17, entrées 1 et 2, entrées 6 et 7). De même, la substitution de l'acétophénone par une fonction CF₃ (Tableau 17, entrées 6 et 7) ou trois groupements OMe (Tableau 17, entrées 3 et 4) diminue l'activité *in vitro* apportée par l'acétophénone. De manière générale, l'encombrement trop important de la lactone ne favorise pas son activité cytotoxique. Le composé **30** présente l'activité la plus significative. Des variations fonctionnelles vont donc être effectuées sur la base de **30** afin de tenter d'augmenter sa cytotoxicité.

5. Variations fonctionnelles sur la base du composé **30**

Etant donné l'activité significative du composé **30**, l'étude de l'influence de la position et de la présence des fonctions présentes sur le bromure d'aryle a été réalisée (Tableau 18).

Tableau 18 : Effet de la position et de la nature du groupement présent sur le bromure d'aryle sur l'activité *in vitro* d'analogues de **30 (pourcentage d'inhibition de croissance cellulaire à 10^{-5} mol.L⁻¹ dans le DMSO).**

					
Entrée	GF	KB	HCT116	MCF7	HL60
1	H 31	6±5	9±5	13±9	22±1
2	4-OMe 30	90±1	63±2	44±9	64±2
3	3-OMe 68	5±7	14±5	16±3	30±1
4	2-OMe 69	9±4	13±2	10±6	34±2
5	4-CO ₂ Me 70	22±3	44±3	35±5	43±3
6	4-CF ₃ 71	15±11	25±3	19±5	28±2
7	3-CF ₃ 72	21±7	22±4	20±4	21±2
8	2-CF ₃ 73	0±12	18±1	6±5	0±11

Ces différents résultats permettent de constater que la présence d'une fonction OMe (Tableau 18, entrées 2, 3 et 4), particulièrement en *para* (Tableau 18, entrée 2), est nécessaire afin d'accéder à une activité accrue de la molécule. De plus, la présence d'une fonction en *meta* ou *ortho* sur le dérivé bromé désactive la molécule (Tableau 18, entrées 3, 4, 7 et 8). Par conséquent, **30** est le composé le plus actif de la série. Les diastéréoisomères de celui-ci ont donc été séparés afin d'évaluer l'impact de la stéréochimie de la molécule sur son activité.

III. Etude du composé 30

1. Séparation des diastéréoisomères

Avant d'effectuer des tests supplémentaires sur la molécule 30, les diastéréoisomères de celle-ci ont été séparés par chromatographie sur gel de silice. Malgré plusieurs essais, seul le diastéréoisomère B a pu être isolé, tandis que 25% de diastéréoisomère B sont encore présents pour les tests effectués sur le diastéréoisomère A (Schéma 118, Tableau 19).

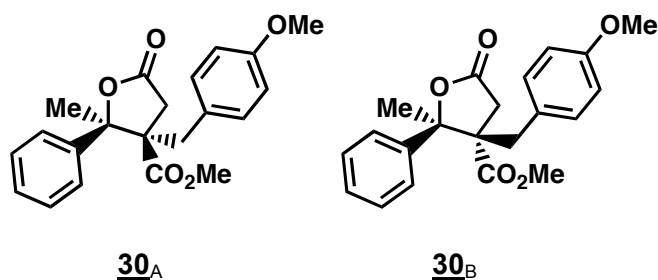


Schéma 118 : Diastéréoisomères A et B de 30

Tableau 19 : Activité *in vitro* des diastéréoisomères de 30 (Pourcentage d'inhibition de croissance cellulaire à 10^{-5} mol.L⁻¹ dans le DMSO).

Composé	<u>30</u> _A / <u>30</u> _B	KB	HCT116	MCF7	HL60
<u>30</u>	34/68	90±1	63±2	44±9	64±2
<u>30</u> _A	75/25	91±1	64±2	55±5	64±2
<u>30</u> _B	0/100	98±1	56±2	59±3	68±1

Il semble que la stéréochimie de la molécule 30 n'ait que peu d'influence sur son activité. En effet, des résultats analogues sont observés sur les quatre lignées cellulaires testées pour chacun des diastéréoisomères et pour le mélange « racémique ». L'activité du composé 30 n'est donc pas dépendante de la stéréochimie de celui-ci. Ce résultat peut donner des indications quant au mécanisme d'action envisagé. Par conséquent, et étant donné les difficultés rencontrées pour la séparation des deux diastéréoisomères, les tests effectués sur les lignées complémentaires, ainsi que la mesure d'IC₅₀, ont été réalisés sur le mélange « racémique ».

2. Tests sur lignées complémentaires

Différentes lignées ont donc été testées afin d'évaluer de manière plus précise l'activité de **30** (Tableau 20):

- PC3, lignée du cancer de la prostate ;
- SK-OV3, lignée cancéreuse ovarienne ;
- MCF7R, lignée cancéreuse mammaire résistante ;
- HL60R, lignée cancéreuse leucémique résistante ;
- MRC5, lignée issue de poumons fœtaux humains ;
- EPC, lignée de cellules quiescentes de carpes.

Tableau 20 : Tests complémentaires sur **30 (pourcentage d'inhibition de croissance cellulaire à 10^{-5} mol.L⁻¹ dans le DMSO).**

Lignée	30
KB	90±1
HCT116	63±2
MCF7	44±9
HL60	64±2
PC3	68±1
SK-OV3	76±1
MCF7R	82±1
HL60R	92±2
MRC5	94±2
EPC	70±3

Le composé **30** est actif sur toutes les lignées testées, bien que plus modérément sur la lignée MCF7. De plus, il ne semble pas que **30** soit substrat de la glycoprotéine P (P-gp), provoquant un phénomène de multirésistance aux médicaments. En effet, les lignées résistantes HL60R et MCF7R, lignées ayant développé une résistance à la chimiothérapie en exprimant la glycoprotéine P, sont même davantage inhibées que les lignées sensibles (HL60 et MCF7). La forte activité de **30** sur cellules EPC (cellules quiescentes de carpes) pourrait indiquer une toxicité aigüe.

Les IC₅₀ ont été mesurées pour les lignées KB, HCT116, MCF7, HL60 et EPC afin d'avoir une idée plus précise de leur activité.

3. Mesures d'IC₅₀

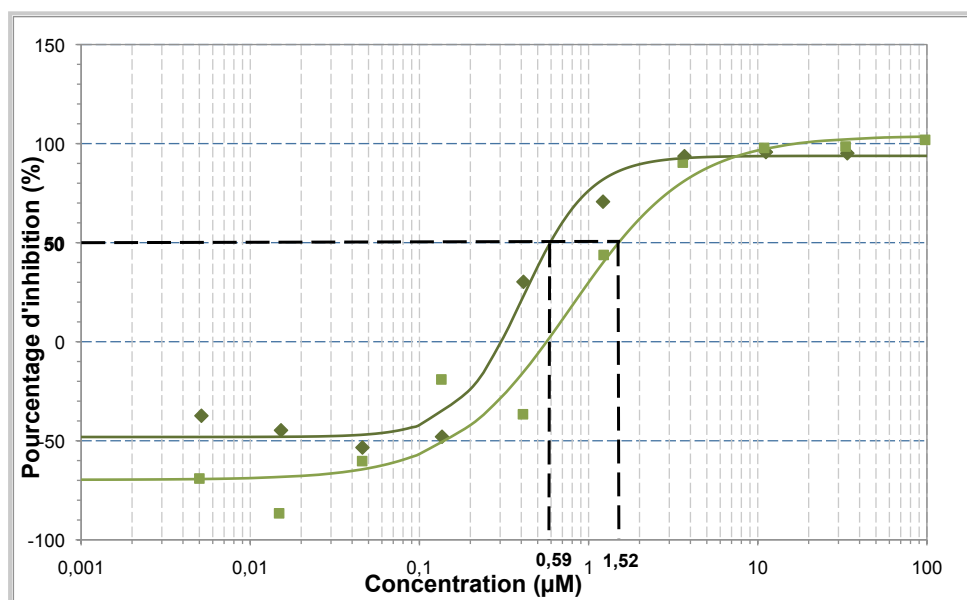
Les valeurs des IC₅₀ sont déterminées en traçant la courbe de pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration en duplicate. Une fois les différents points obtenus, ceux-ci sont extrapolés suivant une courbe à quatre paramètres de type :

$$Y = \frac{A - D}{1 + \left(\frac{x}{C}\right)^B} + D$$

Avec A étant le minimum de l'asymptote, B la pente, C le point d'inflexion de la courbe et D le maximum de l'asymptote. Il existe deux façons de calculer l'IC₅₀ :

- l'IC₅₀ absolue correspond à la valeur de la concentration obtenue pour une inhibition de 50%.
- l'IC₅₀ relative correspond au point d'inflexion de la courbe.

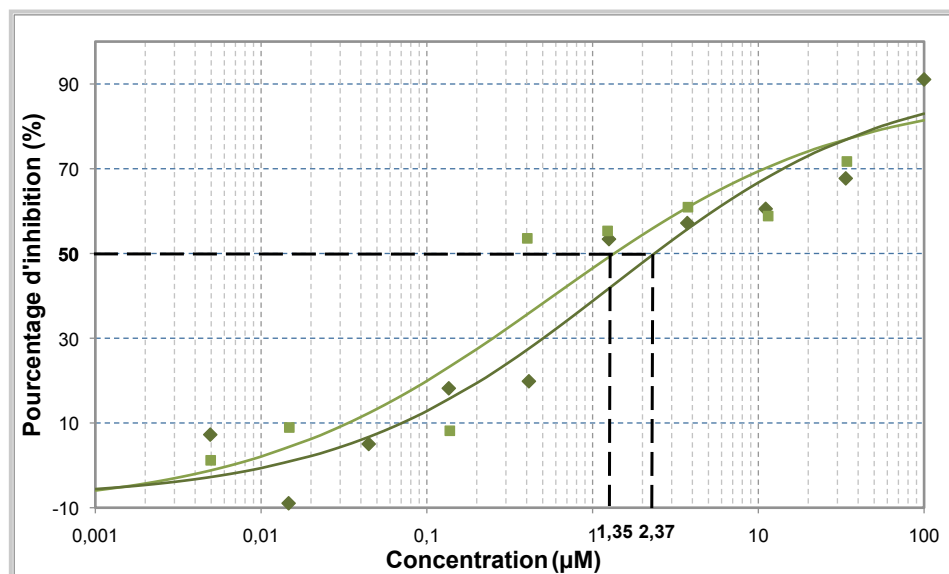
Les courbes obtenues n'ayant pas toujours les asymptotes à 0 et 100, ces valeurs peuvent être différentes, nous raisonnerons ici en termes d'IC₅₀ absolue, valeur la plus couramment utilisée. Les mesures d'IC₅₀ sont effectuées deux fois, afin d'obtenir une valeur maximale et minimale. Les courbes obtenues pour les différentes lignées sont représentées ci-dessous (Figure 1 à Figure 5):



	A	B	C	D
KB-1	-48,1	2,2	0,411	93,8
KB-2	-69,7	1,22	0,784	104

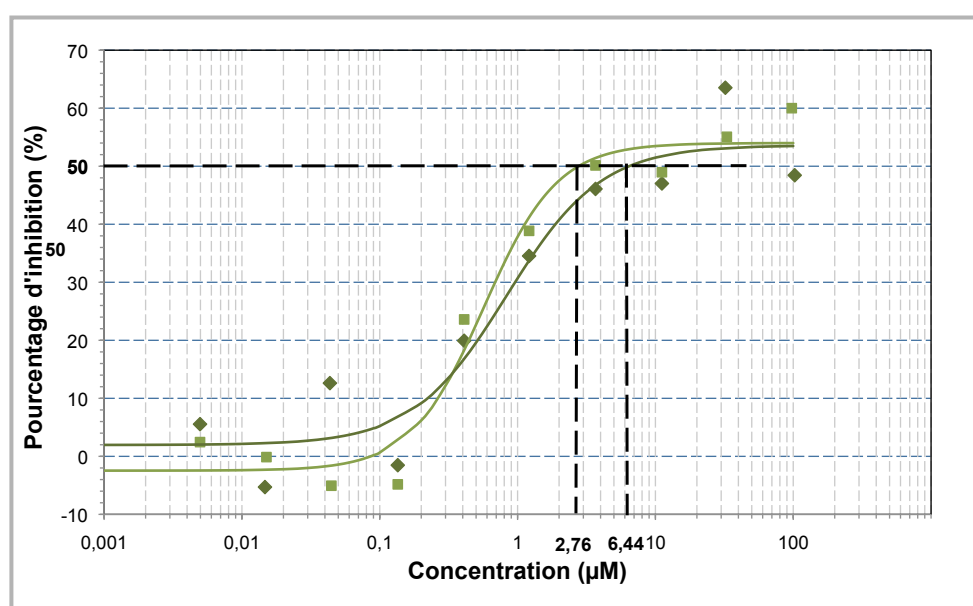
Figure 1 : Courbes IC₅₀ pour la lignée cellulaire KB

Chapitre 3 : Etude de l'activité antitumorale *in vitro* des dérivés de l'acide paraconique synthétisés



	A	B	C	D
HCT116-1	-10,4	0,525	1,3	92,3
HCT116-2	-7,87	0,486	0,54	92,3

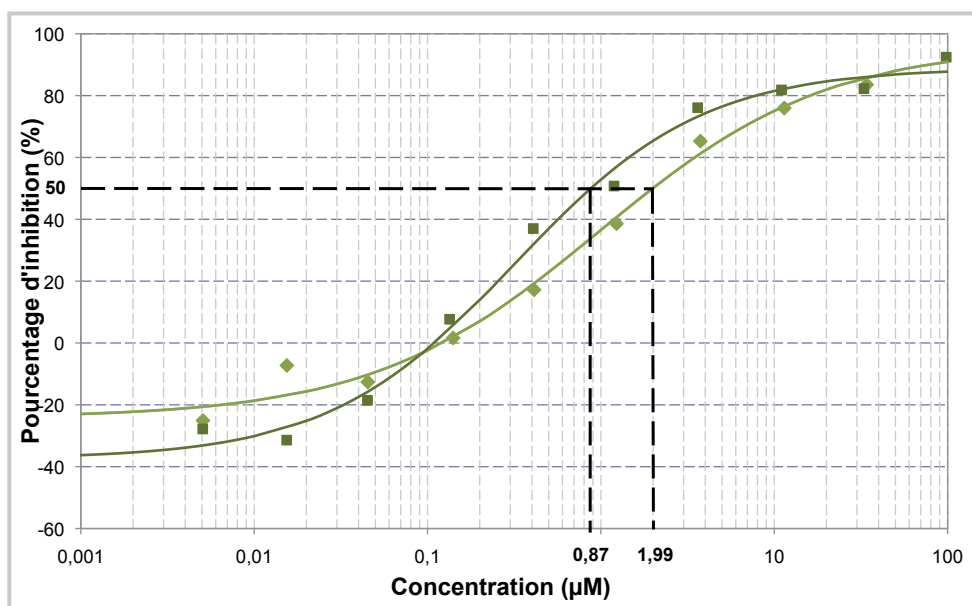
Figure 2 : Courbes IC₅₀ pour la lignée cellulaire HCT116



	A	B	C	D
MCF7-1	1,96	1,27	0,837	54
MCF7-2	-2,46	1,63	0,571	54

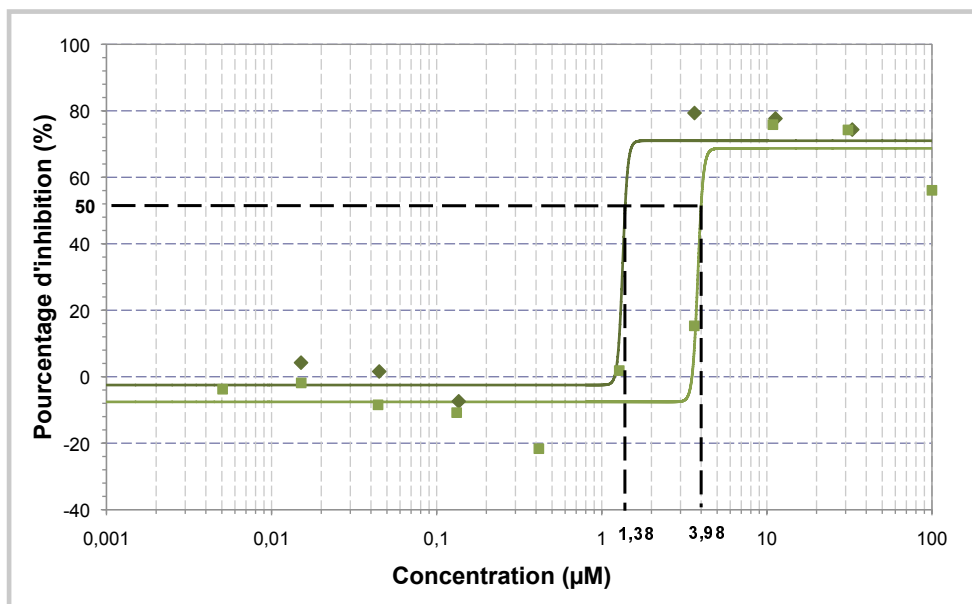
Figure 3 : Courbes IC₅₀ pour la lignée cellulaire MCF7

Chapitre 3 : Etude de l'activité antitumorale *in vitro* des dérivés de l'acide paraconique synthétisés



	A	B	C	D
HL60-1	-37,5	0,803	0,32	89
HL60-2	-24,2	0,662	0,976	96,3

Figure 4 : Courbes IC₅₀ pour la lignée cellulaire HL60



	A	B	C	D
EPC-1	-2,5	29,2	1,34	71
EPC-2	-7,57	27	3,82	68,7

Figure 5 : Courbe IC₅₀ pour la lignée cellulaire EPC

Les différentes valeurs d'IC₅₀ obtenues sont résumées dans le tableau ci-dessous, avec un rappel des valeurs d'inhibitions obtenues à 10⁻⁵ mol.L⁻¹ dans le DMSO pour ces mêmes lignées (Tableau 21).

Tableau 21 : Valeurs d'IC₅₀

Lignée	% d'inhibition à 10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹	IC ₅₀ (μM)
KB	90±1	0,59/ 1,52
HCT116	63±2	1,35/ 2,37
MCF7	44±9	2,76/ 6,44
HL60	64±2	0,87/1,99
EPC	70±3	1,38/3,98

En ce qui concerne la lignée cellulaire EPC, lorsque l'on observe la courbe d'IC₅₀ (Figure 5), on remarque que le pourcentage d'inhibition cellulaire augmente brusquement à partir d'une concentration de 1 à 3 μM, ce qui indique une toxicité aigüe, seulement à partir d'une valeur seuil de 1 à 3 μM, valeur à laquelle le composé **30** est déjà actif pour la plupart des lignées cancéreuses. Les valeurs des IC₅₀ sont cohérentes avec les résultats obtenus en pourcentage d'inhibition à 10⁻⁵ mol.L⁻¹. Ces valeurs sont à confronter avec ceux mesurés pour la stéganacine, de 0,1 μM pour la lignée KB, contre 0,6 μM pour **30** et de 0,2 à 5 μM pour différentes lignées,²³³ contre 0,9 à 6,4 μM pour **30** pour les différentes lignées cancéreuses étudiées. **30** présente donc une activité antitumorale *in vitro* intéressante. De plus, une analyse ICP (spectrométrie par torche à plasma) a permis de montrer que moins de 0,10% en masse de Zn et moins de 0,002% en masse de Co étaient encore présents dans le composé **30**. En conséquence, l'activité de **30** est bien due à ce composé et non aux métaux qui pourraient être encore présents. L'étude du mécanisme d'action de ce composé a donc été effectuée.

4. Etude du mécanisme d'action du composé **30**

Afin d'étudier le mécanisme d'action de la molécule **30**, deux voies de mort cellulaires sont explorées : la nécrose par libération de LDH cytoplasmique, sur cellules EPC, et l'apoptose en cytométrie de flux, sur cellules KB et HL60.

²³³ Wickramaratne, D. B. M.; Pengsuparp, T.; Mar, W.; Chai, H.-B.; Chagwedera, T. E.; Beecher, C. W. W.; Farnsworth, N. R.; Kinghorn, A. D.; Pezzuto, J. M.; Cordell, G. A. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 2083-2090.

a. Lyse des cellules : test sur cellules EPC

Un premier test consiste à administrer le composé à des cellules quiescentes de carpe, cellules qui ne se divisent pas. La diminution de leur nombre constitue donc une indication directe de la cytotoxicité de la molécule. Lors de ces tests, la mesure du Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NADH₂) par fluorescence permet de donner une indication sur le nombre de cellules et/ou sur leur viabilité. En effet, le NADH₂ est produit lors de la respiration cellulaire, la quantité de NADH₂ observée dans le milieu donne donc une indication directe du nombre de cellules viables encore présentes dans le puits. Un deuxième indicateur de fluorescence permet de mesurer la lyse des cellules en détectant le taux de lactate déshydrogénase (LDH) présent dans le surnageant. Le LDH étant relargué par les cellules nécrosées, la mesure de fluorescence va donner une indication directe du nombre de cellules lysées dans le milieu (Figure 6).

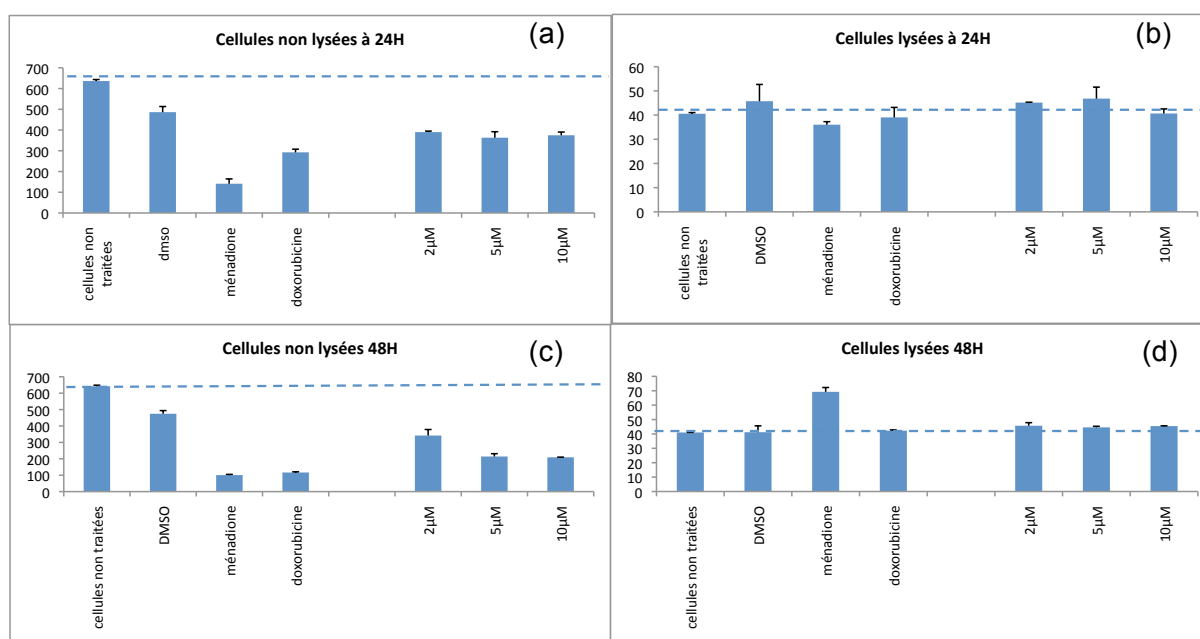


Figure 6 : Millions d'unités de fluorescence émises pour cellules lysées et non lysées à 24 et 48H pour 50 μL de milieu de culture

L'activité de **30** à 2, 5 et 10 μM est comparée à :

- une référence de cellules non traitées,
- des cellules traitées dans le DMSO,
- des cellules traitées avec 50 μM de ménadione, composé expérimenté pour le traitement du cancer de la prostate,

analyses ont été effectuées, visant à quantifier le pourcentage de cellules à chaque étape du cycle cellulaire, ou en apoptose.

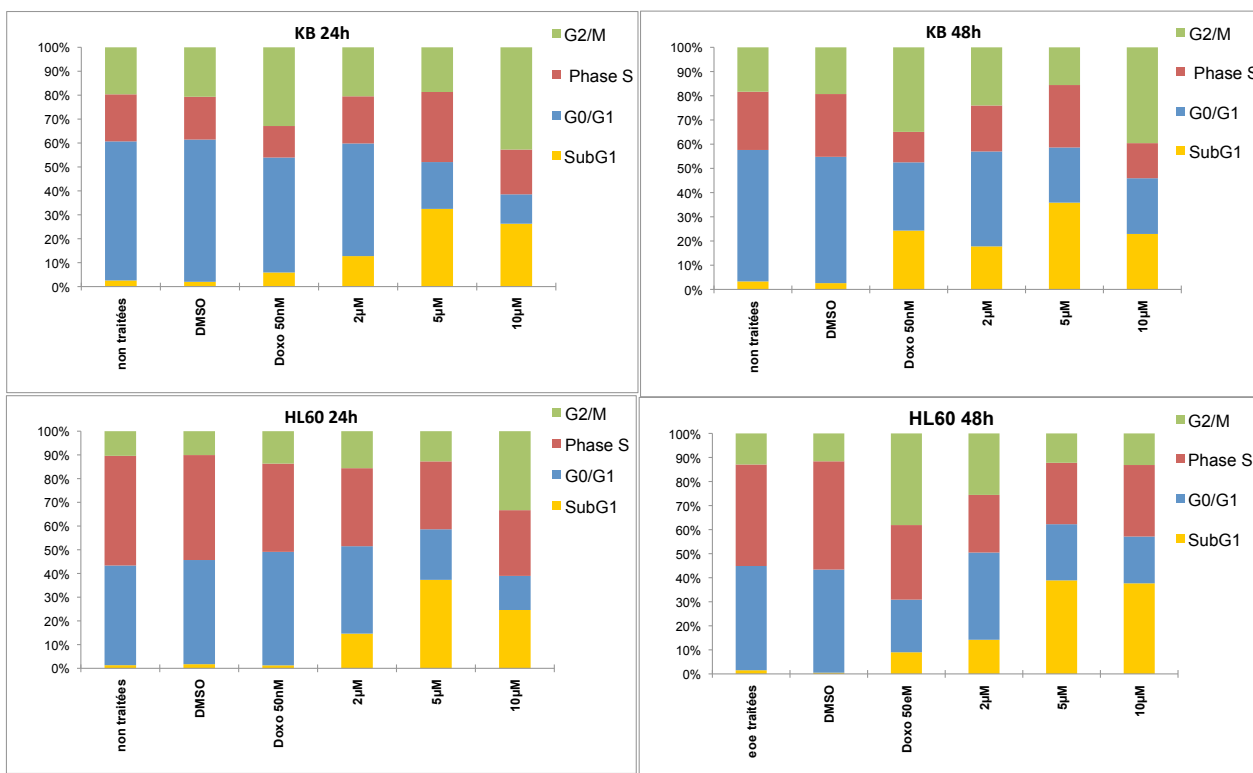
La cytométrie de flux est une méthode optique permettant de quantifier les cellules. A l'intérieur du cytomètre, une suspension cellulaire est poussée à travers un capillaire très fin de manière à ne laisser passer les cellules qu'une à une. Chaque cellule traverse un rayon laser. Le cytomètre mesure alors la lumière dispersée par chaque cellule ainsi que la fluorescence émise en réponse à l'exposition au rayonnement laser. La dispersion directe de la lumière permet de compter le nombre de cellules qui passent devant le détecteur et de mesurer leur taille. Cette méthode permet de trier et de dénombrer les cellules en fonction de leur marqueur spécifique.

Ici, différents marqueurs ont été utilisés :

- L'annexine V, utilisée en conjonction avec la 7-amino-Actinomycin (7-AAD) permet d'identifier les cellules en apoptose. Ces marqueurs vont permettre d'évaluer l'intégrité de la membrane cellulaire ainsi que l'externalisation de la phosphatidyl-sérine, qui se produit lors de l'apoptose.
- L'iodure de propidium est une molécule fluorescente, agent intercalant de l'ADN. Ce composé permet donc de marquer l'ADN, et de différencier les cellules en phase G0/G1, des cellules en phase G2/M, ayant totalement dupliqué leur ADN.
- Le 5-bromo-2'-déoxyuridine, nucléoside synthétique analogue de la thymidine, s'incorpore à l'ADN à la place de la thymidine durant sa phase de réplication et indique donc les cellules en phase de réplication de l'ADN, soit en phase S.

Le cycle des cellules KB et HL60 a donc été exploré à 24 et 48h en utilisant cette méthode en présence de **30** à 3 concentrations: 2, 5 et 10 μ M. La doxorubicine à 50 nM est utilisée en tant que contrôle positif et les cellules non traitées et traitées au DMSO utilisées en tant que témoin. Les tests sont effectués en duplicate. Les résultats obtenus sont les suivants (Figure 7) :

Chapitre 3 : Etude de l'activité antitumorale *in vitro* des dérivés de l'acide paraconique synthétisés



La phase SubG1 correspond à l'apoptose, la phase S à la phase de réplication de l'ADN, la phase M à la mitose, la phase G0 correspond à un stade quiescent de non-division, la phase G1 correspond au stade de préparation de la cellule à la phase de réplication de l'ADN (S), et la phase G2 correspond au stade de préparation de la cellule à la mitose (M). Les différentes phases s'effectuent donc dans l'ordre suivant : G0, G1, S, G2, M.

Figure 7 : Pourcentages de molécules à chaque phase du cycle cellulaire

Tout d'abord, l'observation des diagrammes (Figure 7) des cellules des deux lignées permet de constater que le composé **30** induit une augmentation significative du nombre de cellules KB et HL60 en apoptose (SubG1), par rapport aux cellules non traitées, et ce dès l'administration d'une concentration de 2 µM. De plus, l'augmentation du nombre de cellules en apoptose précoce est dose-dépendante jusqu'à une concentration de 5 µM, à 24 et 48 h, pour les cellules KB et HL60. Une augmentation de la dose introduite à 10 µM n'induit pas d'augmentation du nombre de cellules en apoptose.

De plus, aucune différence importante n'apparaît dans la répartition des cellules entre les différentes phases du cycle (G0/G1, S, G2/M) si l'on compare les cellules soumises à **30** aux

cellules non traitées. Il est donc possible d'en déduire que la molécule étudiée produit une entrée en apoptose précoce des cellules KB et HL60, mais sans blocage du cycle cellulaire. La doxorubicine, inhibant la duplication de l'ADN, induit un blocage du cycle cellulaire en phase G2/M.²³⁵

Le composé **30** a donc été soumis à un dernier test, afin d'évaluer son influence sur l'activation de la caspase 3, effecteur final de la voie apoptotique.

c. Influence du composé 30 sur l'activation de la caspase 3

La caspase 3 est une protéase à cystéine qui joue un rôle fondamental dans le phénomène d'apoptose. Elle est présente dans la cellule sous la forme d'une pro-enzyme, appelée pro-caspase, et son activation en caspase va provoquer l'apoptose de la cellule par clivage du poly(adénosinediphosphate)-ribose polymérase. L'addition d'un marqueur de fluorescence spécifique à la caspase 3 au milieu cellulaire testé provoque la lyse des cellules, puis le clivage de la caspase du substrat et la production d'un signal lumineux. Ici, tous les extraits cellulaires ont été préparés et testés pour leur capacité à cliver le substrat spécifique de la caspase 3 et le relargage de fluorescence est mesuré spectroscopiquement sur une durée de 120 minutes. La mesure de la fluorescence émise, pendant 120 minutes, à 24 et 48H, donne une indication directe de la quantité de caspase 3 présente dans le milieu, pour des cellules traitées ou non traitées (Figure 8). La doxorubicine à 1 μM est utilisée en tant que contrôle positif et les cellules traitées au DMSO correspondent au témoin de cellules non traitées. Les tests sont effectués en duplicata.

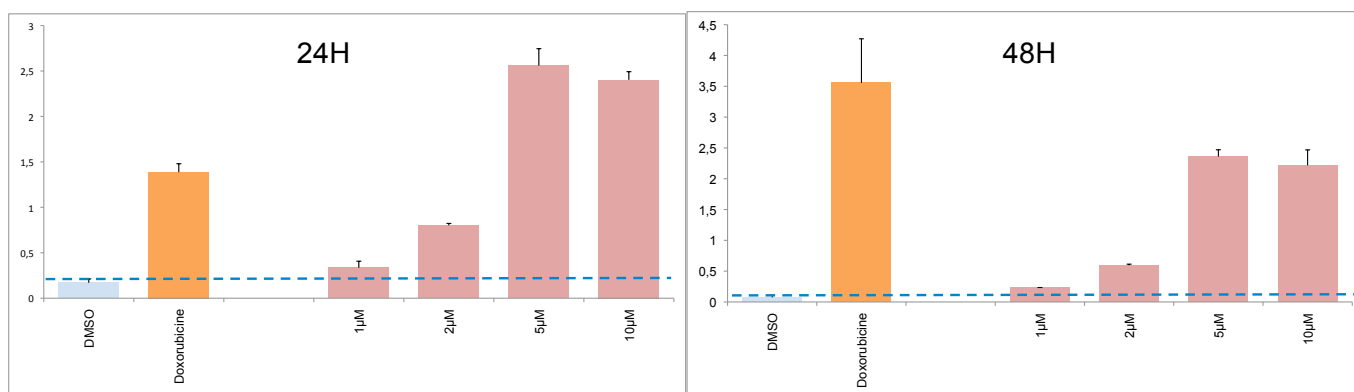


Figure 8 : Milliards d'unités de fluorescence émises pour 200 μL de milieu de culture à 24 h et 48h

Dès 24h, **30** active la caspase 3 d'une manière dose-dépendante à partir de 1 μM (activation maximale environ 5 fois) jusqu'à 5 μM . Une augmentation de la dose introduite à

²³⁵ Ling, Y.-H.; El-Naggar, A. K.; Priebe, W.; Perez-Soler, R. *Mol. Pharmacol.* **1996**, *49*, 832-841.

10 μ M n'induit pas d'activation supplémentaire de la caspase 3. Après 48h de traitement, les résultats sont similaires. Il semble donc que **30** agisse par activation de la caspase 3, induisant ainsi une apoptose précoce des cellules. En conclusion, **30** manifeste une activité cytotoxique sur plusieurs lignées cellulaires humaines cancéreuses par activation de l'apoptose caspase dépendante, sans blocage du cycle cellulaire. A partir de ces constatations, différentes pistes sont envisageables quant au mécanisme d'action du composé **30**.

Ce composé pourrait agir par alkylation des protéines. Dans ce cas, son activité est à rapprocher de celle des α -méthylène- γ -butyrolactones, agents alkylants qui subissent une addition de Michael avec des nucléophiles biologiques, tels que la *L*-cystéine ou des enzymes contenant des thiols.² Dans cette optique, le composé **30** pourrait interagir avec le glutathion, induisant ainsi l'apoptose précoce des cellules traitées. Il est également possible d'envisager une réaction avec le Bcl-2, protéine inhibitrice de l'apoptose, empêchant l'expression de celle-ci et initiant ainsi la cascade apoptotique.²³⁶

Une étude approfondie du mécanisme d'action de ce composé, ainsi que l'étude de son activité *in vivo* seraient des perspectives intéressantes à cette étude préliminaire.

²³⁶ Ruvolo, P. P.; Deng, X.; May, W. S. *Leukemia* **2001**, *15*, 515-522.

Conclusion générale du Chapitre 3

Une étude de relation structure-activité a été effectuée sur les lactones dérivées d'acide paraconique synthétisées. Celles-ci ont été testées sur quatre lignées de cellules cancéreuses KB, MCF7, HCT116 et HL60.²³⁷ Différentes caractéristiques ont pu être mises en évidence. De manière générale, la génération d'un encombrement stérique sur le dérivé bromé conduit à une inactivité de la molécule. Contrairement aux résultats espérés, les lactones présentant un motif triméthoxyphényle ne présentent aucune activité. Cependant, la quaternarisation du carbone C5 de la γ -butyrolactone induit une augmentation significative de l'activité antitumorale.

Le composé le plus actif a été soumis à des tests sur différentes lignées supplémentaires, pour lesquelles de bons résultats ont été obtenus et ont de plus permis de montrer que ce composé possédait une activité similaire sur les lignées résistantes. Les IC₅₀ de ce composé se situent entre 0,6 et 6,40 μ M pour les lignées cancéreuses testées.²³⁸

De plus, une étude du mécanisme d'action de ce composé a montré que celui-ci agissait par activation de la caspase 3, de manière dose-dépendante dès 2 μ M à 24 et 48h, induisant ainsi l'apoptose précoce des cellules traitées sans blocage du cycle cellulaire. Une étude plus approfondie, ainsi que des tests *in vivo* devraient être menés afin de déterminer de manière plus précise son potentiel d'action.

²³⁷ Le Gall, E.; Léonel, E.; Le Floch, C.; Martens, T. *Gamma-butyrolactones 2,3-polysubstituées à visée thérapeutique*. **31 Mars 2011**, FR 1152771.

²³⁸ Le Floch, C.; Le Gall, E.; Léonel, E.; Martens, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, en ligne.

Chapitre 4 : Synthèse de γ -butyrolactones tricycliques *ortho*-condensées *via* une réaction domino

Les résultats obtenus pour la synthèse multicomposant de γ -butyrolactones à partir de l'itaconate de diméthyle, d'un composé carbonylé, et d'un dérivé bromé ont permis d'envisager l'extension de la réaction à des dérivés *ortho*-bisubstitués afin d'obtenir des lactones tricycliques *ortho*-condensées (Schéma 120) :

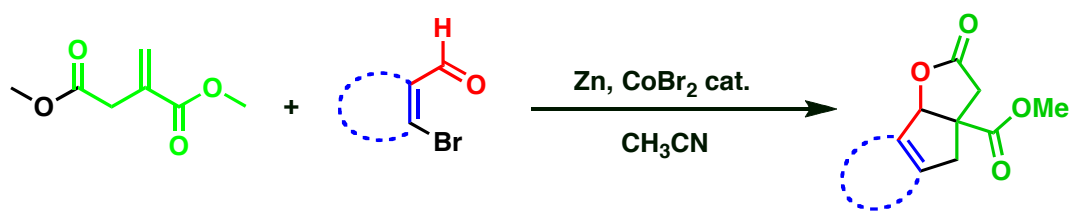


Schéma 120 : Synthèse de lactones tricycliques à partir de dérivés *ortho*-bisubstitués.

Chapitre 4 : Synthèse de γ -butyrolactones tricycliques *ortho*-condensées *via* une réaction domino

I. Rappels bibliographiques

1. Les réactions domino : Rappels et Définition

La traduction en français de la définition d'une réaction domino, telle qu'elle a été décrite par Tietze en 1996,²³⁹ est « *un processus impliquant la formation de deux ou plusieurs liaisons (habituellement des liaisons C-C) dans les mêmes conditions réactionnelles, sans ajout de réactif ni de catalyseur supplémentaire, et dans lequel les réactions subséquentes résultent de la fonctionnalité formée lors de l'étape précédente* ». Etant donné les multiples avantages liés à la définition même d'une réaction domino, qui permet la formation de plusieurs liaisons en une seule étape expérimentale, ce type de synthèse constitue un enjeu important pour les chimistes organiciens. De plus, ce procédé s'applique parfaitement à la synthèse de composés polycycliques. L'utilité d'une réaction domino est dépendante, premièrement du nombre de liaisons formées en une étape, deuxièmement de l'augmentation de la complexité structurelle de la molécule synthétisée, et troisièmement des applications possibles de cette réaction.

L'intérêt des chimistes pour ce type de synthèse a pris son essor au début des années 1900, avec les premières réactions multicomposant (synthèse de la tropinone par Robinson¹⁸⁶). Depuis, plusieurs exemples sont devenus de grands classiques, comme par exemple la synthèse totale de la progestérone, par Johnson *et al.*,²⁴⁰ en 1971, qui constitue un exemple notable de l'utilisation des réactions domino pour accéder à des structures complexes de manière rapide, efficace et élégante (Schéma 121) :

²³⁹ Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136.

²⁴⁰ a) Johnson, W. S.; Gravestock, M. B.; McCarry, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4332-4334. b) Gravestock, M. B.; Johnson, W. S.; McCarry, B. E.; Parry, R. J.; Ratcliffe, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4274-4282.

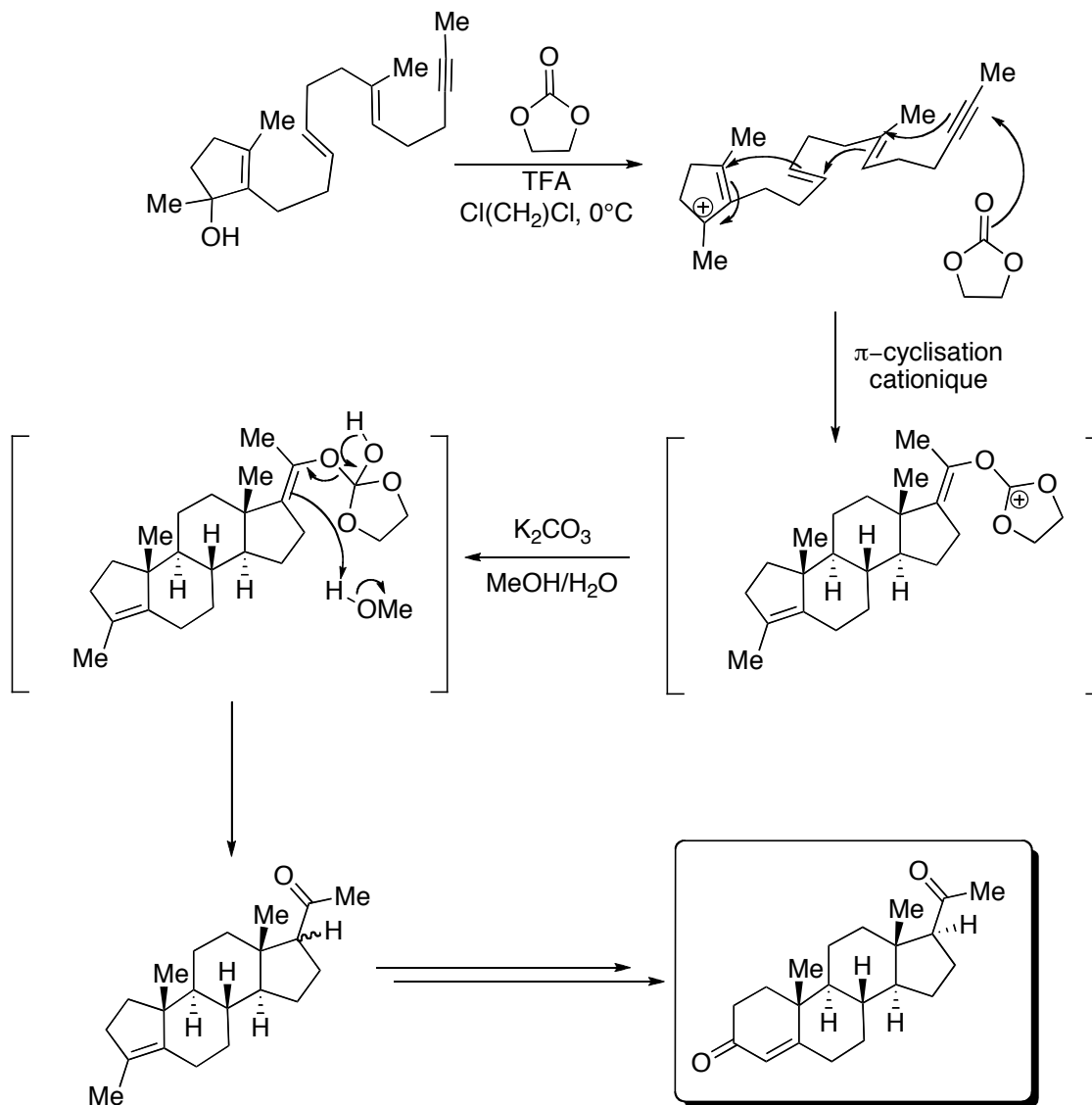


Schéma 121 : Synthèse de la (\pm)-progestérone par Johnson *et al.*

Les avantages indéniables de ce type de synthèse, comme l'économie d'atomes, d'étapes, de ressources et de déchets, en font un des outils majeurs des recherches futures, et ont permis un développement important de ce procédé ces 20 dernières années,^{183b,241} en particulier pour la synthèse de produits naturels.²⁴² La recherche de nouvelles réactions domino est donc un enjeu majeur, en particulier pour la synthèse de molécules à intérêt

²⁴¹ a) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1619-1665 et 2143-2173. b) Liéby-Muller, F.; Simon, C.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *QSAR & Combinatorial Science* **2006**, *25*, 432-438. c) Balme, G.; Bouyssi, D.; Monteiro, N. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 231-239. d) Enders, D.; Grondal, C.; Hüttl, M. R. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570-1581. e) Padwa, A.; Bur, S. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5341-5378. f) Müller, T. J. J.; D'Souza, D. M. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 609-620.

²⁴² a) Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195-206. b) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134-7186. c) Ihara, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 765-774.

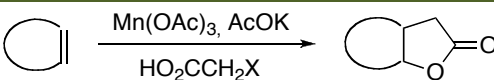

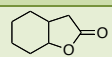

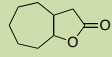

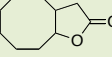

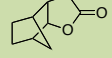

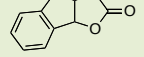
biologique et de composés polycycliques. Cependant, et malgré l'intérêt de ce type de composés, la préparation de lactones tricycliques *via* une réaction domino n'a été que peu décrite jusqu'à présent. La partie qui suit présente les quelques exemples existant dans la littérature de réactions domino permettant d'aboutir à des γ -butyrolactones tricycliques

2. Synthèse de γ -butyrolactones tricycliques *ortho*-condensées via une réaction domino

Malgré l'intérêt accru pour la synthèse de γ -lactones polycycliques et la nécessité de mise au point de voies de synthèses efficaces de ce type de composés, la synthèse de γ -butyrolactones tricycliques par une réaction domino a été très peu étudiée jusqu'à présent.

L'addition de carboxylate de manganèse sur une oléfine pour la synthèse de γ -butyrolactones, développée dans les années 30,¹³⁹ est présentée lors du Chapitre 1 de cette étude. Ce procédé de type radicalaire permet la synthèse de γ -butyrolactones en une étape. En 1985, Fristad *et al.*¹⁴² ont utilisé cette réaction pour effectuer, entre autres, la synthèse de lactones bi et tricycliques, en utilisant un alcène cyclique comme substrat de la réaction (Tableau 22).

Tableau 22 : Résultats obtenus pour la synthèse de lactones bi et tricycliques par Fristad *et al.*

			
Entrée	Alcène	Lactone obtenue	Rendement (%)
1			29
2			75
3			68
4			63
5			40

Cette réaction permet d'obtenir de bons rendements en lactones polycycliques.

C'est en se basant sur cette réaction que Hulcoop et Burton²⁴³ ont développé en 2005 la synthèse de γ -butyrolactones tricycliques *ortho*-condensées *via* une médiation à l'acétate de

²⁴³ Hulcoop, D. G.; Burton, J. W. *Chem. Commun.* **2005**, 4687-4689.

manganèse(III). Le mécanisme de cette réaction « one-pot » implique probablement la formation d'un électrophile radical sur le carbone du malonyle. La cyclisation 5-exo-trig de ce composé génère un second radical. La formation de la liaison C-O est alors effectuée par un processus de type oxydatif catalysé au cuivre (Schéma 122).

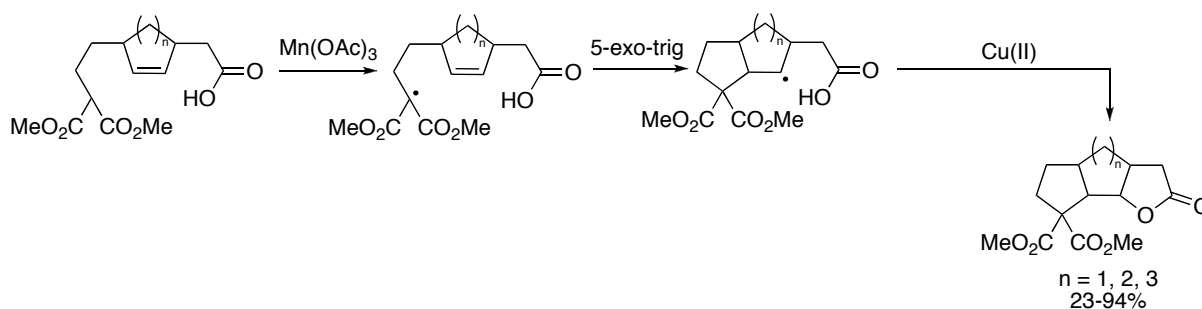


Schéma 122 : Synthèse de lactones tricycliques *ortho*-condensées par Hulcoop et Burton

Cette réaction permet la synthèse en une étape et avec de bons rendements de γ -butyrolactones tricycliques *ortho*-condensées présentant un cycle à 5 et un cycle à 5, 6, 7 ou 8 chaînons.

Les réactions de cyclocarbonylation constituent une méthode de choix pour la synthèse domino de γ -butyrolactones tricycliques. En 1991, Negishi *et al.*²⁴⁴ effectuent la cyclocarbonylation de chlorures d'*ortho*-allylbenzyle pour la synthèse de lactones tricycliques avec des rendements moyens (Schéma 123).

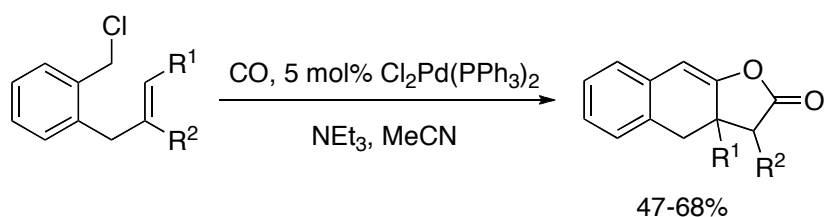


Schéma 123 : Synthèse de γ -lactones tricycliques par une réaction de cyclocarbonylation par Negishi *et al.*

La réaction multicomposant hétéro-Pauson-Khand développée par Buchwald *et al.*¹⁶² en 1996 et présentée lors du Chapitre 1 permet la synthèse de lactones tricycliques lorsqu'elle est effectuée à partir de dérivés de l'acétophénone (Schéma 124) :

²⁴⁴ Wu, G.; Shimoyama, I.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6506-6507.

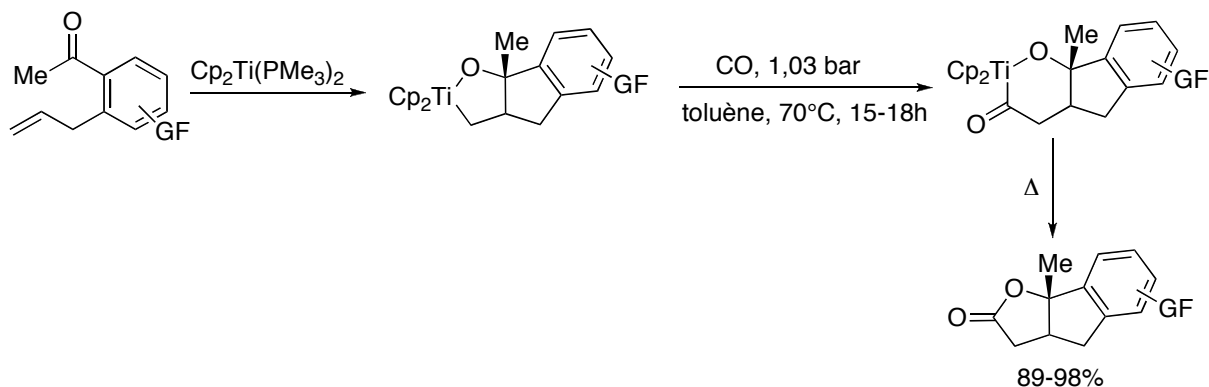


Schéma 124 : Synthèse de lactones tricycliques à partir de dérivés de l'acétophénone par Buchwald *et al.*

Cette réaction permet la synthèse en une étape de lactones tricycliques avec d'excellents rendements.

Très récemment, Finnegan et Snapper²⁴⁵ ont décrit la synthèse de lactones tricycliques par une séquence de réaction métathèse par fermeture de cycle /hétéro Pauson-Khand à partir d'un catalyseur à base de ruthénium (Schéma 125).

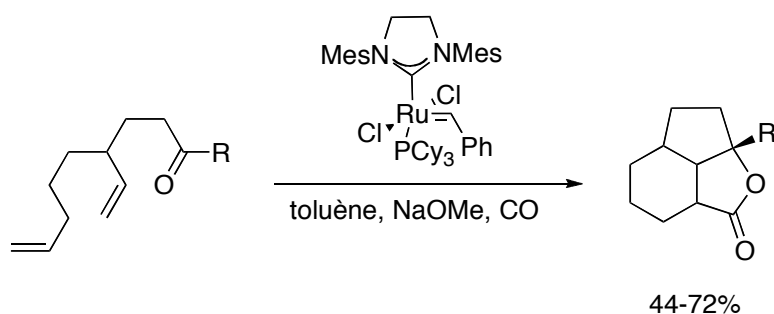


Schéma 125 : Synthèse domino de γ -butyrolactones tricycliques par Finnegan et Snapper

En 1996, Balme *et al.*²⁴⁶ ont développé la synthèse de γ -arylidènebutyrolactones tricycliques via une réaction domino carbopalladation/ hétérocyclisation. A partir d'un acide pentynoïque formé en trois étapes, la réaction permet la synthèse du produit désiré en une étape avec des rendements de 50 à 78% (Schéma 126).

²⁴⁵ Finnegan, D. F.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3644-3653.

²⁴⁶ a) Cavicchioli, M.; Bouyssi, D.; Goré, J.; Balme, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1429-1432. b) Cavicchioli, M.; Decortiat, S.; Bouyssi, D.; Goré, J.; Balme, G. *Tetrahedron* **1996**, 52, 11463-11478.

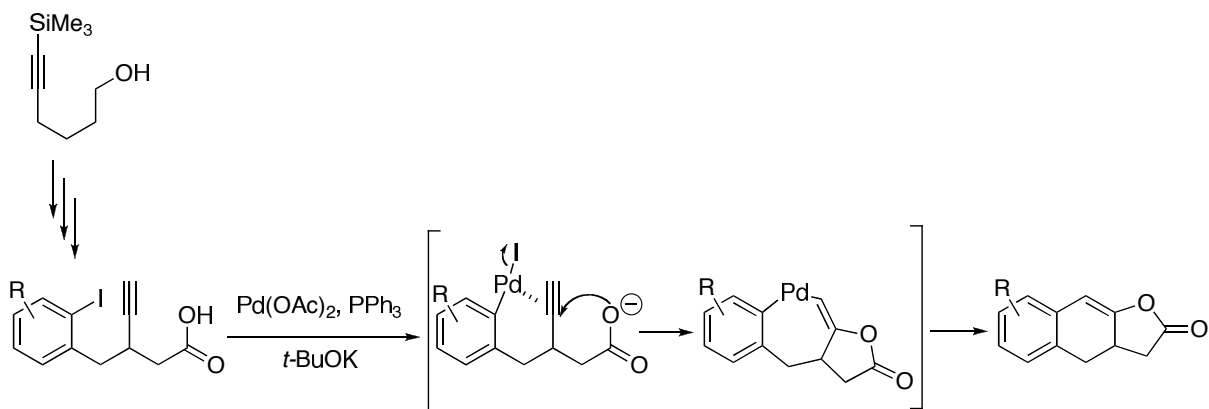


Schéma 126 : Synthèse domino de γ -arylidènebutyrolactones par Balme *et al.*

En 2008, Kishida et Nagaoka²⁴⁷ ont décrit une réaction domino pour la synthèse de γ -butyrolactones tricycliques à partir de cétodiester. Les cétodiester, substrats de départ de la réaction domino, sont synthétisés en trois étapes à partir du 3-chloroformylpropionate de méthyle par l'introduction d'un groupement alkyle en utilisant le réactif de Grignard correspondant en présence de CuI dans le THF, puis par une ozonolyse et enfin par une réaction de Wittig pour la synthèse de l'isomère *E* ou par une réaction de type Horner-Wadsworth-Emmons pour la synthèse de l'isomère *Z*. Les cétodiester ainsi formés sont ensuite traités avec SmI_2 dans le THF à température ambiante afin d'obtenir majoritairement la γ -butyrolactone tricyclique attendue (Schéma 127).

²⁴⁷ Kishida, A.; Nagaoka, H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6393-6397.

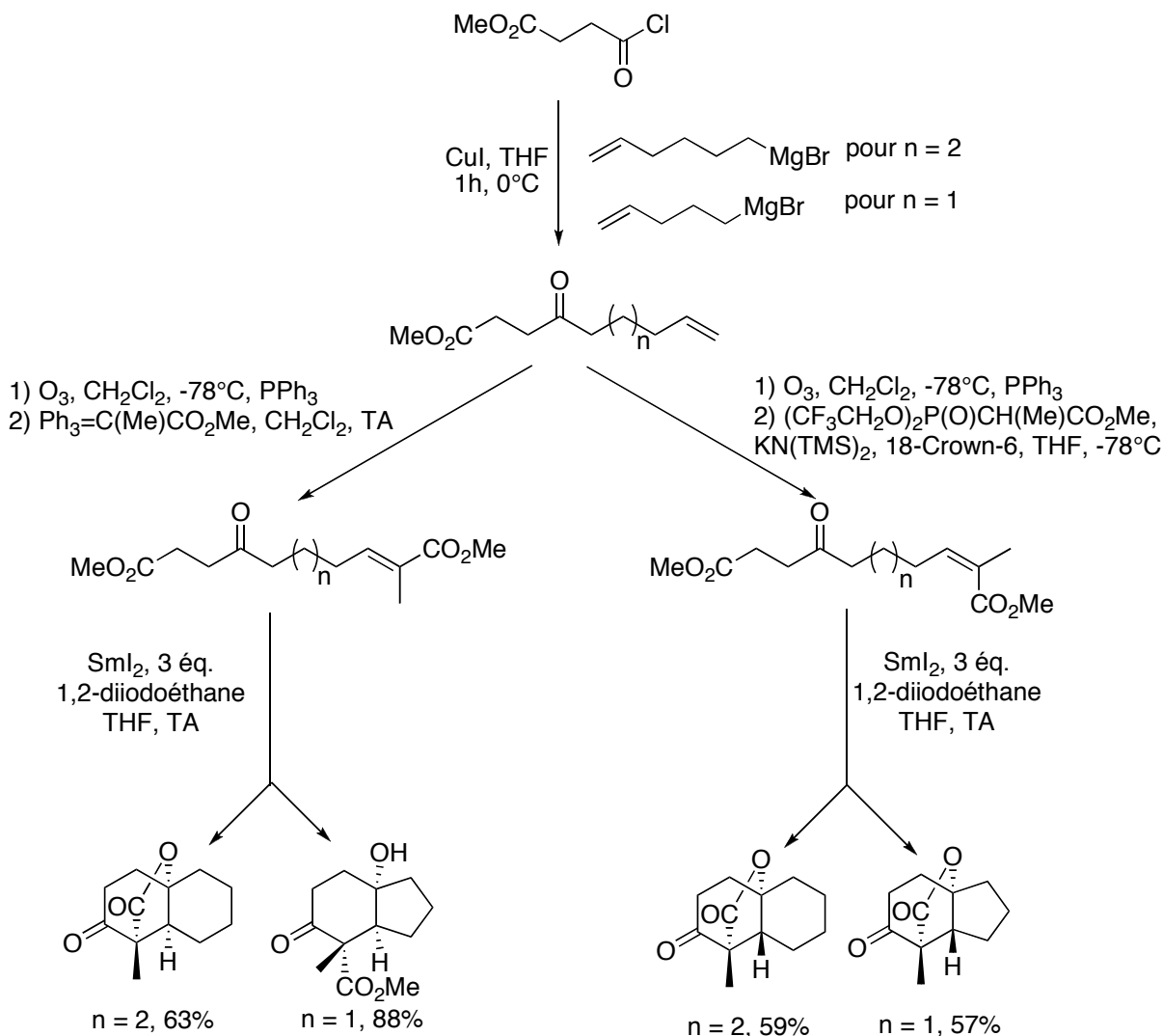


Schéma 127 : Synthèse de lactones tricycliques *via* une réaction domino par Kishida et Nagaoka

Cette synthèse permet la formation de lactones tricycliques avec des rendements moyens (57-63%), sauf dans le cas de l'isomère *E* pour $n = 1$, où la tension de cycle trop importante ne permet pas la formation du cycle lactone.

La synthèse de lactones tricycliques diversement substituées *via* une réaction domino a également été décrite en 2010 par Wirth *et al.*²⁴⁸ Tout d'abord, le dérivé de type stilbène, substrat de la réaction domino, est formé en trois étapes à partir de l'alcool 2-iodobenzyle. C'est le composé stilbène qui, traité avec NaH puis du diiode permet d'obtenir la lactone tricyclique attendue en une seule étape *via* deux cyclisations intramoléculaires successives. Cependant, un autre produit, issu de la formation d'un intermédiaire ion phénonium, conduit à la formation d'une deuxième lactone (Schéma 128) :

²⁴⁸ Khan, Z. A.; Iwaoka, M.; Wirth, T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6639-6646.

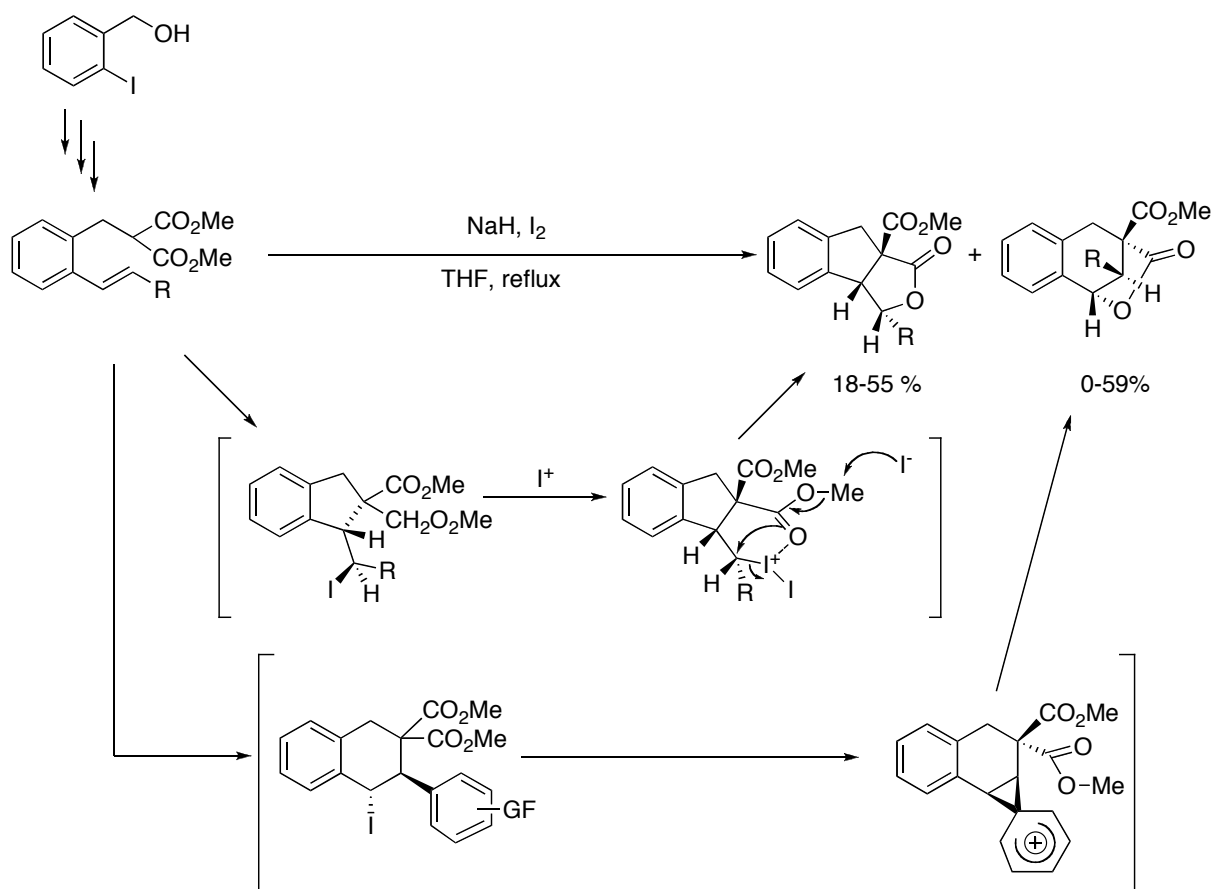


Schéma 128 : Synthèse de lactones tricycliques *via* une réaction domino par Wirth *et al.*

Cette méthode, malgré une préparation des produits de départ en trois étapes, et la formation d'un produit secondaire, permet la synthèse de lactones tricycliques *ortho*-condensées avec un rendement correct.

Peu de synthèses existantes permettent donc la formation de γ -butyrolactones tricycliques en une étape par une réaction domino. De plus, les synthèses existantes nécessitent la plupart du temps la préparation, parfois compliquée, de substrats de départ et permettent une modulation fonctionnelle souvent limitée.

II. Mise au point de la réaction et étude du mécanisme réactionnel

1. Principe de la réaction

Suite aux résultats obtenus en multicomposant pour la synthèse de dérivés de l'acide paraconique, la synthèse de lactones tricycliques *ortho*-condensées *via* un procédé domino a ensuite été envisagée. Suivant le principe de la réaction à trois composants à partir de l'itaconate de diméthyle, d'un dérivé carbonyle et d'un dérivé bromé, la synthèse de lactones tricycliques *ortho*-condensées pourrait être effectuée à partir de l'itaconate de diméthyle et d'un dérivé *ortho*-bifonctionnalisé, présentant un brome et un aldéhyde en position β , suivant le principe suivant (Schéma 129) :

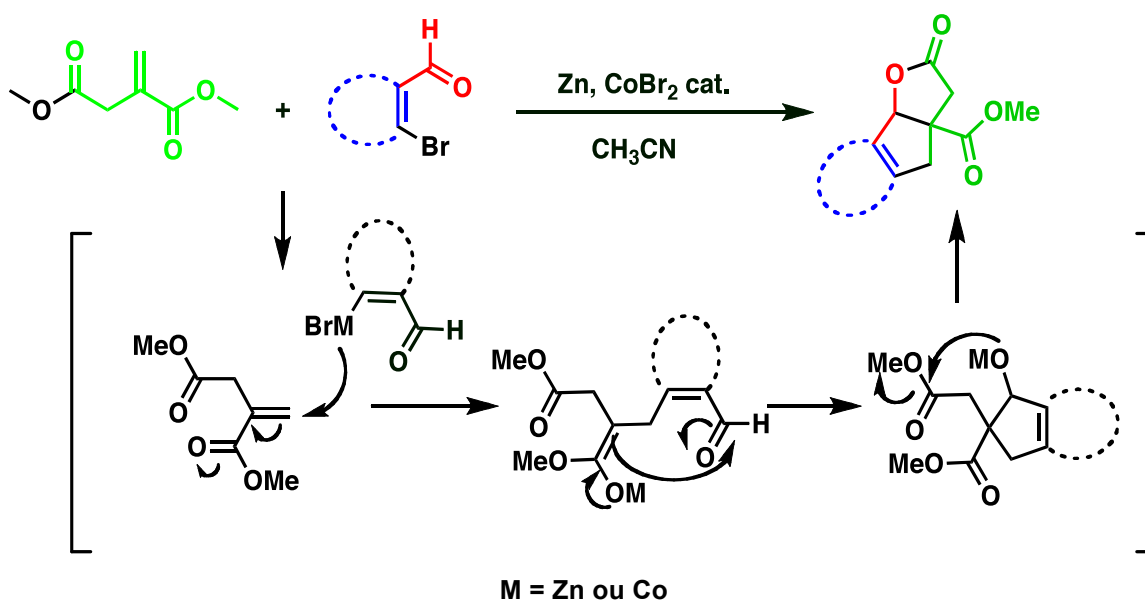


Schéma 129 : Principe de la réaction

Le principe de réaction envisagé est proche de celui de la réaction à trois composants, la différence résultant dans le fait que la réaction d'aldolisation s'effectue ici de manière intramoléculaire, aboutissant ainsi à la formation du premier cycle à cinq chaînons, et ce avant la transestérification intramoléculaire permettant la formation du cycle lactone. De plus, la mise au point d'une synthèse simple et efficace de ce type de composé pourrait permettre d'accéder à des analogues de strigolactones pouvant présenter un intérêt biologique majeur, en raison des enjeux importants de ce type de composés dans le domaine agrochimique. Ce point sera développé à la fin de ce chapitre.

2. Mise au point de la réaction

Etant donné les résultats obtenus lors de la réaction à trois composants, meilleurs en série aromatique, il a été envisagé dans un premier temps d'effectuer cette réaction à partir du 2-bromobenzaldéhyde, substrat commercial. Un premier essai, réalisé dans les conditions mises au point pour la réaction à trois composants, à partir du 2-bromobenzaldéhyde et de l'itaconate de diméthyle, a permis non seulement la formation du produit attendu avec un excellent rendement, mais également l'observation d'un seul diastéréoisomère (Schéma 130).

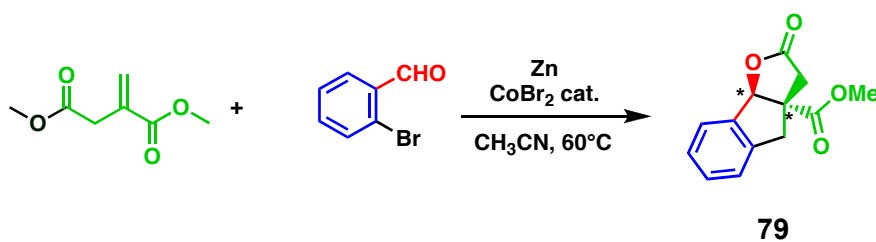


Schéma 130 : Mise au point de la réaction de type domino

La plupart des paramètres ayant été mis au point lors de la réaction à trois composants sont conservés :

- La température du milieu réactionnel a été fixée à 60°C afin d'accélérer le processus réactionnel tout en minimisant la formation du dimère de l'organométallique.
- L'itaconate de diméthyle est introduit à raison de deux équivalents par rapport au dérivé *ortho*-bisubstitué. Pour des raisons d'encombrement stérique, l'addition intermoléculaire directe de l'organométallique sur l'aldéhyde n'est pas observée, il n'est donc pas nécessaire dans ce cas d'ajouter cinq équivalents d'itaconate de diméthyle.
- L'activation du zinc est effectuée au 1,2-dibromoéthane et à l'acide trifluoroacétique.
- Le traitement par filtration directe sur célite a été conservé.

Ces expériences préliminaires ont permis d'obtenir le produit attendu et deux essais ont permis de montrer l'influence de la quantité de CoBr_2 sur le rendement et le temps de réaction (Schéma 130, Tableau 23) :

Tableau 23 : Mise au point de la réaction *

Entrée	Quantité de CoBr_2 (mol%) ^[a]	Temps de réaction (h)	Rendement isolé (%)
1	13	0,25	99
2	8	0,75	99

* Conditions de réaction: Toutes les expériences ont été conduites à 60°C, avec 10 mL d'acétonitrile, 25 mmol d'itaconate de diméthyle, 12,5 mmol de dérivé *ortho*-bisubstitué et 23 mmol de poudre de zinc activée au TFA (50 μL) et $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (100 μL). [a] Calculée par rapport à la quantité de matière de dérivé *ortho*-bisubstitué.

Le produit attendu est obtenu avec un rendement quantitatif, aussi bien avec 13 mol% qu'avec 8 mol% de catalyseur, moyennant une légère augmentation du temps de réaction. Par la suite, 8 mol% de catalyseur seront donc utilisés afin d'effectuer cette réaction. Cette proportion de CoBr_2 correspond à la quantité minimale utilisée afin d'obtenir, de manière générale, un bon rendement en organozincique lorsque celui-ci est préformé selon la méthode de Gosmini. De plus, la préparation préalable de l'organozincique du 2-bromobenzaldéhyde n'est pas possible car celui-ci doit être piégé en continu. Dans le cas contraire, seul le composé issu de la dimérisation de l'organozincique est formé. La réaction n'a donc pas pu être testée à partir d'un organozincique préformé.

Différents essais ont ensuite été effectués à partir d'analogues du 2-bromobenzaldéhyde tels que le 2-iodobenzaldéhyde, le 2-chlorobenzaldéhyde ou encore le 2-formylphényl trifluorométhanesulfonate (Tableau 24).

L'addition conjuguée de triflates sur des oléfines activées (acrylate d'éthyle et acrylonitrile) a déjà été décrite par Gosmini *et al.* en 2006.²⁰⁸ La réaction d'addition de triflates fonctionnalisés sur des oléfines activées est catalysée par un complexe CoBr_2 (2,2'-bipyridine). Cette réaction est effectuée en utilisant la poudre de manganèse ou de zinc comme réducteur et l'ajout de sels de Lithium (LiBr) permet d'augmenter le taux de conversion et le rendement de la réaction (Schéma 131).^{:249,207c}

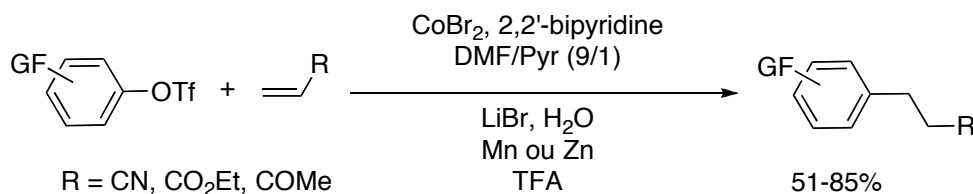
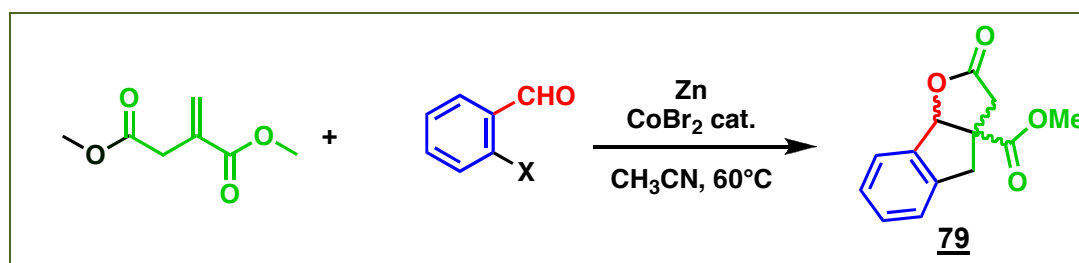


Schéma 131 : Addition conjuguée de triflates sur des oléfines activées par Gosmini *et al.*

²⁴⁹ a) Andringa, H.; Oosterveld, I.; Brandsma, L. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1393-1396. b) Taylor, R. J. K. in : *Organocopper Reagents, A Practical Approach*; Harwood, L. M., Moody, C. J., Eds.; Oxford University Press: Oxford, **1994**.

Tableau 24 : Synthèse de lactones tricycliques à partir d'analogues du 2-bromobenzaldéhyde *



Entrée	X	Temps de réaction (h)	Rendement isolé (%)
1	Br	0,75	99%
2	I ^[c] 80	0,25	87%
3	I ^[c] 80	0,75	73% ^[b]
4	Cl	24	20%
5	OTf ^[d] 81	6	69% ^[a]

Conditions de réaction* : Les expériences ont été conduites à 60°C avec 10 mL d'acétonitrile, 25 mmol d'itaconate de diméthyle, 12,5 mmol de dérivé *ortho*-bisubstitué, 8 mol% de CoBr₂ et 23 mmol de poudre de zinc activée au TFA (50 μ L) et BrCH₂CH₂Br (100 μ L). [a] Mêmes conditions de réaction mais 16 mol% de CoBr₂. [b] Réaction effectuée à température ambiante. [c] Produit **80 synthétisé au laboratoire (cf. partie expérimentale). [d] Produit **81** synthétisé au laboratoire (cf. partie expérimentale).²⁵⁰

Il est à noter que la réaction peut être effectuée à partir du dérivé iodé **80**, et ce même à température ambiante, avec une légère diminution du rendement et une augmentation du temps de réaction (Tableau 24, entrées 2 et 3). Avec les dérivés chlorés, un rendement faible est obtenu malgré un temps de réaction de 24 heures (Tableau 24, entrée 4). De plus, il est possible d'effectuer la réaction avec l'analogue triflate **81** avec un temps de réaction de 6 heures et moyennant l'ajout de 16 mol% de CoBr₂ car le dérivé triflate est moins réactif dans ces conditions (Tableau 24, entrée 5). La possibilité de réaliser cette réaction avec les dérivés triflates sans modification des conditions expérimentales montre une grande tolérance fonctionnelle de celle-ci, de même que la possibilité d'effectuer une réaction d'addition conjuguée à partir de dérivés triflates dans des conditions simplifiées.

Le meilleur compromis en termes de prix, de disponibilité, d'accessibilité pour la synthèse des produits de départ, et de réactivité sont les dérivés bromés, qui seront utilisés par la suite pour les différentes extensions de cette réaction. Seule la stéréochimie de jonction de

²⁵⁰ a) Cvengros, J.; Schütte, J.; Schlörer, N.; Neudörfl, J.; Schmalz H.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6148-6151. b) Frantz, D. E.; Weaver, D. G.; Carey, J. P.; Kress, M. H.; Dolling, U. F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4717-4718.

cycle *cis* a été observée, une étude du mécanisme de la réaction a été menée afin d'expliquer la diastéréosélectivité obtenue.

3. Etude du mécanisme réactionnel

Sur la base des différents résultats obtenus lors de ce chapitre et en se basant sur l'étude mécanistique de la réaction multicomposant, présentée lors du chapitre 2, certaines informations relatives au mécanisme de la réaction peuvent être envisagées. L'étude qui suit sera basée sur la lactone obtenue à partir du 2-bromobenzaldéhyde, le composé **79**.

Un diastéréoisomère unique est obtenu lors de cette réaction. Ceci est confirmé par l'observation du spectre RMN ^1H (Figure 9 et Figure 10), qui ne présente qu'un seul proton dans la zone aux alentours de 6 ppm, correspondant au proton 2.

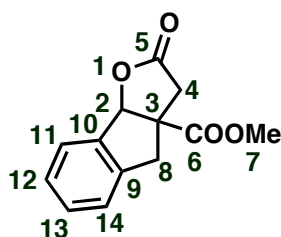


Figure 9 : Lactone tricyclique **79**

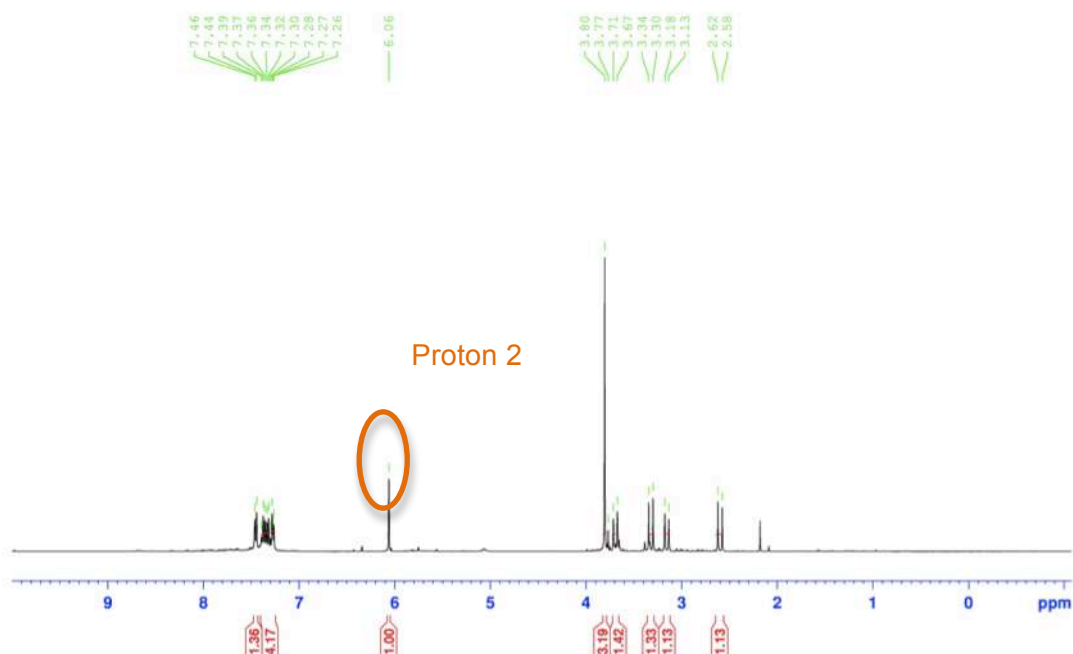


Figure 10 : Spectre RMN ^1H de **79**

Afin d'attribuer la structure de la lactone tricyclique **79** obtenue, de jonction de cycle *cis* **C'** (Schéma 133) ou *trans* **C** (Schéma 132), une étude RMN NOESY a été réalisée. L'analyse du spectre NOESY montre que le diastéréoisomère formé est de jonction de cycle *cis*. En effet, si l'on considère le diastéréoisomère de jonction de cycle *trans* **C**, et par analogie avec l'étude RMN des dérivés de l'acide paraconique présentée au chapitre 2, le proton 2 devrait coupler avec les protons en α du carbonyle de la lactone. En revanche, dans le cas du diastéréoisomère de jonction de cycle *cis* **C'**, ces mêmes protons sont plus éloignés et l'on ne devrait donc pas observer de tâche de corrélation entre ces deux protons en NOESY. De la même manière, pour le diastéréoisomère de jonction de cycle *trans* **C**, les protons en α du carbonyle de la lactone sont plus éloignés des protons en α de jonction de cycle que dans le cas du diastéréoisomère de jonction de cycle *cis* **C'**.



Schéma 132 : Diastéréoisomère de jonction de cycle *trans* **C**

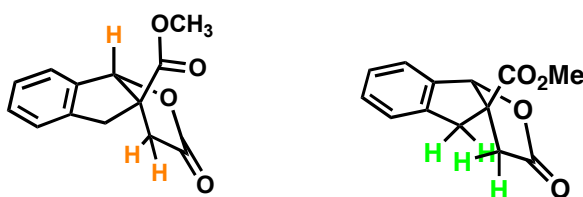


Schéma 133 : Diastéréoisomère de jonction de cycle *cis* **C'**

Or, le spectre NOESY de la molécule étudiée **79** ne présente pas de tâche de corrélation entre le proton 2 et les protons en α du carbonyle de la lactone et présente une tâche de corrélation entre les protons en α du carbonyle de la lactone et les protons en α de la jonction de cycle (Figure 11).

En conséquence, il semblerait que le diastéréoisomère obtenu est le diastéréoisomère avec jonction de cycle *cis* **C'**, le diastéréoisomère de jonction de cycle *trans* **C** étant trop fortement contraint.²⁵¹ La réaction domino appliquée à ces modèles de substrats est donc diastéréosélective.

²⁵¹ Reizelman, A; Zwanenburg, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 810-814.

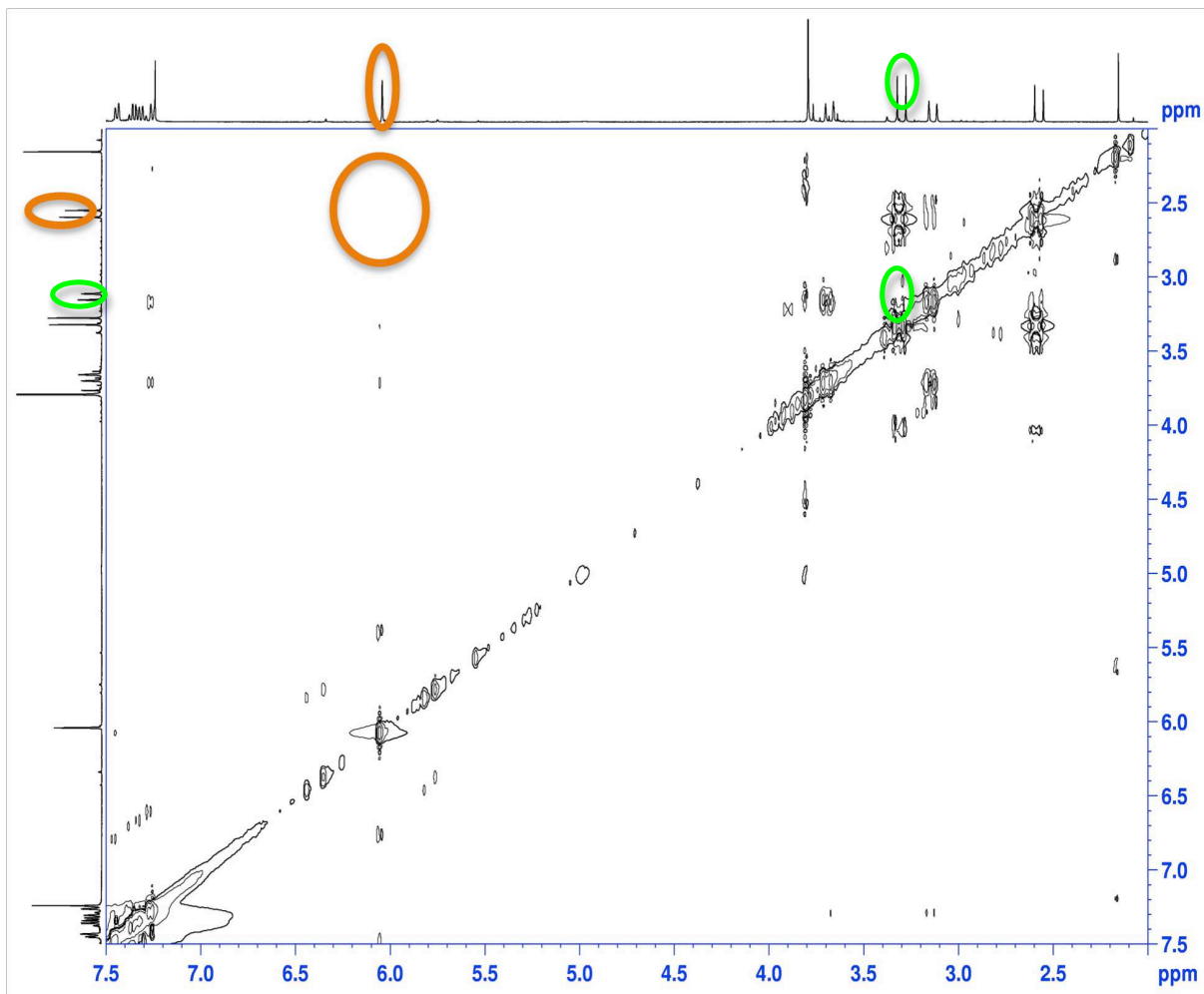


Figure 11 : Spectre NOESY de la lactone tricyclique *ortho*-condensée **79**

Sur la base de ces constatations et en s'appuyant sur le mécanisme proposé dans le cas de la réaction multicomposant, un mécanisme pour cette réaction entre l'itaconate de diméthyle et le 2-bromobenzaldéhyde a été envisagé (Schéma 134) :

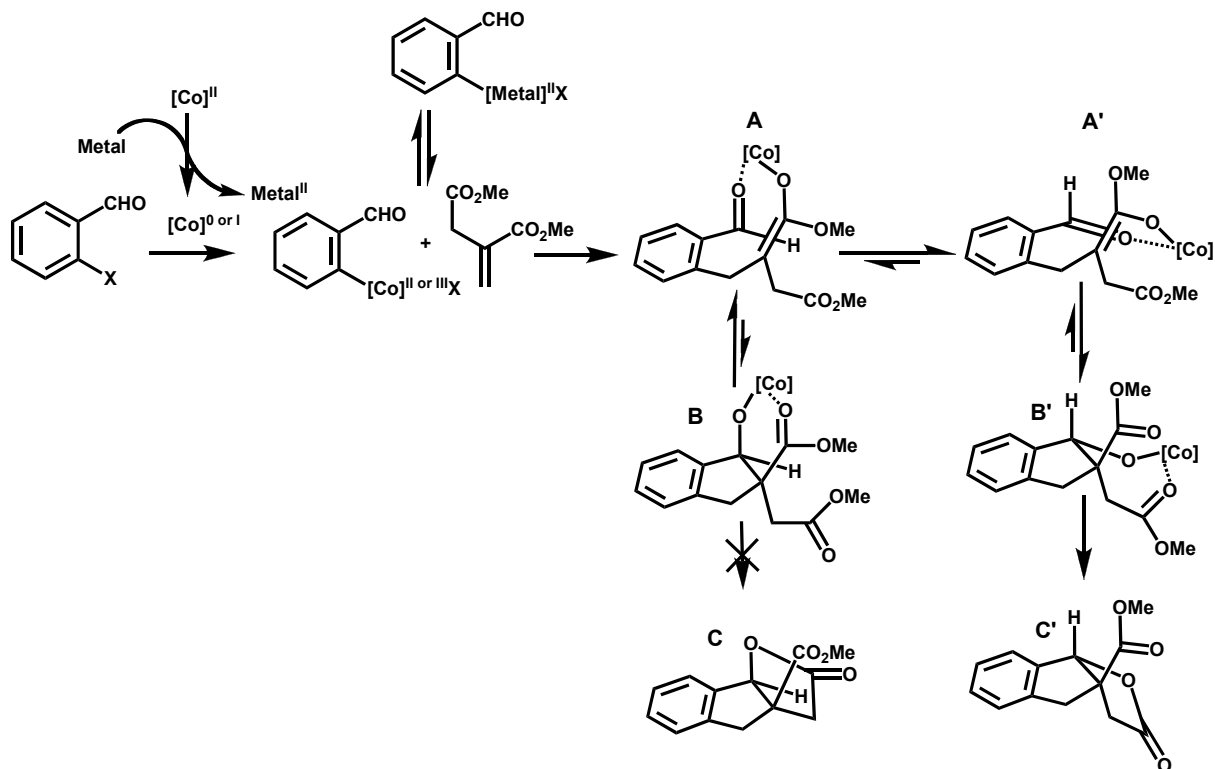


Schéma 134 : Mécanisme de la réaction entre l'itaconate de diméthyle et le 2-bromobenzaldéhyde pour la formation d'une lactone tricyclique

Par analogie avec la réaction multicomposant étudiée, c'est l'espèce organocobalt qui semble être l'intermédiaire clé de la réaction et favoriser une addition-conjuguée-aldolisation subséquente. L'état de transition de la réaction d'aldolisation est un état de transition de Zimmerman-Traxler, tout comme dans la réaction multicomposant, le mécanisme étant vraisemblablement similaire. La configuration de l'énolate dans l'état de transition de Zimmerman-Traxler **B** ne permet pas la transestérification intramoléculaire aboutissant à la formation de la lactone de jonction de cycle *trans* **C**, la fonction ester étant trop éloignée de l'énolate. Tandis que la configuration de l'énolate dans l'état de transition de Zimmerman-Traxler **B'** favorise la transestérification intramoléculaire aboutissant à la formation de la lactone de jonction de cycle *cis* **C'**. En conséquence, l'étape de transestérification intramoléculaire aboutissant à la formation du cycle lactone étant une étape irréversible, par un jeu de déplacement d'équilibre, seul le diastéréoisomère *cis* **C'** est formé et la réaction est donc diastéréosélective. De plus, l'équilibre de la réaction favorise la formation de l'énolate **A'**, plus stable que l'énolate **A**. Cette extension de la réaction multicomposant permet donc de s'affranchir des problèmes de diastéréosélectivité rencontrés lors de la formation des dérivés de l'acide paraconique et d'accéder à une nouvelle gamme de γ -butyrolactones tricycliques *ortho*-condensées possédant une jonction de cycle *cis*.

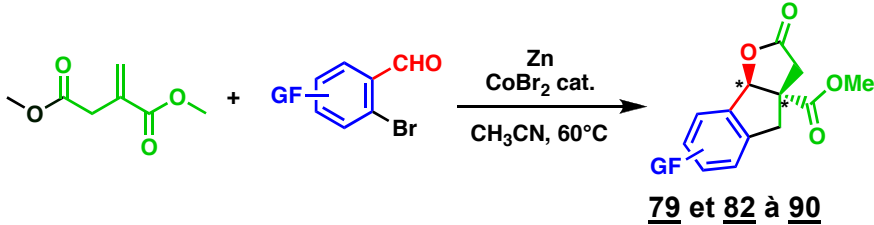
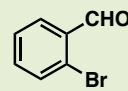
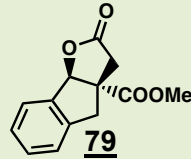
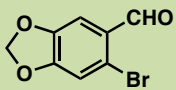
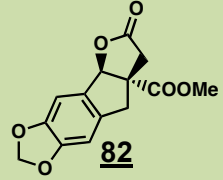
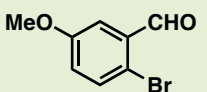
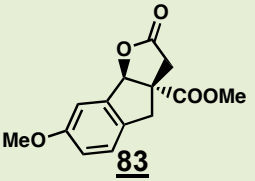
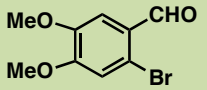
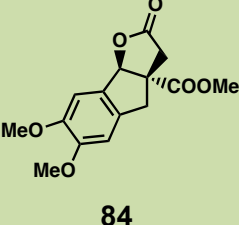
Cette synthèse domino diastéréosélective de lactones tricycliques a été appliquée à divers substrats

III. Synthèse de lactones tricycliques *ortho*-condensées à partir de dérivés aromatiques ou hétéroaromatiques

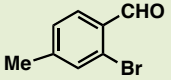
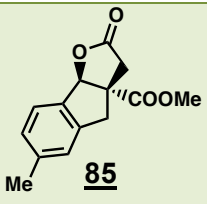
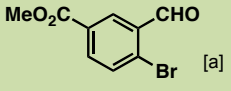
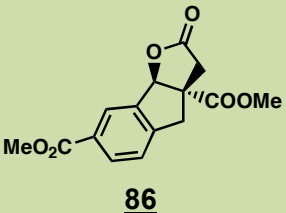
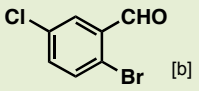
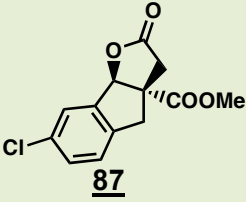
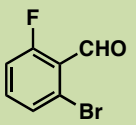
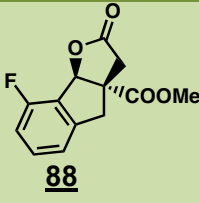
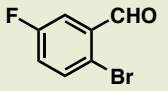
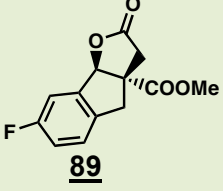
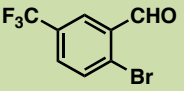
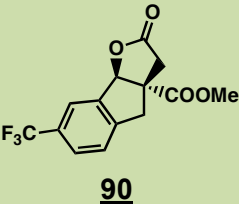
1. A partir de dérivés du 2-bromobenzaldéhyde

Suite aux différents résultats obtenus lors de la mise au point de la réaction, l'extension de celle-ci à des dérivés aromatiques diversement fonctionnalisés a permis d'obtenir les résultats suivants (Tableau 25) :

Tableau 25 : Synthèse de lactones tricycliques à partir de dérivés du 2-bromobenzaldéhyde*

Entrée	Produit de départ	Produit attendu	Temps de réaction (h)	Rendement isolé (%)
	 <p style="text-align: center;">79 et 82 à 90</p>			
1			0,75	99
2			0,5	58
3			0,5	68
4			1,5	65

Chapitre 4 : Synthèse de γ -butyrolactones tricycliques *ortho*-condensées via une réaction domino

5		 85	0,75	99
6	 91 [a]	 86	3	46
7	 92 [b]	 87	1	33 ^[c]
8		 88	0,25	72
9		 89	0,75	95
10		 90	4	20

Conditions de réaction* : Les expériences ont été conduites à 60°C, avec 10 mL d'acétonitrile, 25 mmol d'itaconate de diméthyle, 12,5 mmol de dérivé *ortho*-disubstitué, 8 mol% de CoBr₂ et 23 mmol de poudre de zinc activée au TFA (50 μ L) et BrCH₂CH₂Br (100 μ L). [a] Produit **91 synthétisé au laboratoire (cf. partie expérimentale). [b] Produit **92** synthétisé au laboratoire (cf. partie expérimentale). [c] La réaction a été effectuée à TA sans activation du zinc.

Des rendements faibles à excellents sont obtenus, aussi bien pour des groupements fonctionnels donneurs (Tableau 25, entrées 2, 3, 4, 5) qu'accepteurs (Tableau 25, entrées 6, 7, 8, 9, 10).

Une adaptation des conditions de réaction a été effectuée pour le 2-bromo-5-chlorobenzaldéhyde **92** (Tableau 25, entrée 7). En effet, lors du chapitre 2, une réduction de

la liaison carbone-chlore par le zinc avait pu être observée, conduisant à la formation d'un produit secondaire, non séparable du produit attendu. Dans le souci de minimiser, voire de s'affranchir de cette réduction, cette réaction a été effectuée à température ambiante et sans activation du zinc. Le sous-produit issu de la réduction du chlore n'a pas été observé. Cependant, ces conditions de réaction conduisent à un rendement modéré en raison d'un taux de conversion limité. De même, les composés 3-bromo-4-formylbenzoate de méthyle **91** (Tableau 25, entrée 6) et 2-bromo-5-trifluorométhylbenzaldéhyde (Tableau 25, entrée 10) conduisent à un rendement modéré en γ -butyrolactone. En conclusion, la méthode mise au point permet la synthèse de lactones tricycliques diversement substituées à partir de dérivés du 2-bromobenzaldéhyde en une étape avec de bons rendements, à partir de produits de départ commerciaux pour la plupart. Afin d'étendre le champ d'applications de cette réaction, plusieurs essais ont ensuite été effectués à partir de dérivés hétéroaromatiques.

2. A partir de dérivés *ortho*-bisubstitués hétéroaromatiques

Etant donné les résultats satisfaisants obtenus avec les dérivés du 2-bromobenzaldéhyde, différents essais ont été effectués avec des dérivés hétéroaromatiques (Tableau 26) :

Tableau 26 : Synthèse de lactones tricycliques à partir de dérivés *ortho*-bisubstitués hétéroaromatiques*

Entrée	Produit de départ	Produit attendu	Temps de réaction (h)	Rendement isolé (%)
1			24	-
2	 <u>96</u>	 <u>94</u>	96	-
3		 <u>95</u>	17	-

**Conditions de réaction* : Les expériences ont été conduites à 60°C, avec 10 mL d'acétonitrile, 25 mmol d'itaconate de diméthyle, 12,5 mmol de dérivé *ortho*-bisubstitué, 8 mol% de CoBr₂ et 23 mmol de poudre de zinc activée au TFA (50 μ L) et BrCH₂CH₂Br (100 μ L). [a] Produit 96 synthétisé au laboratoire (cf. partie expérimentale).

Malheureusement, aucun dérivé hétéroaromatique n'a permis d'obtenir le produit attendu, même avec des temps de réaction très longs, et ce malgré différents essais de conditions de réaction (en utilisant le manganèse en remplacement du zinc, sans activation...). Ces

observations sont en accord avec les résultats obtenus pour les bromés hétéroaromatiques (chapitre 2), qui n'observent pas de couplage lors de la réaction multicomposant. Différents dérivés chlorés ont ensuite été testés.

3. A partir de dérivés *ortho*-bisubstitués chlorés

Différentes expériences ont été réalisées à partir de dérivés *ortho*-bisubstitués chlorés (Tableau 27) :

Tableau 27 : Synthèse de lactones tricycliques à partir de dérivés *ortho*-bisubstitués chlorés *

Entrée	Produit de départ	Produit attendu	Temps de réaction (h)	Rendement isolé (%)
1		 97	24	-
2		 98	48	-

*Conditions de réaction : Les expériences ont été conduites à 60°C, avec 10 mL d'acétonitrile, 25 mmol d'itaconate de diméthyle, 12,5 mmol de dérivé *ortho*-bisubstitué, 8 mol% de CoBr_2 et 23 mmol de poudre de zinc activée au TFA (50 μL) et $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (100 μL).

Les dérivés chlorés (Tableau 27, entrées 1 et 2) n'ont pas permis d'observer de couplage, et ce même après un temps de réaction de plusieurs jours. Ce résultat est peu surprenant car la réactivité moindre du dérivé chloré par rapport à son analogue bromé avait déjà été observée précédemment (Tableau 24, entrées 1 et 4). Plusieurs essais ont ensuite été

menés à partir de dérivés *ortho*-bisubstitués vinyliques afin d'étendre le champ d'applications de cette réaction.

IV. Synthèse de lactones tricycliques *ortho*-condensées à partir de dérivés *ortho*-bisubstitués vinyliques

Les dérivés β -bromoacryaldéhydes ne sont pas commerciaux, leur préparation est donc nécessaire. Celle-ci fera l'objet de la partie suivante.

1. Synthèse des substrats de départ vinyliques

a. Rappels sur la réaction de Vilsmeier-Haack

La synthèse de β -bromoacryaldéhydes est effectuée à partir des cétones correspondantes en utilisant la réaction de Vilsmeier-Haack appliquée aux cétones non-aromatiques (Schéma 135).²⁵²

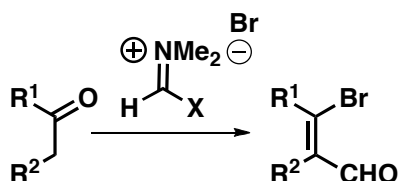


Schéma 135 : Principe de la réaction de Vilsmeier-Haack appliquée aux cétones non-aromatiques

Cette réaction a été décrite pour la première fois par Arnold et Holy en 1961.²⁵³ Les auteurs décrivent la synthèse d'une série de β -bromoacryaldéhydes à partir des cétones correspondantes dans le chloroforme (Schéma 136) :

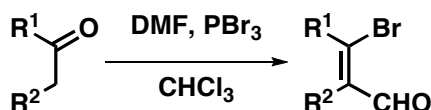


Schéma 136 : Synthèse de β -bromoacryaldéhydes par Arnold et Holy

Cette réaction permet de préparer une variété importante de dérivés β -bromoacryaldéhydes en une étape simple à mettre en œuvre à partir de cétones commerciales. Dans un premier temps, le réactif de Vilsmeier est formé à partir du

²⁵² Jones, G.; Stanforth, S. P. *Organic Reactions* **2004**, *The Vilsmeier Reaction of Non-Aromatic Compounds*, 355-686.

²⁵³ Arnold, Z.; Holy, A. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1961**, *26*, 3059-3073.

tribromure de phosphore et du DMF dans le chloroforme à température ambiante (Schéma 137) :

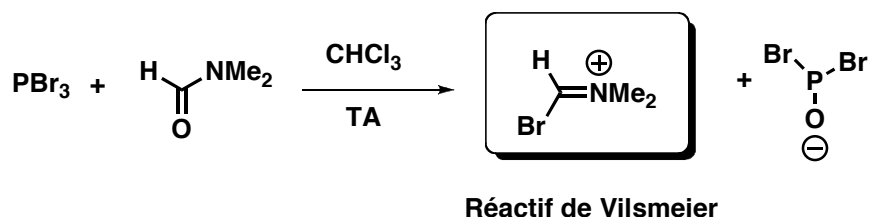


Schéma 137 : Préparation du réactif de Vilsmeier

Une fois le réactif de Vilsmeier formé, la cétone est ajoutée au milieu. La forme énol de celle-ci peut alors s'additionner sur le réactif de Vilsmeier et l'intermédiaire bromure d'amine s'équilibre alors avec la forme saline iminium-bromure. Le bromure libre attaque la fonction cétone puis une hydrolyse suivie d'une déshydratation permettent d'obtenir le produit final attendu (Schéma 138) :

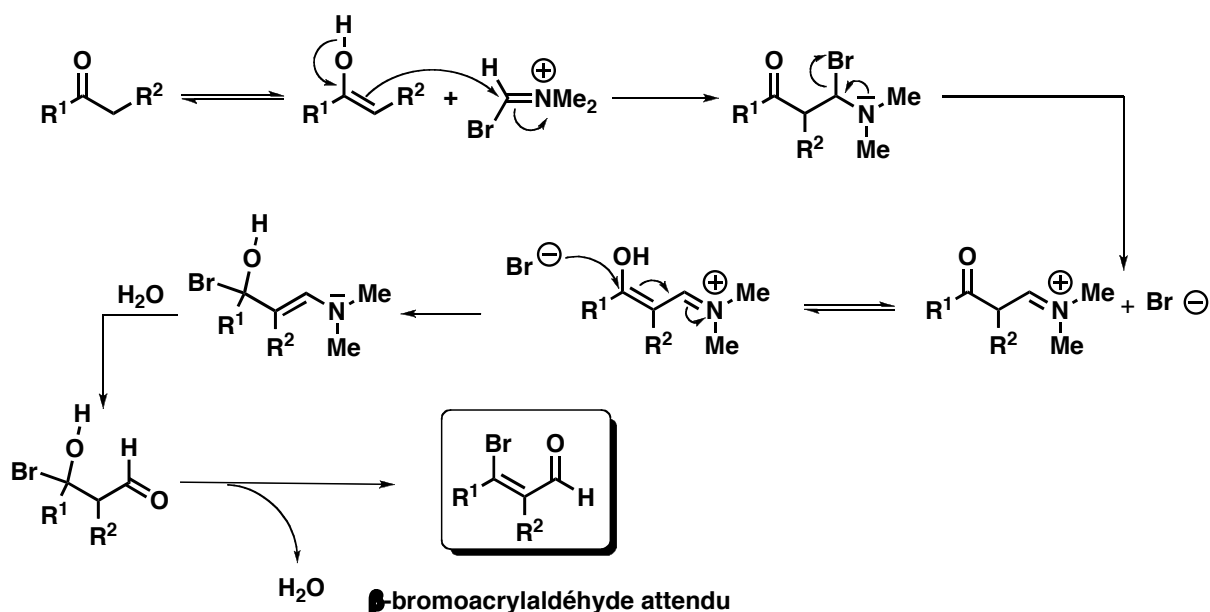


Schéma 138 : Mécanisme de formation de β -bromoacryaldéhydes à partir d'une cétone et du réactif de Vilsmeier


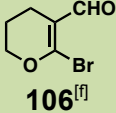
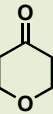
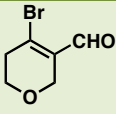
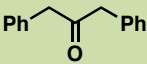
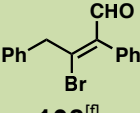

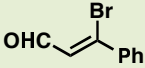

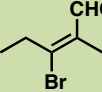
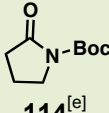
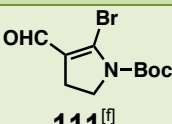
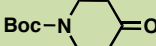
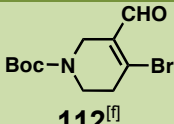

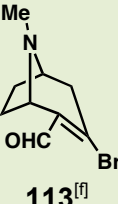
Cette méthode a été appliquée à différentes cétones afin d'effectuer la synthèse de différents β -bromoacryaldéhydes engagés par la suite dans la réaction domino pour la formation de lactones *ortho*-condensées.

b. Synthèse de dérivés du β -bromoacryaldéhyde

Une série de β -bromoacryaldéhydes a donc été préparée (Tableau 28). La synthèse de ces différents réactifs a été effectuée en collaboration avec Kévin Laymand, dans le cadre d'un stage de Master 2.

Tableau 28 : Résultats obtenus pour la synthèse de β -bromoacryaldéhydes *

Entrée	Composé carbonylé	Produit attendu	Rendement isolé (%)
1		 99 ^[f]	_[d]
2		 100	66
3		 101	74
4		 102	47
5		 103	46
6		 104 ^[f]	_[b]
7		 105 ^[f]	_[b]

8		 106 ^[f]	_[c]
9		 107	13
10		 108 ^[f]	_[b]
11		 109	65 ^[a]
12		 110	_[d]
13	 114 ^[e]	 111 ^[f]	_[d]
14	 114 ^[e]	 112 ^[f]	_[d]
15		 113 ^[f]	14

**Conditions de réaction* : Les expériences ont été conduites à TA, avec 13 mL de dichlorométhane, 90 mmol de *N,N*-diméthylformamide, 75 mmol de tribromure de phosphore et 30 mmol de cétone.²⁵⁴
 [a] Réaction effectuée dans 60 mL de chloroforme.²⁵⁵ [b] Suite à l'obtention d'un mélange complexe, le produit attendu n'a pas pu être isolé. [c] Après plusieurs jours de réaction, seul le produit de départ a été obtenu. [d] Dégradation du produit lors de l'étape d'extraction. [e] Produit **114** synthétisé au laboratoire (cf. partie expérimentale). [f] Produit n'ayant pas été décrit auparavant par cette réaction.

Tout d'abord, il est à noter qu'aucune optimisation n'a été effectuée sur ces réactions, le but étant d'accéder aux substrats de départ de manière rapide et suffisamment purs afin d'être en mesure de les engager rapidement dans la réaction domino avec l'itaconate de

²⁵⁴ Bekele, T.; Brunette, S. R.; Lipton, M. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8471-8479.

²⁵⁵ Zhang, Y.; Herndon, J. W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2043-2045.

diméthyle, objet de cette étude. De plus, les composés obtenus sont fortement instables et se dégradent facilement lorsqu'ils sont exposés à des températures faiblement élevées (de l'ordre de 40°C) sans solvant, et parfois violemment (explosion du ballon). Certains se dégradent même facilement à basse température. En conséquence, les produits obtenus sont conservés à l'abri de la lumière, sous atmosphère inerte d'argon, à une température de -20°C et doivent être engagés rapidement dans la réaction suivante.

Cette réaction présente des rendements variables en fonction de la cétone utilisée. En effet, les cétones cycliques ne présentant pas d'hétéroatome conduisent en général aux produits désirés avec des rendements corrects (Tableau 28, entrées 2, 3, 4, 5). En revanche, les cétones cycliques présentant un hétéroatome tel qu'un oxygène (Tableau 28, entrées 8 et 9) ou un azote (Tableau 28, entrées 13, 14, 15) ne conduisent aux produits qu'avec des rendements faibles voire nuls. En ce qui concerne les cétones linéaires (Tableau 28, entrées 10, 11, 12), des résultats très variables sont obtenus.

En raison de leur instabilité, certains composés (Tableau 28, entrées 1, 13, 14), n'ont pu être isolés car ceux-ci se sont dégradés lors de l'extraction, malgré l'obtention de ces produits lors de la réaction, vérifiée par CPG et spectrométrie de masse. De même, cette réaction n'étant pas sélective, pour certains produits de départ tels que la 2-méthylcyclohexanone (Tableau 28, entrée 6), le cyclohexan-1,2-dione (Tableau 28, entrée 7), et la 1,3-diphénylpropan-2-one (Tableau 28, entrée 10), l'obtention d'un mélange complexe n'a pas permis d'isoler le produit attendu.

Afin de pouvoir effectuer la réaction domino menant à la formation de lactones *ortho*-condensées, il est important de souligner que les composés obtenus doivent être de configuration *Z* afin de permettre la première cyclisation. Le 3-bromo-2-méthyl-pent-2-éнал (Tableau 28, entrée 12) a été obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères de configuration *Z/E*, qui n'ont pas pu être séparés, le produit se dégradant trop rapidement. Le 3-bromo-2-phényl-prop-2-éнал (Tableau 28, entrée 11) n'a permis l'obtention du produit que sous la forme du diastéréoisomère *Z*, probablement pour des problèmes d'encombrement de l'acétophénone. La δ -valérolactone (Tableau 28, entrée 8), n'a pas permis d'obtenir le produit attendu. En effet, même après plusieurs jours de réaction et des tentatives de chauffage, celle-ci n'a pas réagi. Ce résultat est peu surprenant étant donné la difficulté de générer un énal à partir d'un ester. De plus, il est possible que le milieu acide provoque une ouverture de la lactone.

En conclusion, cette réaction nous a permis d'obtenir une gamme de β -bromoacryaldéhydes, et les différents essais effectués nous ont permis de montrer les limitations de cette réaction. Ces composés β -bromoacryaldéhydes ont ensuite été engagés dans la réaction domino avec l'itaconate de diméthyle.

2. Synthèse de lactones bi et tricycliques à partir de dérivés *ortho*-bisubstitués vinyliques

a. Mise au point de la réaction

De premiers essais ont tout d'abord été effectués à partir du 2-bromocyclohex-1-èncarboxaldéhyde **101** afin de mettre au point les conditions de réaction. Ce composé a été choisi comme modèle pour la mise au point car c'est un des dérivés β -bromoacrylaldéhydes les plus stables, et qu'il est obtenu avec un bon rendement (Tableau 28, entrée 3). Un premier essai à partir du 2-bromocyclohex-1-èncarboxaldéhyde **101** dans les conditions mises au point pour les dérivés aromatiques a permis d'observer deux produits secondaires principaux :

- Le dérivé bicyclique issu de la dimérisation de l'organométallique.
- Le produit d'addition non-cyclisé en lactone.

Plusieurs essais ont donc été effectués afin de minimiser la formation de ces deux produits secondaires (Tableau 29) :

Tableau 29 : Mise au point de la réaction domino pour les composés vinyliques à partir du 2-bromo-cyclohex-1-ène-carboxaldéhyde **101***

Entrée	T (°C)	CoBr ₂ (%mol) ^[a]	Activation du zinc au BrCH ₂ CH ₂ Br et TFA	Temps de réaction (h)	Rendement isolé (%)
1	60	8	oui	1	25
2	TA	8	non	1	-
3	TA	100	oui	1	40
4	TA	8	oui	1	42

* Conditions de réaction : Les expériences ont été conduites avec 10 mL d'acétonitrile, 25 mmol d'itaconate de diméthyle, 12,5 mmol de 2-bromo-cyclohex-1-ène-carboxaldéhyde **101** et 23 mmol de poudre de zinc. [a] Calculée par rapport à la quantité de matière de 2-bromo-cyclohex-1-ène-carboxaldéhyde **101**.

Tout d'abord, il est à noter que la réaction étudiée permet d'obtenir le produit attendu dans des conditions simples à mettre en œuvre et en seulement une heure de réaction. Le

rendement a pu être amélioré lorsque, dans les mêmes conditions, la réaction est effectuée à température ambiante (Tableau 29, entrées 1 et 4). En effet, la diminution de la température de réaction permet de minimiser la formation du dimère de l'organométallique, les dérivés vinyliques étant plus réactifs que les dérivés aromatiques. En conséquence, les différentes réactions seront effectuées à température ambiante. Un essai sans activation du zinc, afin de minimiser la formation du dimère, n'a pas permis à la réaction de démarrer (Tableau 29, entrée 2). L'activation du zinc est donc nécessaire pour initier cette réaction. De plus, l'addition d'un équivalent de dibromure de cobalt, au lieu de 8 mol% par rapport au 2-bromo-cyclohex-1-ène-carboxaldéhyde **101**, ne permet pas d'améliorer le rendement de la réaction (Tableau 29, entrées 3 et 4).

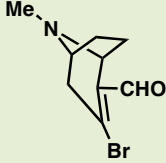
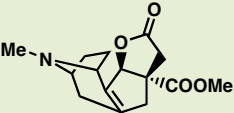
b. Extension de la réaction aux β -bromoacryaldéhydes synthétisés

La réaction domino à partir de l'itaconate de diméthyle et des différents β -bromoacryaldéhydes synthétisés a donc été effectuée à température ambiante avec 8 mol% de dibromure de cobalt et une activation à l'acide trifluoroacétique et au 1,2-dibromoéthane (Tableau 30) :

Tableau 30 : Synthèse de lactones bi ou tricycliques *ortho*-condensées à partir de β -bromoacryaldéhydes*

116 et 116 à 121

Entrée	Produit de départ	Produit attendu	Temps de réaction (h)	Rendement isolé (%)
1			24	-
2			1	42
3			48	51
4			48	19
5			48	48
6			48	-

7	 <p>113</p>	 <p>121</p>	72	-
---	---	---	----	---

**Conditions de réaction* : Les expériences ont été conduites à TA avec 10 mL d'acétonitrile, 25 mmol d'itaconate de diméthyle, 12,5 mmol de β -bromoacryaldéhyde, 8 mol% de CoBr_2 et 23 mmol de poudre de zinc activée au TFA (50 μL) et $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (100 μL).

La réaction étant effectuée à température ambiante, les temps de réaction ont été allongés afin de permettre la cyclisation totale en lactone. En effet, excepté pour le 2-bromo-cyclohex-1-ène-carboxaldéhyde **101** (Tableau 30, entrée 2), un produit intermédiaire n'ayant pas subi la transestérification intramoléculaire aboutissant à la formation du cycle lactone est observé. Les différentes réactions sont donc prolongées jusqu'à une cyclisation totale en lactone.

La réaction à partir du 2-bromo-cyclopent-1-ène-carboxaldéhyde **100** (Tableau 30, entrée 1) n'a pas permis d'obtenir le produit attendu, probablement pour des raisons d'instabilité du substrat **100**. En effet, celui-ci se dégrade très rapidement à température ambiante. Il est donc possible de supposer que le produit se dégrade très rapidement dans le milieu réactionnel et ne réagit donc pas. Le 2-bromo-cyclohex-1-ène-carboxaldéhyde **101** (Tableau 30, entrée 2), et le 2-bromo-cyclohept-1-ène-carboxaldéhyde **102** (Tableau 30, entrée 3), ont permis d'obtenir des résultats satisfaisants. Cependant, le 2-bromo-cyclooct-1-ène-carboxaldéhyde **103** (Tableau 30, entrée 4), ne permet d'obtenir qu'un rendement modéré, probablement en raison de facteurs conformationnels liés au cycle. Pour le 4-bromo-5,6-dihydro-2H-pyran-carboxaldéhyde **107** (Tableau 30, entrée 5), la réaction conduit au produit désiré avec un rendement satisfaisant de 48%. Ce résultat est très encourageant et constitue le premier exemple avec un dérivé hétérocyclique non-aromatique. Le (Z)-3-bromo-3-phényl-prop-2-éнал **109** et le 3-bromo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ène-2-carabaldéhyde **113** n'ont pas permis d'obtenir le produit de couplage attendu. Dans le cas du 3-bromo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ène-2-carabaldéhyde **113** (Tableau 30, entrée 7), ce résultat est cohérent avec les résultats obtenus pour les dérivés hétéroaromatiques, qui n'observent pas de couplage dans ce type de réaction. Dans le cas du (Z)-3-bromo-3-phényl-prop-2-éнал **109** (Tableau 30, entrée 6), aucun produit de couplage n'est observé, ce résultat étant probablement dû à la dégradation très rapide du produit de départ.

En conclusion, la synthèse de β -bromoacryaldéhydes au moyen d'une réaction de Vilsmeier-Haack a permis de montrer que la réaction étudiée était réalisable dans une large gamme de conditions, y compris à partir de dérivés non-aromatiques, et ce, avec de bons

rendements. De plus, l'ensemble des lactones tricycliques *ortho*-condensées obtenues présente un intérêt significatif pour la synthèse d'analogues de strigolactones, composés faisant l'objet de recherches approfondies pour leurs activités biologiques dans le domaine de l'agrochimie depuis plusieurs années.

V. Les Strigolactones : Rappels Bibliographiques

1. Activités biologiques des strigolactones et de leurs analogues

La première strigolactone, le (+)-strigol, a été isolée pour la première fois de racines de coton en 1966 par Cook *et al.*,²⁵⁶ en tant qu'hormone végétale favorisant la germination des graines de *Striga*. Le *Striga* est une mauvaise herbe parasite pouvant uniquement pousser en s'attachant aux racines des espèces de plantes herbacées, spécialement le maïs et le sorgho, rendant les plantes plus petites et chétives et réduisant donc les rendements de ces récoltes. Différentes strigolactones ont par la suite été isolées à partir de nombreuses plantes²⁵⁷ (Schéma 139).

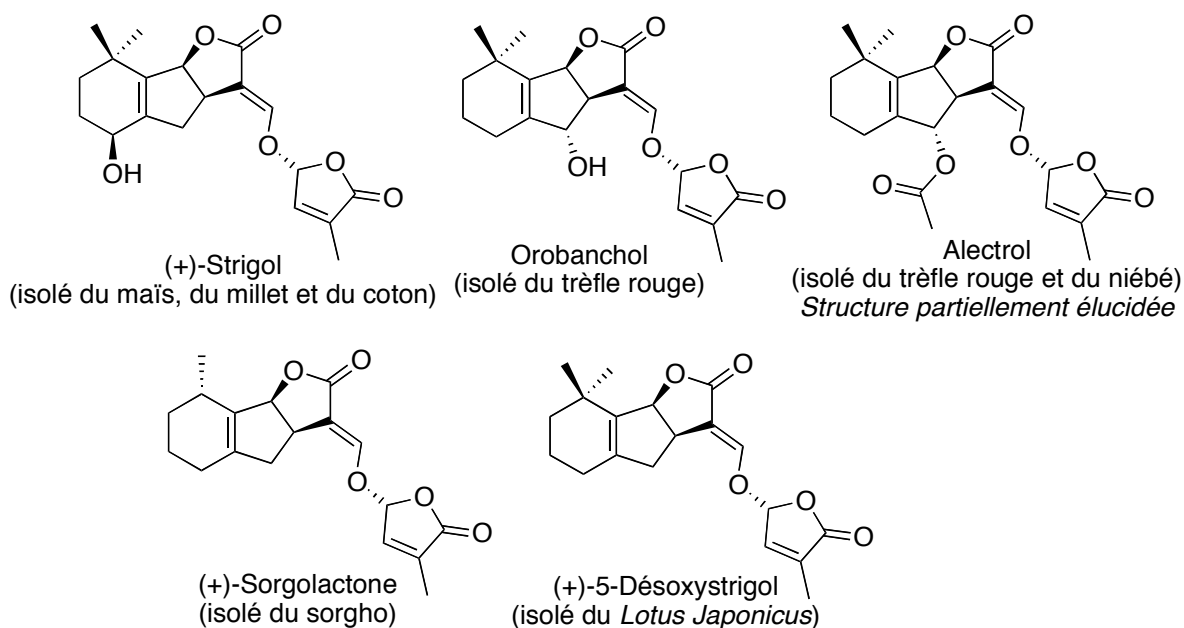


Schéma 139 : Structures du (+)-Strigol, de l'Orobanchol, de l'Alectrol, de la (+)-Sorgolactone et du 5-Déoxystrigol

²⁵⁶ Cook, C. E.; Whichard, L. P.; Turner, B.; Wall, M. E.; Egley, G. H. *Science* **1966**, *154*, 1189-1190.

²⁵⁷ a) Hauck, C.; Muller, S.; Schildknecht, H. *J. Plant Physiol.* **1992**, *139*, 474-478. b) Mori, K.; Matsui, J.; Yokota, T.; Sakai, H.; Bando, M.; Takeuchi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 943-946. c) Xie, X.; Yoneyama, K.; Kusumoto, D.; Yamada, Y.; Yokota, T.; Takeuchi, T.; Yoneyama, K. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 427-431.

Il y a seulement quelques années, en 2005, Bouwmeester *et al.* ont démontré que les strigolactones étaient issues du clivage des caroténoïdes par une enzyme.²⁵⁸ De plus, les strigolactones jouent un rôle de médiateur chimique dans les interactions symbiotiques avec les champignons mycorrhiziens. Or ces interactions touchent 80% des plantes terrestres,²⁵⁹ ce qui en fait un composé particulièrement intéressant. Cependant, l'étude intensive de ces composés est très récente, principalement à cause des difficultés liées à leur isolement et à leur caractérisation, ces composés n'étant présents dans les plantes qu'en très faibles quantités.²⁶⁰ Néanmoins, plusieurs fonctions ont été découvertes :

- Ce sont des stimulants de la germination de certaines plantes.²⁶¹
- Ces hormones jouent un rôle de médiateur dans les interactions entre les plantes et leurs champignons mycorrhiziens. En effet, ces composés, émis par les exsudats de racine, seraient stimulés dans leur croissance et favoriseraient ainsi une mycorrhization rapide de la plante.²⁶²
- Les strigolactones permettent de contrôler la ramification des plantes en inhibant la croissance des bourgeons situés à la base des feuilles. Les plantes mutantes ne produisant pas ces hormones sont « hyper-ramifiés ». Les strigolactones pourraient donc être utilisées pour contrôler les ramifications des arbres ou des plantes.^{263,13}
- Ces composés sont également susceptibles d'attirer certains parasites.²⁶³

Considéré l'effet dévastateur de mauvaises herbes parasites telles que le *Striga* et l'*Orobanche* sur les rendements (jusqu'à moins 50%) des cultures d'importance économique, comme le maïs, le sorgho, le millet ou le riz dans les régions tropicales, la synthèse d'analogues simplifiés des strigolactones (Schéma 140) constitue un challenge majeur de l'agriculture mondiale.²⁶⁴

²⁵⁸ Matusova, R.; Rani, K.; Verstappen, F. W. A.; Franssen, M. C. R.; Beale, M. H.; Bouwmeester, H. *J. Plant Physiol.* **2005**, *139*, 920.

²⁵⁹ Strack, D.; Fester, T.; Hause, B.; Schliemann W.; Walter, M. H. *J. Chem. Ecol.* **2003**, *29*, 1955-1979.

²⁶⁰ Humphrey, A. J.; Beale, M. H. *Phytochemistry* **2006**, *67*, 636-640.

²⁶¹ Welzel, P.; Röhrig, S.; Milkova, Z. *Chem Commun.* **1999**, 2017-2022.

²⁶² a) Akiyama, K.; Matsuzaki, K.-I.; Hayashi, H. *Nature* **2005**, *435*, 824-827. b) Besserer, A.; Bécard, G.; Jauneau, J.; Roux, C.; Séjalon-Delmas, N. *Plant Physiology* **2008**, *148*, 402-413. c) Fitze, D.; Wiewing, A.; Kaldorf, M.; Ludwig-Müller J. *J. of Plant Physiology* **2005**, *162*, 1210-1219.

²⁶³ a) Gomez-Roldan, V.; Feras, S.; Brewer, P. B.; Puech-Pages, V.; Dun, E. A.; Pillot, J.-P.; Letisse, F.; Matusova, R.; Danoun, S.; Portais, J.-C.; Bouwmeester, H.; Becard, G.; Beveridge, C. A.; Rameau, C.; Rochange, S. F. *Nature* **2008**, *455*, 189-194. b) Umehara, M.; Hanada, A.; Yoshida, S.; Akiyama, K.; Arite, T.; Takeda-Kamiya, N.; Magome, H.; Kamiya, Y.; Shirasu, K.; Yoneyama, K.; Kyojuka, J.; Yamaguchi, S. *Nature* **2008**, *455*, 195-200.

²⁶⁴ a) Joel, D. M.; Portnoy, V. H. *Ann. Bot.* **1998**, *81*, 779-781. b) Parker, C. *Pest Manag. Sci.* **2009**, *65*, 453-459.

De nombreuses études de relations structure-activité de ces composés ont donc été menées afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à l'action de ces hormones ainsi que dans le but de mieux cibler leurs analogues synthétiques.

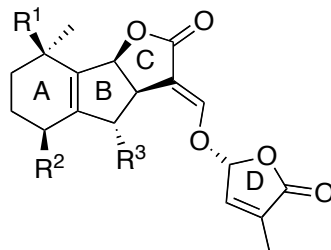


Schéma 140 : Structure générale des strigolactones

Ces études ont permis d'obtenir des éléments principaux quand à la relation structure-activité des différents composants des strigolactones²⁵⁷ (Schéma 140) :

- D'importantes variations du cycle A peuvent être tolérées, voire une absence de cycle A,²⁵⁷
- La position relative du cycle A par rapport au cycle B peut être modifiée,²⁵⁷
- Des variations similaires peuvent être appliquées au cycle B (absence, modification...),²⁵⁷
- Le cycle lactone C semble jouer un rôle primordial pour l'activité de la molécule, de même que le pont éther énolique ainsi que le cycle D,²⁵⁷
- La stéréochimie du cycle lactone et du pont éther énolique semble jouer un rôle important.²⁵¹

Ces constatations ont permis de synthétiser différents analogues de strigolactones ayant des activités significatives. Un analogue synthétique notable est le GR24,²⁶⁵ composé très actif (10^{-10} à 10^{-12} mol.L⁻¹), couramment utilisé comme agent de germination²⁶⁶ ainsi qu'en tant que composé de référence pour évaluer l'activité d'analogues de strigolactones (Schéma 141).

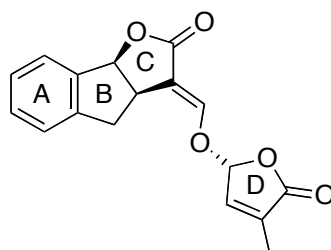


Schéma 141 : Structure du GR-24, analogue synthétique des strigolactones naturelles

²⁶⁵ Thuring, J. W. J. F.; Nefkens, G. H. L.; Zwanenburg, B. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, *45*, 2278-2283.

²⁶⁶ Wigchert, S. C. M.; Kuiper, E.; Boelhouwer, G. J.; Nefkens, G. H. L.; Verkleij, J. A.C.; Zwanenburg, B. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 1705-1710.

Etant donné son activité significative, de nombreuses synthèses de ce composé ont été développées.

2. Synthèse des strigolactones et de leurs analogues

De nombreuses synthèses de strigolactones naturelles ont été effectuées, dans le but premier d'élucider leur structure.²⁵⁷ Les premières synthèses du (+)-strigol ont été réalisées dans le milieu des années 1970 par Sih *et al.*²⁶⁷ et Raphael *et al.*²⁶⁸ Ces synthèses, en 10 étapes, ont permis de poser les fondements de la synthèse des strigolactones. En effet, les différentes synthèses effectuées par la suite utilisent toujours le même principe. Cette stratégie consiste à synthétiser le motif tricyclique ABC dans un premier temps, puis à introduire le motif D par l'intermédiaire d'une attaque nucléophile du 5-bromo-3-méthylfuran-2(5H)-one.

Si on considère par exemple la structure du GR24 (Schéma 141), le véritable enjeu est la synthèse du motif tricyclique ABC. En effet, la synthèse du 5-bromo-3-méthylfuran-2(5H)-one est aisément effectuée à partir du 3-méthylfuran-2-(5H)-one commercial par bromation de celui-ci au NBS.²⁶⁹ Ce composé est alors introduit par déprotonation en α du carbonyle de la lactone puis piégeage de l'énolate formé par un ester de l'acide formique. Dans les conditions réactionnelles s'ensuit une deuxième déprotonation, qui va permettre l'addition sur le 5-bromo-3-méthylfuran-2(5H)-one pour donner le composé final attendu (Schéma 142).

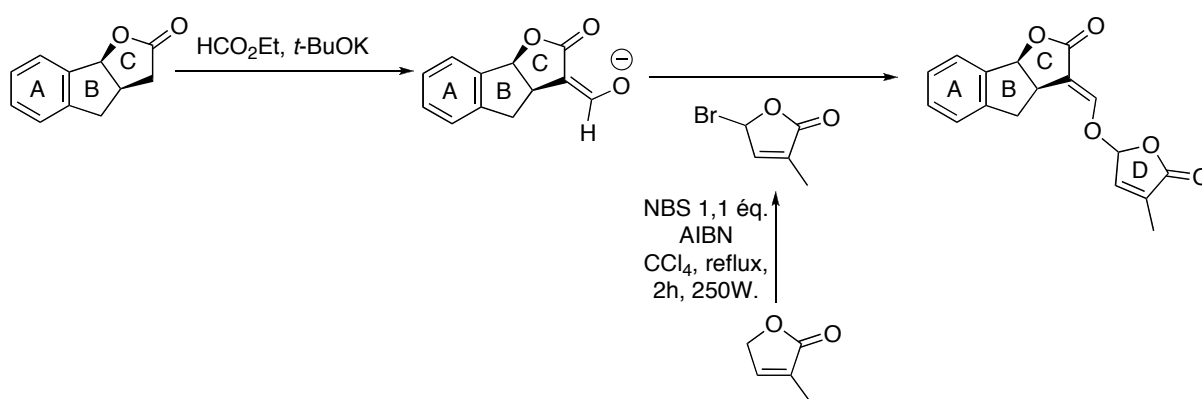


Schéma 142 : Introduction du cycle D au noyau tricyclique ABC du GR24.

²⁶⁷ a) Heather, J. B.; Mittal, R. S. D.; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1976-1977. b) Heather, J. B.; Mittal, R. S. D.; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3661-3669.

²⁶⁸ a) MacAlpine, G. A.; Raphael, R. A.; Shaw, A.; Taylor, A. W.; Wild, H.-J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 834-835. b) MacAlpine, G. A.; Raphael, R. A.; Shaw, A.; Taylor, A. W.; Wild, H.-J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 410-416.

²⁶⁹ Malik, H.; Rutjes, F. P. J. T.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7198-7203.

Le véritable enjeu de la synthèse des analogues de strigolactones est donc la synthèse diastéréosélective du motif tricyclique ABC. La synthèse de nombreuses strigolactones naturelles^{270,257c} ainsi que de différents analogues ont pu être effectuées.²⁷¹ Etant donné le nombre important de strigolactones, ou analogues, ayant été synthétisés, l'accent sera porté ici sur les synthèses existantes du GR24, analogue synthétique le plus utilisé à ce jour, et de structure très proche des composés faisant l'objet de cette étude.

A ce jour, la plupart des synthèses connues du GR24 utilisent l'indan-1-one en tant que produit de départ avec l'acide 2-(1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)éthanoïque en tant que produit intermédiaire (Schéma 143). La première voie de synthèse, développée par Johnson *et al.*²⁷² débute par la bromation en α du carbonyle de l'indan-1-one, puis la réaction du composé formé avec l'ester malonique de sodium, suivie d'une hydrolyse et d'une décarboxylation, permettent d'obtenir l'intermédiaire commun à toutes les voies de synthèse (Schéma 143, Voie 1). Cette synthèse a été simplifiée par la suite par Zwanenburg *et al.*²⁷³ en introduisant un éthoxycarbonyle, suivi d'une alkylation au bromoacétate, puis d'une hydrolyse et d'une décarboxylation pour donner le même intermédiaire (Schéma 143, Voie 2). Dans un deuxième temps, cette synthèse a de nouveau été simplifiée²⁶⁶ par la même équipe : la condensation de l'indan-1-one avec l'acide glyoxylique suivie d'une hydrogénation permet d'obtenir l'intermédiaire commun à toutes ces synthèses (Schéma 143, Voie 3). Une fois l'acide 2-(1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indén-2-yl)éthanoïque synthétisé, la réduction du carbonyle au NaBH₄ suivie d'une lactonisation en milieu acide, permettent l'obtention du squelette tricyclique ABC du GR24, auquel est introduit le cycle D, de la manière décrite lors du paragraphe précédent (Schéma 143).

²⁷⁰ Sugimoto, Y.; Wigchert, S. C. M.; Thuring, J. W. J. F.; Zwanenburg, B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1259-1267.

²⁷¹ a) Zwanenburg, B.; Thuring J. W. J. F. *Pure & Appl. Chem.* **1997**, *69*, 651-654. b) Wigchert, S. C. M.; Zwanenburg, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2617-2623. c) Takikawa, H.; Imaishi, H.; Tanaka, A.; Jikumaru, S.; Fujiwara, M.; Sasaki, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 1166-1168.

²⁷² Johnson, A. W.; Gowda, G.; Hassanali, A.; Knox, J.; Monaco, S.; Razawi, Z.; Roseberry, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1734-1743.

²⁷³ Mangnus, E. M.; Dommerholt, F. J.; de Jong, R. L. P.; Zwanenburg, B. *J. Agric. Food Chem.* **1992**, *40*, 1230-1235.

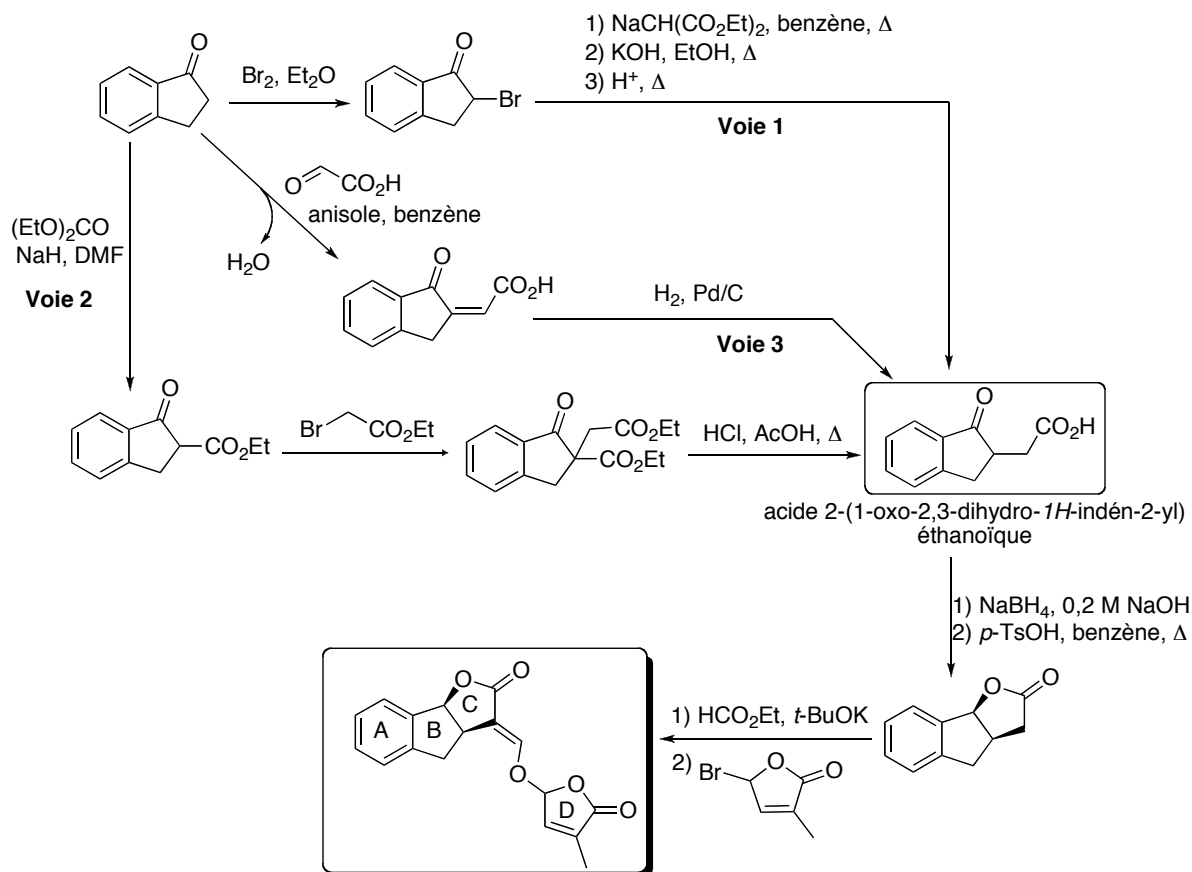


Schéma 143 : Synthèses du GR24 à partir de l'indan-1-one par Johnson *et al.* et Zwanenburg *et al.*

Récemment, en 2010, Zwanenburg *et al.*²⁶⁹ ont développé une nouvelle voie de synthèse simplifiée du GR24. Celle-ci utilise le même intermédiaire clé que lors des synthèses précédentes, mais sous sa forme ester. La première étape est la réaction de condensation du benzaldéhyde avec le succinate de diméthyle (réaction de Stobbe). Le composé formé subit alors une hydrogénation catalytique, puis une cyclisation de Friedel et Crafts. L'intermédiaire clé obtenu subit alors une saponification, puis une réduction au NaBH_4 et enfin une lactonisation en milieu acide permettant d'obtenir le motif tricyclique ABC. Le couplage avec le motif D est ensuite effectué dans les conditions usuelles (Schéma 144).

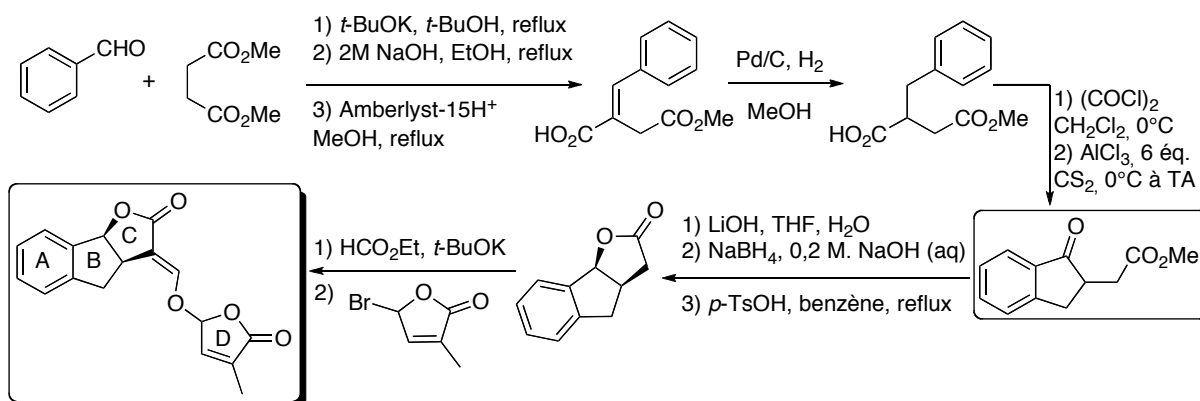


Schéma 144 : Synthèse du GR24 par Zwanenburg *et al.* en 2010

Bien que ces différentes étapes présentent de bons rendements, la synthèse du GR24 n'a pas été décrite en moins de six étapes réactionnelles, dont quatre, au minimum, pour la synthèse du motif tricyclique ABC. La mise au point de nouvelles voies de synthèses de ce motif, plus rapides et plus efficaces serait donc une avancée importante pour la synthèse du GR24 et de ses analogues. De plus, les synthèses existantes ne permettent qu'une faible modulation fonctionnelle du motif tricyclique ABC. En conséquence, la réaction domino décrite ci-dessus présente de multiples avantages pour la synthèse de ce motif, véritable enjeu pour accéder aux analogues de strigolactones. En effet, en une seule étape réactionnelle, à partir de substrats commerciaux et/ou facilement accessibles et avec une grande tolérance fonctionnelle, cette réaction domino permet la synthèse du motif tricyclique ABC des strigolactones. Après addition du motif cyclique D par la voie décrite dans la littérature, cette méthode permettrait l'accès simplifié à de nouveaux analogues de strigolactones.

Conclusion générale du Chapitre 4

En conclusion, cette étude a permis la mise au point d'une nouvelle réaction domino diastéréosélective aboutissant à la formation de lactones tricycliques *ortho*-condensées, précurseurs d'analogues de strigolactones, en une étape efficace et aisée à mettre en œuvre à partir de substrats commerciaux ou aisément accessibles.²⁷⁴

Le procédé domino utilisé implique, dans une même étape, la formation d'un intermédiaire organométallique, une addition conjuguée, une réaction d'aldolisation et une transestérification intramoléculaires aboutissant à la formation du cycle lactone. Une étude du champ d'applications de cette réaction a montré une des limites de celle-ci : les composés présentant un hétéroatome (azote, soufre) n'observent pas de couplage. Cependant, cette méthode permet la synthèse d'une variété importante de γ -butyrolactones tricycliques *ortho*-condensées à partir de l'itaconate de diméthyle et de dérivés *ortho*-bisubstitués aromatiques ou vinyliques avec des rendements de 21 à 99 %.²⁷⁵

De plus, l'élucidation partielle du mécanisme de cette réaction a permis d'expliquer et de justifier l'obtention d'un unique diastéréoisomère.

Cette synthèse permet l'accès à une gamme importante de précurseurs d'analogues de strigolactones pouvant présenter un intérêt biologique considérable en agrochimie. Cette méthode pourrait donc s'avérer très utile d'un point de vue industriel car de nombreuses structures pourraient être obtenues rapidement et efficacement par modulation fonctionnelle du dérivé *ortho*-bisubstitué. Des tests sur les différents composés obtenus pourraient donc être envisagés avec différents partenaires.

²⁷⁴ Le Gall, E.; Léonel, E.; Le Floch, C. *Nouveaux composés tricycliques, leur procédé de fabrication et leurs utilisations*. **20 Septembre 2011**, FR 1158352.

²⁷⁵ Le Floch, C.; Laymand, K.; Le Gall, E.; Léonel, E. **2011**, *submitted*.

Conclusion générale et

Perspectives

Conclusion générale

Les réactions domino constituent un outil puissant pour la synthèse de composés naturels ou hautement fonctionnalisés en une seule étape. En conséquence, l'intérêt des chimistes organiciens pour ce type de synthèse s'est intensifié au cours de ces dernières années car celui-ci répond aux enjeux actuels pour le développement d'une chimie plus « verte ».

C'est en se basant sur l'expérience du laboratoire en termes de réaction multicomposant que l'objectif premier de cette thèse a été fixé comme la mise au point d'une réaction à trois composants catalysée pour la synthèse de β -hydroxyesters à partir d'un organométallique, d'un composé carbonylé et d'un accepteur de Michael. De premiers essais ont permis de montrer la faisabilité de cette réaction ainsi que l'obtention possible de γ -butyrolactones lors de l'utilisation de substrats adéquats. Le motif γ -butyrolactone constitue une cible privilégiée du chimiste organicien car il présente de nombreuses activités biologiques et peut également être un élément de base pour la synthèse de divers produits naturels et/ou à visée thérapeutique. En conséquence, la mise au point de nouvelles voies de synthèse efficaces de ce type de composés est constamment recherchée.

L'objectif principal de cette thèse s'est alors naturellement tourné vers la synthèse de dérivés de l'acide paraconique, classe de γ -butyrolactones à activité biologique significative, à l'aide d'une réaction à trois composants catalysée à partir d'un organométallique, d'un composé carbonylé et de l'itaconate de diméthyle. Ce procédé a permis la préparation d'une large gamme de nouveaux dérivés de l'acide paraconique, de manière racémique, en une seule étape dans des conditions de type Barbier, à partir d'aldéhydes aromatiques, hétéroaromatiques ou aliphatiques, de dérivés bromés aromatiques ou vinyliques et d'itaconate de diméthyle.^{226,227,229} Le passage par un organocobalt intermédiaire facilitant la suite réactionnelle a été démontré lors de l'étude du mécanisme.

Les dérivés de l'acide paraconique obtenus étant de nouveaux composés, l'étude de leur activité antitumorale *in vitro* a fait l'objet d'une partie de ces travaux. Une bibliothèque de composés a donc été créée, puis testée sur quatre lignées cancéreuses humaines. Une molécule ayant une activité significative a été identifiée. Son activité sur différentes lignées cancéreuses humaines, y compris résistantes, a pu être vérifiée, avec des IC_{50} de 0,6 à 6 μ M. De plus, différents tests ont permis de montrer que celle-ci agissait par activation de la caspase 3, induisant l'apoptose précoce des cellules sans blocage du cycle cellulaire, et ce de manière dose-dépendante.^{237,238}

Une extension de la réaction multicomposant mise au point à des dérivés *ortho*-substitués a ensuite été envisagée, en vue de l'obtention de γ -butyrolactones tricycliques. Cette réaction domino, effectuée dans des conditions de type Barbier, a permis la synthèse diastéréosélective, en une seule étape efficace et aisée à mettre en œuvre, d'une large

gamme de lactones tricycliques *ortho*-condensées, pouvant aisément servir de base à la synthèse d'analogues de strigolactones,²⁷⁵ hormones végétales présentes dans environ 80% des plantes terrestres et impliquées dans la germination et la ramification des plantes ainsi que dans les interactions entre les plantes et les champignons mycorrhiziens. La synthèse d'analogues de ces composés fait l'objet de nombreuses études car constitue un challenge majeur de l'agriculture mondiale. La méthode mise au point permet la synthèse en une étape du motif tricyclique de ces composés, et donc un accès simplifié aux analogues de strigolactones.

Les résultats obtenus, aussi bien pour la réaction multicomposant que pour la réaction domino, permettent d'envisager de nombreuses perspectives à ces travaux, du point de vue de l'extension de la réaction à divers substrats ou de l'obtention d'une activité biologique accrue.

Perspectives

Les différents résultats obtenus au cours de ces travaux ont permis d'envisager différentes perspectives, en se basant sur quelques axes principaux. Différents essais ont pu être effectués en ce sens. En particulier, l'extension à différents accepteurs de Michael afin d'accéder à des structures diverses, l'utilisation de différents électrophiles en lieu et place des aldéhydes tels que des époxydes ou des imines, ainsi que l'ajout d'une amine pour le développement d'une réaction à quatre composants ont pu être considérés et seront développés dans cette partie. De plus, la synthèse de molécules biologiquement actives peut être envisagée en utilisant la réaction mise au point en tant qu'étape-clé.

I. Synthèse multicomposant à partir de différents accepteurs de Michael

Les résultats encourageants obtenus avec l'itaconate de diméthyle nous ont permis d'envisager la réaction multicomposant étudiée à partir d'un composé carbonylé, d'un dérivé bromé, et d'un autre accepteur de Michael afin d'accéder à diverses structures. De nombreux accepteurs de Michael ont donc été testés dans diverses conditions de réaction. Dans un premier temps, les différents accepteurs de Michael (Schéma 146) étudiés ont été testés dans les conditions de réaction mises au point dans le cas de l'itaconate de diméthyle (Schéma 145).

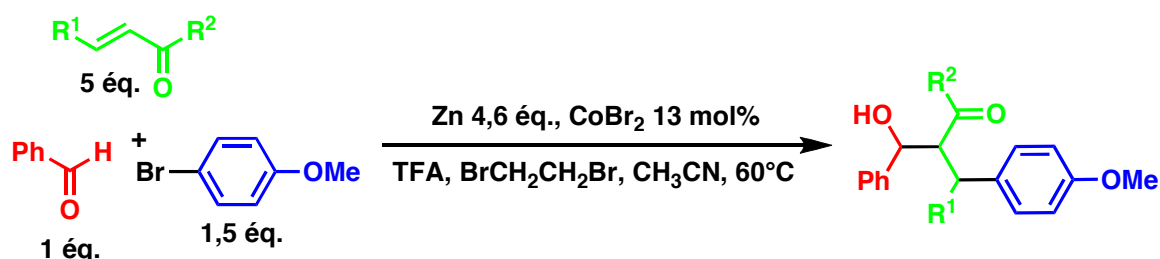


Schéma 145 : Schéma général de la réaction multicomposant à partir de différents accepteurs de Michaël

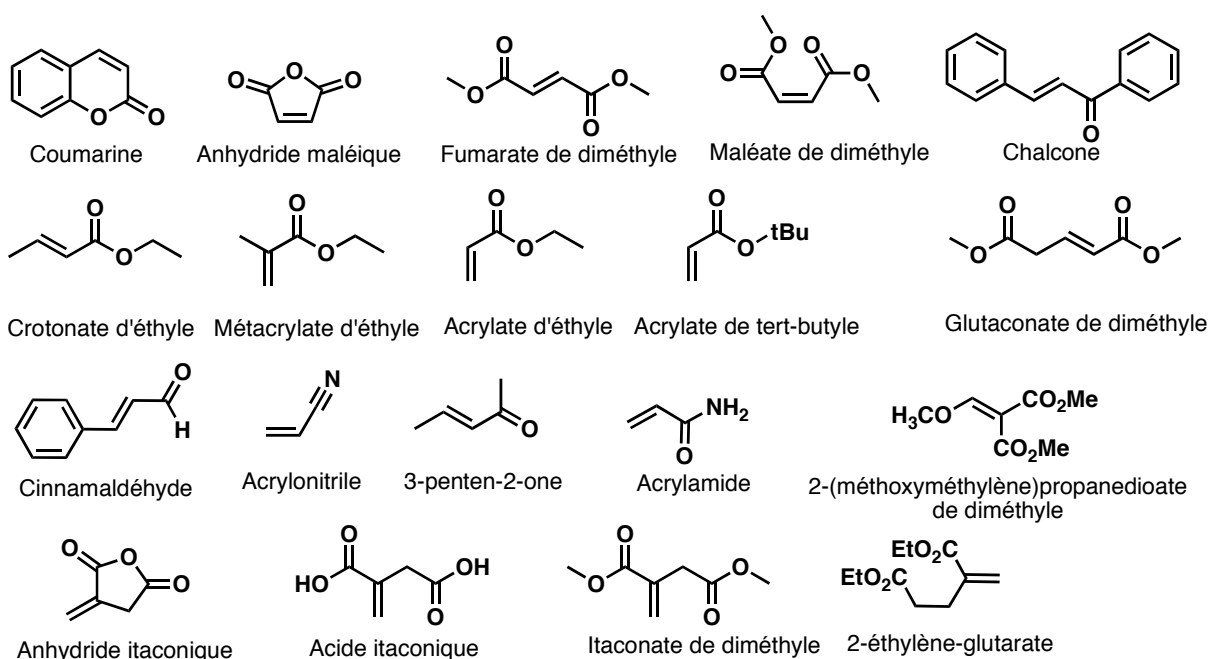


Schéma 146 : Différents accepteurs de Michaël ayant été engagés dans la réaction multicomposant

Contrairement aux résultats attendus, considéré les bons résultats obtenus avec l'itaconate de diméthyle, seul l'acrylate d'éthyle et le 2-éthylène-glutarate ont permis d'obtenir le produit attendu. Dans le cas de l'acrylate d'éthyle, le produit attendu **122** est obtenu avec un rendement de 96% dans les conditions de réaction mises au point pour l'itaconate de diméthyle (Schéma 147).

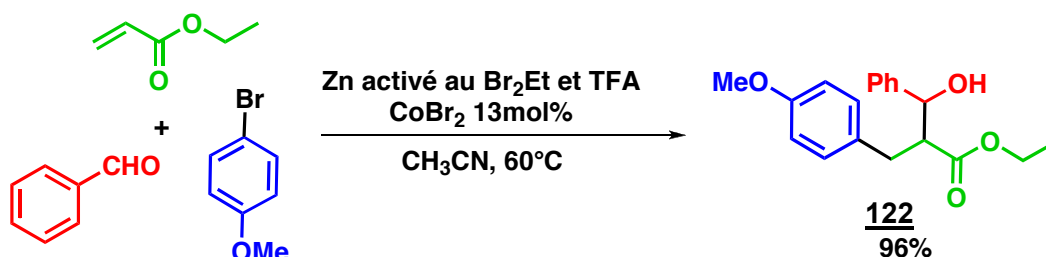


Schéma 147 : Réaction multicomposant à partir de l'acrylate d'éthyle

En ce qui concerne le 2-éthylène-glutarate, celui-ci a été préparé au laboratoire par dimérisation de l'acrylate d'éthyle à température ambiante et sans solvant (Schéma 148).²⁷⁶

²⁷⁶ Clarke, M. L.; Roff, G. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7978-7986.

Un essai préliminaire effectué à partir du 4-bromoanisole et du benzaldéhyde avec 75 mol% de CoBr_2 a permis de montrer la faisabilité de la réaction. Le composé obtenu **125** a été identifié par les analyses CPG et MS mais n'a pas encore été isolé afin de vérifier sa structure et d'indiquer le rendement de la réaction (Schéma 149).

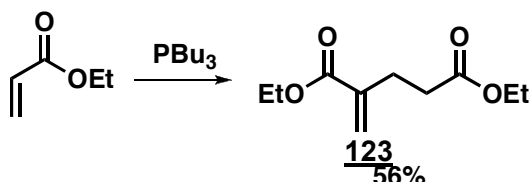


Schéma 148 : Synthèse du 2-éthylène-glutarate

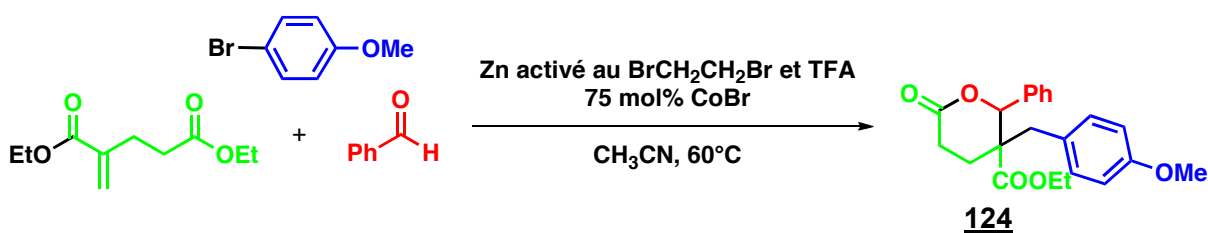


Schéma 149 : Synthèse multicomposant à partir du 2-éthylène-glutarate

Pour les autres accepteurs de Michael, différentes conditions de réactions ont été testées :

- En préformant l'organozincique ;
- En utilisant différentes méthodes d'activation (avant ajout du CoBr_2 , après ajout du CoBr_2 , sans activation...);
- Avec du manganèse en remplacement du zinc ;
- Avec un équivalent de CoBr_2 ;
- En diminuant le nombre d'équivalents d'accepteur à 1,2 éq. ;
- Dans le DMF avec LiBr, Pyridine et Manganèse.²⁰⁸

Ces différentes conditions de réaction ont été testées pour tous les accepteurs étudiés. Malheureusement, en aucun cas le produit issu du couplage à trois composants n'est obtenu.

Plusieurs explications peuvent être avancées quand au manque de réactivité de ces différents accepteurs. Pour la coumarine, l'anhydride maléique, la chalcone, le fumarate de diméthyle, le cinnamaldéhyde, ou le 2-(méthoxyméthylène) propanedioate de diméthyle, l'absence de réaction pourrait être expliquée par l'encombrement stérique sur ces accepteurs, empêchant l'addition de l'organométallique sur ceux-ci. On peut également supposer que la double liaison de l'accepteur doit être une double liaison terminale afin d'envisager une réaction multicomposant. Cependant, la non-réactivité des autres accepteurs de Michael (acrylonitrile, méthacrylate, acrylamide, anhydride et acide itaconiques)

s'explique plus difficilement. Il pourrait être envisagé que la cyclisation de l'alcoolate, étape irréversible, favoriserait la formation du produit multicomposant.

Une des perspectives importantes de ces travaux serait donc l'extension de cette réaction multicomposant à d'autres accepteurs de Michael afin de diversifier les structures obtenues ainsi que le développement d'une version diastéréosélective de celle-ci, en utilisant, par exemple, des dérivés asymétriques azotés de l'itaconate de diméthyle ou des dérivés cycliques tels que l'itaconimide.

II. Synthèse à partir de dérivés *ortho*-bifonctionnalisés

1. A partir de dérivés du 2-bromobenzaldéhyde

En se basant sur les résultats obtenus pour la synthèse de lactones tricycliques à partir de l'itaconate de diméthyle et de dérivés *ortho*-bifonctionnalisés, une réaction similaire à partir de l'acrylate d'éthyle a été imaginée. Cette réaction permettrait la synthèse d'indanols, composés intéressants, par exemple pour leur utilisation en tant que ligands,²⁷⁷ selon le principe suivant (Schéma 150):

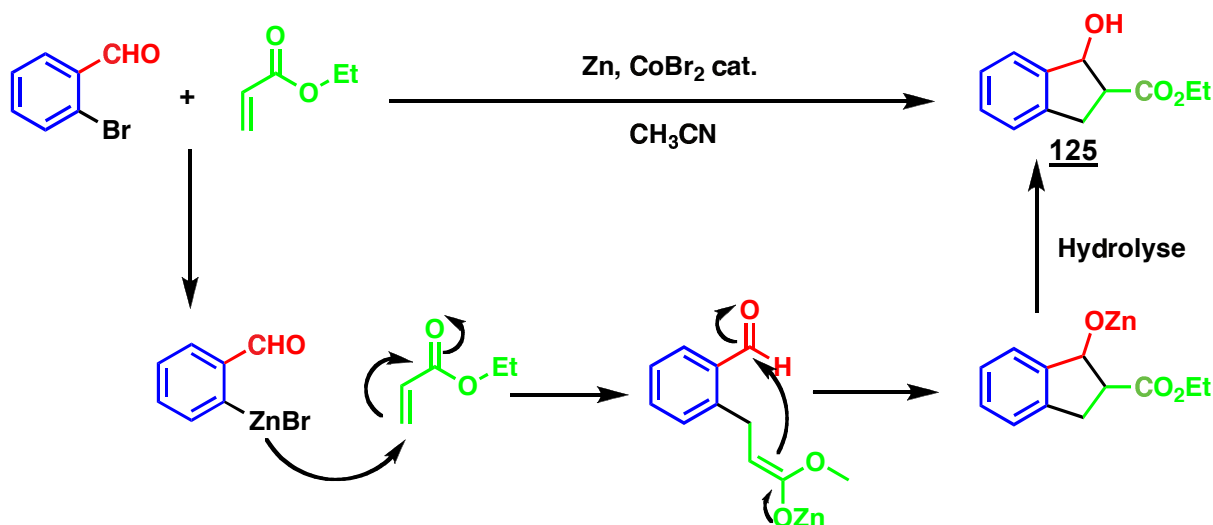


Schéma 150 : Synthèse d'indanols à partir d'*ortho*-bromobenzaldéhyde et d'acrylate d'éthyle

Différentes conditions de réaction ont été testées :

- Dans les conditions standard mises au point pour la formation de dérivés de l'acide paraconique;
- En variant la température de réaction;

²⁷⁷ a) Palmer, M. J.; Kenny, J. A.; Walsgrove, T.; Kawamoto, A. M.; Wills, M. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 416-427. b) Rodriguez-Esrich, S.; Solà, L.; Jimeno, C.; Rodriguez-Esrich, C.; Pericàs, M. A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2250-2260.

- En ajoutant un équivalent de CoBr_2 ;
- Avec du manganèse en remplacement du zinc;
- En effectuant un traitement successif à reflux dans l'éthanol avec de l'acide sulfurique;
- En ajoutant du tamis moléculaire.

Malheureusement, la réaction ne permet d'obtenir qu'un mélange d'indène et d'indanol, qu'il est très difficile de séparer par chromatographie sur gel de silice. Le meilleur résultat est obtenu dans les conditions de réaction standard à 80°C , pour lesquelles, malgré une conversion totale des réactifs, le rendement obtenu est de 26% en indanol. Une optimisation de cette réaction serait donc nécessaire afin d'obtenir uniquement le dérivé indanol attendu avec un rendement optimisé.

De la même manière, le 2-éthylène-glutarate a été engagé dans la réaction de type domino en présence de 2-bromobenzaldéhyde afin d'accéder à une lactone tricyclique à 6 chaînons selon le principe ci-dessous (Schéma 151) :

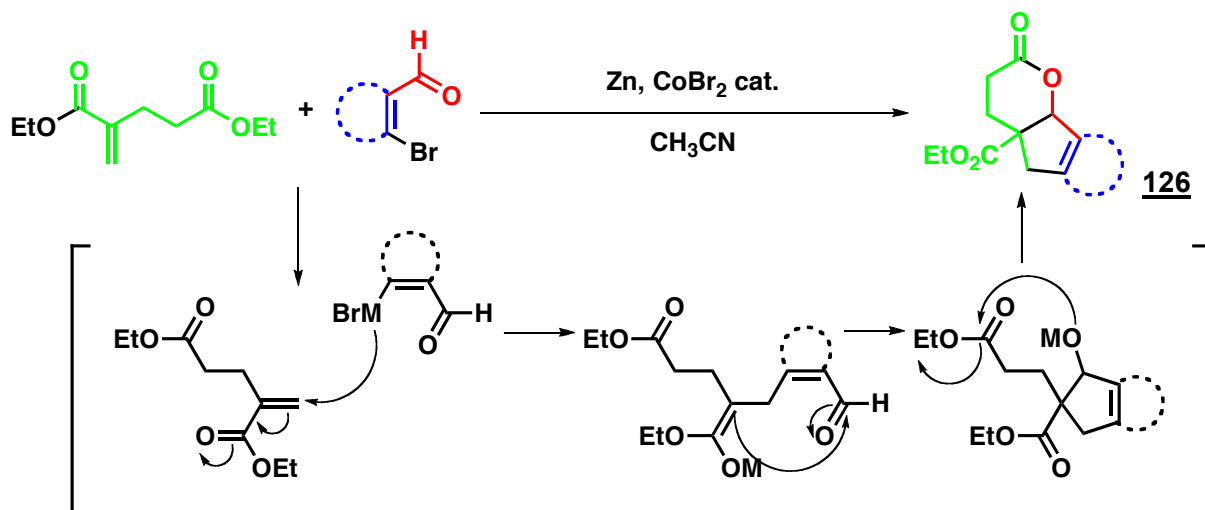


Schéma 151 : Synthèse de δ -valérolactones à partir d'*ortho*-bromobenzaldéhyde et d'acrylate d'éthyle

Quelques essais préliminaires ont été effectués, dans les conditions mises au point pour la réaction de type domino à partir de l'itaconate de diméthyle. Ces essais n'ayant pas permis d'obtenir le produit attendu, une mise au point spécifique des conditions de réaction est en cours.

2. A partir de dérivés halogénés présentant une fonction ester en *ortho*

Suite aux résultats obtenus lors de l'utilisation de dérivés *ortho*-disubstitués, une réaction domino permettant la préparation d' ϵ -caprolactones, composés intéressants en synthèse organique pour la synthèse de polymères,²⁷⁸ dans des conditions de type Barbier, a été envisagée selon le principe suivant (Schéma 152):

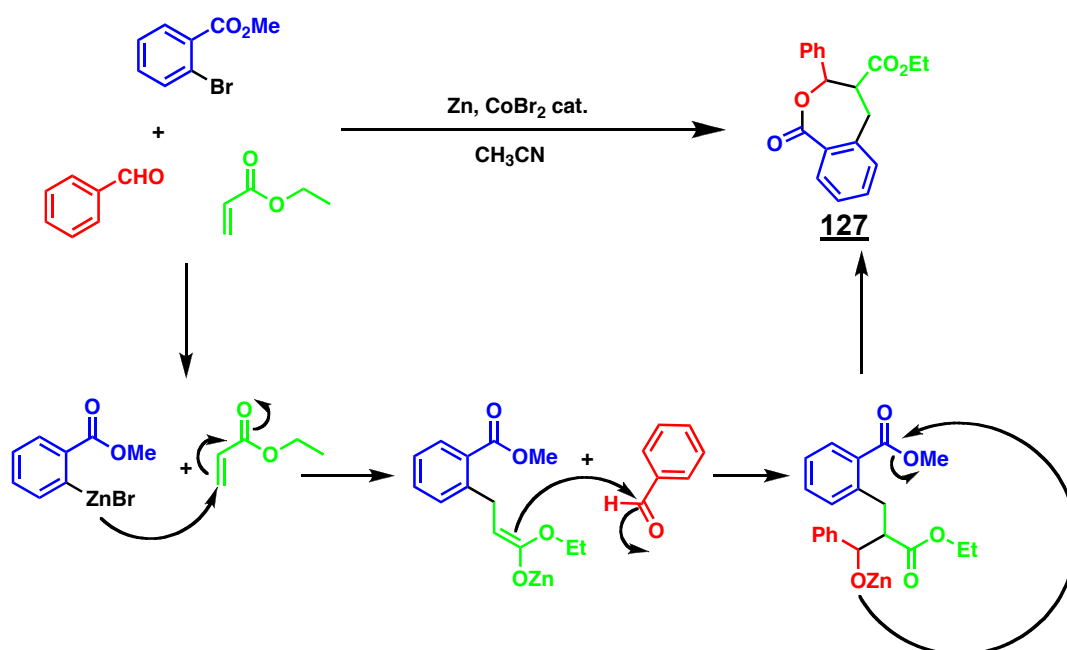


Schéma 152 : Synthèse d' ϵ -caprolactones par une réaction multicomposant à partir d'un dérivé bromé *ortho*-substitué, d'un aldéhyde et de l'acrylate d'éthyle

Etant donné le réactif bromé utilisé (*ortho*-substitué), la réaction doit se faire à température ambiante sans activation du zinc afin d'éviter la dimérisation de l'organométallique. De plus, 26 mol% de dibromure de cobalt sont ajoutés afin que la réaction s'effectue plus rapidement. Or, à température ambiante, un mélange de produit cyclisé et non-cyclisé est obtenu. Le meilleur compromis en termes de limitation du produit issu de la dimérisation de l'organométallique et d'augmentation du pourcentage de produit cyclisé consiste à effectuer la réaction à température ambiante pendant 3h (jusqu'à consommation totale de l'organométallique) puis à chauffer le milieu réactionnel à 40°C jusqu'à disparition du produit non cyclisé. Dans ces conditions, un rendement isolé de 25 % en ϵ -caprolactone est obtenu, celui-ci étant limité par des problèmes de purification du

²⁷⁸ a) Nobes, G. A. R.; Kazlauskas, R. J.; Marchessault, R. H. *Macromolecules* **1996**, *29*, 4829-4833. b) Kobayashi, S.; Takeya, K.; Suda, S.; Uyama, H. *Macromol. Chem. Phys.* **1998**, *199*, 1729-1736.

produit, le produit issu de la dimérisation de l'organométallique migrant en même temps que la lactone. Une amélioration du traitement de cette réaction, ainsi que l'extension de celle-ci, en ajoutant des groupements fonctionnels divers sur l'aldéhyde, serait une perspective intéressante à ces travaux.

Dans le but d'effectuer une extension de la réaction mise au point, l'utilisation de différents électrophiles en remplacement de l'aldéhyde a également été envisagée afin d'obtenir des structures diverses.

II. Réactions à partir de différents électrophiles en lieu et place des aldéhydes

Afin de procéder à l'extension de la réaction étudiée mettant en jeu un composé carbonylé, un accepteur de Michael et un dérivé bromé, celle-ci a été testée à partir de différents électrophiles tels que :

- des imines afin d'aboutir à des dérivés β -aminocarbonylés,
- des chlorures d'acyles,
- des époxydes.

Les différents résultats obtenus à partir d'imines sont présentés dans le tableau ci-dessous. Ces résultats ne sont que des résultats préliminaires, le produit attendu n'ayant, lorsqu'il a été obtenu, pas isolé, les analyses CPG et MS permettent de vérifier la structure du composé (Tableau 31).

Tableau 31 : Résultats obtenus à partir d'imines*

Entrée	Accepteur de Michael	Imine	Dérivé bromé	Produit attendu
1				

2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			

**Conditions de réaction* : Les expériences ont été effectuées à TA dans 10 mL d'acétonitrile avec 25 mmol d'accepteur de Michael, 7,5 mmol de dérivé bromé, 5 mmol d'imine, 23 mmol de poudre de zinc activée au TFA (50 μ L) et $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (100 μ L) et 13 mol% de CoBr_2 . [a] Composé formé *in-situ* avant ajout de l'itaconate de diméthyle.

Les différents essais avec la *N*-propylbenzylimine (Tableau 31, entrée 1) n'ont pas permis d'obtenir le lactame **128** attendu, et ce malgré différents essais avec du manganèse ou 1 éq. de CoBr_2 . En ce qui concerne le *N*-(2-bromobenzylidène)-4-méthylbenzènesulfonamide (Tableau 31, entrée 2), formé *in-situ*, un premier essai a permis de montrer que le lactame

tricyclique attendu **129** était obtenu. Une optimisation de cette réaction ainsi que son extension seraient des perspectives très intéressantes, étant donné l'intérêt de ce type de composés. De même, l'utilisation de la *N*-benzyltosylimine permet d'obtenir de bons résultats aussi bien avec l'itaconate de diméthyle (Tableau 31, entrée 3), qu'avec l'acrylate d'éthyle (Tableau 31, entrée 5), le maléate de diéthyle (Tableau 31, entrée 7), le fumarate de diéthyle (Tableau 31, entrée 8) ou l'acrylonitrile (Tableau 31, entrée 9). Cependant, un essai avec le 2-éthylène-glutarate (Tableau 31, entrée 4) n'a pas permis d'obtenir le produit attendu **131**, de même qu'en utilisant un dérivé bromé *ortho*-bisubstitué (Tableau 32, entrée 6). En conclusion, la réactivité des imines, différente de celle des aldéhydes, permet le couplage avec certains accepteurs et l'obtention de lactames, composés particulièrement importants pour leurs différentes applications.^{21f} L'étude de la réaction à partir d'imines, et son développement, seraient des perspectives particulièrement intéressantes à ce projet.

Différents essais à partir de dérivés de chlorures d'acyle (chlorure de mésyle, de benzoyle, d'acétyle, chloroformiate de méthyle, de phényle) et/ou d'époxydes (oxyde de styrène), avec l'itaconate de diméthyle ou l'acrylate d'éthyle, et avec le bromobenzène ou le 4-bromoanisole, n'ont pas permis d'obtenir le produit attendu, quelles que soient les conditions de réaction utilisées (organozincique préformé, augmentation du cobalt, manganèse en remplacement du zinc...).

III. Développement d'une réaction à quatre composants

Malgré le nombre important de réactions multicomposant, très peu de réactions à quatre composants ont été développées.²⁷⁹ Étant donné les résultats obtenus pour la réaction à trois composants étudiée précédemment et pour la synthèse multicomposant de type Mannich aromatique, le développement d'une réaction à quatre composants, à partir du bromobenzène, du benzaldéhyde, de la morpholine et de l'acrylate d'éthyle a été envisagé. Cette réaction se déroulerait selon le principe suivant : dans un premier temps, un ion iminium serait formé par addition de la morpholine sur la benzaldéhyde. Cet ion pourrait ensuite être piégé par l'énolate issu de l'addition de l'organométallique sur l'acrylate d'éthyle afin de former le produit de couplage à quatre composants (Schéma 153).

²⁷⁹ a) Maiti, S.; Biswas, S.; Jana, U. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1674-1683. b) Jiang, B.; Li, C.; Shi, F.; Tu, S.-J.; Kaur, P.; Wever, W.; Li, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2962-2965. c) Song, W.; Lu, W.; Wang, J.; Lu, P.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3481-3483. d) Ramazani, A.; Rezaei, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2852-2855.

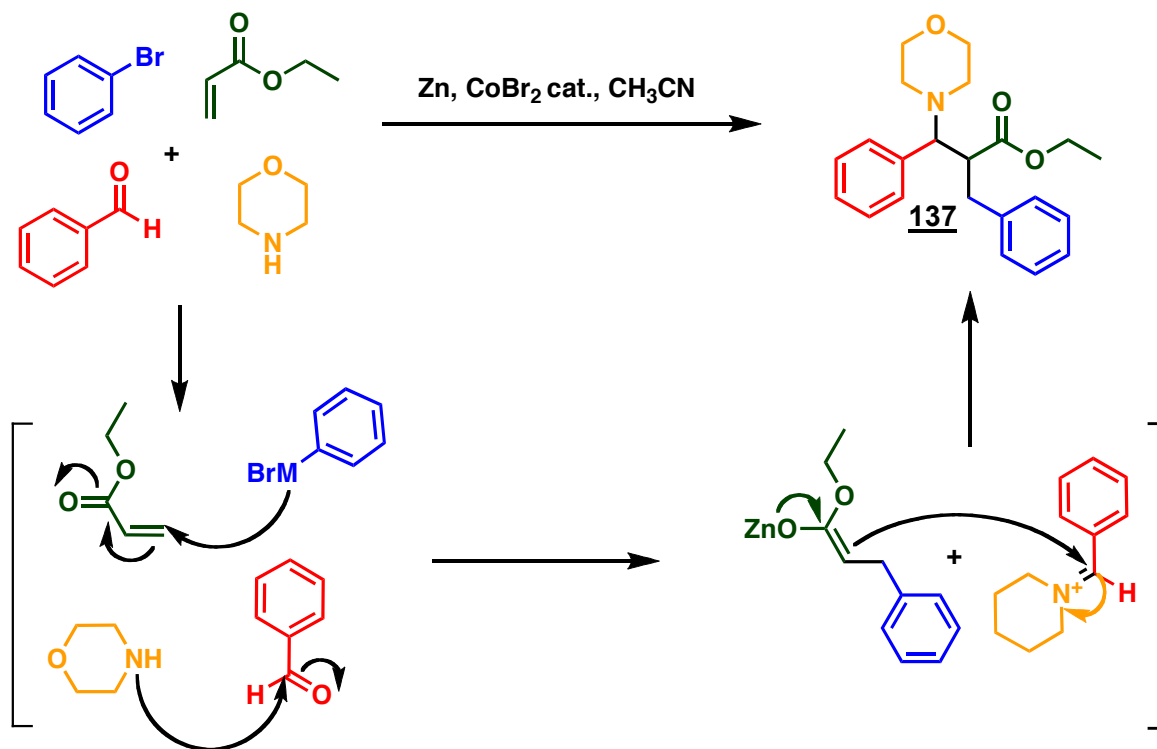


Schéma 153 : Principe de la réaction 4-composants entre le bromobenzène, le benzaldéhyde, la morpholine et l'acrylate d'éthyle

Afin d'obtenir le produit de cette réaction, il est nécessaire de minimiser la formation des différents produits secondaires observés (Schéma 154) :

- le produit issu de la dimérisation de l'organométallique **139** (Voie 2),
- le produit issu de l'addition directe de l'organométallique sur l'aldéhyde **138** (Voie 3),
- le produit issu de l'addition directe de l'organométallique sur l'iminium **140** (Voie 4),
- le produit issu de la dimérisation de l'iminium **141** (Voie 5),
- le produit issu de la réaction à trois composants **4** (Voie 1).

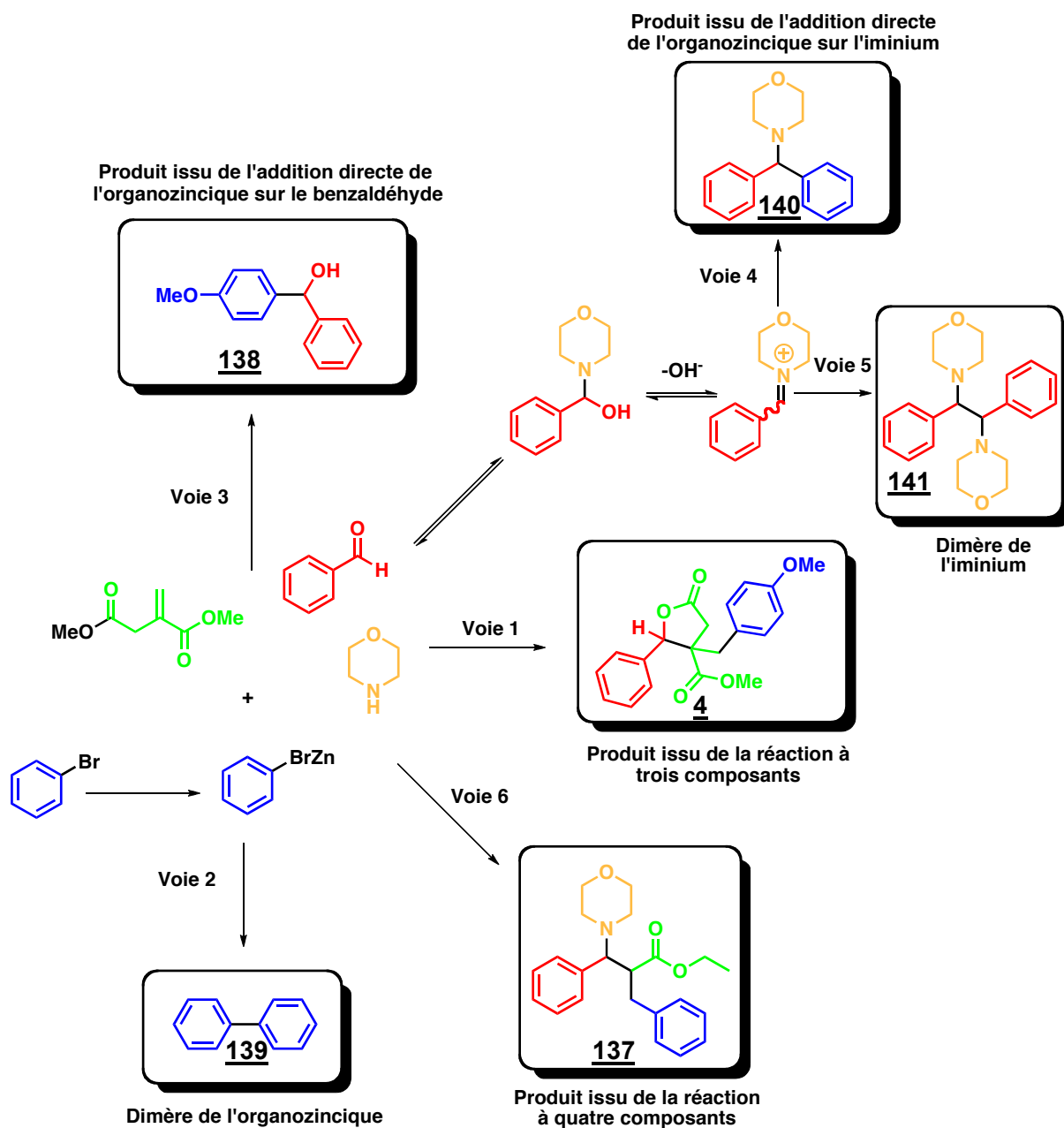


Schéma 154 : Produits de la réaction à quatre composants

Après plusieurs essais infructueux, pour lesquels les produits majoritaires sont les produits d'addition directe de l'organométallique sur l'iminium **140** et le produit de la réaction à trois composants **4**, un essai a permis d'obtenir le produit désiré **137** avec un rendement isolé de 14% (rendement CPG \approx 40%) dans les conditions de réaction suivantes (Schéma 155) :

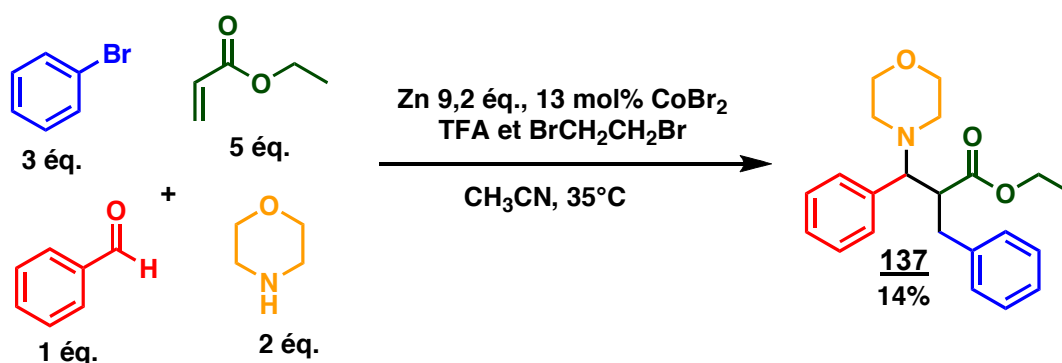


Schéma 155 : Conditions opératoires de la réaction à quatre composants

Le rendement de cette réaction est diminué de manière drastique par la difficulté de purification du produit. En effet, étant donné le nombre de produits secondaires important, une extraction acido-basique préalable est nécessaire avant une purification délicate sur gel d'alumine, afin d'obtenir le produit pur. Une étude supplémentaire afin d'optimiser non seulement les conditions de réaction, mais également les conditions de purification serait nécessaire afin d'augmenter le rendement de cette réaction qui semble prometteuse.

IV. Synthèse de molécules bioactives

Une autre perspective intéressante serait l'utilisation de la synthèse à trois composants mise au point à partir de l'itaconate de diméthyle comme étape clé de la synthèse de différents composés à activité biologique, par exemple, la (-)-Stéganacine, la (-)-Stéganone, et la (-)-podophyllotoxine, lactones antileucémiques issues de lignines et ayant un intérêt synthétique considérable dû à leur potentiel biologique important (Schéma 156).

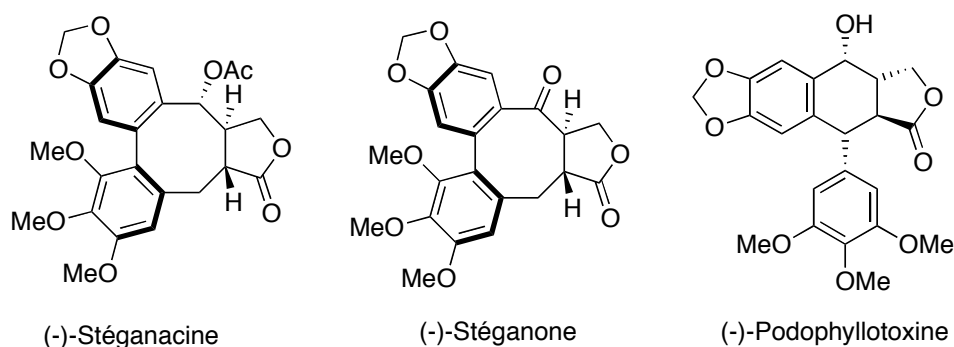


Schéma 156 : (-)-Stéganacine, (-)-Stéganone et (-)-Podophyllotoxine

La (-)-Stéganacine, la (-)-Stéganone et la (-)-Podophyllotoxine présentent une activité significative contre plusieurs lignées de cellules cancéreuses.²³³ Ces composés agissent en inhibant l'assemblage de la tubuline dans les microtubules par interaction avec le site de liaison de la colchicine.^{280,232} Différentes études de relations structure-activité de ces molécules ont montré l'importance de différentes caractéristiques communes.²⁸¹ En particulier :

- la fonction dioxolane (ou benzodioxole) est essentielle à l'activité cytotoxique de la molécule.²⁸²
- la fonction triméthoxyphényle est indispensable à l'activité de la molécule.²⁸³
- La fonction lactone n'est pas indispensable mais permet d'augmenter l'activité.²⁸⁴

Etant donné les propriétés importantes de ces molécules, de nombreux analogues structuraux de celles-ci ont été synthétisés.²⁸⁵ Une perspective intéressante à ces travaux pourrait donc être la synthèse d'analogues de ces molécules à intérêt biologique significatif. En effet, les dérivés 2,3-polysubstitués de l'acide paraconique peuvent être un modèle puissant pour la synthèse de différentes cibles en partant de deux groupes fonctionnels FG¹ et FG², activés ou non (Schéma 157) :

- Par la voie en rouge en utilisant les fonctions ester libres,
- Par la voie en rose en utilisant la fonction ester de la lactone,
- Par la voie en bleu en utilisant l'oxygène de la lactone,
- Par la voie en jaune, si on se focalise sur les interactions entre les groupements fonctionnels FG¹ et FG² avec un couplage biarylique, pour accéder, par exemple, à des analogues du motif polycyclique antitumoral de la stéganacine.

²⁸⁰ Wang, R. W.; Rebhum, L. I.; Kupchan, S. M. *Cancer Res.* **1977**, *37*, 3071-3079.

²⁸¹ Tomioka, K.; Ishiguro, T.; Mizuguchi, H.; Komeshima, N.; Koga, K.; Tsukagoshi, S.; Tsuruo, T.; Tashiro, T.; Tanida, S.; Kishi, T. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 54-57.

²⁸² Castro, A.; Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; Grande, C.; Gómez-Zurita, A.; Garcia-Grávalos, D.; San Feliciano, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 65-74.

²⁸³ a) Gordaliza, M.; Garcia, P. A.; Miguel del Corral, J. M.; Castro, M. A.; Gómez-Zurita, M. A. *Toxicol.* **2004**, *44*, 441-459. b) Tomioka, K.; Kawasaki, H.; Koga, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1899-1901.

²⁸⁴ a) Gordaliza, M.; Angels-Castro, M.; Miguel del Corral, J. M.; López-Vázquez, M. L.; Garcia, P. A.; San Feliciano, A.; Garcia-Grávalos, M. D.; Broughton, H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15743-15760. b) Gordaliza, M.; Miguel del Corral, J. M.; Angels-Castro, M.; López-Vázquez, M. L.; Garcia, P. A.; San Feliciano, A.; Garcia-Grávalos, M. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2465-2468.

²⁸⁵ a) Beryozkina, T.; Appukkuttan, P.; Mont, N.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 487-490. b) Imperio, D.; Pirali, T.; Galli, U.; Pagliai, F.; Cafici, L.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A.; Tron Gian C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *15*, 6748-6757. c) Appukkuttan, P.; Van der Eycken, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *35*, 5867-5886.

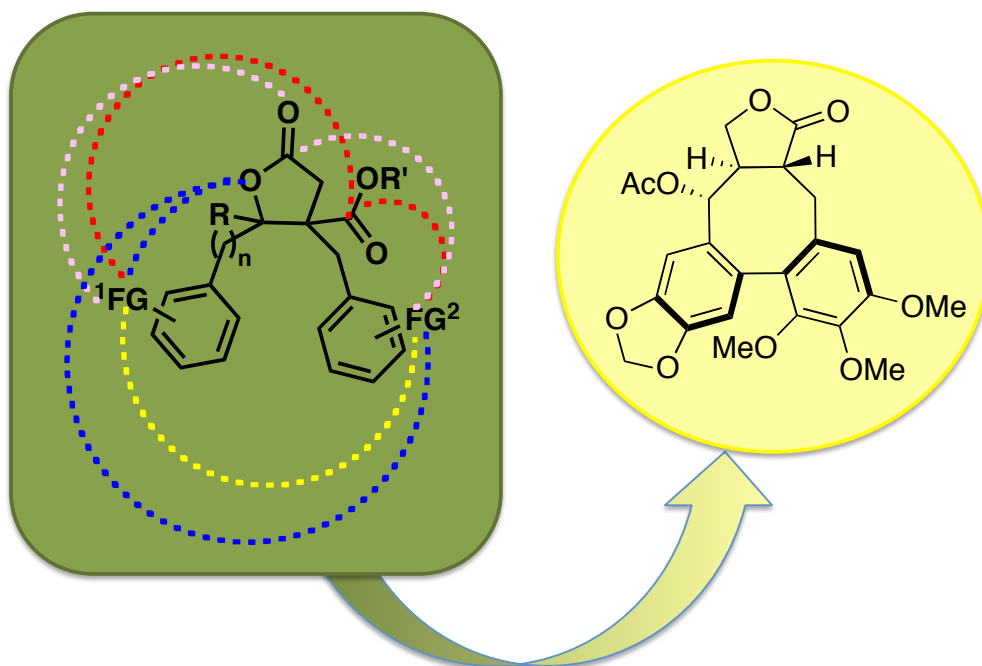


Schéma 157 : Les dérivés 2,3-polysubstitués de l'acide paraconique, un modèle puissant pour la synthèse de différentes cibles à activité biologique.

De plus, l'étude de l'activité biologique, du point de vue agrochimique, des analogues de strigolactones synthétisés lors de cette étude devrait faire l'objet d'une étude approfondie afin d'évaluer leur potentiel et en vue de leur développement.

De même, la modulation des groupements fonctionnels sur les dérivés de l'acide paraconique 2,3-polysubstitués pourrait permettre d'identifier de nouvelles molécules « leads » et une étude approfondie pourrait être réalisée afin de déterminer le mécanisme d'action du composé **30**. L'étude de l'activité *in vivo* de ce composé pourrait également être envisagée.

Ce projet présente ainsi des perspectives plutôt nombreuses, autant du point de vue de la synthèse que des activités biologiques.

Experimental Part

Experimental Part

I. General indications

Some numbered structures have not been isolated and are therefore not presented in this chapter.

Procedures based on literature are linked to bibliographic reference.

Compounds that have been previously described in literature are linked to relevant bibliographic references containing full characterization, including NMR. For these compounds, elemental analysis have not been done. Compounds that have been previously described in literature, but not fully characterized, have been submitted to High Resolution Mass Spectroscopy. Furthermore, CAS number is provided for all those compounds.

Compounds labelled by asterisk () are, to the best of our knowledge, new compounds. For those compounds, a full characterization have been made (Rf, NMR (^1H , ^{13}C , ^{19}F when needed), IR, MS, Elemental Analysis or High Resolution Mass Spectroscopy). Purity has been checked with NMR, Gas Chromatography and Elemental analysis when done. Considering NMR, signals (^1H and ^{13}C) have been fully attributed on the basis of crosschecks with ^1D (^1H , ^{13}C , DEPT) and ^2D experiments (COSY, HSQC, HMBC, NOESY).*

1. Solvents, reactants and metals

All reactions were carried out under argon atmosphere. Argon, Nitrogen and hydrogen are provided by Air Liquide.

Reagents and solvents were obtained from commercial suppliers and used without further purification, except if noticed.

Solvents are provided by SDS in quality "pure for synthesis" or "pure for analysis".

Organic reactants and metals are provided by Acros, Aldrich or Alfa Aesar.

2. Analysis Methods

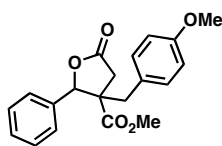
- **Gas Chromatography** : All reactions were monitored by gas chromatography (GC) using a Chromatograph Varian 3300 with a capillary column BP1 (l = 5m, \varnothing = 0.32 mm, df = 0.4 μm), coupled with an integrator Spectra-Physics.
- **Preparative chromatography on a column of silica or alumina** : Column purifications were realized on silica gel (Merck, size 35-70 μm particles, 550 mesh) or on neutral alumina gel (Merck, size 63-200 μm) pushed with compressed air.
- **NMR spectra** : NMR spectra were recorded in CDCl_3 or $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ on a Bruker Avance II 400 spectrometer at 400 MHz (^1H), 100 MHz (^{13}C) and 376 MHz (^{19}F). Chemical shifts (δ) are reported in part per million (ppm) relative to the residual non-deuterated solvent signal. Coupling constant values (J) are given in Hertz (Hz) and

refer to apparent multiplicities, indicated as follows: s (singulet); brs (broad singulet); d (doublet); t (triplet); q (quadruplet); m (multiplet); dd (doublet of doublets).

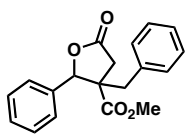
- **Melting points (mp)** : Melting points were determined on a Büchi B545 capillary melting point apparatus and are uncorrected.
- **Infrared spectra** : Infrared spectra were recorded on a FT-IR spectrometer Bruker Tensor 27 in ATR (Attenuated Total Reflectance) mode between 500 and 4000 cm^{-1} with diamond window. Wavenumbers are expressed in cm^{-1} at their maximum intensity.
- **Mass spectra** : Mass spectrum were measured on a GC/MS apparatus in EI mode (Chromatograph Trace serie 2000) equipped with a capillary column CPSIL 5 CB/MS (l = 25 m, \varnothing = 0.25 mm, df = 0.12 μm), coupled with mass spectrometer GCQ ThermoFisher Scientific.
- **Thin Layer Chromatography (TLC)** : Thin Layer Chromatographs were realized on plastic sheets covered with a silica layer (HX691017) or with an alumina layer (OB475050), of a thickness of 0,25 mm, ready to use and provided by Merck.
- New products were analysed by **Elemental Analysis** or by **High Resolution Mass Spectrometry** (ESI-HR-MS) by the Spectrometry Mass Service of L'Institut de Chimie et des Substances Naturelles of Gif-sur-Yvette or by the Institut de Chimie Organique et Analytique of Orléans.
- **X-Ray analysis**: Single cristal X-Ray diffraction analysis were made by Pascal Retailleau at the Institut de Chimie et des Substances Naturelles of Gif-sur-Yvette. CCDC-753629 [for rac-**49**] and -753630 [for rac-**30**] contain the supplementary crystallographic data. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

II. Index of molecules cited in experimental part

The page number in **bold** corresponds to the **first compound's quote** in the text and the page number in *italic* corresponds to the *product description*.



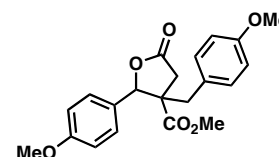
1 (p.73, p.198)



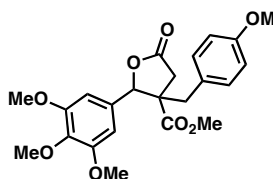
4 (p.77, p.199)



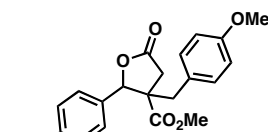
5 (p.80, p.193)



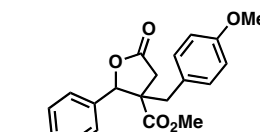
6 (p.87, p.200)



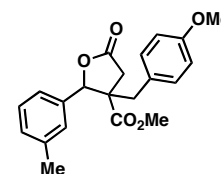
7 (p.87, p.201)



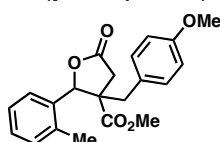
8 (p.87, p.202)



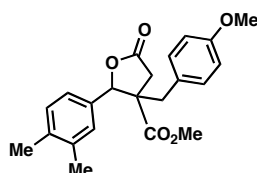
9 (p.87, p.203)



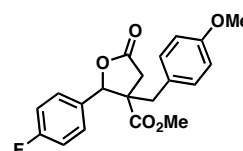
10 (p.87, p.204)



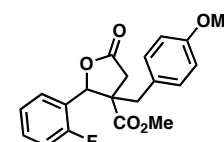
11 (p.87, p.205)



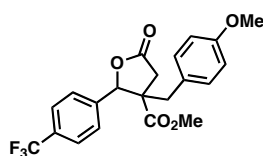
12 (p.87, p.206)



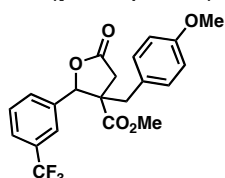
13 (p.87, p.207)



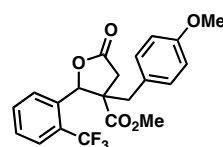
14 (p.87, p.208)



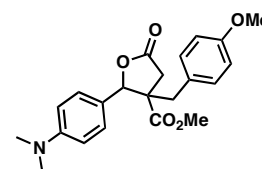
15 (p.87, p.209)



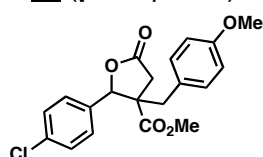
16 (p.87, p.210)



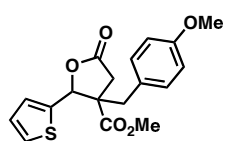
17 (p.87, p.211)



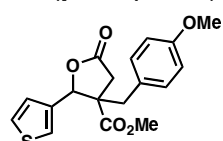
20 (p.87, p.212)



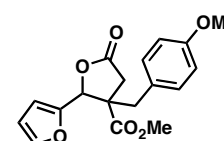
21 (p.87, p.213)



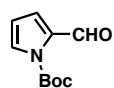
22 (p.89, p.214)



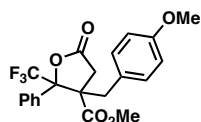
23 (p.89, p.215)



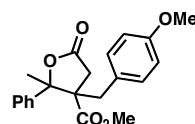
24 (p.89, p.216)



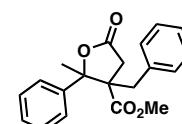
27 (p.89, p.194)



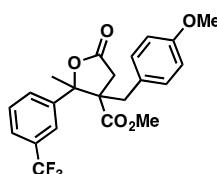
29 (p.90, p.217)



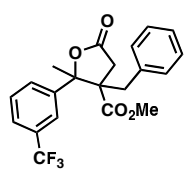
30 (p.90, p.218)



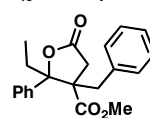
31 (p.90, p.219)



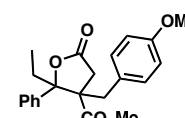
32 (p.90, p.220)



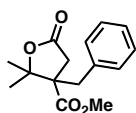
33 (p.90, p.221)



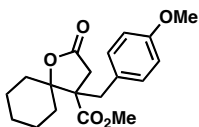
34 (p.90, p.222)



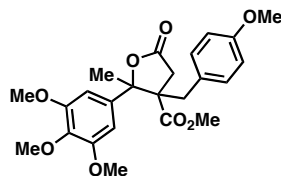
35 (p.90, p.223)



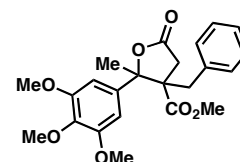
36 (p.90, p.224)



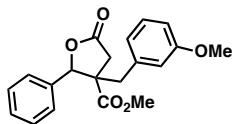
37 (p.90, p.225)



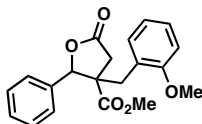
39 (p.90, p.226)



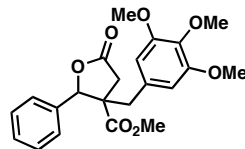
40 (p.90, p.227)



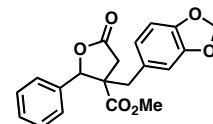
41 (p.92, p.228)



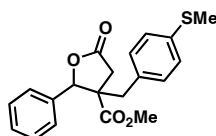
42 (p.92, p.229)



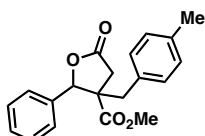
43 (p.92, p.230)



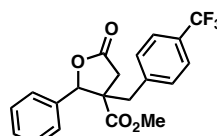
44 (p.92, p.231)



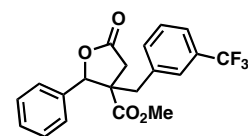
45 (p.92, p.232)



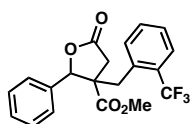
46 (p.92, p.233)



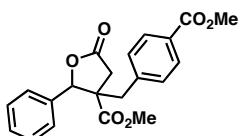
47 (p.92, p.234)



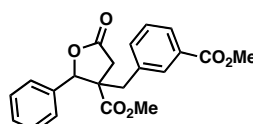
48 (p.92, p.235)



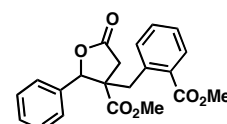
49 (p.92, p.236)



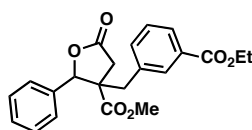
50 (p.92, p.237)



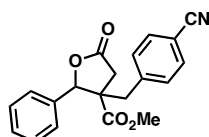
51 (p.92, p.238)



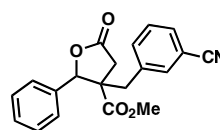
52 (p.92, p.239)



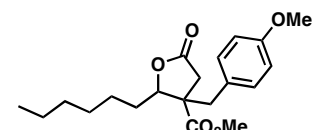
53 (p.92, p.240)



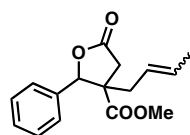
54 (p.92, p.241)



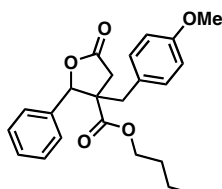
55 (p.92, p.242)



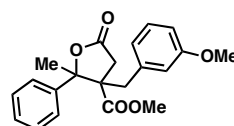
62 (p.95, p.243)



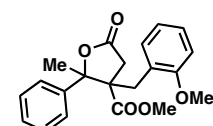
66 (p.95, p.244)



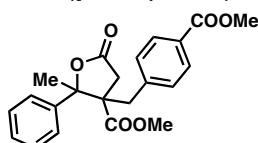
67 (p.97, p.287)



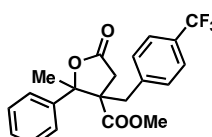
68 (p.103, p.245)



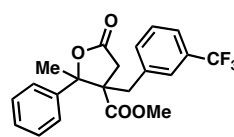
69 (p.103, p.246)



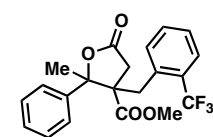
70 (p.103, p.247)



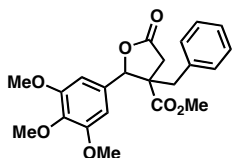
71 (p.103, p.248)



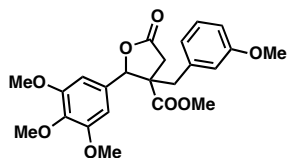
72 (p.103, p.249)



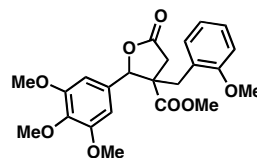
73 (p.103, p.250)



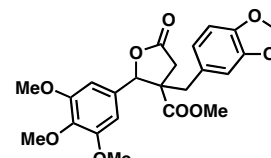
74 (p.103, p.251)



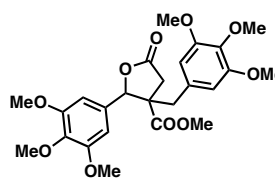
75 (p.103, p.252)



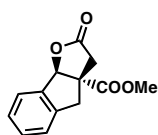
76 (p.103, p.253)



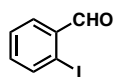
77 (p.103, p.254)



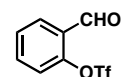
78 (p.103, p.255)



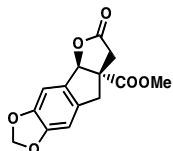
79 (p.138, p.273)



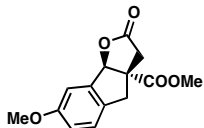
80 (p.140, p.256)



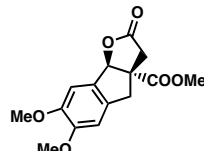
81 (p.140, p.257)



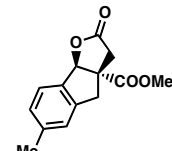
82 (p.145, p.274)



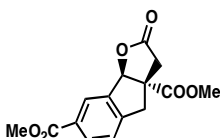
83 (p.145, p.275)



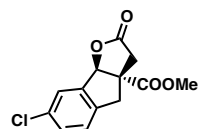
84 (p.145, p.276)



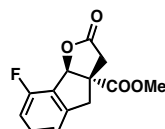
85 (p.145, p.277)



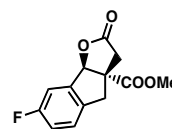
86 (p.145, p.278)



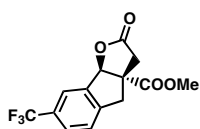
87 (p.145, p.279)



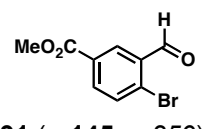
88 (p.145, p.280)



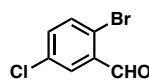
89 (p.145, p.281)



90 (p.145, p.282)



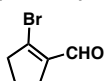
91 (p.145, p.259)



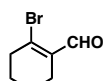
92 (p.145, p.261)



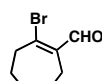
96 (p.148, p.262)



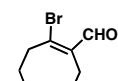
100 (p.152, p.265)



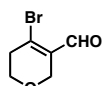
101 (p.152, p.266)



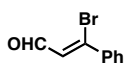
102 (p.152, p.267)



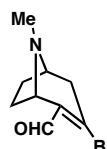
103 (p.152, p.268)



107 (p.152, p.269)



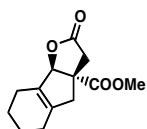
109 (p.152, p.270)



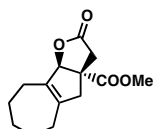
113 (p.152, p.271)



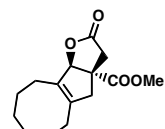
114 (p.152, p.263)



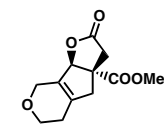
115 (p.155, p.283)



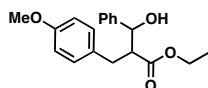
117 (p.157, p.284)



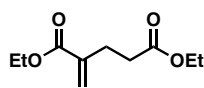
118 (p.157, p.285)



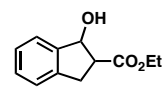
119 (p.157, p.286)



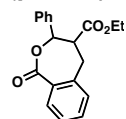
122 (p.172, p.289)



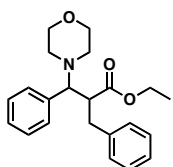
123 (p.173, p.195)



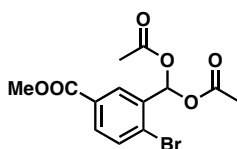
125 (p.174, p.290)



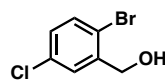
127 (p.176, p.291)



137 (p.180, p.292)



142 (p.258)

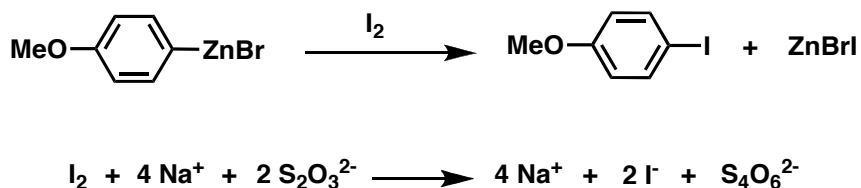


143 (p.260)

III. Procedures and products analysis

1. Monitoring of reactions

Organozinc compounds are not detectable in GC analysis. As a consequence, the reaction is monitored by iodolysis. Diiodine is introduced to each sample to transform organozinc in iodinated derivative, detectable in GC analysis. The excess of iodine is then reduced in iodide ions soluble in aqueous medium by a sodium thiosulfate solution (Scheme 1).



Scheme 1 : Iodolysis of organozinc compounds

The yield in organozinc is obtained in GC analysis by comparison of reporting areas of iodide compounds peaks on dodecane at the end of the reaction and of the bromide derivative on dodecane at the initial time.

2. Synthesis of precursors for Chapter 2 and perspectives

a. Synthesis of preformed organozinc compound 5

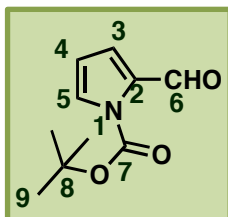
i. Gosmini's Method¹

A dried 100 mL round bottom flask was flushed with argon and charged with acetonitrile (40 mL). Dodecane (200 μL), zinc dust (92 mmol, 6.0 g, 3 eq.), 1,2-dibromoethane (400 μL) and trifluoroacetic acid (200 μL) were added under stirring and the mixture was heated with heatgun until boiling. 4-bromoanisole (30 mmol, 3.6 mL, 1 eq.) and cobalt bromide (3.2 mmol, 700 mg, 9.4 mol%) were added at room temperature. Organozinc formation was monitored by GC. After decantation, the organozinc compound was introduced in the flask containing the other reactants.

ii. Knochel's Method^{2,12}

A dried 50 mL round bottom flask was flushed with argon and charged with THF (10 mL). *n*-BuLi (15.8 mmol, 1.05 eq., solution at 1,6 mol/L in hexane, 9.8 mL) was added dropwise to keep temperature under -50°C . The 4-bromoanisole (15 mmol, 1.8 mL, 1 eq.) was added at -70°C and a zinc bromide (15 mmol, 3.38 g, 1 eq.) solution in THF (10 mL) was introduced. The resulting mixture was stirred for 30 minutes at room temperature and, after decantation, the organozinc compound was introduced in the flask containing the other reactants.

b. Synthesis of *tert*-butyl-2-formyl-1H-pyrrole-1-carboxylate **27**
(CAS : 161282-57-1)



Chemical Formula: C₁₀H₁₃NO₃

Exact Mass: 195.09

*This compound was synthesized according to the procedure of J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 1741-1746.*²¹⁵

A 250 mL round bottom flask was charged with dichloromethane (84 mL) and sodium hydride (80% in petrol ether, 0.69 g, 17.25 mmol, 1.15 eq.). A suspension of 1H-pyrrole-2-carbaldehyde (1.43 g, 15 mmol, 1 eq.) in THF (84 mL) was added under stirring and the suspension was stirred 1 hour at 0°C. A solution of Boc-ON (5.17 g, 21 mmol, 1.4 eq.) in THF (28 mL) was added dropwise at 0°C and the mixture was stirred at R.T. overnight. The reaction was quenched with water (140 mL) and THF was evaporated under reduced pressure. The aqueous residue was extracted with DCM (4 * 200 mL), washed with brine, dried with magnesium sulfate, concentrated in vacuo and purified via flash column chromatography over silica gel using a pentane/diethyl ether mixture (0.95:0.05 to 0.70:0.30) as an eluent to afford pure *tert*-butyl-2-formyl-1H-pyrrole-1-carboxylate **27** as a yellow oil; yield: 1.18 g (40%);

Rf: 0.62 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

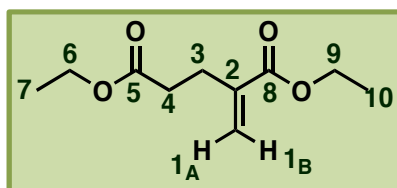
¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.61 (9H, s, H₉), 6.26 (1H, m, H₄), 7.16 (1H, m, H₅), 7.41 (1H, m, H₃), 10.30 (1H, s, H₆);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 28.0, (3C, C₉), 85.8 (1C, C₈), 111.7 (1C, C₄), 121.2 (1C, C₅), 127.4 (1C, C₃), 134.7 (1C, C₂), 148.4 (1C, C₇), 182.4 (1C, C₆);

IR: ν = 689, 750, 845, 970, 1065, 1124, 1297, 1435, 1644, 1748, 2980 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 147 (5), 146 (53), 117 (8), 116 (74), 114 (5), 104 (7), 103 (49), 90 (9), 89 (100), 77 (6), 76 (26), 75 (9), 74 (6), 63 (11), 62 (6), 51 (15), 50 (5);

*These analysis are in agreement with published results. See: J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 1741-1746.*²¹⁵

c. **Synthesis of 2-ethyleneglutarate (CAS: 5621-43-2) 123**Chemical Formula: C₁₀H₁₆O₄

Exact Mass: 200.10

This compound was synthesized according to the procedure of Tetrahedron: Asymmetry **2009**, 20, 588-592.²⁸⁶

A dried 25 mL round bottom flask was flushed with argon and charged with ethyl acrylate (27 mL, 250 mmol, 1 eq.). Tri-*n*-butylphosphine (3.2 mL, 12.8 mmol, 0.05 eq.) was added dropwise at 0°C and the mixture was stirred for three hours as the ice bath expired until complete consumption of ethyl acrylate (monitored by GC). The crude reaction product was purified by bulb-to-bulb distillation under reduced pressure to obtain the expected 2-ethyleneglutarate **123** as a colorless liquid; yield: 18.86 g (75%);

Rf: 0.02 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.20 (3H, t, *J* 7.1, *H*7), 1.25 (3H, t, *J* 7.1, *H*10), 2.46 (2H, t, *J* 7.4, *H*3), 2.59 (2H, t, *J* 7.4, *H*4), 4.08 (2H, q, *J* 7.1, *H*6), 4.16 (2H, q, *J* 7.1, *H*9), 5.53 (1H, s, *H*1_A), 6.13 (1H, s, *H*1_B);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 14.1 (2C, C7, C10), 27.3 (1C, C3), 33.1 (1C, C4), 60.4 (1C, C6), 60.7 (1C, C9), 125.5 (1C, C1), 139.2 (1C, C2), 166.6 (1C, C8), 172.7 (1C, C5);

IR: ν = 817, 947, 1026, 1137, 1178, 1251, 1371, 1714, 2982 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 201 (17), 155 (56), 154 (49), 127 (61), 126 (72), 99 (77), 98 (100), 97 (10), 81 (13), 70 (5), 69 (13), 55 (7), 53 (22);

These analyses are in agreement with published results. See: Tetrahedron Asymmetry **2009**, 20, 588-592.²⁸⁶

²⁸⁶ Duan, Z.-C.; Hu, X.-P.; Deng, J.; Yu, S.-B.; Wang, D.-Y.; Zheng, Z. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, 20, 588-592.

3. Synthesis of paraconic acid derivatives (Compounds of Chapter 2 and 3)

a. Procedures

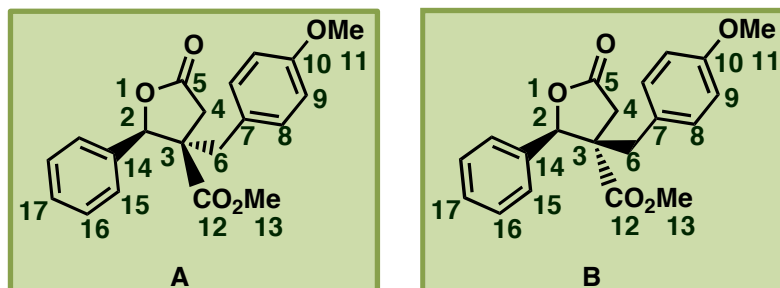
Procedure A: A dried 100 mL round bottom flask was flushed with argon and charged with acetonitrile (20 mL). Dodecane (0.2 mL), zinc dust (3 g, 46 mmol, 4.6 eq.), dimethyl itaconate (7.9 g, 50 mmol, 5 eq.), carbonyl compound (10 mmol, 1 eq.) and bromide compound (15 mmol, 1.5 eq.) were added under stirring. Cobalt bromide (0.44 g, 2 mmol, 13 mol%), trifluoroacetic acid (0.1 mL) and 1,2-dibromoethane (0.2 mL) were added successively to the mixture which was heated at appropriate temperature until complete consumption of the bromide compound (monitored by GC). The reaction mixture was then filtered through a pad of celite. Celite was washed several times with diethyl ether and the combined organic fractions were concentrated in vacuo. The crude reaction product was purified via flash column chromatography over silica gel using a pentane/diethyl ether mixture (1:0 to 0:1) as an eluent to afford the lactone, which was generally recovered as a mixture of diastereomers.

Procedure B: A dried 100 mL round bottom flask was flushed with argon and charged with acetonitrile (20 mL). Dodecane (0.2 mL), zinc dust (3 g, 46 mmol, 4.6 eq.), dimethyl itaconate (7.9 g, 50 mmol, 5 eq.), carbonyl compound (10 mmol, 1 eq.) and bromide compound (15 mmol, 1.5 eq.) were added under stirring. Cobalt bromide (0.44 g, 2 mmol, 13 mol%), was added to the mixture which was heated at 60°C until complete consumption of the bromide compound (monitored by GC). The reaction mixture was then filtered through a pad of celite. Celite was washed several times with diethyl ether and the combined organic fractions were concentrated in vacuo. The crude reaction product was purified via flash column chromatography over silica gel using a pentane/diethyl ether mixture (1:0 to 0:1) as an eluent to afford the lactone, which was generally recovered as a mixture of diastereomers.

Procedure C: A dried 100 mL round bottom flask was flushed with argon and charged with acetonitrile (20 mL). Dodecane (0.2 mL), manganese dust (2.5 g, 46 mmol, 4.6 eq.), dimethyl itaconate (7.9 g, 50 mmol, 5 eq.), carbonyl compound (10 mmol, 1 eq.) and bromide compound (15 mmol, 1.5 eq.) were added under stirring. Cobalt bromide (0.44 g, 2 mmol, 13 mol%), was added to the mixture which was heated at 60°C until complete consumption of the bromide compound (monitored by GC). The reaction mixture was then filtered through a pad of celite. Celite was washed several times with diethyl ether and the combined organic fractions were concentrated in vacuo. The crude reaction product was purified via flash column chromatography over silica gel using a pentane/diethyl ether mixture (1:0 to 0:1) as an eluent to afford the lactone, which was generally recovered as a mixture of diastereomers.

Procedure D: A dried 100 mL round bottom flask was flushed with argon and charged with acetonitrile (20 mL). Dodecane (0.2 mL), zinc dust (3 g, 46 mmol, 4.6 eq.), dimethyl itaconate (7.9 g, 50 mmol, 5 eq.), carbonyl compound (10 mmol, 1 eq.) and bromide compound (15 mmol, 1.5 eq.) were added under stirring. Cobalt bromide (3.3 g, 15 mmol, 100 mol%), was added to the mixture which was heated at R.T. until complete consumption of the bromide compound (monitored by GC). The reaction mixture was then filtered through a pad of celite. Celite was washed several times with diethyl ether and the combined organic fractions were concentrated in vacuo. The crude reaction product was purified via flash column chromatography over silica gel using a pentane/diethyl ether mixture (1:0 to 0:1) as an eluent to afford the lactone, which was generally recovered as a mixture of diastereomers.

b. Compounds' Characterization

 ➤ **Methyl 3-(4-methoxybenzyl)-tetrahydro-5-oxo-2-phenylfuran-3-carboxylate 1***

 Chemical Formula: C₂₀H₂₀O₅

Exact Mass: 340.13

Prepared following the *Procedure A*, using benzaldehyde (1 mL, 10 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (1.8 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **1_A** and **1_B** could be separated and obtained as colorless oils; global yield: 3.24 g (95%);

R_f: 0.14 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

Diastereomer 1_A:

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.70 (1H, d, *J* 17.6, H4'_A), 2.92 (1H, d, *J* 13.9, H6'_A), 3.07 (1H, d, *J* 17.6, H4_A), 3.33 (3H, s, H13_A), 3.57 (1H, d, *J* 13.9, H6_A), 3.79 (3H, s, H11_A), 5.43 (1H, s, H2_A), 6.84 (2H, d, *J* 8.7, H9_A), 7.07 (2H, d, *J* 8.7, H8_A), 7.28 (2H, d, *J* 7.3, H15_A), 7.38-7.40 (3H, m, H16_A, H17_A);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 35.7 (1C, C4_A), 40.1 (1C, C6_A), 52.1 (1C, C13_A), 55.3 (1C, C11_A), 58.3 (1C, C3_A), 87.1 (1C, C2_A), 114.0 (2C, C9_A), 125.2 (2C, C15_A), 127.4, (1C, C7_A), 128.5 (2C, C16_A), 129.1 (1C, C17_A), 131.0 (2C, C8_A), 134.9 (1C, C14_A), 158.9 (1C, C10_A), 170.9 (1C, C12_A), 174.6 (1C, C5_A);

Diastereomer 1_B:

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.14 (1H, d, *J* 13.9, H6'_B), 2.72 (1H, d, *J* 17.7, H4'_B), 2.81 (1H, d, *J* 13.9, H6_B), 3.13 (1H, d, *J* 17.7, H4_B), 3.75 (3H, s, H11_B), 3.78 (3H, s, H13_B), 5.74 (1H, s, H2_B), 6.76 (2H, d, *J* 8.7, H9_B), 6.88 (2H, d, *J* 8.7, H8_B), 7.36 (2H, d, *J* 7.1, H15_B), 7.40-7.43 (3H, m, H16_B, H17_B);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 31.0 (1C, C4_B), 35.6 (1C, C6_B), 52.9 (1C, C13_B), 56.3 (1C, C11_B), 58.3 (1C, C3_B), 87.0 (1C, C2_B), 114.2 (2C, C9_B), 125.9 (2C, C15_B), 126.5 (1C, C7_B), 128.5 (2C, C16_B), 128.8 (1C, C17_B), 130.5 (2C, C8_B), 134.4 (1C, C14_B), 158.7 (1C, C10_B), 171.5 (1C, C12_B), 173.0 (1C, C5_B);

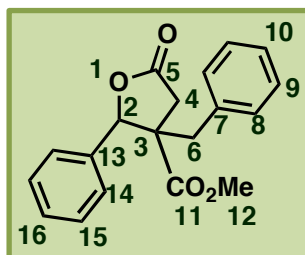
IR: ν = 701, 728, 834, 1176, 1297, 1512, 1731, 1786, 2953 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 341 (9), 340 (43), 263 (5), 234 (16), 233 (6), 206 (28), 202 (6), 175 (8), 174 (8), 147 (14), 146 (21), 145 (7), 131 (5), 122 (12), 121 (100), 91 (7), 77 (7);

Anal. calcd. for C₂₀H₂₀O₅ (340.13): C 70.57, H 5.92; found: C 64.27 H 5.71.**

** These results were published in *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5279-5286, on the basis of: GC analysis, ¹H NMR and ¹³C NMR spectrum.

➤ Methyl-3-benzyl-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 4*



Chemical Formula: C₁₉H₁₈O₄

Exact Mass: 310.12

Prepared following the *Procedure A*, using benzaldehyde (1.0 mL, 10 mmol, 1 eq.) and bromobenzene (1.6 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **4_A** and **4_B** were obtained in a 76 : 24 ratio as a colorless oil; yield: 1.99 g (64 %);

Rf: 0.10 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.19 (1H, d, *J* 13.7, H_{6A}), 2.70 (1H, d, *J* 17.5, H_{4B}), 2.72 (1H, d, *J* 17.6, H_{4A}), 2.87 (1H, d, *J* 13.7, H_{6'A}), 3.01 (1H, d, *J* 13.8, H_{6B}), 3.09 (1H, d, *J* 17.5, H_{4'B}), 3.13 (1H, d, *J* 17.6, H_{4'A}), 3.33 (3H, s, H_{12A}), 3.63 (1H, d, *J* 13.8, H_{6'B}), 3.77 (3H, s, H_{12B}), 5.44 (1H, s, H_{2A}), 5.75 (1H, s, H_{2B}), 6.95 (2H, dd, *J* 2.3, 7.8, H_{8A}), 7.15 (2H, dd, *J* 1.8, 8.1, H_{8B}), 7.22 (2H, d, *J* 7.8, H_{9A}), 7.30 (2H, d, *J* 8.1, H_{9B}), 7.28-7.45 (12H, m, H_{10B}, H_{10A}, H_{14B}, H_{14A}, H_{15B}, H_{15A}, H_{16B}, H_{16A});

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 35.6 (1C, C_{4A}), 35.8 (1C, C_{4B}), 39.0 (1C, C_{6A}), 40.8 (1C, C_{6B}), 52.1 (1C, C_{12B}), 52.9 (1C, C_{12A}), 56.3 (1C, C_{3A}), 58.1 (1C, C_{3B}), 85.7 (1C, C_{2A}), 87.0 (1C, C_{2B}), 125.9 (1C, C_{9A}), 126.5 (1C, C_{9B}), 127.3-129.9 (20C, C_{8B}, C_{8A}, C_{9B}, C_{9A}, C_{10B}, C_{10A}, C_{14B}, C_{14A}, C_{15B}, C_{15A}, C_{16B}, C_{16A}), 134.3 (1C, C_{7B}), 134.9 (1C, C_{7A}), 135.5 (1C, C_{13A}), 135.7 (1C, C_{13B}), 170.9 (1C, C_{11B}), 173.0 (1C, C_{11A}), 174.5 (1C, C_{5A}), 174.6 (1C, C_{5B});

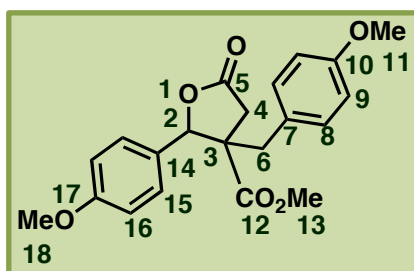
IR: ν = 701, 747, 1011, 1165, 1200, 1733, 1785, 2953 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 233 (5), 219 (23), 218 (8), 205 (12), 204 (100), 203 (14), 191 (8), 187 (5), 186 (5), 176 (42), 172 (27), 145 (9), 144 (12), 134 (9), 117 (20), 116 (27), 115 (25), 91 (12);

Anal. calcd. for C₁₉H₁₈O₄ (310.12): C 73.53, H 5.85; found: C 73.21, H 5.71.

These results were published in Eur. J. Org. Chem. 2010, 5279-5286.

➤ Methyl 3-(4-methoxybenzyl)-tetrahydro-2-(4-methoxyphenyl)-5-oxofuran-3-carboxylate 6*



Chemical Formula: C₂₁H₂₂O₆

Exact Mass: 370.14

Prepared following the *Procedure A*, using anisaldehyde (1.21 mL, 10 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (1.8 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **6_A** and **6_B** were obtained in a 44 : 56 ratio as a colorless oil; yield: 1.97 g (53 %);

Rf: 0.12 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.13 (1H, d, *J* 13.9, *H*6_B), 2.64 (1H, d, *J* 17.6, *H*4_B), 2.67 (1H, d, *J* 17.7, *H*4_A), 2.78 (1H, d, *J* 13.9, *H*6'_B), 2.86 (1H, d, *J* 13.9, *H*6_A), 3.03 (1H, d, *J* 17.6, *H*4'_B), 3.08 (1H, d, *J* 17.7, *H*4'_A), 3.35 (3H, s, *H*13_B), 3.52 (1H, d, *J* 13.9, *H*6'_A), 3.73 (3H, s, *H*13_A), 3.74 (3H, s, *H*18_A), 3.76 (3H, s, *H*18_B), 3.79 (3H, s, *H*11_A), 3.81 (3H, s, *H*11_B), 5.35 (1H, s, *H*2_A), 5.66 (1H, s, *H*2_B), 6.73 (2H, *J* 8.7, *H*9_B), 6.80 (2H, d, *J* 8.7, *H*9_A), 6.84 (2H, d, *J* 8.7, *H*8_B), 6.87 (2H, d, *J* 8.8, *H*16_A), 6.93 (2H, d, *J* 8.8, *H*16_B), 7.03 (2H, d, *J* 8.7, *H*8_A), 7.17 (2H, d, *J* 8.8, *H*15_A), 7.25 (2H, d, *J* 8.8, *H*15_B);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 35.6 (2C, *C*4_A, *C*4_B), 38.1 (1C, *C*6_B), 40.2 (1C, *C*6_A), 52.1 (1C, *C*13_A), 52.8 (1C, *C*13_B), 55.2 (2C, *C*11_A, *C*11_B), 55.3 (2C, *C*18_A, *C*18_B), 56.4 (1C, *C*3_A), 58.2 (1C, *C*3_B), 85.6 (1C, *C*2_A), 86.9 (1C, *C*2_B), 114.0 (8C, *C*9_A, *C*9_B, *C*16_A, *C*16_B), 126.2 (1C, *C*7_A), 126.9 (1C, *C*7_B), 127.3 (1C, *C*14_A), 127.5 (1C, *C*14_B), 127.8 (2C, *C*15_A), 128.4 (2C, *C*15_B), 130.5 (2C, *C*8_A), 130.9 (2C, *C*8_B), 158.7 (1C, *C*10_A), 158.9 (1C, *C*10_B), 160.0 (1C, *C*17_A), 160.1 (1C, *C*17_B), 171.0 (1C, *C*12_A), 173.1 (1C, *C*12_B), 174.6 (1C, *C*5_A), 174.7 (1C, *C*5_B);

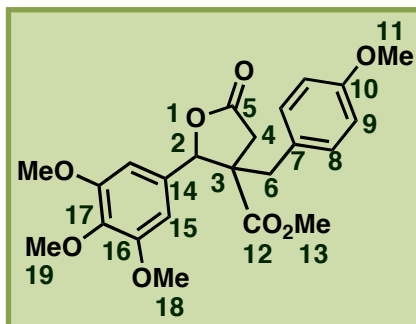
IR: ν = 836, 1029, 1175, 1247, 1511, 1731, 1786, 2953 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 371 (6), 370 (24), 235 (14), 234 (100), 207 (9), 206 (68), 202 (19), 175 (11), 174 (10), 160 (7), 147 (22), 146 (32), 135 (10), 121 (13), 91 (6);

Anal. calcd. for C₂₁H₂₂O₆ (370.14): C 68.10, H 5.99; found: C 67.34, H 6.31.

These results were published in Eur. J. Org. Chem. 2010, 5279-5286.

➤ Methyl 3-(4-methoxybenzyl-5-oxo-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 7*



Chemical Formula: $C_{23}H_{26}O_8$

Exact Mass: 430.16

Prepared following the *Procedure A*, using 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (0.98 g, 5 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (0.9 mL, 7.5 mmol, 1.5 eq.) at 80°C. Both diastereomers **Z_A** and **Z_B** were obtained in a 52 : 48 ratio as a pink oil; yield: 1.69 g (78%);

Rf: 0.13 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.17 (1H, d, *J* 14.0, *H*6_A), 2.64-2.72 (2H, m, *H*4'_A, *H*4_B), 2.81-2.87 (2H, m, *H*6'_A, *H*6_B), 2.99 (1H, d, *J* 17.5, *H*4'_B), 3.09 (1H, d, *J* 17.7, *H*4_A), 3.53 (1H, d, *J* 14.0, *H*6'_B), 3.65-3.84 (30H, m, *H*11_A, *H*11_B, *H*13_A, *H*13_B, *H*18_A, *H*18_B, *H*19_A, *H*19_B), 5.31 (1H, s, *H*2_A), 5.64 (1H, s, *H*2_B), 6.45 (2H, s, *H*15_A), 6.53 (2H, s, *H*15_B), 6.73 (2H, d, *J* 8.7, *H*9_A), 6.80 (2H, d, *J* 8.7, *H*9_B), 6.86 (2H, d, *J* 8.7, *H*8_A), 7.04 (2H, d, *J* 8.7, *H*8_B);

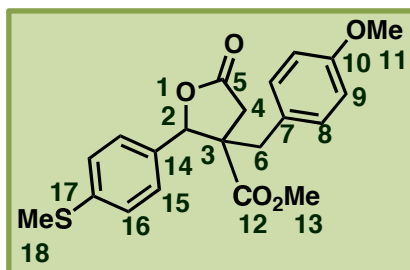
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 35.8 (1C, *C*4_A), 36.2 (1C, *C*4_B), 37.8 (1C, *C*6_A), 40.0 (1C, *C*6_B), 52.2 (1C, *C*13_A), 52.9 (1C, *C*13_B), 55.2 (2C, *C*11_A, *C*11_B), 56.3 (4C, *C*18_A, *C*18_B), 58.4 (2C, *C*3_A, *C*3_B), 60.8 (1C, *C*19_A), 60.9 (1C, *C*19_B), 85.6 (1C, *C*2_B), 87.2 (1C, *C*2_A), 103.0 (2C, *C*15_A), 103.5 (2C, *C*15_B), 113.6 (2C, *C*9_B), 114.0 (2C, *C*9_A), 127.4 (2C, *C*7_A, *C*7_B), 129.2 (1C, *C*14_A), 129.4 (1C, *C*14_B), 130.6 (2C, *C*8_B), 130.9 (2C, *C*8_A), 138.3 (1C, *C*17_B), 138.4 (1C, *C*17_A), 153.3 (2C, *C*16_A), 153.4 (2C, *C*16_B), 158.8 (1C, *C*10_B), 158.9 (1C, *C*10_A), 171.0 (1C, *C*12_A), 173.0 (1C, *C*12_B), 174.7 (1C, *C*5_B), 174.8 (1C, *C*5_A);

IR: ν = 586, 600, 1024, 1508, 1975, 2343, 2364, 2950 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 431 (29), 430 (100), 309 (13), 277 (45), 234 (43), 233 (31), 207 (19), 206 (61), 205 (25), 202 (15), 198 (11), 196 (20), 181 (15), 174 (12), 169 (12), 147 (28), 146 (33), 145 (18), 135 (11), 121 (15);

***m/z* (ESI) calcd.** for $C_{23}H_{26}O_8Na$ (*M*+22.9898): 453.15199; found: 453.15217.

➤ Methyl 3-(4-methoxybenzyl)-tetrahydro-2-(4-(methylthio)phenyl)-5-oxofuran-3-carboxylate 8*



Chemical Formula: C₂₁H₂₂O₅S

Exact Mass: 386.12

Prepared following the *Procedure A*, using 4-methylthiobenzaldehyde (1.30 mL, 10 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (1.8 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **8_A** and **8_B** were obtained in a 49 : 51 ratio as a colorless oil; yield: 1.98 g (51 %);

Rf: 0.13 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.16 (1H, d, *J* 13.9, H_{6B}), 2.48 (3H, s, H_{18B}), 2.51 (3H, s, H_{18A}), 2.68 (1H, d, *J* 17.6, H_{4B}), 2.71 (1H, d, *J* 17.7, H_{4A}), 2.81 (1H, d, *J* 13.9, H_{6A}), 2.89 (1H, d, *J* 13.9, H_{6'B}), 3.03 (1H, d, *J* 17.6, H_{4'B}), 3.12 (1H, d, *J* 17.7, H_{4'A}), 3.48 (3H, s, H_{13A}), 3.54 (1H, d, *J* 13.9, H_{6'A}), 3.75 (3H, s, H_{13B}), 3.76 (3H, s, H_{11B}), 3.78 (3H, s, H_{11A}), 5.37 (1H, s, H_{2A}), 5.68 (1H, s, H_{2B}), 6.76 (2H, d, *J* 8.7, H_{9A}), 6.83 (2H, d, *J* 8.7, H_{9B}), 6.87 (2H, d, *J* 8.7, H_{8B}), 7.00 (2H, d, *J* 8.7, H_{8A}), 7.07-7.17 (8H, m, H_{15A}, H_{15B}, H_{16A}, H_{16B});

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 15.4 (2C, C_{18A}, C_{18B}), 31.0 (1C, C_{4B}), 35.6 (1C, C_{4A}), 38.1 (1C, C_{6B}), 40.0 (1C, C_{6A}), 52.2 (1C, C_{13A}), 52.8 (1C, C_{13B}), 55.2 (2C, C_{11A}, C_{11B}), 56.3 (1C, C_{3A}), 58.3 (1C, C_{3B}), 85.3 (1C, C_{2B}), 86.7 (1C, C_{2A}), 113.8 (2C, C_{9A}), 114.2 (2C, C_{9B}), 126.0 (4C, C_{16A}, C_{16B}), 127.0 (4C, C_{15A}, C_{15B}), 128.9 (1C, C_{7A}), 129.3 (1C, C_{7B}), 130.5 (2C, C_{8B}), 130.8 (2C, C_{8A}), 130.9 (1C, C_{14A}), 131.4 (1C, C_{14B}), 140.9 (1C, C_{17A}), 141.0 (1C, C_{17B}), 158.7 (1C, C_{10A}), 158.9 (1C, C_{10B}), 170.9 (1C, C_{12B}), 172.9 (1C, C_{12A}), 174.5 (1C, C_{5A}), 174.6 (1C, C_{5B});

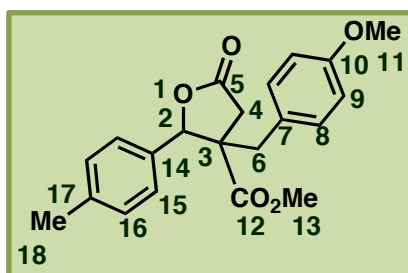
IR: ν = 808, 836, 1008, 1024, 1177, 1220, 1248, 1495, 1710, 1732, 1788, 2953 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 387 (12), 386 (45), 235 (15), 234 (100), 207 (10), 206 (67), 202 (20), 175 (10), 174 (10), 160 (7), 147 (22), 146 (30), 135 (8), 121 (16), 91 (6);

Anal. calcd. for C₂₁H₂₂O₅S (386.12): C 65.27, H 5.74; found: C 63.16, H 5.39.**

** These results were published in *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5279-5286, on the basis of: GC analysis, ¹H NMR and ¹³C NMR spectrum.

➤ **Methyl 3-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-2-p-tolyltetrahydrofuran-3-carboxylate 9***



Chemical Formula: C₂₁H₂₂O₅

Exact Mass: 354.15

Prepared following the *Procedure A*, using 4-tolualdehyde (1.18 mL, 10 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (1.8 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **9_A** and **9_B** were obtained in a 47 : 53 ratio as a colorless oil; yield: 2.41 g, (68 %);

Rf: 0.23 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.16 (1H, d, *J* 13.9, *H*6_B), 2.36 (3H, s, *H*18_B), 2.39 (3H, s, *H*18_A), 2.69 (1H, d, *J* 17.5, *H*4_B), 2.72 (1H, d, *J* 17.6, *H*4_A), 2.83 (1H, d, *J* 13.9, *H*6_A), 2.90 (1H, d, *J* 13.9, *H*6'_B), 3.04 (1H, d, *J* 17.5, *H*4'_B), 3.11 (1H, d, *J* 17.6, *H*4'_A), 3.37 (3H, s, *H*13_B), 3.55 (1H, d, *J* 13.9, *H*6'_A), 3.72 (3H, s, *H*13_A), 3.75 (6H, s, *H*11_A, *H*11_B), 5.39 (1H, s, *H*2_A), 5.71 (1H, s, *H*2_B), 6.76 (2H, d, *J* 6.7, *H*9_A), 6.84 (2H, d, *J* 6.6, *H*9_B), 6.88 (2H, d, *J* 6.7, *H*8_A), 7.07 (2H, d, *J* 6.6, *H*8_B), 7.22 (4H, m, *H*15_A, *H*15_B), 7.25 (4H, s, *H*16_A, *H*16_B);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 21.0 (2C, *C*18_A, *C*18_B), 35.6 (1C, *C*4_B), 35.8 (1C, *C*4_A), 38.2 (1C, *C*6_B), 39.9 (1C, *C*6_A), 52.0 (1C, *C*13_A), 52.8 (1C, *C*13_B), 54.9 (1C, *C*11_A), 56.4 (1C, *C*11_B), 58.3 (2C, *C*3_A, *C*3_B), 85.7 (1C, *C*2_B), 87.1 (1C, *C*2_A), 113.7 (4C, *C*9_A, *C*9_B), 125.7 (4C, *C*15_A, *C*15_B), 127.6 (2C, *C*7_A, *C*7_B), 128.5 (4C, *C*16_A, *C*16_B), 130.5 (2C, *C*8_A), 130.7 (2C, *C*8_B), 131.4 (1C, *C*14_A), 131.9 (1C, *C*14_B), 139.0 (2C, *C*10_A, *C*10_B), 158.7 (2C, *C*17_A, *C*17_B), 171.0 (1C, *C*12_B), 173.1 (1C, *C*12_A), 174.8 (2C, *C*5_A, *C*5_B);

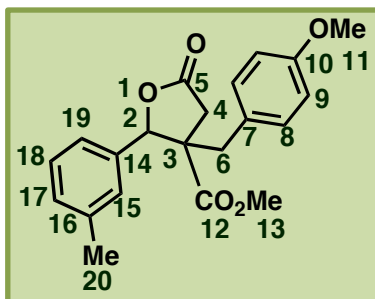
IR: ν = 807, 836, 1012, 1027, 1177, 1248, 1512, 1732, 1787, 2953 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 355 (19), 354 (91), 235 (15), 234 (100), 233 (14), 207 (15), 206 (100), 205 (8), 203 (6), 202 (23), 201 (6), 175 (20), 174 (15), 160 (9), 148 (5), 147 (36), 146 (48), 145 (7), 135 (9), 131 (9), 122 (20), 121 (79), 119 (5), 115 (7), 103 (6), 91 (19), 77 (9);

Anal. calcd. for C₂₁H₂₂O₅ (354.15): C 71.17, H 6.26; found: C 69.71, H 6.18.**

** These results were published in *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5279-5286, on the basis of: GC analysis, ¹H NMR and ¹³C NMR spectrum.

➤ Methyl-3-(4-methoxybenzyl)-tetrahydro-5-oxo-2-m-tolylfuran-3-carboxylate
10*



Chemical Formula: C₂₁H₂₂O₅

Exact Mass: 354.15

Prepared following the *Procedure A*, using 3-tolualdehyde (1.20 g, 10 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (1.8 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **10_A** and **10_B** were obtained in a 60 : 40 ratio as a colorless oil; yield: 2.81 g, (79 %);

Rf: 0.29 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.12 (1H, d, *J* 13.9, H_{6B}), 2.34 (3H, s, H_{20A}), 2.39 (3H, s, H_{20B}), 2.67 (1H, d, *J* 17.6, H_{4B}), 2.69 (1H, d, *J* 17.6, H_{4A}), 2.82 (1H, d, *J* 13.9, H_{6'A}), 2.86 (1H, d, *J* 14.0, H_{6A}), 3.09 (1H, d, *J* 17.6, H_{4'A}), 3.10 (1H, d, *J* 17.6, H_{4'B}), 3.35 (3H, s, H_{13A}), 3.55 (1H, d, *J* 14.0, H_{6'A}), 3.74 (3H, s, H_{13B}), 3.76 (6H, s, H_{11A}, H_{11B}), 5.69 (1H, s, H_{2A}), 5.71 (1H, s, H_{2B}), 6.72 (2H, d, *J* 8.6, H_{9B}), 6.81 (2H, d, *J* 8.7, H_{9A}), 6.85 (2H, d, *J* 8.6, H_{8B}), 7.12 (2H, d, *J* 8.7, H_{8A}), 7.17-7.30 (8H, m, H_{15A}, H_{15B}, H_{17A}, H_{17B}, H_{18A}, H_{18B}, H_{19A}, H_{19B});

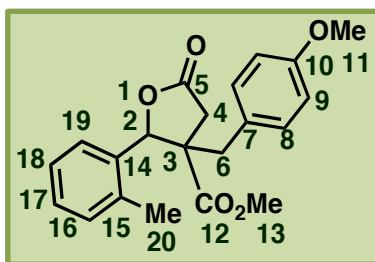
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 21.5 (2C, C_{20A}, C_{20B}), 35.6 (1C, C_{4B}), 35.8 (1C, C_{4A}), 38.3 (1C, C_{6B}), 40.0 (1C, C_{6A}), 52.0 (1C, C_{13A}), 52.8 (1C, C_{13B}), 55.2 (2C, C_{11A}, C_{11B}), 56.4 (1C, C_{3B}), 58.3 (1C, C_{3A}), 85.8 (1C, C_{2B}), 87.1 (1C, C_{2A}), 114.1 (4C, C_{9A}, C_{9B}), 123.0 (1C, C_{19A}), 123.6 (1C, C_{19B}), 126.4 (1C, C_{17A}), 127.0 (1C, C_{17B}), 127.5 (1C, C_{18A}), 127.6 (1C, C_{18B}), 128.4 (1C, C_{15A}), 128.5 (1C, C_{15B}), 129.8 (1C, C_{7B}), 129.9 (1C, C_{7A}), 130.5 (2C, C_{8B}), 131.0 (2C, C_{8A}), 134.3 (1C, C_{16B}), 134.9 (1C, C_{16A}), 138.2 (1C, C_{14A}), 138.4 (1C, C_{14B}), 158.7 (1C, C_{10B}), 158.9 (1C, C_{10A}), 171.0 (1C, C_{12A}), 173.1 (1C, C_{12B}), 174.7 (1C, C_{5A}), 174.8 (1C, C_{5B});

IR: ν = 773, 836, 1026, 1177, 1248, 1512, 1731, 1786, 2952 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 355 (24), 354 (98), 277 (8), 235 (9), 234 (42), 233 (24), 207 (8), 206 (66), 205 (12), 203 (5), 202 (19), 201 (14), 175 (12), 174 (9), 160 (7), 147 (28), 146 (42), 145 (13), 135 (6), 131 (7), 122 (23), 121 (100), 119 (5), 115 (8), 103 (7), 91 (12), 77 (8);

Anal. calcd. for C₂₁H₂₂O₅ (354.15): C 71.17, H 6.26; found: C 71.41, H 6.75.

These results were published in Eur. J. Org. Chem. **2010**, 5279-5286.

➤ **Methyl-3-(4-methoxybenzyl)-tetrahydro-5-oxo-2-o-tolylfuran-3-carboxylate 11***Chemical Formula: C₂₁H₂₂O₅

Exact Mass: 354.15

Prepared following the *Procedure A*, using 2-tolualdehyde (1.16 mL, 10 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (1.8 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **11_A** and **11_B** were obtained in a 44 : 56 ratio as a colorless oil; yield: 2.50 g (71 %);

Rf: 0.78 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.11 (1H, d, *J* 13.7, H_{6B}), 2.45 (3H, s, H_{20A}), 2.46 (3H, s, H_{20B}), 2.70 (1H, d, *J* 18.1, H_{4B}), 2.71 (1H, d, *J* 17.6, H_{4A}), 2.91 (1H, d, *J* 13.7, H_{6A}), 2.93 (1H, d, *J* 13.7, H_{6'B}), 3.03 (1H, d, *J* 17.6, H_{4'A}), 3.26 (3H, s, H_{13A}), 3.27 (1H, d, *J* 18.1, H_{4'B}), 3.60 (1H, d, *J* 13.7, H_{6'A}), 3.74 (3H, s, H_{13B}), 3.77 (6H, s, H_{11A}, H_{11B}), 5.75 (1H, s, H_{2A}), 6.06 (1H, s, H_{2B}), 6.74 (2H, d, *J* 8.7, H_{9A}), 6.81 (2H, d, *J* 8.7, H_{9B}), 6.85 (2H, d, *J* 8.7, H_{8A}), 7.03 (2H, d, *J* 8.7, H_{8B}), 7.11-7.30 (8H, m, H_{16A}, H_{16B}, H_{17A}, H_{17B}, H_{18A}, H_{18B}, H_{19A}, H_{19B});

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 19.6 (1C, C_{20A}), 19.8 (1C, C_{20B}), 35.4 (1C, C_{4B}), 35.5 (1C, C_{4A}), 38.3 (1C, C_{6B}), 41.9 (1C, C_{6A}), 52.0 (1C, C_{13A}), 53.0 (1C, C_{13B}), 55.2 (2C, C_{11A}, C_{11B}), 56.7 (1C, C_{3A}), 58.5 (1C, C_{3B}), 82.9 (1C, C_{2B}), 84.0 (1C, C_{2A}), 113.7 (2C, C_{9A}), 114.2 (2C, C_{9B}), 125.5 (1C, C_{18A}), 125.6 (1C, C_{18B}), 126.2 (1C, C_{16A}), 126.5 (1C, C_{16B}), 127.4 (1C, C_{17A}), 127.7 (1C, C_{17B}), 128.9 (1C, C_{19A}), 129.0 (1C, C_{19B}), 130.3 (2C, C_{8A}), 130.8 (2C, C_{8B}), 131.4 (1C, C_{7A}), 131.9 (1C, C_{7B}), 133.2 (1C, C_{15A}), 133.8 (1C, C_{15B}), 135.5 (1C, C_{14A}), 135.7 (1C, C_{14B}), 158.7 (1C, C_{10A}), 158.9 (1C, C_{10B}), 171.0 (1C, C_{12B}), 173.8 (1C, C_{12A}), 175.0 (2C, C_{5A}, C_{5B});

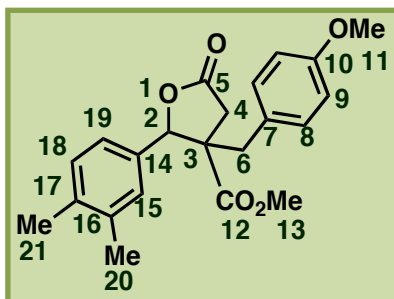
IR: ν = 727, 838, 1010, 1178, 1249, 1439, 1512, 1719, 1785, 2955 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 355 (10), 354 (40), 235 (6), 234 (43), 233 (7), 207 (6), 206 (46), 202 (11), 175 (9), 174 (8), 147 (17), 146 (25), 122 (14), 121 (100), 91 (11), 77 (6);

Anal. calcd. for C₂₁H₂₂O₅ (354.15): C 71.17, H 6.26; found: C 68.36, H 6.46.**

** These results were published in *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5279-5286, on the basis of: GC analysis, ¹H NMR and ¹³C NMR spectrum.

➤ Methyl-3-(4-methoxybenzyl)-tetrahydro-5-oxo-2-(3,4-dimethylphenyl)furan-3-carboxylate 12*



Chemical Formula: $C_{22}H_{24}O_5$

Exact Mass: 368.16

Prepared following the *Procedure A*, using 3,4-dimethylbenzaldehyde (1.32 mL, 10 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (1.8 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **12_A** and **12_B** were obtained in a 50 : 50 ratio as a colorless oil; yield: 2.23 g (61 %);

Rf: 0.11 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR ($CDCl_3$): δ = 2.12 (1H, d, *J* 13.9, *H*6_B), 2.24 (6H, s, *H*21_A, *H*21_B), 2.26 (3H, s, *H*20_A), 2.28 (3H, s, *H*20_B), 2.64 (1H, d, *J* 17.5, *H*4_B), 2.69 (1H, d, *J* 17.5, *H*4_A), 2.82 (1H, d, *J* 13.9, *H*6_A), 2.86 (1H, d, *J* 13.9, *H*6'_B), 3.00 (1H, d, *J* 17.5, *H*4'_A), 3.07 (1H, d, *J* 17.5, *H*4'_B), 3.36 (3H, s, *H*13_A), 3.52 (1H, d, *J* 13.9, *H*6'_A), 3.72 (3H, s, *H*13_B), 3.75 (6H, s, *H*11_B, *H*11_A), 5.33 (1H, s, *H*2_A), 5.66 (1H, s, *H*2_B), 6.73 (2H, d, *J* 8.7, *H*9_B), 6.80 (2H, d, *J* 8.7, *H*9_A), 6.86 (2H, d, *J* 8.7, *H*8_B), 6.97 (1H, d, *J* 7.7, *H*19_A), 7.00 (1H, s, *H*15_A), 7.05 (1H, d, *J* 7.8, *H*19_B), 7.06 (2H, d, *J* 8.7, *H*8_A), 7.08 (1H, s, *H*15_B), 7.10 (1H, d, *J* 7.7, *H*18_A), 7.17 (1H, d, *J* 7.8, *H*18_B);

¹³C NMR ($CDCl_3$): δ = 19.3 (1C, *C*21_A), 19.6 (1C, *C*21_B), 19.8 (1C, *C*20_A), 19.9 (1C, *C*20_B), 35.5 (1C, *C*4_B), 35.5 (1C, *C*4_A), 38.3 (1C, *C*6_B), 39.9 (1C, *C*6_A), 51.9 (1C, *C*13_A), 52.8 (1C, *C*13_B), 55.2 (1C, *C*11_B), 55.3 (1C, *C*11_A), 56.5 (1C, *C*3_B), 58.3 (1C, *C*3_A), 85.8 (1C, *C*2_B), 87.1 (1C, *C*2_A), 114.1 (4C, *C*9_B, *C*9_A), 123.4 (1C, *C*19_A), 124.0 (1C, *C*19_B), 127.0 (2C, *C*15_B, *C*15_A), 127.6 (2C, *C*7_B, *C*7_A), 128.5 (2C, *C*18_A, *C*18_B), 130.5 (2C, *C*8_B), 131.0 (2C, *C*8_A), 131.8 (1C, *C*14_B), 132.2 (1C, *C*14_A), 136.8 (2C, *C*17_A, *C*17_B), 137.6 (2C, *C*16_A, *C*16_B), 158.8 (2C, *C*10_A, *C*10_B), 173.2 (2C, *C*12_A, *C*12_B), 174.9 (2C, *C*5_A, *C*5_B);

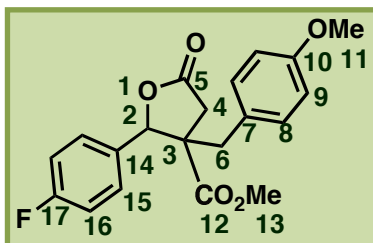
IR: ν = 816, 836, 1026, 1178, 1300, 1512, 1730, 1788, 2951 cm^{-1} ;

MS (EI): *m/z* = 369 (17), 368 (67), 247 (7), 235 (15), 234 (100), 233 (8), 215 (9), 207 (12), 206 (94), 205 (7), 202 (23), 175 (16), 174 (13), 160 (11), 147 (33), 146 (45), 145 (9), 135 (10), 133 (6), 131 (7), 122 (22), 121 (68), 115 (6), 103 (6), 91 (16), 77 (9);

Anal. calcd. for $C_{22}H_{24}O_5$ (368.16): C 71.72, H 6.57; found: C 70.84, H 6.67.**

** These results were published in *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5279-5286, on the basis of: GC analysis, ¹H NMR and ¹³C NMR spectrum.

➤ Methyl-2-(4-fluorophenyl)-3-(4-methoxybenzyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylate 13*



Chemical Formula: C₂₀H₁₉FO₅

Exact Mass: 358.12

Prepared following the *Procedure A*, using 4-fluorobenzaldehyde (1.24 g, 10 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (1.8 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **13_A** and **13_B** were obtained in a 50 : 50 ratio as a colorless oil; yield: 3.51 g (98 %);

Rf: 0.14 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.16 (1H, d, *J* 15.0, *H*6_B), 2.70 (1H, d, *J* 17.6, *H*4_B), 2.71 (1H, d, *J* 17.8, *H*4_A), 2.78 (1H, d, *J* 15.0, *H*6'_B), 2.90 (1H, d, *J* 13.9, *H*6_A), 3.02 (1H, d, *J* 17.6, *H*4'_B), 3.13 (1H, d, *J* 17.8, *H*4'_A), 3.35 (3H, s, *H*13_A), 3.53 (1H, d, *J* 13.9, *H*6'_A), 3.73 (3H, s, *H*13_B), 3.75 (6H, s, *H*11_A, *H*11_B), 5.40 (1H, s, *H*2_A), 5.69 (1H, s, *H*2_B), 6.76 (2H, d, *J* 8.7, *H*9_B), 6.83 (2H, d, *J* 8.5, *H*9_A), 6.87 (2H, d, *J* 8.6, *H*8_B), 7.07 (2H, d, *J* 8.7, *H*8_A), 7.06 (2H, t, *J* 8.7, *H*16_A), 7.13 (2H, t, *J* 8.7, *H*16_B), 7.27 (4H, m, *H*15_A, *H*15_B);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 35.6 (1C, *C*4_B), 35.8 (1C, *C*4_A), 38.0 (1C, *C*6_B), 39.9 (1C, *C*6_A), 52.1 (1C, *C*13_A), 52.8 (1C, *C*13_B), 55.2 (2C, *C*11_A, *C*11_B), 56.3 (1C, *C*3_A), 58.2 (1C, *C*3_B), 84.3 (1C, *C*2_A), 86.3 (1C, *C*2_B), 114.0 (4C, *C*9_A, *C*9_B), 115.5 (2C, d, *J* 18.2, *C*16_A), 115.7 (2C, d, *J* 21.7, *C*16_B), 127.3 (2C, *C*7_A, *C*7_B), 127.7 (2C, d, *J* 8.4, *C*15_A), 128.4 (2C, d, *J* 8.3, *C*15_B), 130.1 (2C, d, *J* 3.1, *C*14_A, *C*14_B), 130.9 (4C, *C*8_A, *C*8_B), 158.9 (2C, *C*10_A, *C*10_B), 163.0 (1C, d, *J* 248.4, *C*17_A), 163.1 (1C, d, *J* 248.2, *C*17_B), 170.9 (1C, *C*12_A), 172.8 (1C, *C*12_B), 174.2 (1C, *C*5_A), 174.4 (1C, *C*5_B);

¹⁹F NMR (CDCl₃): δ = -112.1 (2F, *F*17_A, *F*17_B);

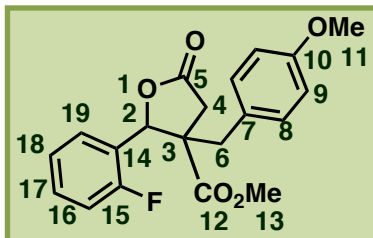
IR: ν = 822, 842, 1010, 1020, 1234, 1359, 1609, 1671, 3002 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 359 (10), 358 (45), 234 (24), 207 (8), 206 (42), 202 (12), 175 (10), 174 (8), 147 (19), 146 (29), 145 (6), 131 (7), 123 (7), 122 (15), 121 (100), 91 (8), 77 (6);

Anal. calcd. for C₂₀H₁₉FO₅ (358.12): C 67.03, H 5.34; found: C 65.83, H 5.55.**

** These results were published in *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5279-5286, on the basis of: GC analysis, ¹H NMR and ¹³C NMR spectrum.

➤ Methyl-2-(2-fluorophenyl)-3-(4-methoxybenzyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylate **14***



Chemical Formula: C₂₀H₁₉FO₅

Exact Mass: 358.12

Prepared following the *Procedure A*, using 2-fluorobenzaldehyde (1.05 mL, 10 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (1.8 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **14_A** and **14_B** were obtained in a 86 : 14 ratio as a yellow solid, mp: 117°C; yield: 1.51 g (42 %);

Rf: 0.26 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.28 (1H, d, *J* 13.8 Hz, *H*_{6B}), 2.75 (1H, d, *J* 17.6, *H*_{4B}), 2.77 (1H, d, *J* 17.6, *H*_{4A}), 2.97 (1H, d, *J* 14.0, *H*_{6A}), 2.98 (1H, d, *J* 13.8, *H*_{6'B}), 3.07 (1H, d, *J* 17.6, *H*_{4'A}), 3.18 (1H, d, *J* 17.6, *H*_{4'B}), 3.34 (3H, s, *H*_{13A}), 3.57 (1H, d, *J* 14.0, *H*_{6'A}), 3.65 (3H, s, *H*_{13B}), 3.79 (3H, s, *H*_{11B}), 3.80 (3H, s, *H*_{11A}), 5.77 (1H, s, *H*_{2A}), 6.01 (1H, s, *H*_{2B}), 6.77 (2H, d, *J* 8.7, *H*_{9A}), 6.84 (2H, d, *J* 8.9, *H*_{9B}), 6.95 (2H, d, *J* 8.7, *H*_{8A}), 7.09 (2H, d, *J* 8.9, *H*_{8B}), 7.11 (4H, m, *H*_{16A}, *H*_{16B}, *H*_{18A}, *H*_{18B}), 7.27 (2H, m, *H*_{19A}, *H*_{19B}), 7.13 (2H, m, *H*_{17A}, *H*_{17B});

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 36.4 (1C, *C*_{4B}), 36.8 (1C, *C*_{4A}), 39.5 (1C, *C*_{6B}), 39.7 (1C, *C*_{6A}), 52.1 (1C, *C*_{13A}), 52.9 (1C, *C*_{13B}), 55.1 (1C, *C*_{11B}), 55.2 (1C, *C*_{11A}), 56.3 (1C, *C*_{3B}), 58.4 (1C, *C*_{3A}), 80.7 (1C, *C*_{2B}), 81.2 (1C, *C*_{2A}), 114.0 (2C, *C*_{9B}), 114.2 (2C, *C*_{9A}), 115.6 (1C, d, *J* 21.6, *C*_{16A}), 115.7 (1C, d, *J* 23.8, *C*_{16B}), 121.9 (1C, d, *J* 21.4, *C*_{14B}), 122.6 (1C, d, *J* 21.4, *C*_{14A}), 124.3 (1C, d, *J* 3.4, *C*_{18A}), 124.4 (1C, d, *J* 3.4, *C*_{18B}), 127.2 (1C, d, *J* 7.8, *C*_{19A}), 127.4 (1C, *C*_{7B}), 127.7 (1C, *C*_{7A}), 128.0 (1C, d, *J* 7.8, *C*_{19B}), 130.7 (1C, d, *J* 8.4, *C*_{17A}), 130.7 (2C, *C*_{8B}), 130.9 (2C, *C*_{8A}), 130.9 (1C, d, *J* 8.4, *C*_{17B}), 158.6 (1C, *C*_{10B}), 158.8 (1C, *C*_{10A}), 159.8 (1C, d, *J* 247.5, *C*_{15A}), 160.0 (1C, d, *J* 250.2, *C*_{15B}), 171.2 (1C, *C*_{12A}), 172.0 (1C, *C*_{12B}), 174.4 (2C, *C*_{5A}, *C*_{5B});

¹⁹F NMR (CDCl₃): δ = -117.8 (2F, *F*_{15A}, *F*_{15B});

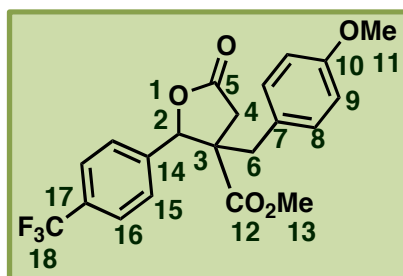
IR: ν = 756, 834, 1020, 1177, 1218, 1512, 1713, 1794, 2953 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 358 (18), 146 (7), 122 (9), 121 (100);

Anal. calcd. for C₂₀H₁₉FO₅ (358.12): C 67.03, H 5.34; found: C 66.74, H 5.29.

These results were published in Eur. J. Org. Chem. **2010**, 5279-5286.

➤ Methyl-3-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-2-(4-trifluoromethylphenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 15*



Chemical Formula: C₂₁H₁₉F₃O₅

Exact Mass: 408.12

Prepared following the *Procedure A*, using 4-trifluoromethylbenzaldehyde (0.7 mL, 5 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (0.9 mL, 7.5 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **15_A** and **15_B** were obtained in a 50 : 50 ratio as a colorless oil; yield: 1.36 g (67%);

Rf: 0.17 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.94 (1H, d, *J* 14.1, *H*6_A), 2.50 (3H, m, *H*4_A, *H*6'_A, *H*4_B), 2.71 (1H, d, *J* 14.6, *H*6_B), 2.78 (1H, d, *J* 17.5, *H*4'_A), 2.93 (1H, d, *J* 17.8, *H*4'_B), 3.09 (3H, s, *H*13_A), 3.32 (1H, d, *J* 14.6, *H*6'_B), 3.51 (3H, s, *H*13_B), 3.54 (3H, s, *H*11_A), 3.56 (3H, s, *H*11_B), 5.23 (1H, s, *H*2_A), 5.53 (1H, s, *H*2_B), 6.53 (2H, d, *J* 6.8, *H*9_A), 6.61 (4H, m, *H*9_B, *H*8_A), 6.83 (2H, d, *J* 8.6, *H*8_B), 7.19 (2H, d, *J* 8.2, *H*15_A), 7.30 (2H, d, *J* 8.2, *H*16_A), 7.41 (2H, d, *J* 8.2, *H*15_B), 7.43 (2H, d, *J* 8.2, *H*16_B);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 35.7 (1C, *C*4_B), 36.0 (1C, *C*4_A), 37.9 (1C, *C*6_A), 39.8 (1C, *C*6_B), 52.1 (1C, *C*13_A), 52.9 (1C, *C*13_B), 55.1 (1C, *C*11_A), 55.2 (1C, *C*11_B), 56.0 (1C, *C*3_B), 58.4 (1C, *C*3_A), 84.5 (1C, *C*2_B), 86.0 (1C, *C*2_A), 114.0 (2C, *C*9_A), 114.2 (2C, *C*9_B), 125.5 (4C, q, *J* 6.4, *C*16_B, *C*16_A), 126.3 (2C, *C*15_A), 126.4 (2C, *C*7_A, *C*7_B), 126.9 (1C, q, *J* 239.9 Hz, *C*18_A), 127.0 (1C, q, *J* 240.0 Hz, *C*18_B), 127.1 (2C, *C*15_B), 130.6 (2C, *C*8_A), 130.9 (2C, *C*8_B), 131.6 (2C, q, *J* 27.4, *C*17_B, *C*17_A), 138.3 (1C, *C*14_A), 139.1 (1C, *C*14_B), 158.8 (1C, *C*10_A), 159.0 (1C, *C*10_B), 170.7 (1C, *C*12_A), 172.6 (1C, *C*12_B), 174.0 (1C, *C*5_A), 174.2 (1C, *C*5_B);

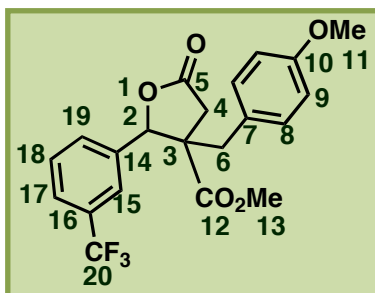
¹⁹F NMR (CDCl₃): δ = -62.6 (6F, *F*18_A, *F*18_B);

IR: ν = 839, 1012, 1068, 1115, 1166, 1325, 1512, 1698, 1732, 2956 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 408 (18), 146 (6), 122 (10), 121 (100), 91 (8), 77 (7);

m/z (ESI) calcd. for C₂₁H₁₉F₃O₅Na (M+22.9898): 431.10768; found: 431.10804.

➤ **Methyl-3-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-2-(3-trifluoromethylphenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 16***



Chemical Formula: C₂₁H₁₉F₃O₅

Exact Mass: 408.12

Prepared following the *Procedure A*, using 3-trifluoromethylbenzaldehyde (0.70 mL, 5 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (0.9 mL, 7.5 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **16_A** and **16_B** were obtained in a 64 : 36 ratio as a colorless oil; yield: 1.43 g (78%);

Rf: 0.20 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.17 (1H, d, *J* 13.8, H_{6B}), 2.70 (3H, m, H_{4A}, H_{6'B}, H_{4B}), 2.90 (1H, d, *J* 13.8, H_{6A}), 2.97 (1H, d, *J* 17.5, H_{4'A}), 3.15 (1H, d, *J* 17.8, H_{4'B}), 3.32 (3H, s, H_{13A}), 3.51 (1H, d, *J* 13.8, H_{6'A}), 3.71 (3H, s, H_{13B}), 3.74 (3H, s, H_{11A}), 3.76 (3H, s, H_{11B}), 5.43 (1H, s, H_{2A}), 5.71 (1H, s, H_{2B}), 6.73 (2H, d, *J* 8.6, H_{9B}), 6.82 (4H, m, H_{8B}, H_{9A}), 7.03 (2H, d, *J* 8.6, H_{8A}), 7.44-7.56 (8H, m, H_{15A}, H_{15B}, H_{17A}, H_{17B}, H_{19A}, H_{19B}, H_{18A}, H_{18B});

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 35.8 (1C, C_{4B}), 35.9 (1C, C_{4A}), 37.7 (1C, C_{6B}), 39.7 (1C, C_{6A}), 52.1 (1C, C_{13A}), 52.9 (1C, C_{13B}), 55.1 (1C, C_{11A}), 55.2 (1C, C_{11B}), 56.0 (1C, C_{3B}), 58.4 (1C, C_{3A}), 84.4 (1C, C_{2B}), 85.9 (1C, C_{2A}), 114.1 (2C, C_{9B}), 114.2 (2C, C_{9A}), 122.9 (1C, q, *J* 3.8, C_{17A}), 123.7 (1C, q, *J* 3.8, C_{17B}), 125.8 (1C, q, *J* 3.7, C_{15A}), 126.9 (1C, C_{19B}), 127.1 (1C, C_{19A}), 128.4 (1C, q, *J* 290.8, C_{20B}), 128.6 (1C, q, *J* 290.8, C_{20A}), 129.2 (1C, q, *J* 3.9, C_{15B}), 130.0 (2C, C_{18A}, C_{18B}), 130.5 (2C, C_{7B}, C_{7A}), 130.6 (2C, C_{8B}), 130.9 (2C, C_{8A}), 131.1 (1C, q, *J* 23.7, C_{16B}), 131.4 (1C, q, *J* 23.7, C_{16A}), 135.4 (1C, C_{14B}), 136.2 (1C, C_{14A}), 158.9 (1C, C_{10B}), 159.0 (1C, C_{10A}), 170.7 (1C, C_{12A}), 172.4 (1C, C_{12B}), 173.9 (1C, C_{5B}), 174.1 (1C, C_{5A});

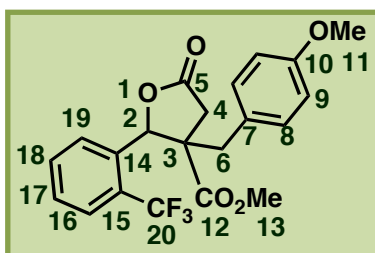
¹⁹F NMR (CDCl₃): δ = -62.6 (6F, F_{20A}, F_{20B});

IR: ν = 702, 804, 1022, 1074, 1123, 1166, 1330, 1513, 1612, 1732, 2955 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 407 (18), 146 (7), 145 (6), 122 (9), 121 (100), 91 (9), 77 (8);

m/z (ESI) calcd. for C₂₁H₁₉F₃O₅Na (M+22.9898): 431.10768; found: 431.10807.

➤ **Methyl-3-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-2-(2-trifluoromethylphenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 17***



Chemical Formula: $C_{21}H_{19}F_3O_5$

Exact Mass: 408.12

Prepared following the *Procedure A*, using 2-trifluoromethylbenzaldehyde (1.92 mL, 10 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (1.8 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **17_A** and **17_B** were obtained in a 75 : 25 ratio as a colorless oil; yield: 2.30 g (56 %);

Rf: 0.17 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.15 (1H, d, *J* 13.7, *H*6_B), 2.86 (1H, d, *J* 18.3, *H*4_B), 2.88 (1H, d, *J* 17.8, *H*4_A), 2.97 (1H, d, *J* 13.8, *H*6_A), 3.03 (1H, d, *J* 13.7, *H*6'_B), 3.12 (1H, d, *J* 17.8, *H*4'_A), 3.29 (3H, s, *H*13_A), 3.37 (1H, d, *J* 18.3, *H*4'_B), 3.59 (1H, d, *J* 13.8, *H*6'_A), 3.76 (3H, s, *H*13_B), 3.79 (3H, s, *H*11_B), 3.80 (3H, s, *H*11_A), 5.93 (1H, s, *H*2_A), 6.23 (1H, s, *H*2_B), 6.81 (2H, d, *J* 8.5, *H*9_A), 6.84 (2H, d, *J* 8.5, *H*9_B), 6.92 (2H, d, *J* 8.5, *H*8_B), 7.06 (2H, d, *J* 8.5, *H*8_A), 7.35-7.85 (8H, m, *H*16_A, *H*16_B, *H*17_A, *H*17_B, *H*18_A, *H*18_B, *H*19_A, *H*19_B);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 35.4 (1C, *C*4_B), 36.0 (1C, *C*4_A), 37.8 (1C, *C*6_B), 41.5 (1C, *C*6_A), 51.9 (1C, *C*13_A), 52.8 (1C, *C*13_B), 55.0 (1C, *C*11_B), 56.7 (1C, *C*11_A), 58.3 (2C, *C*3_A, *C*3_B), 81.2 (1C, *C*2_B), 82.5 (1C, *C*2_A), 113.9 (2C, *C*9_B), 114.1 (2C, *C*9_A), 123.9 (1C, q, *J* 274.2, *C*20_B), 124.0 (1C, q, *J* 274.2, *C*20_A), 126.1 (1C, q, *J* 5.5, *C*16_A), 126.7 (1C, q, *J* 5.4, *C*16_B), 127.1 (1C, *C*7_B), 127.5 (1C, *C*7_A), 127.8 (1C, *C*19_A), 128.0 (1C, *C*19_B), 128.8 (1C, q, *J* 28.6, *C*15_A), 128.9 (1C, q, *J* 28.7, *C*15_B), 129.3 (1C, *C*18_A), 129.5 (1C, *C*18_B), 130.3 (2C, *C*8_B), 130.6 (2C, *C*8_A), 132.0 (1C, *C*17_A), 132.3 (1C, *C*17_B), 133.7 (1C, q, *J* 2.5, *C*14_B), 134.7 (1C, q, *J* 2.5, *C*14_A), 158.7 (1C, *C*10_A), 158.9 (1C, *C*10_B), 171.1 (1C, *C*12_A), 172.8 (1C, *C*12_B), 174.1 (1C, *C*5_A), 174.4 (1C, *C*5_B);

¹⁹F NMR (CDCl₃): δ = -56.7 (6F, *F*20_A, *F*20_B);

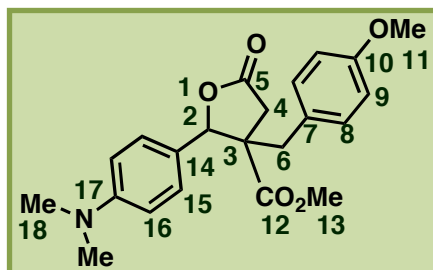
IR: ν = 736, 769, 1009, 1161, 1206, 1513, 1735, 1791, 2955 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 408 (11), 207 (7), 146 (6), 122 (9), 121 (100);

Anal. calcd. for $C_{21}H_{19}F_3O_5$ (408.12): C 61.76, H 4.69; found: C 58.85, H 4.76.**

** These results were published in *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5279-5286, on the basis of: GC analysis, ¹H NMR and ¹³C NMR spectrum.

➤ Methyl 3-(4-methoxybenzyl)-2-(4-(dimethylamino)phenyl)-tetrahydro-5-oxofuran-3-carboxylate 20*



Chemical Formula: C₂₂H₂₅NO₅

Exact Mass: 383.17

Prepared following the *Procedure B*, using 4-dimethylaminobenzaldehyde (1.49 g, 10 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (1.8 mL, 15 mmol, 1.5 eq.). Both diastereomers **20_A** and **20_B** were obtained in a 54 : 46 ratio as a colorless solid; mp: 125°C; yield: 2.45 g (64 %);

Rf: 0.10 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.16 (1H, d, *J* 13.9, H_{6B}), 2.63 (1H, d, *J* 17.6, H_{4B}), 2.68 (1H, d, *J* 17.6, H_{4A}), 2.83 (1H, d, *J* 13.9, H_{6A}), 2.86 (1H, d, *J* 13.9, H_{6'B}), 2.94 (12H, s, H_{18A}, H_{18B}), 2.97 (3H, s, H_{13B}), 3.05 (1H, d, *J* 17.6, H_{4'A}), 3.06 (1H, d, *J* 17.6, H_{4'B}), 3.39 (3H, s, H_{13A}), 3.53 (1H, d, *J* 13.9, H_{6'A}), 3.73 (3H, s, H_{11B}), 3.76 (3H, s, H_{11A}), 5.32 (1H, s, H_{2A}), 5.64 (1H, s, H_{2B}), 6.66 (2H, d, *J* 8.7, H_{9A}), 6.73 (2H, d, *J* 8.9, H_{9B}), 6.73 (2H, d, *J* 8.9, H_{8B}), 6.81 (2H, d, *J* 8.7, H_{8A}), 6.86 (2H, d, *J* 8.7, H_{16B}), 7.04 (2H, d, *J* 8.7, H_{15B}), 7.09 (2H, d, *J* 8.8, H_{16A}), 7.16 (2H, d, *J* 8.8, H_{15A});

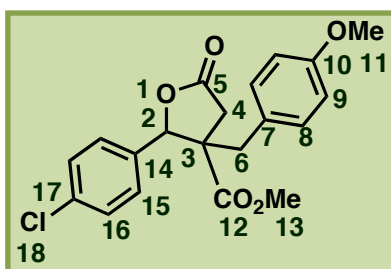
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 35.0 (1C, C_{4B}), 38.3 (1C, C_{4A}), 40.2 (1C, C_{6B}), 40.4 (1C, C_{6A}), 41.1 (4C, C_{18A}, C_{18B}), 50.9 (1C, C_{13A}), 55.2 (1C, C_{13B}), 52.7 (1C, C_{11B}), 56.8 (1C, C_{11A}), 58.3 (1C, C_{3A}), 65.9 (1C, C_{3B}), 86.3 (1C, C_{2B}), 87.6 (1C, C_{2A}), 111.9 (4C, C_{16A}, C_{16B}), 113.9 (4C, C_{9A}, C_{9B}), 126.9-128.0 (6C, C_{15A}, C_{15B}, C_{7A}, C_{7B}), 130.5 (2C, C_{8A}), 130.8 (2C, C_{8B}), 130.9 (1C, C_{14A}), 131.1 (1C, C_{14B}), 150.8 (2C, C_{17A}, C_{17B}), 158.6 (1C, C_{10A}), 158.8 (1C, C_{10B}), 171.2 (1C, C_{12A}), 175.1 (1C, C_{12B}), 175.2 (2C, C_{5A}, C_{5B});

IR: ν = 702, 732, 1166, 1248, 1512, 1612, 1730, 1784, 2952 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 384 (16), 383 (72), 234 (5), 207 (5), 206 (13), 158 (9), 151 (10), 150 (92), 149 (100), 148 (32), 147 (7), 146 (11), 121 (7);

m/z (ESI) calcd. for C₂₂H₂₆NO₅ (M+1.0078): 384.18055; found: 384.18072.

➤ Methyl-3-(4-methoxybenzyl)-2-(4-chlorophenyl)-tetrahydro-5-oxofuran-3-carboxylate **21***



Chemical Formula: C₂₀H₁₉ClO₅

Exact Mass: 374.09

Prepared following the *Procedure C*, using 4-chlorobenzaldehyde (0.70 g, 5 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (0.9 mL, 7.5 mmol, 1.5 eq.). Both diastereomers **21_A** and **21_B** were obtained in a 48 : 52 ratio as a yellow oil; yield: 0.87 g (50 %);

Rf: 0.10 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.18 (1H, d, *J* 13.8, *H*_{6B}), 2.73 (1H, d, *J* 17.8, *H*_{4B}), 2.73 (1H, d, *J* 17.6, *H*_{4A}), 2.76 (1H, d, *J* 13.8, *H*_{6'A}), 2.91 (1H, d, *J* 13.9, *H*_{6A}), 3.03 (1H, d, *J* 17.6, *H*_{4'A}), 3.15 (1H, d, *J* 17.8, *H*_{4'B}), 3.38 (3H, s, *H*_{13A}), 3.54 (1H, d, *J* 13.8, *H*_{6'A}), 3.75 (3H, s, *H*_{13B}), 3.77 (3H, s, *H*_{11B}), 3.78 (3H, s, *H*_{11A}), 5.41 (1H, s, *H*_{2A}), 5.70 (1H, s, *H*_{2B}), 6.76 (2H, d, *J* 6.5, *H*_{9A}), 6.83 (2H, d, *J* 6.5, *H*_{9B}), 6.87 (2H, d, *J* 6.5, *H*_{8A}), 7.06 (2H, d, *J* 6.5, *H*_{8B}), 7.22-7.43 (8H, m, *H*_{15A}, *H*_{15B}, *H*_{16A}, *H*_{16B});

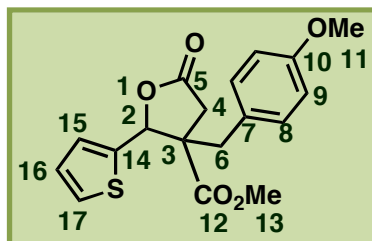
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 35.7 (1C, *C*_{4A}), 35.9 (1C, *C*_{4B}), 38.0 (1C, *C*_{6B}), 39.8 (1C, *C*_{6A}), 52.2 (1C, *C*_{13A}), 52.9 (1C, *C*_{13B}), 55.2 (1C, *C*_{11B}), 55.3 (1C, *C*_{11A}), 56.1 (1C, *C*_{3B}), 58.3 (1C, *C*_{3A}), 84.8 (1C, *C*_{2B}), 86.3 (1C, *C*_{2A}), 114.0 (2C, *C*_{9B}), 114.2 (2C, *C*_{9A}), 127.1 (2C, *C*_{7A}, *C*_{7B}), 127.2-127.3 (4C, *C*_{16A}, *C*_{16B}), 128.0-128.8 (4C, *C*_{15B}, *C*_{15A}), 130.6 (2C, *C*_{8B}), 130.9 (2C, *C*_{8A}), 132.7 (2C, *C*_{14A}, *C*_{14B}), 135.1 (2C, *C*_{17A}, *C*_{17B}), 158.8 (1C, *C*_{10A}), 158.9 (1C, *C*_{10B}), 170.8 (1C, *C*_{12A}), 172.7 (1C, *C*_{12B}), 174.5 (1C, *C*_{5A}), 174.7 (1C, *C*_{5B});

IR: ν = 575, 702, 765, 1112, 1283, 1723, 1783, 2361, 2952 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 376 (11), 375 (7), 374 (35), 234 (18), 233 (5), 207 (6), 206 (40), 202 (8), 175 (9), 174 (6), 147 (15), 146 (23), 145 (6), 122 (16), 121 (100), 91 (8), 77 (6);

m/z (ESI) calcd. for C₂₀H₁₉ClO₅Na (M+22.9898): 397.08132; found: 397.08155.

➤ Methyl-3-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-2-(thiophen-2-yl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 22*



Chemical Formula: C₁₈H₁₈O₅S

Exact Mass: 346.09

Prepared following the *Procedure A*, using thiophen-2-carboxaldehyde (0.9 mL, 10 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (1.8 mL, 15 mmol) at 60°C. Both diastereomers **22_A** and **22_B** were obtained in a 53 : 47 ratio as a colorless oil; yield: 1.86 g (75 %);

Rf: 0.28 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.31 (1H, d, *J* 13.9, H_{6B}), 2.63 (1H, d, *J* 17.6, H_{4B}), 2.75 (1H, d, *J* 17.6, H_{4A}), 2.88 (1H, d, *J* 14.1, H_{6A}), 2.92 (1H, d, *J* 13.9, H_{6'B}), 3.04 (1H, d, *J* 17.6, H_{4'A}), 3.05 (1H, d, *J* 17.6, H_{4'B}), 3.48 (1H, d, *J* 14.1, H_{6'A}), 3.49 (3H, s, H_{13A}), 3.72 (6H, s, H_{11A}, H_{11B}), 3.75 (3H, s, H_{13B}), 5.60 (1H, s, H_{2A}), 5.94 (1H, s, H_{2B}), 6.74 (2H, d, *J* 8.1, H_{9A}), 6.82 (2H, d, *J* 6.5, H_{9B}), 6.84 (2H, d, *J* 8.1, H_{8A}), 7.02 (1H, m, H_{15B}), 7.03 (2H, d, *J* 6.5, H_{8B}), 7.04 (1H, m, H_{15A}), 7.12 (2H, m, H_{16A}, H_{16B}), 7.29 (1H, dd, *J* 1.2, 5.0, H_{17B}), 7.36 (1H, dd, *J* 1.2, 5.0, H_{17A});

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 34.9 (1C, C_{4B}), 35.2 (1C, C_{4A}), 38.1 (1C, C_{6B}), 39.9 (1C, C_{6A}), 52.4 (1C, C_{13A}), 52.9 (1C, C_{13B}), 55.2 (2C, C_{11A}, C_{11B}), 56.5 (1C, C_{3B}), 58.0 (1C, C_{3A}), 82.6 (1C, C_{2A}), 83.0 (1C, C_{2B}), 114.1 (4C, C_{9A}, C_{9B}), 126.2-127.1 (8C, C_{7A}, C_{7B}, C_{15A}, C_{15B}, C_{16A}, C_{16B}, C_{17A}, C_{17B}), 130.4 (2C, C_{8A}), 131.1 (2C, C_{8B}), 137.1 (2C, C_{14A}, C_{14B}), 158.9 (2C, C_{10A}, C_{10B}), 170.1 (1C, C_{12A}), 172.8 (1C, C_{12B}), 174.0 (2C, C_{5A}, C_{5B});

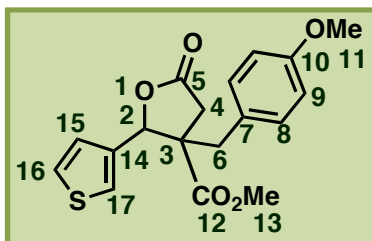
IR: ν = 705, 854, 1003, 1177, 1248, 1511, 1731, 1788, 2952 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 347 (11), 346 (48), 271 (6), 262 (11), 261 (8), 234 (29), 233 (10), 207 (9), 206 (65), 205 (5), 203 (5), 202 (15), 193 (7), 175 (16), 174 (11), 160 (9), 147 (32), 146 (50), 145 (10), 135 (8), 131 (10), 123 (10), 122 (100), 121 (88), 115 (6), 103 (8), 91 (13), 78 (6), 77 (12);

Anal. calcd. for C₁₈H₁₈O₅S (346.09): C 62.41, H 5.24; found: C 62.65, H 5.16.

These results were published in *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5279-5286.

➤ Methyl-3-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-2-(thiophen-3-yl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 23 *



Chemical Formula: C₁₈H₁₈O₅S

Exact Mass: 346.09

Prepared following the *Procedure A*, using thiophen-3-carboxaldehyde (1.12 g, 10 mmol, 1.5 eq.) and 4-bromoanisole (1.8 mL, 15 mmol) at 60°C. Both diastereomers **23_A** and **23_B** were obtained in a 47 : 53 ratio as a colorless oil; yield: 2.6 g (75 %);

Rf: 0.16 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.22 (1H, d, *J* 13.9, H_{6B}), 2.64 (1H, d, *J* 17.6, H_{4B}), 2.69 (1H, d, *J* 17.7, H_{4A}), 2.85 (1H, d, *J* 13.9, H_{6A}), 2.88 (1H, d, *J* 13.9, H_{6'B}), 3.00 (1H, d, *J* 17.6, H_{4'B}), 3.07 (1H, d, *J* 17.7, H_{4'A}), 3.40 (3H, s, H_{13A}), 3.50 (1H, d, *J* 13.9, H_{6'A}), 3.73-3.74 (6H, m, H_{11A}, H_{11B}), 3.75 (3H, s, H_{13B}), 5.48 (1H, s, H_{2A}), 5.77 (1H, s, H_{2B}), 6.74 (2H, d, *J* 8.7, H_{9A}), 6.81 (2H, d, *J* 8.6, H_{9B}), 6.86 (2H, d, *J* 8.6, H_{8B}), 6.97 (1H, dd, *J* 5.1, 1.0, H_{15B}), 7.04 (2H, d, *J* 8.7, H_{8A}), 7.10 (1H, dd, *J* 5.1, 1.0, H_{15A}), 7.29 (1H, m, H_{17A}), 7.31 (1H, m, H_{16B}), 7.33 (1H, m, H_{17B}), 7.35 (1H, m, H_{16A});

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 35.3 (1C, C_{4B}), 35.6 (1C, C_{4A}), 37.9 (1C, C_{6B}), 39.9 (1C, C_{6A}), 52.2 (1C, C_{13A}), 52.8 (1C, C_{13B}), 55.2 (2C, C_{11A}, C_{11B}), 56.1 (1C, C_{3B}), 57.7 (1C, C_{3A}), 82.8 (1C, C_{2A}), 83.6 (1C, C_{2B}), 114.0 (2C, C_{9A}), 114.2 (2C, C_{9B}), 122.9 (1C, C_{17A}), 123.3 (1C, C_{17B}), 125.2-127.9 (6C, C_{7A}, C_{7B}, C_{15A}, C_{15B}, C_{16A}, C_{16B}), 130.5 (2C, C_{8A}), 131.0 (2C, C_{8B}), 135.6 (1C, C_{14A}), 136.2 (1C, C_{14B}), 158.7 (1C, C_{10A}), 158.9 (1C, C_{10B}), 171.1 (1C, C_{12B}), 172.9 (1C, C_{12A}), 174.3 (1C, C_{5A}), 174.5 (1C, C_{5B});

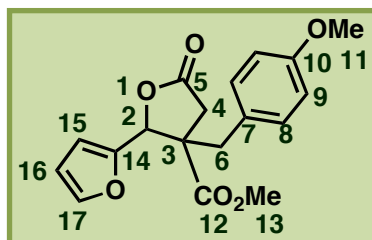
IR: ν = 691, 776, 1019, 1177, 1247, 1511, 1730, 1785, 2952 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 346 (14), 234 (14), 233 (100), 206 (12), 205 (21), 147 (8), 146 (13), 145 (12), 122 (7), 121 (20);

Anal. calcd. for C₁₈H₁₈O₅S (346.09): C 62.41, H 5.24; found: C 62.15, H 5.31.

These results were published in Eur. J. Org. Chem. 2010, 5279-5286.

➤ Methyl-3-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-2-(furan-2-yl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 24*



Chemical Formula: C₁₈H₁₈O₆

Exact Mass: 330.11

Prepared following the *Procedure A*, using furaldehyde (0.83 mL, 10 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (1.8 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **24_A** and **24_B** were obtained in a 60 : 40 ratio as a colorless oil; yield: 1.62 g (49 %);

Rf: 0.24 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.38 (1H, d, *J* 13.8, H_{6B}), 2.67 (1H, d, *J* 17.7, H_{4B}), 2.94 (1H, d, *J* 13.9, H_{6A}), 2.96 (1H, d, *J* 13.8, H_{6'B}), 3.03 (1H, d, *J* 18.6, H_{4A}), 3.28 (1H, d, *J* 17.7, H_{4'B}), 3.45 (1H, d, *J* 18.6, H_{4'A}), 3.70 (1H, d, *J* 13.9, H_{6'A}), 3.53 (3H, s, H_{13A}), 3.70 (3H, s, H_{13B}), 3.76 (3H, s, H_{11A}), 3.78 (3H, s, H_{11B}), 5.40 (1H, s, H_{2A}), 5.78 (1H, s, H_{2B}), 6.36-6.37 (1H, m, H_{15B}), 6.42 (1H, m, H_{15A}), 6.42 (1H, m, H_{16B}), 6.55 (1H, m, H_{16A}), 6.79 (2H, d, *J* 8.7, H_{9B}), 6.88 (2H, d, *J* 8.7, H_{9A}), 6.89 (2H, d, *J* 8.7, H_{8B}), 7.04 (2H, d, *J* 8.7, H_{8A}), 7.40 (1H, m, H_{17B}), 7.51 (1H, m, H_{17A});

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 31.7 (1C, C_{4B}), 34.7 (1C, C_{4A}), 37.4 (1C, C_{6B}), 40.8 (1C, C_{6A}), 51.7 (2C, C_{3A}, C_{3B}), 52.1 (1C, C_{11A}), 57.1 (1C, C_{11B}), 55.1 (1C, C_{13A}), 56.4 (1C, C_{13B}), 79.6 (2C, C_{2A}, C_{2B}), 110.1-111.6 (4C, C_{14A}, C_{14B}, C_{15A}, C_{15B}), 114.0 (2C, C_{9A}), 114.2 (2C, C_{9B}), 126.8 (1C, C_{7B}), 127.5 (1C, C_{7A}), 127.5 (1C, C_{16A}), 171.6 (1C, C_{16B}), 130.1 (2C, C_{8A}), 130.7 (2C, C_{8B}), 143.7 (2C, C_{17A}, C_{17B}), 148.5 (2C, C_{10A}, C_{10B}), 158.9 (2C, C_{12A}, C_{12B}), 171.0 (1C, C_{5A}), 174.3 (1C, C_{5B});

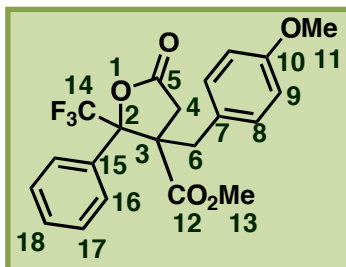
IR: ν = 786, 885, 962, 996, 1030, 1150, 1210, 1440, 1513, 1711, 2955 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 330 (25), 281 (5), 234 (5), 210 (12), 209 (100), 207 (5), 206 (23), 181 (11), 175 (8), 147 (15), 146 (24), 145 (7), 131 (6), 122 (31), 121 (48), 91 (9), 78 (5), 77 (7);

Anal. calcd. for C₁₈H₁₈O₆ (330.11): C 65.45, H 5.49; found: C 63.68, H 5.43.**

** These results were published in *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5279-5286, on the basis of: GC analysis, ¹H NMR and ¹³C NMR spectrum.

➤ Methyl-3-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-2-phenyl-2-(trifluoromethyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 29*



Chemical Formula: C₂₁H₁₉F₃O₅

Exact Mass: 408.12

Prepared following the *Procedure A*, using 2,2,2-trifluoroacetophenone (1.36 mL, 10 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (1.8 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **29_A** and **29_B** were obtained in a 88 : 12 ratio as a colorless oil; yield: 2.20 g (54 %);

Rf: 0.72 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.04 (1H, d, *J* 13.9, *H*6_B), 2.71 (1H, d, *J* 17.5, *H*4_B), 2.78 (1H, d, *J* 18.5, *H*4_A), 3.03 (1H, d, *J* 17.5, *H*4'_B), 3.02 (1H, d, *J* 13.9, *H*6'_B), 3.10 (3H, s, *H*13_A), 3.17 (1H, d, *J* 13.5, *H*6_A), 3.56 (1H, d, *J* 18.5, *H*4'_A), 3.69 (3H, s, *H*13_B), 3.76 (3H, s, *H*11_A), 3.87 (1H, d, *J* 13.5, *H*6'_A), 3.88 (3H, s, *H*11_B), 6.76 (2H, d, *J* 8.6, *H*9_B), 6.80 (2H, d, *J* 8.6, *H*9_A), 6.86 (2H, d, *J* 8.5, *H*8_B), 7.15 (2H, d, *J* 8.5, *H*8_A), 7.42-7.48 (6H, m, *H*17_A, *H*17_B, *H*18_A, *H*18_B), 7.61-7.63 (4H, m, *H*16_A, *H*16_B);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 34.0 (1C, *C*4_B), 34.6 (1C, *C*4_A), 36.5 (1C, *C*6_B), 39.2 (1C, *C*6_A), 51.3 (1C, *C*13_A), 52.2 (1C, *C*13_B), 54.1 (1C, *C*11_A), 55.2 (1C, *C*11_B), 59.1 (2C, *C*3_A, *C*3_B), 86.9 (1C, q, *J* 28.6, *C*2_A), 87.5 (1C, q, *J* 28.8, *C*2_B), 113.0 (2C, *C*9_A), 113.3 (2C, *C*9_B), 123.2 (2C, q, *J* 288.0, *C*14_A, *C*14_B), 124.9, (2C, *C*16_B), 125.2 (2C, *C*16_A), 125.9 (1C, *C*7_B), 126.4 (1C, *C*7_A), 127.3, (4C, *C*17_A, *C*17_B), 128.8, (2C, *C*18_A, *C*18_B), 129.0 (1C, *C*15_B), 129.5 (1C, *C*15_A), 130.3 (2C, *C*8_A), 130.4 (2C, *C*8_B), 157.9 (1C, *C*10_A), 158.0 (1C, *C*10_B), 168.5 (1C, *C*12_B), 168.8 (1C, *C*12_A), 170.7 (1C, *C*5_A), 170.9 (1C, *C*5_B);

¹⁹F NMR (CDCl₃): δ = -72.0 (6F, *F*14_A, *F*14_B);

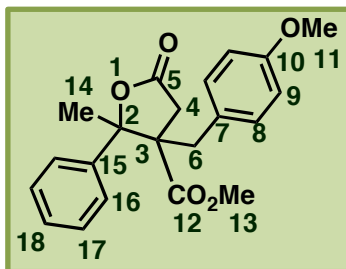
IR: ν = 699, 711, 1028, 1166, 1252, 1513, 1738, 1812, 2957 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 408 (13), 233 (6), 205 (5), 146 (6), 145 (6), 122 (8), 121 (100), 91 (6), 77 (6);

Anal. calcd. for C₂₁H₁₉F₃O₅ (408.12): C 61.76, H 4.59; found: C 61.01, H 4.67.**

** These results were published in *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5279-5286, on the basis of: GC analysis, ¹H NMR and ¹³C NMR spectrum.

➤ Methyl-3-(4-methoxybenzyl)-tetrahydro-2-methyl-5-oxo-2-phenylfuran-3-carboxylate 30*



Chemical Formula: C₂₁H₂₂O₅

Exact Mass: 354.15

Prepared following the *Procedure A*, using acetophenone (1.12 g, 10 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (1.8 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **30_A** and **30_B** were obtained in a 40 : 60 ratio as a colorless solid, mp: 143 °C; yield: 3.00 g (85 %);

Rf: 0.27 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.73 (3H, s, H_{14_B}), 1.95 (3H, s, H_{14_A}), 2.12 (1H, d, *J* 13.5, H_{6_B}), 2.61 (1H, d, *J* 17.6 Hz, H_{4_B}), 2.68 (1H, d, *J* 13.5, H_{6'_B}), 2.72 (1H, d, *J* 18.3, H_{4_A}), 2.79 (1H, d, *J* 13.5, H_{6_A}), 2.92 (1H, d, *J* 17.6, H_{4'_B}), 3.28 (1H, d, *J* 18.3, H_{4'_A}), 3.31 (3H, s, H_{13_A}), 3.65 (1H, d, *J* 13.5, H_{6'_A}), 3.74 (3H, s, H_{13_B}), 3.76 (3H, s, H_{11_A}), 3.81 (3H, s, H_{11_B}), 6.75 (2H, d, *J* 8.7, H_{9_B}), 6.80 (2H, d, *J* 8.7, H_{9_A}), 6.87 (2H, d, *J* 8.7, H_{8_B}), 7.02 (2H, d, *J* 8.7, H_{8_A}), 7.27-7.38 (4H, m, H_{17_A}, H_{18_A}, H_{18_B}), 7.42 (2H, dd, *J* 8.6, 7.3, H_{17_B}), 7.48 (2H, d, *J* 7.1, H_{16_A}), 7.60 (2H, d, *J* 8.6, H_{16_B});

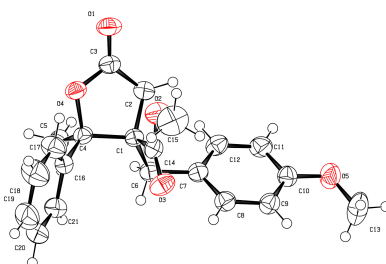
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 22.9 (1C, C_{14_A}), 25.3 (1C, C_{14_B}), 35.6 (1C, C_{4_B}), 35.8 (1C, C_{4_A}), 38.9 (1C, C_{6_B}), 37.0 (1C, C_{6_A}), 51.3 (1C, C_{13_A}), 52.0 (1C, C_{13_B}), 52.5 (1C, C_{11_B}), 55.2 (1C, C_{11_A}), 59.0 (1C, C_{3_B}), 60.2 (1C, C_{3_A}), 89.2 (1C, C_{2_B}), 89.3 (1C, C_{2_A}), 114.0 (2C, C_{9_B}), 114.1 (2C, C_{9_A}), 124.6 (1C, C_{18_B}), 125.0 (1C, C_{18_A}), 126.1 (2C, C_{17_A}), 127.6 (1C, C_{7_B}), 127.7 (1C, C_{7_A}), 128.2 (2C, C_{17_B}), 128.3 (2C, C_{16_B}), 128.4, (2C, C_{16_A}), 130.8 (2C, C_{8_B}), 131.0 (2C, C_{8_A}), 139.2 (1C, C_{15_B}), 140.5 (1C, C_{15_A}), 158.7 (1C, C_{10_B}), 158.8 (1C, C_{10_A}), 171.0 (1C, C_{12_A}), 172.0 (1C, C_{12_B}), 173.8 (1C, C_{5_B}), 174.6 (1C, C_{5_A});

IR: ν = 881, 1088, 1141, 1252, 1735, 2973 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 355 (7), 354 (33), 235 (13), 234 (100), 233 (5), 207 (11), 206 (78), 203 (5), 202 (21), 175 (15), 174 (13), 160 (10), 147 (21), 146 (36), 135 (6), 131 (7), 121 (67), 115 (5), 91 (7), 77 (9);

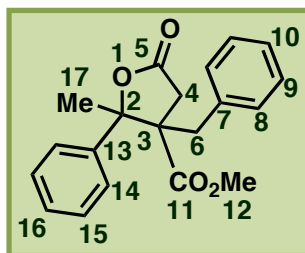
Anal. calcd. for C₂₁H₂₂O₅ (354.15): C 71.17, H 6.26; found: C 71.19, H 6.35.

X-ray : ORTEP drawing :



These results were published in *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5279-5286.

➤ Methyl-3-benzyl-2-methyl-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 31*



Chemical Formula: C₂₀H₂₀O₄

Exact Mass: 324.14

Prepared following the *Procedure A*, using acetophenone (0.58 mL, 5 mmol, 1 eq.) and bromobenzene (0.8 mL, 7.5 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **31_A** and **31_B** were obtained in a 43 : 57 ratio as a colorless oil; yield: 1.34 g (82 %);

Rf: 0.04 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.78 (3H, s, H_{17_B}), 2.00 (3H, s, H_{17_A}), 2.25 (1H, d, *J* 13.7, H_{6_B}), 2.68-2.98 (5H, m, H_{4_A}, H_{4_B}, H_{6_B}, H_{6_A}, H_{4_B}), 3.31 (4H, s, H_{4_B}, H_{12_A}), 3.74 (1H, d, *J* 13.6, H_{6_A}), 3.81 (3H, s, H_{12_B}), 6.97 (2H, m, H_{8_B}), 7.15 (2H, m, H_{8_A}), 7.25-7.30 (6H, m, H_{10_A}, H_{10_B}, H_{9_A}, H_{9_B}), 7.37-7.40 (6H, m, H_{16_A}, H_{16_B}, H_{14_A}, H_{15_A}), 7.47 (2H, m, H_{15_B}), 7.67 (2H, m, H_{14_B});

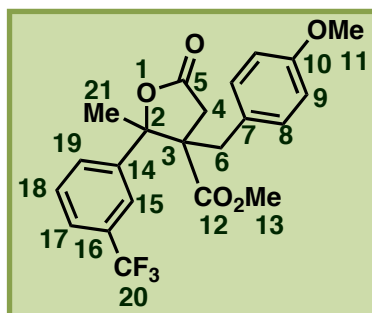
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 23.0 (1C, C_{17_A}), 25.3 (1C, C_{17_B}), 35.7 (1C, C_{6_B}), 35.9 (1C, C_{6_A}), 37.7 (1C, C_{4_A}), 40.5 (1C, C_{4_B}), 52.0 (1C, C_{12_A}), 52.5 (1C, C_{12_B}), 58.9 (1C, C_{3_B}), 60.1 (1C, C_{3_A}), 89.3 (1C, C_{2_B}), 89.3 (1C, C_{2_A}), 125.0 (2C, C_{14_A}), 126.1 (2C, C_{14_B}), 127.2 (1C, C_{16_B}), 127.3 (1C, C_{16_A}), 128.2 (2C, C_{9_A}), 128.3 (2C, C_{9_B}), 128.4 (2C, C_{10_A}, C_{10_B}), 129.2 (2C, C_{7_A}, C_{7_B}), 128.6 (2C, C_{15_B}), 128.7 (2C, C_{15_A}), 129.8 (2C, C_{8_B}), 130.0 (2C, C_{8_A}), 130.5 (1C, C_{13_A}), 130.8 (1C, C_{13_B}), 171.0 (1C, C_{11_A}), 171.9 (1C, C_{11_B}), 173.7 (1C, C_{5_B}), 174.4 (1C, C_{5_A});

IR: ν = 699, 766, 949, 1230, 1728, 1778, 2950 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 377 (5), 375 (38), 374 (11), 373 (72), 372 (7), 371 (45), 281 (6), 221 (26), 220 (10), 219 (100), 218 (6), 217 (82), 208 (6), 207 (17), 193 (8), 191 (24), 189 (16), 110 (8), 75 (10), 74 (9);

m/z (ESI) calcd. for C₂₀H₂₀O₄Na (M+22.9898): 347.12538; found: 347.12573.

➤ Methyl-3-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-5-oxo-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 32*



Chemical Formula: $C_{22}H_{21}F_3O_5$

Exact Mass: 422.13

Prepared following the *Procedure A*, using 3-trifluoroacetophenone (0.75 mL, 5 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (0.9 mL, 7.5 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **32_A** and **32_B** were obtained in a 44 : 56 ratio as a yellow oil; yield: 1.09 g (52 %);

Rf: 0.26 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.70 (3H, s, *H*21_B), 2.10 (4H, m, *H*21_A, *H*6_B), 2.56-2.84 (4H, m, *H*6_A, *H*6'_B, *H*4_A, *H*4_B), 3.27 (4H, m, *H*13_A, *H*4'_A), 3.49-3.61 (2H, m, *H*6'_A, *H*4'_B), 3.70 (3H, s, *H*11_A), 3.72 (3H, s, *H*13_B), 3.79 (3H, s, *H*11_B), 6.71-6.81 (6H, m, *H*8_A, *H*9_A, *H*9_B), 6.97 (2H, m, *H*8_B), 7.44-7.84 (8H, m, *H*15_A, *H*15_B, *H*17_A, *H*17_B, *H*18_A, *H*18_B, *H*19_A, *H*19_B);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 23.1 (1C, *C*21_B), 25.4 (1C, *C*21_A), 35.3 (1C, *C*4_A), 35.8 (1C, *C*4_B), 36.9 (1C, *C*6_A), 39.8 (1C, *C*6_B), 52.0 (2C, *C*13_A, *C*13_B), 52.8 (1C, *C*11_A), 55.2 (1C, *C*11_B), 58.9 (1C, *C*3_B), 60.2 (1C, *C*3_A), 88.6 (1C, *C*2_B), 88.7 (1C, *C*2_A), 114.1, (4C, *C*9_A, *C*9_B), 122.0 (1C, q, *J* 3.8, *C*17_B), 123.1 (1C, q, *J* 3.8, *C*17_A), 124.6 (1C, q, *J* 3.7, *C*15_A), 125.1 (1C, q, *J* 3.7, *C*15_B), 127.0 (1C, *C*7_B), 127.3 (1C, *C*7_A), 128.1 (1C, *C*19_A), 128.3 (1C, *C*19_B), 128.5, (2C, q, *J* 272.8, *C*20_A, *C*20_B), 128.7 (1C, *C*18_A), 129.0 (1C, *C*18_B), 129.6 (1C, q, *J* 36.9, *C*16_B), 130.7 (2C, *C*8_B), 130.9 (2C, *C*8_A), 131.1 (1C, q, *J* 36.9 Hz, *C*16_A), 140.4 (1C, *C*14_B), 141.8 (1C, *C*14_A), 158.9, (2C, *C*10_A, *C*10_B), 170.8 (1C, *C*12_A), 171.7 (1C, *C*12_B), 173.1 (1C, *C*5_B), 173.8 (1C, *C*5_A);

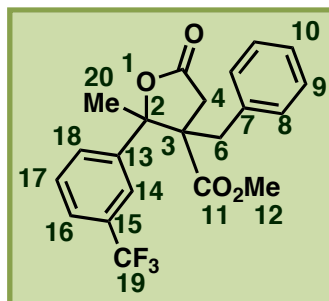
¹⁹F NMR (CDCl₃): δ = -62.8 (6F, *F*20_A, *F*20_B);

IR: ν = 680, 804, 1072, 1119, 1165, 1249, 1331, 1513, 1732, 1786, 2954 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 423 (5), 422 (24), 234 (8), 233 (6), 206 (15), 175 (6), 147 (8), 146 (13), 145 (6), 122 (10), 121 (100), 91 (7), 77 (5);

m/z (ESI) calcd. for $C_{22}H_{21}F_3O_5Na$ (*M*+22.9898): 445.12333; found: 445.12363.

➤ Methyl-3-benzyl-2-methyl-5-oxo-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 33*



Chemical Formula: C₂₁H₁₉F₃O₄

Exact Mass: 392.12

Prepared following the *Procedure A*, using 3-trifluoroacetophenone (0.75 mL, 5 mmol, 1 eq.) and bromobenzene (0.8 mL, 7.5 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **33_A** and **33_B** were obtained in a 45 : 55 ratio as a yellow oil; yield: 1.07 g (51 %);

Rf: 0.28 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.77 (3H, s, H_{20B}), 2.01 (3H, s, H_{20A}), 2.23 (1H, d, *J* 13.7, H_{6B}), 2.69-2.76 (3H, m, H_{6'B}, H_{4A}, H_{4B}), 2.86-2.92 (2H, m, H_{4'A}, H_{6A}), 3.35 (3H, s, H_{12A}), 3.36 (1H, d, *J* 18.1, H_{4'B}), 3.72 (1H, d, *J* 13.2, H_{6'A}), 3.85 (3H, s, H_{12B}), 6.95 (2H, d, *J* 7.5, H_{8B}), 7.13 (2H, d, *J* 6.4, H_{8A}), 7.24-7.31 (6H, m, H_{9A}, H_{9B}, H_{10A}, H_{10B}), 7.54-7.68 (6H, m, H_{14A}, H_{18A}, H_{16A}, H_{16B}, H_{17A}, H_{17B}), 7.91 (1H, d, *J* 7.8, H_{18B}), 7.97 (1H, s, H_{14B});

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 23.1 (1C, C_{20B}), 25.4 (1C, C_{20A}), 35.3 (1C, C_{6B}), 35.8 (1C, C_{6A}), 37.7 (1C, C_{4A}), 40.6 (1C, C_{4B}), 52.1 (1C, C_{12A}), 52.7 (1C, C_{12B}), 58.8 (1C, C_{3B}), 60.1 (1C, C_{3A}), 88.6 (1C, C_{2B}), 88.7 (1C, C_{2A}), 120.0 (1C, q, *J* 3.8, C_{14B}), 122.1 (1C, q, *J* 3.8, C_{14A}), 123.1 (1C, q, *J* 3.6, C_{16A}), 125.1 (1C, q, *J* 3.6, C_{16B}), 127.4 (2C, C_{10A}, C_{10B}), 128.4 (2C, q, *J* 297.7, C_{19A}, C_{19B}), 128.7 (2C, C_{8A}), 128.8 (2C, C_{8B}), 128.9 (2C, C_{17A}, C_{17B}), 129.1 (2C, C_{18A}, C_{18B}), 129.7 (2C, C_{9B}), 129.9 (2C, C_{9A}), 130.9 (2C, q, *J* 32.2, C_{15A}, C_{15B}), 135.2 (1C, C_{7A}), 135.5 (1C, C_{7B}), 140.3 (1C, C_{13B}), 141.7 (1C, C_{13A}), 170.7 (1C, C_{11A}), 171.6 (1C, C_{11B}), 173.0 (1C, C_{5B}), 173.7 (1C, C_{5A});

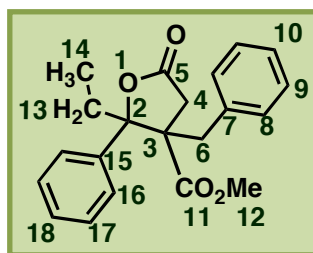
¹⁹F NMR (CDCl₃): δ = -62.8 (6F, F_{19A}, F_{19B});

IR: ν = 702, 806, 1007, 1071, 1167, 1221, 1384, 1714, 1731, 1787, 2954 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 392 (6), 373 (8), 342 (10), 332 (6), 313 (6), 205 (9), 204 (78), 203 (37), 177 (19), 176 (100), 175 (9), 173 (24), 172 (66), 145 (41), 144 (39), 134 (23), 117 (55), 116 (68), 115 (48), 91 (26);

m/z (ESI) calcd. for C₂₁H₁₉F₃O₄Na (M+22.9898): 415.11276; found: 415.11303.

➤ Methyl-3-benzyl-2-ethyl-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 34*



Chemical Formula: C₂₁H₂₂O₄

Exact Mass: 338.15

Prepared following the *Procedure A*, using propiophenone (1.34 mL, 10 mmol, 1 eq.) and bromobenzene (1.9 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **34_A** and **34_B** were obtained in a 81 : 19 ratio as a colorless solid, mp: 124°C; yield: 1.76 g (52%);

Rf: 0.26 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0.85 (3H, t, *J* 7.2, H_{14_A}), 0.91 (3H, t, *J* 7.2, H_{14_B}), 2.10 (1H, m, H_{13_A}), 2.15 (1H, m, H_{13'_A}), 2.25 (1H, d, *J* 13.8, H_{6_A}), 2.29 (1H, m, H_{13_B}), 2.55 (1H, m, H_{13'_B}), 2.76 (1H, d, *J* 18.2, H_{4_B}), 2.80 (1H, d, *J* 18.2, H_{4_A}), 2.85 (1H, d, *J* 13.8, H_{6'_A}), 2.89 (1H, d, *J* 18.2, H_{4'_B}), 2.99 (1H, d, *J* 13.7, H_{6_B}), 3.35 (3H, s, H_{12_B}), 3.40 (1H, d, *J* 18.2, H_{4'_A}), 3.73 (1H, d, *J* 13.7, H_{6'_B}), 3.89 (3H, s, H_{12_A}), 7.01 (1H, dd, *J* 1.9, 7.2, H_{10_A}), 7.20 (1H, dd, *J* 1.6, 8.0, H_{10_B}), 7.21-7.50 (17H, m, H_{8_A}, H_{8_B}, H_{9_A}, H_{9_B}, H_{16_A}, H_{16_B}, H_{17_A}, H_{17_B}, H_{18_B}), 7.70 (1H, d, *J* 7.8, H_{18_A});

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 8.1 (1C, C_{14_A}), 8.4 (1C, C_{14_B}), 27.9 (1C, C_{13_B}), 30.2 (1C, C_{13_A}), 35.7 (1C, C_{6_A}), 36.4 (1C, C_{6_B}), 37.1 (1C, C_{4_B}), 40.7 (1C, C_{4_A}), 51.9 (1C, C_{12_B}), 52.5 (1C, C_{12_A}), 59.1 (1C, C_{3_A}), 60.7 (1C, C_{3_B}), 92.4 (1C, C_{2_A}), 92.4 (1C, C_{2_B}), 125.6 (1C, C_{18_B}), 126.6 (1C, C_{18_A}), 127.2-128.9 (16C, C_{8_A}, C_{8_B}, C_{9_A}, C_{9_B}, C_{16_A}, C_{16_B}, C_{17_A}, C_{17_B}), 129.8 (1C, C_{10_A}), 130.0 (1C, C_{10_B}), 135.8 (1C, C_{7_A}), 136.0 (1C, C_{7_B}), 136.8 (1C, C_{15_A}), 137.9 (1C, C_{15_B}), 171.2 (1C, C_{11_B}), 171.9 (1C, C_{11_A}), 173.7 (1C, C_{5_A}), 174.3 (1C, C_{5_B});

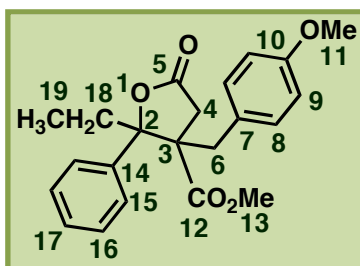
IR: ν = 688, 749, 948, 962, 1212, 1723, 1792, 2944 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 309 (23), 277 (7), 263 (7), 249 (13), 205 (20), 204 (100), 177 (9), 176 (73), 173 (7), 172 (53), 145 (16), 144 (20), 134 (17), 117 (45), 116 (39), 115 (42), 105 (38), 91 (38), 77 (19), 65 (8);

Anal. calcd. for C₂₁H₂₂O₄ (338.15): C 74.54, H 6.55; found: C 73.39, H 6.72.**

** These results were published in *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5279-5286, on the basis of: GC analysis, ¹H NMR and ¹³C NMR spectrum.

➤ Methyl 2-ethyl-3-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 35 *



Chemical Formula: C₂₂H₂₄O₅

Exact Mass: 368.42

Prepared following the *Procedure A*, using propiophenone (0.67 mL, 5 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (1.8 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **35_A** and **35_B** were obtained in a 40 : 60 ratio as a yellow oil; yield: 0.76 g (41 %);

Rf: 0.57 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

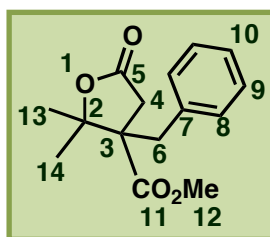
¹H NMR (CDCl₃): δ = 0.79 (3H, t, *J* 7.0, *H*19_B), 0.81 (3H, t, *J* 7.0, *H*19_A), 2.00 (1H, m, *H*18_B), 2.05 (1H, m, *H*18'_B), 2.13 (1H, d, *J* 13.9, *H*6_B), 2.23 (1H, m, *H*18_A), 2.45 (1H, m, *H*18'_A), 2.63-2.73 (3H, m, *H*4_B, *H*4_A, *H*6'_B), 2.81-2.85 (2H, m, *H*4'_B, *H*6_A), 3.26-3.31 (4H, m, *H*13_A, *H*4'_A), 3.63 (1H, d, *J* 13.3, *H*6'_A), 3.73 (3H, s, *H*13_B), 3.75 (3H, s, *H*11_A), 3.80 (3H, s, *H*11_B), 6.74 (2H, d, *J* 8.4, *H*9_B), 6.79 (2H, d, *J* 8.4, *H*9_A), 6.84 (2H, d, *J* 8.4, *H*8_B), 7.03 (2H, d, *J* 8.4, *H*8_A), 7.35-7.44 (8H, m, *H*15_A, *H*16_B, *H*16_A, *H*17_B, *H*17_A), 7.58 (2H, d, *J* 7.5, *H*15_B);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 8.0 (1C, *C*19_B), 8.3 (1C, *C*19_A), 27.8 (1C, *C*18_A), 30.2 (1C, *C*18_B), 34.9 (1C, *C*4_A), 35.7 (2C, *C*6_A, *C*4_B), 39.8 (1C, *C*6_B), 51.9 (1C, *C*13_A), 52.5 (1C, *C*13_B), 55.1 (1C, *C*11_B), 55.2 (1C, *C*11_A), 59.2 (1C, *C*3_B), 60.8 (1C, *C*3_A), 92.3 (1C, *C*2_A), 92.4 (1C, *C*2_B), 114.0 (4C, *C*9_B, *C*9_A), 125.6 (2C, *C*15_A), 126.6 (2C, *C*15_B), 127.6 (1C, *C*17_A), 127.9 (1C, *C*7_B), 128.0 (1C, *C*7_A), 128.1 (1C, *C*17_B), 128.2 (2C, *C*16_B), 128.4 (2C, *C*16_A), 130.8 (2C, *C*8_B), 131.0 (2C, *C*8_A), 136.9 (1C, *C*14_B), 137.9 (1C, *C*14_A), 158.7 (2C, *C*10_B, *C*10_A), 171.2 (1C, *C*12_A), 171.9 (1C, *C*12_B), 173.8 (1C, *C*5_B), 174.4 (1C, *C*5_A);

IR: ν = 699, 752, 975, 1223, 1249, 1296, 1512, 1730, 1780, 2950 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 369 (8), 368 (30), 235 (7), 234 (59), 207 (20), 206 (20), 202 (15), 175 (11), 174 (6), 160 (8), 147 (16), 146 (27), 135 (10), 122 (8), 121 (100), 115 (6), 103 (7), 91 (14), 77 (13);

m/z (ESI) calcd. for C₂₂H₂₄O₅Na (*M*+22.9898): 391.15159; found: 391.15182.

➤ Methyl-3-benzyl-2,2-dimethyl-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylate 36*Chemical Formula: C₁₅H₁₈O₄

Exact Mass: 262.12

Prepared following the *Procedure A*, using acetone (0.76 mL, 10 mmol, 1 eq.) and bromobenzene (1.9 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. **36** was obtained as a colorless solid, mp: 106°C; yield: 1.49 g (66 %);

Rf: 0.33 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.36 (3H, s, H13), 1.64 (3H, s, H14), 2.59 (1H, d, J 18.1, H4), 2.65 (1H, d, J 13.4, H6), 3.07 (1H, d, J 18.1, H4'), 3.48 (1H, d, J 13.4, H6'), 3.75 (3H, s, H12), 7.04 (2H, d, J 8.0, H8), 7.23-7.26 (3H, m, H9, H10);

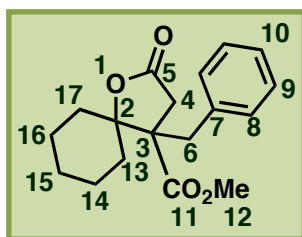
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 22.4 (1C, C13), 24.9 (1C, C14), 35.2 (1C, C4), 38.2 (1C, C6), 52.4 (1C, C12), 57.8 (1C, C3), 86.4 (1C, C2), 127.4 (1C, C10), 128.8 (2C, C9), 129.6 (2C, C8), 135.7 (1C, C7), 171.8 (1C, C11), 173.9 (1C, C5);

IR: ν = 794, 1017, 1147, 1204, 1256, 1322, 1437, 1725, 1775, 2954 cm⁻¹;

MS (EI): m/z = 263 (7), 262 (25), 247 (34), 231 (14), 230 (100), 205 (6), 204 (53), 203 (53), 202 (39), 201 (8), 187 (8), 186 (5), 185 (9), 184 (14), 177 (7), 176 (50), 175 (12), 172 (19), 171 (6), 159 (7), 157 (15), 156 (7), 145 (31), 144 (29), 143 (18), 134 (12), 117 (44), 116 (47), 115 (43), 92 (6), 91 (65), 65 (8);

Anal. calcd. for C₁₅H₁₈O₄ (262.12): C 68.68, H 6.92; found: C 68.79, H 6.99.

These results were published in *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5279-5286.

➤ Methyl-3-benzyl-5-oxo-2-oxaspiro[4.5]decane-3-carboxylate 37*Chemical Formula: C₁₈H₂₂O₄

Exact Mass: 302.15

Prepared following the *Procedure A*, using cyclohexanone (1.04 mL, 10 mmol, 1 eq.) and bromobenzene (1.9 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. **37** was obtained as a colorless oil; yield: 0.42 g (14 %);

Rf: 0.37 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.17-2.12 (10H, m, H13, H14, H15, H16, H17), 2.59 (1H, d, J 18.1, H4), 2.63 (1H, d, J 13.3, H6), 3.07 (1H, d, J 18.1, H4'), 3.46 (1H, d, J 13.3, H6'), 3.76 (3H, s, H12), 7.05 (2H, d, J 8.0, H8), 7.26-7.27 (3H, m, H9, H10);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 21.8 (1C, C16), 22.3 (1C, C14), 25.0 (1C, C15), 30.3 (1C, C17), 33.1 (1C, C13), 35.2 (1C, C4), 37.7 (1C, C6), 52.3 (1C, C12), 58.4 (1C, C3), 87.7 (1C, C2), 127.3 (1C, C10), 128.7 (2C, C9), 129.8 (2C, C8), 135.8 (1C, C7), 171.1 (1C, C11), 174.1 (1C, C5);

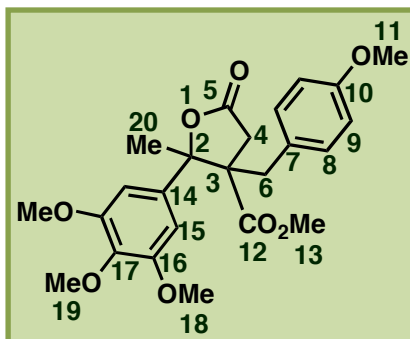
IR: ν = 701, 892, 1056, 1066, 1229, 1251, 1394, 1406, 1734, 2361, 2901, 2987 cm⁻¹;

MS (EI): m/z = 303 (5), 302 (29), 271 (17), 270 (100), 243 (6), 242 (9), 241 (10), 225 (7), 224 (8), 211 (21), 205 (8), 204 (56), 177 (8), 176 (56), 173 (6), 172 (27), 145 (16), 144 (15), 134 (8), 117 (22), 116 (26), 115 (21), 91 (42), 65 (6);

Anal. calcd. for C₁₈H₂₂O₄ (302.15): C 71.50, H 7.33; found: C 71.35, H 7.45.

These results were published in Eur. J. Org. Chem. **2010**, 5279-5286.

➤ Methyl 3-(4-(methoxybenzyl)-2-methyl-5-oxo-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 39*



Chemical Formula: C₂₄H₂₈O₈

Exact Mass: 444.18

Prepared following the *Procedure A*, using 3,4,5-trimethoxyacetophenone (1.05 g, 5 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (0.9 mL, 7.5 mmol, 1.5 eq.) at 80°C. Diastereomers **39_A** and **39_B** were obtained in a 62 : 38 ratio as a yellow oil; yield: 1.972 g (89 %);

Rf: 0.20 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.63 (3H, s, H_{20A}), 1.85 (3H, s, H_{20B}), 2.49-2.56 (2H, m, H_{6A}, H_{6B}), 2.65-2.70 (2H, m, H_{4A}, H_{4B}), 2.75-2.85 (2H, m, H_{6'A}, H_{4'B}), 3.22 (1H, d, J 18.1, H_{4'A}), 3.28 (3H, s, H_{13B}), 3.56 (1H, d, J 13.3, H_{6'B}), 3.67-3.85 (27H, m, H_{13A}, H_{11A}, H_{11B}, H_{18A}, H_{18B}, H_{19A}, H_{19B}), 6.45 (2H, s, H_{15B}), 6.68-6.82 (6H, m, H_{8A}, H_{9A}, H_{15A}), 6.92-6.95 (2H, m, H_{9B}), 7.15-7.18 (2H, m, H_{8B});

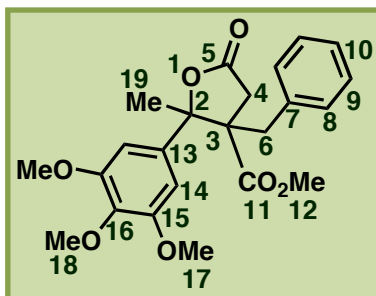
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 23.1 (1C, C_{20B}), 25.9 (1C, C_{20A}), 35.6 (1C, C_{4A}), 35.8 (1C, C_{4B}), 37.2 (1C, C_{6B}), 39.4 (1C, C_{6A}), 52.1 (1C, C_{13B}), 52.5 (1C, C_{13A}), 52.1 (1C, C_{19A}), 52.5 (1C, C_{19B}), 55.2 (2C, C_{11A}, C_{11B}), 56.3 (4C, C_{18A}, C_{18B}), 59.1 (2C, C_{3A}, C_{3B}), 89.3 (1C, C_{2B}), 89.5 (1C, C_{2A}), 102.7 (2C, C_{15A}), 103.6 (2C, C_{15B}), 114.0 (2C, C_{9A}), 114.1 (2C, C_{9B}), 127.4 (2C, C_{7A}, C_{7B}), 127.5 (2C, C_{14A}, C_{14B}), 130.8 (2C, C_{8A}), 130.9 (2C, C_{8B}), 134.9 (1C, C_{17A}), 136.2 (1C, C_{17B}), 152.9 (2C, C_{16A}), 153.0 (2C, C_{16B}), 158.8 (2C, C_{10A}, C_{10B}), 171.2 (1C, C_{12B}), 172.0 (1C, C_{12A}), 173.9 (1C, C_{5A}), 174.7 (1C, C_{5B});

IR: ν = 838, 1123, 1245, 1335, 1416, 1511, 1591, 1697, 2839, 2942 cm⁻¹;

MS (EI): m/z = 445 (20), 444 (81), 288 (8), 234 (34), 233 (25), 212 (11), 211 (42), 210 (100), 207 (10), 206 (57), 205 (11), 202 (13), 195 (50), 175 (10), 169 (17), 147 (16), 146 (25), 145 (8), 135 (9), 121 (18);

m/z (ESI) calcd. for C₂₄H₂₈O₈Na (M+22.9898): 467.16764; found: 467.16788.

➤ Methyl 3-benzyl-2-methyl-5-oxo-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 40*



Chemical Formula: C₂₃H₂₆O₇

Exact Mass: 414.17

Prepared following the *Procedure A*, using 3,4,5-trimethoxyacetophenone (1.05 g, 5 mmol, 1 eq.) and bromobenzene (0.8 mL, 7.5 mmol, 1.5 eq.) at 80°C. Diastereomers **40_A** and **40_B** were obtained in a 51 : 49 ratio as a yellow oil ; yield: 2.05 g (99 %);

Rf: 0.14 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): 1.74 (3H, s, H_{19B}), 2.06 (3H, s, H_{19A}), 2.41 (1H, d, J 13.6, H_{6A}), 2.68 (1H, d, J 17.8, H_{4A}), 2.73 (1H, d, J 17.8, H_{4B}), 2.85 (1H, d, J 13.6, H_{6'A}), 2.93 (1H, d, J 17.8, H_{4'B}), 3.07 (1H, d, J 13.4, H_{6B}), 3.30 (4H, m, H_{4'A}, H_{12B}), 3.63 (1H, d, J 13.4, H_{6'B}), 3.75-4.01 (21H, m, H_{12A}, H_{17A}, H_{17B}, H_{18A}, H_{18B}), 5.37 (4H, s, H_{14A}, H_{14B}), 6.69 (1H, s, H_{10B}), 6.96 (2H, m, H_{8B}), 7.03 (2H, m, H_{8A}), 7.23-7.25 (5H, m, H_{9A}, H_{9B}, H_{10A});

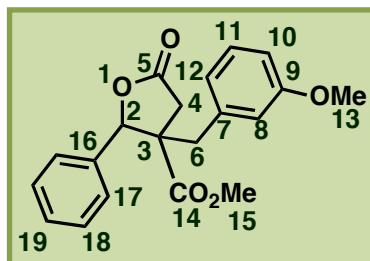
¹³C NMR (CDCl₃): 23.7 (1C, C_{19B}), 25.7 (1C, C_{19A}), 36.2 (1C, C_{4A}), 37.9 (1C, C_{6B}), 38.6 (1C, C_{4B}), 40.5 (1C, C_{6A}), 52.3 (1C, C_{12B}), 52.9 (1C, C_{12A}), 56.6 (2C, C_{17A}), 56.7 (2C, C_{17B}), 59.9 (1C, C_{3A}), 60.0 (2C, C_{18A}, C_{18B}), 61.4 (1C, C_{3B}), 89.6 (1C, C_{2A}), 89.7 (1C, C_{2B}), 104.0 (2C, C_{14A}), 105.0 (2C, C_{14B}), 127.8 (1C, C_{10B}), 127.9 (1C, C_{10A}), 129.3 (4C, C_{8A}, C_{8B}), 130.7 (2C, C_{9B}), 130.9 (2C, C_{9A}), 136.0 (2C, C_{7A}, C_{7B}), 137.3 (1C, C_{13A}), 137.8 (1C, C_{13B}), 139.0 (2C, C_{16A}, C_{16B}), 154.0 (2C, C_{15A}), 154.2 (2C, C_{15B}), 170.8 (1C, C_{11A}), 172.4 (1C, C_{11B}), 173.4 (1C, C_{5A}), 174.1 (1C, C_{5B});

IR: ν = 590, 704, 839, 1118, 1219, 1247, 1334, 1418, 1454, 1516, 1592, 1727, 2943 cm⁻¹;

MS (EI): m/z = 415 (12), 414 (45), 212 (8), 211 (45), 210 (100), 204 (9), 196 (6), 195 (40), 176 (13), 172 (7), 169 (14), 117 (8), 116 (8), 115 (11), 91 (5);

m/z (ESI) calcd. for C₂₃H₂₆O₇Na (M+22.9898): 437.15707; found: 437.15714.

➤ Methyl-3-(3-methoxybenzyl)-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 41*



Chemical Formula: C₂₀H₂₀O₅

Exact Mass: 340.13

Prepared following the *Procedure A*, using benzaldehyde (1.0 mL, 10 mmol, 1 eq.) and 3-bromoanisole (1.90 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **41_A** and **41_B** were obtained in a 86 : 14 ratio as a colorless solid, mp: 52°C; yield: 1.51 g (44 %);

Rf: 0.28 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.17 (1H, d, *J* 13.7, H_{6A}), 2.72 (1H, d, *J* 17.6, H_{4B}), 2.73 (1H, d, *J* 17.7, H_{4A}), 2.86 (1H, d, *J* 13.7, H_{6'A}), 2.95 (1H, d, *J* 13.7, H_{6B}), 3.07 (1H, d, *J* 17.6, H_{4'B}), 3.15 (1H, d, *J* 17.7, H_{4'A}), 3.35 (3H, s, H_{13B}), 3.63 (1H, d, *J* 13.7, H_{6'B}), 3.74 (3H, s, H_{13A}), 3.78 (3H, s, H_{15B}), 3.80 (3H, s, H_{15A}), 5.44 (1H, s, H_{2B}), 5.74 (1H, s, H_{2A}), 6.50 (1H, d, *J* 2.0, H_{8A}), 6.52 (1H, d, *J* 7.9, H_{12A}), 6.70 (1H, d, *J* 2.0, H_{8B}), 6.71 (1H, d, *J* 7.9, H_{12B}), 6.75 (1H, dd, *J* 7.9, 2.0, H_{10A}), 6.81 (1H, dd, *J* 7.9, 2.0, H_{10B}), 7.15 (1H, t, *J* 7.9, H_{11A}), 7.23 (1H, t, *J* 7.9, H_{11B}), 7.28-7.49 (10H, m, H_{17B}, H_{17A}, H_{18B}, H_{18A}, H_{19B}, H_{19A});

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 35.6 (1C, C_{4A}), 35.8 (1C, C_{4B}), 39.0 (1C, C_{6A}), 40.8 (1C, C_{6B}), 52.1 (1C, C_{13B}), 52.9 (1C, C_{15A}), 55.1 (2C, C_{13A}, C_{15B}), 56.2 (1C, C_{3A}), 58.1 (1C, C_{3B}), 85.7 (1C, C_{2A}), 87.0 (1C, C_{2B}), 112.5 (1C, C_{10A}), 112.6 (1C, C_{10B}), 115.3 (1C, C_{8A}), 115.9 (1C, C_{8B}), 121.8 (1C, C_{12A}), 122.2 (1C, C_{12B}), 125.9 (2C, C_{17B}), 126.5 (2C, C_{17A}), 128.5 (2C, C_{18B}), 128.6 (2C, C_{18A}), 129.1 (2C, C_{19A}, C_{9B}), 129.2 (1C, C_{19B}), 129.6 (2C, C_{11A}, C_{9A}), 129.8 (1C, C_{11B}), 134.3 (1C, C_{7A}), 134.9 (1C, C_{7B}), 137.2 (2C, C_{16B}, C_{16A}), 173.0 (2C, C_{14B}, C_{14A}), 174.5 (2C, C_{5A}, C_{5B});

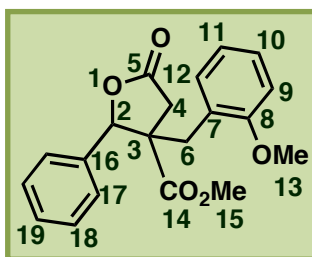
IR: ν = 699, 756, 1014, 1164, 1262, 1490, 1732, 1784, 2361, 2953 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 341 (10), 340 (48), 235 (6), 234 (30), 219 (14), 206 (16), 203 (6), 202 (15), 176 (8), 175 (53), 174 (38), 147 (22), 146 (39), 145 (7), 131 (8), 123 (9), 122 (100), 121 (7), 115 (10), 103 (7), 91 (16), 77 (8);

Anal. calcd. for C₂₀H₂₀O₅ (340.13): C 70.57, H 5.92; found: C 69.87, H 5.91.**

** These results were published in *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5279-5286, on the basis of: GC analysis, ¹H NMR and ¹³C NMR spectrum.

➤ Methyl-3-(2-methoxybenzyl)-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 42*



Chemical Formula: C₂₀H₂₀O₅

Exact Mass: 340.13

Prepared following the *Procedure D*, using benzaldehyde (1.0 mL, 10 mmol, 1 eq.) and 2-bromoanisole (0.94 mL, 15 mmol, 1.5 eq.). Both diastereomers **42_A** and **42_B** were obtained in a 43 : 57 ratio as a colorless solid, mp: 73°C; yield: 2.43 g (71 %);

Rf: 0.25 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.54 (1H, d, *J* 13.7, *H*6_B), 2.72 (1H, d, *J* 17.6, *H*4_A), 2.73 (1H, d, *J* 13.7, *H*6'_B), 2.77 (1H, d, *J* 17.6, *H*4_B), 3.01 (1H, d, *J* 17.6, *H*4'_A), 3.08 (1H, d, *J* 17.6, *H*4'_B), 3.34 (1H, d, *J* 13.3, *H*6_A), 3.34 (3H, s, *H*13_A), 3.38 (1H, d, *J* 13.3, *H*6'_A), 3.76 (3H, s, *H*13_B), 3.77 (3H, s, *H*15_B), 3.85 (3H, s, *H*15_A), 5.50 (1H, s, *H*2_A), 5.75 (1H, s, *H*2_B), 6.79-6.83 (2H, m, *H*10_A, *H*10_B), 6.92-6.94 (3H, m, *H*9_A, *H*9_B, *H*12_B), 7.10-7.12 (1H, m, *H*12_A), 7.17-7.18 (1H, m, *H*11_A), 7.19-7.21 (1H, m, *H*11_B), 7.22-7.27 (10H, m, *H*17_A, *H*17_B, *H*18_A, *H*18_B, *H*19_A, *H*19_B);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 31.8 (1C, *C*6_B), 33.6 (1C, *C*6_A), 35.3 (1C, *C*4_A), 36.0 (1C, *C*4_B), 52.0 (1C, *C*13_A), 52.7 (1C, *C*13_B), 55.0 (1C, *C*15_B), 55.2 (1C, *C*15_A), 56.2 (1C, *C*3_B), 58.0 (1C, *C*3_A), 85.6 (1C, *C*2_B), 86.5 (1C, *C*2_A), 110.3 (1C, *C*10_A), 110.7 (1C, *C*10_B), 120.5 (1C, *C*9_B), 120.8 (1C, *C*9_A), 124.1 (1C, *C*7_B), 124.2 (1C, *C*7_A), 126.7 (1C, *C*11_A), 128.2 (1C, *C*11_B), 128.3-128.8 (10C, *C*17_A, *C*17_B, *C*18_A, *C*18_B, *C*19_A, *C*19_B), 131.2 (1C, *C*12_B), 131.6 (1C, *C*12_A), 134.5 (1C, *C*16_A), 135.3 (1C, *C*16_B), 157.5 (1C, *C*8_B), 157.6 (1C, *C*8_A), 171.5 (1C, *C*14_A), 173.2 (1C, *C*14_B), 175.0 (1C, *C*5_B), 175.3 (1C, *C*5_A);

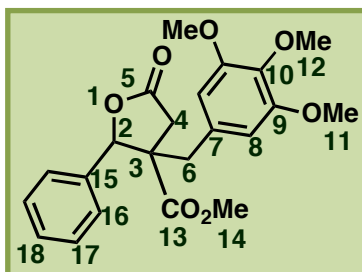
IR: ν = 753, 893, 1014, 1171, 1245, 1494, 1732, 1788, 2361, 2901, 2988 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 341 (6), 340 (22), 290 (7), 281 (7), 280 (7), 263 (8), 262 (6), 235 (19), 234 (100), 233 (16), 219 (34), 206 (7), 203 (16), 202 (12), 191 (13), 187 (10), 175 (30), 174 (77), 159 (8), 147 (6), 146 (7), 145 (9), 132 (6), 131 (14), 126 (54), 123 (8), 122 (73), 121 (37), 115 (7), 105 (5), 93 (10), 91 (32), 77 (8), 65 (8);

Anal. calcd. for C₂₀H₂₀O₅ (340.13): C 70.57, H 5.92; found: C 70.31, H 5.99.

These results were published in Eur. J. Org. Chem. **2010**, 5279-5286.

➤ Methyl-5-oxo-2-phenyl-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 43*



Chemical Formula: C₂₂H₂₄O₇

Exact Mass: 400.15

Prepared following the *Procedure A*, using benzaldehyde (0.5 mL, 5 mmol, 1 eq.) and 3,4,5-trimethoxybromobenzene (1.82 g, 7.5 mmol, 1.5 eq.) at 80°C. Both diastereomers **43_A** and **43_B** were obtained in a 64 : 36 ratio as a yellow oil; global yield: 1.12 g (56%);

Rf: 0.06 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.22 (1H, d, *J* 13.8, *H*6_B), 2.84-2.97 (4H, m, *H*6'_B, *H*4_B, *H*6_A, *H*4_A) 3.17 (1H, d, *J* 17.6, *H*4'_A), 3.29 (1H, d, *J* 17.7, *H*4'_B), 3.41 (3H, s, *H*14_B), 3.66 (1H, d, *J* 13.8, *H*6'_A), 3.84 (9H, s, *H*11_B, *H*12_B), 3.87 (9H, s, *H*11_A, *H*12_A), 3.89 (3H, s, *H*14_A), 5.54 (1H, s, *H*2_A), 5.83 (1H, s, *H*2_B), 6.24 (2H, s, *H*8_B), 6.44 (2H, s, *H*8_A), 7.33-7.50 (10H, m, *H*16_A, *H*16_B, *H*17_A, *H*17_B, *H*18_A, *H*18_B);

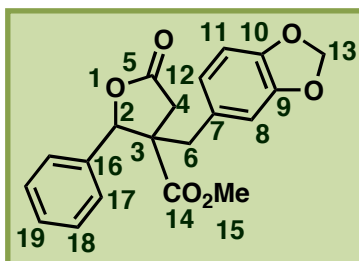
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 36.1 (1C, *C*4_B), 36.5 (1C, *C*6_A), 39.1 (1C, *C*6_B), 41.0 (1C, *C*4_A), 52.2 (1C, *C*14_A), 53.0 (1C, *C*14_B), 56.2 (3C, *C*11_A, *C*12_A), 58.5 (2C, *C*3_A, *C*3_B), 61.0 (3C, *C*11_B, *C*12_B), 86.0 (1C, *C*2_B), 87.8 (1C, *C*2_A), 106.5 (2C, *C*8_B), 106.9 (2C, *C*8_A), 125.8 (1C, *C*18_A), 126.1 (1C, *C*18_B), 128.6 (4C, *C*17_A, *C*17_B), 129.1 (2C, *C*16_B), 129.3 (2C, *C*16_A), 131.3 (2C, *C*7_A, *C*7_B), 133.9 (1C, *C*15_B), 134.5 (1C, *C*15_A), 136.9 (1C, *C*10_B), 137.1 (1C, *C*10_A), 153.1 (2C, *C*9_B), 153.2 (2C, *C*9_A), 170.8 (1C, *C*13_A), 172.9 (1C, *C*13_B), 175.6 (1C, *C*5_B), 176.1 (1C, *C*5_A);

IR: ν = 702, 756, 1011, 1124, 1222, 1362, 1423, 1456, 1590, 1704, 1790, 2942 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 401 (8), 400 (29), 235 (6), 207 (11), 191 (7), 183 (12), 182 (100), 181 (40), 167 (16), 152 (6), 151 (28), 148 (10), 139 (5), 77 (7);

m/z (ESI) calcd. for C₂₂H₂₄O₇Na (*M*+22.9898): 423.14142; found: 423.14153.

➤ Methyl 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 44*



Chemical Formula: C₂₀H₁₈O₆

Exact Mass: 354.11

Prepared following the *Procedure A*, using benzaldehyde (0.5 mL, 5 mmol, 1 eq.) and 4-bromo-1,3-dioxole (0.90 mL, 7.5 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **44_A** and **44_B** were obtained in a 37 : 63 ratio as a yellow oil ; yield: 0.59 g (33 %);

R_f: 0.14 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.07 (1H, d, *J* 13.9, *H*6_B), 2.65-2.72 (3H, m, *H*6'_B, *H*4_B, *H*4_A), 2.83 (1H, d, *J* 13.8, *H*6_A), 2.99 (1H, d, *J* 17.5, *H*4'_A), 3.10 (1H, d, *J* 17.6, *H*4'_B), 3.28 (3H, s, *H*15_A), 3.49 (1H, d, *J* 13.8, *H*6'_A), 3.74 (3H, s, *H*15_B), 5.36 (1H, s, *H*2_A), 5.68 (1H, s, *H*2_B), 5.82 (2H, s, *H*13_A), 5.86 (2H, s, *H*13_B), 6.35-6.40 (3H, m, *H*8_A, *H*12_A, *H*11_A), 6.58-6.67 (3H, m, *H*8_B, *H*12_B, *H*11_B), 7.22-7.48 (10H, m, *H*17_A, *H*17_B, *H*18_A, *H*18_B, *H*19_A, *H*19_B);

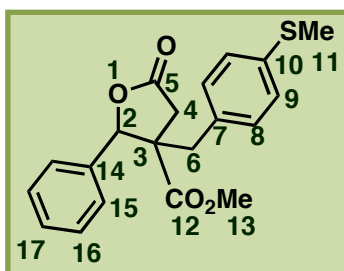
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 35.3 (1C, *C*4_B), 35.5 (1C, *C*4_A), 38.7 (1C, *C*6_B), 40.3 (1C, *C*6_A), 52.1 (1C, *C*15_A), 52.9 (1C, *C*15_B), 56.3 (1C, *C*3_B), 58.4 (1C, *C*3_A), 85.5 (1C, *C*2_B), 87.0 (1C, *C*2_A), 101.1 (2C, *C*13_A, *C*13_B), 107.8 (1C, *C*12_B), 108.0 (1C, *C*12_A), 109.6 (1C, *C*8_B), 110.0 (1C, *C*8_A), 122.8 (1C, *C*11_B), 123.2 (1C, *C*11_A), 125.5 (2C, *C*18_A), 125.8 (2C, *C*18_B), 128.2 (2C, *C*17_A), 128.5 (2C, *C*17_B), 129.1 (1C, *C*19_B), 129.2 (1C, *C*19_A), 134.8 (1C, *C*7_B), 135.0 (1C, *C*7_A), 146.7 (1C, *C*16_B), 146.9 (1C, *C*16_A), 147.8 (2C, *C*9_B, *C*10_B), 147.9 (2C, *C*9_A, *C*10_A), 170.9 (1C, *C*14_A), 172.9 (1C, *C*14_B), 174.5 (1C, *C*5_B), 174.6 (1C, *C*5_A);

IR: ν = 701, 753, 925, 1012, 1034, 1167, 1245, 1443, 1489, 1730, 1785, 2953 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 355 (23), 354 (100), 277 (6), 248 (15), 221 (6), 220 (33), 216 (9), 189 (14), 188 (6), 161 (12), 160 (36), 159 (6), 136 (28), 135 (74), 131 (6), 103 (7), 102 (8), 79 (5), 77 (16), 51 (5);

m/z (ESI) calcd. for C₂₀H₁₈O₆Na (M+22.9898): 377.09956; found: 377.09980.

➤ **Methyl 3-(4-(methylthio)benzyl)-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate**
45*



Chemical Formula: C₂₀H₂₀O₄S

Exact Mass: 356.11

Prepared following the *Procedure A*, using benzaldehyde (1.0 mL, 10 mmol, 1 eq.) and 4-bromothioanisole (3.04 g, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **45_A** and **45_B** were obtained in a 14 : 86 ratio as a colorless oil; yield: 1.86 g (52 %);

Rf: 0.19 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.15 (1H, d, *J* 13.8, *H*6_B), 2.43 (3H, s, *H*11_B), 2.45 (3H, s, *H*11_A), 2.69 (1H, d, *J* 17.5, *H*4_A), 2.70 (1H, d, *J* 17.6, *H*4_B), 2.82 (1H, d, *J* 13.8, *H*6'_B), 2.92 (1H, d, *J* 13.8, *H*6_A), 3.04 (1H, d, *J* 17.5, *H*4'_A), 3.13 (1H, d, *J* 17.6, *H*4'_B), 3.32 (3H, s, *H*13_A), 3.59 (1H, d, *J* 13.8, *H*6'_A), 3.78 (3H, s, *H*13_B), 5.41 (1H, s, *H*2_A), 5.73 (1H, s, *H*2_B), 6.88 (2H, d, *J* 8.4, *H*9_B), 7.06 (2H, d, *J* 8.4, *H*9_A), 7.10 (2H, d, *J* 8.4, *H*8_B), 7.17 (2H, d, *J* 8.4, *H*8_A), 7.33-7.47 (10H, m, *H*15_A, *H*15_B, *H*16_A, *H*16_B, *H*17_A, *H*17_B);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 15.6 (2C, *C*11_B, *C*11_A), 35.6 (1C, *C*6_B), 35.9 (1C, *C*6_A), 38.4 (1C, *C*4_A), 40.2 (1C, *C*4_B), 52.1 (1C, *C*13_A), 52.9 (1C, *C*13_B), 56.2 (1C, *C*3_B), 58.2 (1C, *C*3_A), 85.6 (1C, *C*2_B), 87.1 (1C, *C*2_A), 125.8 (2C, *C*15_A), 126.5 (4C, *C*15_B, *C*8_B), 126.7 (2C, *C*8_A), 128.5 (2C, *C*16_A), 128.6 (2C, *C*16_B), 129.1 (1C, *C*17_B), 129.2 (1C, *C*17_A), 130.0 (2C, *C*9_B), 130.3 (2C, *C*9_A), 132.2 (1C, *C*7_A), 132.3 (1C, *C*7_B), 134.3 (1C, *C*14_B), 134.9 (1C, *C*14_A), 137.5 (1C, *C*10_B), 137.8 (1C, *C*10_A), 170.8 (1C, *C*12_A), 172.9 (1C, *C*12_B), 174.5 (1C, *C*5_B), 174.6 (1C, *C*5_A);

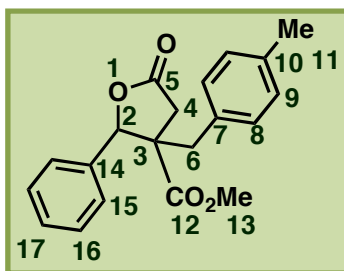
IR: ν = 727, 966, 1012, 1068, 1096, 1494, 1730, 1787, 2922, 2951, 3032 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 357 (16), 356 (75), 250 (10), 222 (32), 191 (5), 163 (9), 162 (18), 138 (13), 137 (100), 122 (7), 115 (10);

Anal. calcd. for C₂₀H₂₀O₄S (356.11): C 67.39, H 5.66; found: C 66.05, H 5.59.**

** These results were published in *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5279-5286, on the basis of: GC analysis, ¹H NMR and ¹³C NMR spectrum.

➤ **Methyl 3-(4-(methylbenzyl)-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 46***



Chemical Formula: C₂₀H₂₀O₄

Exact Mass: 324.14

Prepared following the *Procedure A*, using benzaldehyde (1.0 mL, 10 mmol, 1 eq.) and 4-bromotoluene (2.6 g, 10 mmol, 1 eq.) at 60°C. Both diastereomers **46_A** and **46_B** were obtained in a 38 : 62 ratio as a colorless solid, mp: 81°C; yield: 2.22 g, (69 %);

R_f: 0.23 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.18 (1H, d, *J* 13.6, H_{6B}), 2.29 (3H, s, H_{11B}), 2.32 (3H, s, H_{11A}), 2.73 (1H, d, *J* 17.5, H_{4A}), 2.75 (1H, d, *J* 17.7, H_{4B}), 2.85 (1H, d, *J* 13.6 Hz, H_{6'B}), 2.95 (1H, d, *J* 13.8, H_{6A}), 3.05 (1H, d, *J* 17.5, H_{4'A}), 3.14 (1H, d, *J* 17.7, H_{4'B}), 3.33 (3H, s, H_{13A}), 3.59 (1H, d, *J* 13.8, H_{6'A}), 3.77 (3H, s, H_{13B}), 5.44 (1H, s, H_{2A}), 5.75 (1H, s, H_{2B}), 6.86 (2H, d, *J* 8.0, H_{9B}), 6.95 (2H, d, *J* 8.0, H_{8B}), 7.05 (2H, d, *J* 7.9, H_{9A}), 7.12 (2H, d, *J* 7.9, H_{8A}), 7.29-7.39 (10H, m, H_{15A}, H_{15B}, H_{16A}, H_{16B}, H_{17A}, H_{17B});

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 21.0 (2C, C_{11A}, C_{11B}), 35.6 (1C, C_{4B}), 35.9 (1C, C_{4A}), 38.6 (1C, C_{6B}), 40.2 (1C, C_{6A}), 52.1 (1C, C_{13A}), 52.2 (1C, C_{13B}), 56.3 (1C, C_{3B}), 59.0 (1C, C_{3A}), 85.6 (1C, C_{2B}), 87.0 (1C, C_{2A}), 125.9 (2C, C_{16A}), 126.6 (2C, C_{16B}), 128.3 (2C, C_{15A}), 128.5 (2C, C_{15B}), 129.0 (1C, C_{17B}), 129.1 (1C, C_{17A}), 129.3 (2C, C_{9B}), 129.4 (2C, C_{8B}), 129.5 (2C, C_{9A}), 129.8 (2C, C_{8A}), 132.6 (2C, C_{7A}, C_{7B}), 134.4 (1C, C_{14B}), 137.0 (1C, C_{14A}), 136.8 (1C, C_{10B}), 135.0 (1C, C_{10A}), 171.0 (2C, C_{12A}, C_{12B}), 174.6 (1C, C_{5B}), 174.7 (1C, C_{5A});

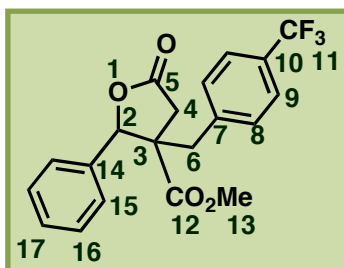
IR: ν = 700, 732, 789, 909, 1015, 1169, 1265, 1455, 1514, 1732, 1455, 1514, 1732, 1788, 2952 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 324 (14), 274 (8), 265 (8), 264 (10), 247 (8), 246 (7), 220 (7), 219 (42), 218 (100), 217 (24), 203 (7), 191 (19), 190 (52), 189 (6), 187 (9), 186 (32), 175 (7), 159 (19), 158 (13), 131 (33), 130 (34), 129 (22), 128 (5), 126 (5), 116 (6), 115 (16), 106 (13), 105 (17), 91 (11), 77 (7);

Anal. calcd. for C₂₀H₂₀O₄ (324.14): C 74.06, H 6.21; found: C 74.05, H 6.22.

These results were published in *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5279-5286.

➤ Methyl 3-(4-(trifluoromethylbenzyl)-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 47*



Chemical Formula: C₂₀H₁₇F₃O₄

Exact Mass: 378.11

Prepared following the *Procedure A*, using benzaldehyde (1.0 mL, 10 mmol, 1 eq.) and 4-bromobenzotrifluoride (2.10 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **47_A** and **47_B** were obtained in a 88 : 12 ratio as a colorless oil; yield: 2.03 g (54 %);

Rf: 0.10 (pentane/diethyl ether mixture (7:3)) ;

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.26 (1H, d, *J* 13.8, H_{6B}), 2.68 (1H, d, *J* 17.6, H_{4B}), 2.68 (1H, d, *J* 17.2, H_{4A}), 2.92 (1H, d, *J* 13.8, H_{6'B}), 3.00 (1H, d, *J* 13.6, H_{6A}), 3.00 (1H, d, *J* 17.2, H_{4'A}), 3.15 (1H, d, *J* 17.6, H_{4'B}), 3.31 (3H, s, H_{13A}), 3.67 (1H, d, *J* 13.6, H_{6'A}), 3.78 (3H, s, H_{13B}), 5.43 (1H, s, H_{2A}), 5.75 (1H, s, H_{2B}), 7.10 (2H, d, *J* 8.1, H_{8B}), 7.27 (2H, d, *J* 8.2, H_{8A}), 7.28-7.37 (10H, m, H_{15A}, H_{15B}, H_{16A}, H_{16B}, H_{17A}, H_{17B}), 7.46 (2H, d, *J* 8.1, H_{9B}), 7.53 (2H, d, *J* 8.2, H_{9A});

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 35.7 (1C, C_{4B}), 36.2 (1C, C_{4A}), 38.5 (1C, C_{6B}), 40.3 (1C, C_{6A}), 52.2 (1C, C_{13A}), 52.3 (1C, C_{13B}), 56.0 (1C, C_{3B}), 58.1 (1C, C_{3A}), 85.6 (1C, C_{2B}), 87.3 (1C, C_{2A}), 123.9 (2C, q, *J* 272.0, C_{11A}), 125.5 (4C, q, *J* 3.7, C_{9A}, C_{9B}), 125.8 (2C, q, *J* 273.4, C_{11A}), 126.4 (2C, C_{15B}), 126.5 (2C, C_{15A}), 128.7 (2C, C_{16B}), 128.8 (2C, C_{16A}), 129.2 (1C, C_{17B}), 129.3 (1C, C_{17A}), 129.6 (1C, q, *J* 33.0, C_{10A}), 129.7 (1C, q, *J* 33.1, C_{10B}), 130.0 (2C, C_{8B}), 130.2 (2C, C_{8A}), 134.0 (1C, C_{7B}), 134.6 (1C, C_{7A}), 139.9 (1C, C_{14B}), 140.0 (1C, C_{14A}), 170.6 (1C, C_{12A}), 172.6 (1C, C_{12B}), 174.0 (1C, C_{5B}), 174.2 (1C, C_{5A});

¹⁹F NMR (CDCl₃): δ = -62.6 (6F, F_{11A}, F_{11B});

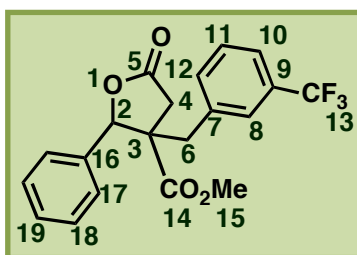
IR: ν = 701, 1016, 1114, 1164, 1324, 1712, 1791, 2361, 2955 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 273 (14), 272 (100), 245 (9), 244 (64), 240 (18), 219 (9), 213 (10), 212 (10), 202 (304), 185 (18), 184 (20), 175 (6), 165 (9), 115 (10);

Anal. calcd. for C₂₀H₁₇F₃O₄ (378.11): C 63.49, H 4.53; found: C 63.25, H 4.66.

These results were published in *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5279-5286.

➤ **Methyl 3-(3-(trifluoromethylbenzyl))-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 48***



Chemical Formula: $C_{20}H_{17}F_3O_4$

Exact Mass: 378.11

Prepared following the *Procedure A*, using benzaldehyde (1.0 mL, 10 mmol, 1 eq.) and 3-bromobenzotrifluoride (2.1 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **48_A** and **48_B** were obtained in a 35 : 65 ratio as a colorless solid, mp: 107°C; yield: 1.80 g (48 %);

R_f: 0.25 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.29 (1H, d, *J* 13.8, *H*6_B), 2.72 (1H, d, *J* 17.6, *H*4_B), 2.74 (1H, d, *J* 17.3, *H*4_A), 2.93 (1H, d, *J* 13.8, *H*6'_B), 3.03 (1H, d, *J* 17.3, *H*4'_A), 3.04 (1H, d, *J* 13.7, *H*6_A), 3.15 (1H, d, *J* 17.6, *H*4'_B), 3.33 (3H, s, *H*15_A), 3.69 (1H, d, *J* 13.7, *H*6'_A), 3.79 (3H, s, *H*15_B), 5.47 (1H, s, *H*2_A), 5.80 (1H, s, *H*2_B), 7.19 (1H, d, *J* 8, *H*10_B), 7.24 (1H, s, *H*8_B), 7.30-7.39 (16H, m, *H*10_A, *H*8_A, *H*11_A, *H*11_B, *H*12_A, *H*12_B, *H*17_A, *H*17_B, *H*18_A, *H*18_B, *H*19_A, *H*19_B);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 35.5 (1C, *C*4_B), 36.4 (1C, *C*4_A), 40.2 (1C, *C*6_B), 41.1 (1C, *C*6_A), 52.1 (1C, *C*15_A), 52.9 (1C, *C*15_B), 56.1 (1C, *C*3_B), 58.3 (1C, *C*3_A), 85.5 (1C, *C*2_B), 87.3 (1C, *C*2_A), 123.8 (1C, q, *J* 272.0, *C*13_B), 123.9 (1C, q, *J* 272.1, *C*13_A), 124.1 (1C, q, *J* 4.0, *C*8_B), 124.3 (1C, q, *J* 3.9, *C*8_A), 125.6 (2C, *C*18_A), 126.2 (1C, q, *J* 4.0, *C*10_B), 126.5 (2C, *C*18_B), 126.6 (1C, q, *J* 4.1, *C*10_A), 128.6 (2C, *C*17_A), 128.8 (2C, *C*17_B), 129.1 (1C, *C*12_B), 129.2 (1C, *C*12_A), 129.3 (1C, *C*18_B), 129.4 (1C, *C*18_A), 130.8 (1C, q, *J* 32.0, *C*9_B), 130.9 (1C, q, *J* 32.0, *C*9_A), 133.1 (1C, *C*7_A), 133.3 (1C, *C*7_B), 134.2 (1C, *C*19_B), 134.6 (1C, *C*19_A), 136.8 (1C, *C*8_B), 136.9 (1C, *C*8_A), 170.6 (1C, *C*14_A), 172.7 (1C, *C*14_B), 174.2 (2C, *C*5_B, *C*5_A);

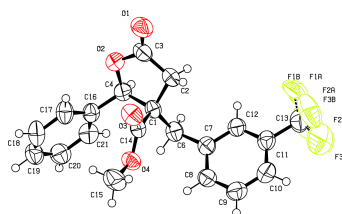
¹⁹F NMR (CDCl₃): δ = -62.9 (6F, *F*11_A, *F*11_B);

IR: ν = 701, 757, 1014, 1120, 1162, 1330, 1452, 1732, 1789, 2953 cm⁻¹;

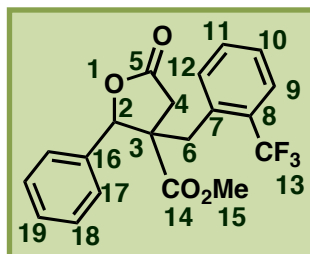
MS (EI): *m/z* = 234 (19), 232 (6), 204 (12), 203 (73), 201 (12), 200 (43), 192 (7), 175 (22), 174 (15), 173 (8), 172 (6), 145 (7), 132 (7), 131 (6), 129 (14), 128 (100), 117 (5), 116 (9), 115 (12), 105 (31), 100 (17), 99 (16), 91 (7), 85 (17), 77 (22), 51 (6);

Anal. calcd. for $C_{20}H_{17}F_3O_4$ (378.11): C 63.49, H 4.53; found: C 63.33, H 4.31.

X-ray : ORTEP drawing :



➤ Methyl 3-(2-(trifluoromethylbenzyl)-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 49*



Chemical Formula: C₂₀H₁₇F₃O₄

Exact Mass: 378.11

Prepared following the *Procedure D*, using benzaldehyde (1.0 mL, 10 mmol, 1 eq.) and 2-bromobenzotrifluoride (2.0 mL, 15 mmol, 1.5 eq.). Both diastereomers **49_A** and **49_B** were obtained in a 35 : 65 ratio as a colorless oil; yield: 2.09 g (55 %);

Rf: 0.32 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.48 (1H, d, *J* 17.6, H_{4A}), 2.59 (1H, d, *J* 17.8, H_{4B}), 2.73 (1H, d, *J* 15.8, H_{6B}), 3.02 (1H, d, *J* 15.8, H_{6'B}), 3.16 (1H, d, *J* 17.5, H_{4'A}), 3.24 (1H, d, *J* 17.8, H_{4'B}), 3.34 (3H, s, H_{15A}), 3.36 (1H, d, *J* 15.7, H_{6A}), 3.86 (3H, s, H_{15B}), 3.92 (1H, d, *J* 15.7, H_{6'A}), 5.49 (1H, s, H_{2A}), 5.74 (1H, s, H_{2B}), 7.02 (1H, d, *J* 7.8, H_{12B}), 7.14 (1H, d, *J* 7.8, H_{12A}), 7.15-7.43 (14H, m, H_{10A}, H_{10B}, H_{11A}, H_{11B}, H_{17A}, H_{17B}, H_{18A}, H_{18B}, H_{19A}, H_{19B}), 7.62 (1H, d, *J* 7.8, H_{9B}), 7.69 (1H, d, *J* 7.8, H_{9A});

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 33.6 (1C, C_{6B}), 35.7 (1C, C_{4B}), 35.9 (1C, C_{6A}), 36.2 (1C, C_{4A}), 52.5 (1C, C_{15A}), 53.3 (1C, C_{15B}), 55.2 (1C, C_{3B}), 57.3 (1C, C_{3A}), 86.0 (1C, C_{2B}), 87.7 (1C, C_{2A}), 124.1 (2C, q, *J* 272.0, C_{13A}, C_{13B}), 125.8 (1C, C_{19B}), 126.5 (1C, C_{19A}), 126.5 (2C, q, *J* 10.0, C_{9A}, C_{9B}), 127.2 (1C, C_{10B}), 127.3 (1C, C_{10A}), 128.5 (2C, C_{18A}), 128.6 (2C, C_{18B}), 129.2 (2C, C_{17B}), 129.3 (2C, C_{17A}), 129.4 (2C, q, *J* 29.0, C_{8A}, C_{8B}), 129.5 (1C, C_{12B}), 129.6 (1C, C_{12A}), 132.0 (1C, C_{11B}), 132.3 (1C, C_{11A}), 134.0 (1C, C_{7B}), 134.6 (1C, C_{7A}), 135.0 (1C, C_{16B}), 135.1 (1C, C_{16A}), 171.6 (1C, C_{14A}), 173.7 (1C, C_{14B}), 174.1 (1C, C_{5B}), 174.2 (1C, C_{5A});

¹⁹F NMR (CDCl₃): δ = -57.2 (6F, F_{11A}, F_{11B});

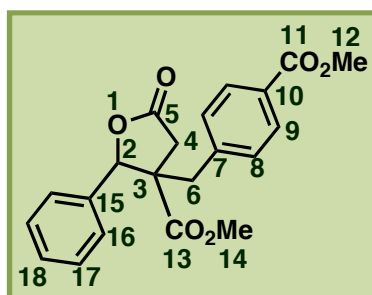
IR: ν = 771, 1014, 1116, 1161, 1217, 1312, 1440, 1632, 1712, 2956 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 273 (14), 272 (100), 252 (8), 244 (31), 240 (26), 225 (9), 224 (5), 219 (8), 213 (10), 212 (6), 209 (11), 207 (11), 204 (14), 202 (25), 193 (18), 185 (8), 173 (20), 165 (12), 164 (6), 159 (6), 115 (5);

Anal. calcd. for C₂₀H₁₇F₃O₄ (378.11): C 63.49, H 4.53; found: C 63.29, H 4.61.

These results were published in Eur. J. Org. Chem. 2010, 5279-5286.

➤ Methyl 3-(4-methoxycarbonylbenzyl)-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 50*



Chemical Formula: C₂₁H₂₀O₆

Exact Mass: 368.13

Prepared following the *Procedure A*, using benzaldehyde (1.0 mL, 10 mmol, 1 eq.) and methyl-4-bromobenzoate (3.22 g, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **50_A** and **50_B** were obtained in a 75 : 25 ratio as a colorless oil; yield: 3.65 g, (99 %);

Rf: 0.14 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.12 (1H, d, *J* 13.7, *H*6_B), 2.57 (1H, d, *J* 17.5, *H*4_B), 2.58 (1H, d, *J* 17.6, *H*4_A), 2.79 (1H, d, *J* 13.7, *H*6'_B), 2.90 (1H, d, *J* 17.5, *H*4'_B), 2.92 (1H, d, *J* 13.5, *H*6_A), 3.01 (1H, d, *J* 17.6, *H*4'_A), 3.20 (3H, s, *H*14_A), 3.56 (1H, d, *J* 13.5, *H*6'_A), 3.65 (3H, s, *H*14_B), 3.76 (3H, s, *H*12_B), 3.77 (3H, s, *H*12_A), 5.32 (1H, s, *H*2_A), 5.64 (1H, s, *H*2_B), 6.92 (2H, d, *J* 8.3, *H*9_B), 7.11 (2H, d, *J* 8.0, *H*9_A), 7.14-7.33 (10H, m, *H*16_A, *H*16_B, *H*17_A, *H*17_B, *H*18_A, *H*18_B), 7.57 (2H, d, *J* 8.3, *H*8_B), 7.84 (2H, d, *J* 8.3, *H*8_A);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 35.6 (1C, *C*4_B), 36.0 (1C, *C*4_A), 38.9 (1C, *C*6_B), 40.7 (1C, *C*6_A), 52.1 (2C, *C*12_A, *C*14_A), 53.0 (2C, *C*12_B, *C*14_B), 56.0 (1C, *C*3_B), 58.1 (1C, *C*3_A), 85.6 (1C, *C*2_B), 87.2 (1C, *C*2_A), 125.9 (2C, *C*18_A, *C*18_B), 125.7 (2C, *C*17_A), 126.4 (2C, *C*17_B), 128.4 (2C, *C*16_A), 128.6 (2C, *C*16_B), 129.0 (2C, *C*7_A, *C*7_B), 129.3 (2C, *C*8_B), 129.5 (2C, *C*9_B), 129.7 (2C, *C*9_A), 129.8 (2C, *C*8_A), 134.1 (1C, *C*15_B), 134.6 (1C, *C*15_A), 140.1 (1C, *C*10_A), 140.9 (1C, *C*10_B), 166.7 (2C, *C*11_A, *C*11_B), 170.6 (1C, *C*13_B), 172.7 (1C, *C*13_A), 174.2 (2C, *C*5_A, *C*5_B);

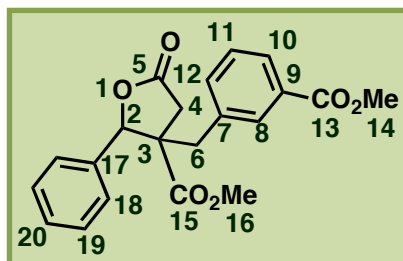
IR: ν = 702, 755, 1015, 1108, 1180, 1220, 1362, 1715, 1790, 2954 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 368 (4), 337 (15), 336 (5), 263 (22), 262 (100), 261 (5), 247 (7), 235 (15), 234 (91), 231 (7), 230 (21), 219 (28), 204 (5), 203 (22), 202 (18), 192 (33), 191 (6), 175 (28), 174 (26), 171 (9), 159 (7), 158 (6), 150 (22), 143 (22), 131 (6), 116 (6), 115 (17), 91 (13);

Anal. calcd. for C₂₁H₂₀O₆ (368.13): C 68.47, H 5.47; found: C 68.48, H 5.41.

These results were published in Eur. J. Org. Chem. **2010**, 5279-5286.

➤ Methyl 3-(3-methoxycarbonylbenzyl)-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 51*



Chemical Formula: C₂₁H₂₀O₆

Exact Mass: 368.13

Prepared following the *Procedure A*, using benzaldehyde (1.0 mL, 10 mmol, 1 eq.) and methyl-3-bromobenzoate (1.61 g, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **51_A** and **51_B** were obtained in a 48 : 52 ratio as a colorless oil; yield: 3.65 g (99 %);

Rf: 0.14 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.25 (1H, d, *J* 13.7, *H*6_B), 2.71 (1H, d, *J* 17.5, *H*4_A), 2.72 (1H, d, *J* 17.8, *H*4_B), 2.94 (1H, d, *J* 13.7, *H*6'_B), 3.04 (1H, d, *J* 13.8, *H*6_A), 3.08 (1H, d, *J* 17.5, *H*4'_A), 3.14 (1H, d, *J* 17.6, *H*4'_B), 3.37 (3H, s, *H*16_A), 3.61 (1H, d, *J* 13.8, *H*6'_A), 3.72 (3H, s, *H*16_B), 3.91 (3H, s, *H*14_B), 3.93 (3H, s, *H*14_A), 5.46 (1H, s, *H*2_A), 5.79 (1H, s, *H*2_B), 7.17 (3H, d, *J* 7.7, *H*12_A), 7.29-7.50 (13H, m, *H*11_A, *H*11_B, *H*12_B, *H*18_A, *H*18_B, *H*19_A, *H*19_B, *H*20_A, *H*20_B), 7.66 (1H, s, *H*8_B), 7.85 (1H, s, *H*8_A), 7.91 (1H, d, *J* 7.9, *H*10_B), 7.96 (1H, d, *J* 7.3, *H*10_A);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 35.5 (1C, *C*4_B), 36.1 (1C, *C*4_A), 39.0 (1C, *C*6_B), 40.6 (1C, *C*6_A), 52.2 (2C, *C*14_A, *C*14_B), 52.3 (1C, *C*16_A), 53.0 (1C, *C*16_B), 56.2 (1C, *C*3_B), 58.2 (1C, *C*3_A), 85.6 (1C, *C*2_A), 87.2 (1C, *C*2_B), 125.5 (1C, *C*20_A), 125.8 (1C, *C*20_B), 126.5, (2C, *C*19_B), 128.6, (2C, *C*19_A), 128.5 (2C, *C*10_B, *C*11_B), 128.7 (2C, *C*10_A, *C*11_A), 128.9 (2C, *C*18_A), 129.2 (2C, *C*18_B), 130.5 (1C, *C*8_B), 130.5 (1C, *C*9_B), 130.7 (1C, *C*9_A), 130.9 (1C, *C*8_A), 134.0 (1C, *C*12_A), 134.2 (1C, *C*7_A), 134.3 (1C, *C*12_B), 134.7 (1C, *C*7_B), 136.0 (1C, *C*17_A), 136.1 (1C, *C*17_B), 166.7 (2C, *C*13_A, *C*13_B), 170.6 (1C, *C*15_B), 172.8 (1C, *C*15_A), 174.3 (1C, *C*5_A), 174.4 (1C, *C*5_B);

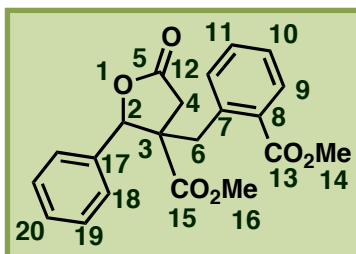
IR: ν = 623, 700, 1013, 1114, 1208, 1617, 1695, 2955 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 337 (43), 336 (47), 318 (33), 309 (50), 308 (62), 291 (32), 290 (62), 277 (43), 276 (35), 231 (29), 230 (100), 219 (48), 215 (31), 203 (54), 202 (86), 171 (64), 170 (36), 143 (36), 115 (69), 91 (39);

Anal. calcd. for C₂₁H₂₀O₆ (368.13): C 68.47, H 5.47; found: C 65.21, H 5.61.**

** These results were published in *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5279-5286, on the basis of: GC analysis, ¹H NMR and ¹³C NMR spectrum.

➤ **Methyl 3-(2-methoxycarbonylbenzyl)-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 52***



Chemical Formula: C₂₁H₂₀O₆

Exact Mass: 368.13

Prepared following the *Procedure D*, using benzaldehyde (1.0 mL, 10 mmol, 1 eq.) and methyl-2-bromobenzoate (2.1 mL, 15 mmol, 1.5 eq.). Both diastereomers **52_A** and **52_B** were obtained in a 47 : 53 ratio as a colorless oil; yield: 2.91 g, (79 %);

Rf: 0.14 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (C₃D₆O): δ = 2.43 (1H, d, *J* 17.6, *H*4_B), 2.53 (1H, d, *J* 17.2, *H*4_A), 2.71 (1H, d, *J* 17.2, *H*4'_A), 2.72 (1H, d, *J* 13.8, *H*6_B), 2.79 (1H, d, *J* 17.6, *H*4'_B), 2.99 (1H, d, *J* 13.8, *H*6'_B), 3.01 (3H, s, *H*16_B), 3.46 (1H, d, *J* 13.6, *H*6_A), 3.49 (3H, s, *H*16_A), 3.56 (3H, s, *H*14_A), 3.59 (3H, s, *H*14_B), 3.67 (1H, d, *J* 13.6, *H*6'_A), 5.42 (1H, s, *H*2_A), 5.65 (1H, s, *H*2_B), 6.84 (1H, d, *J* 4.2, *H*12_A), 7.06-7.19 (15H, m, *H*10_A, *H*10_B, *H*11_A, *H*11_B, *H*12_B, *H*18_A, *H*18_B, *H*19_A, *H*19_B, *H*20_A, *H*20_B), 7.53-7.61 (2H, m, *H*9_A, *H*9_B);

¹³C NMR (C₃D₆O): δ = 35.5 (1C, *C*4_B), 35.9 (1C, *C*4_A), 36.6 (1C, *C*6_B), 37.2 (1C, *C*6_A), 52.5 (1C, *C*14_A), 52.4 (1C, *C*14_B), 53.4 (1C, *C*16_A), 53.5 (1C, *C*16_B), 56.7 (1C, *C*3_B), 59.2 (1C, *C*3_A), 85.9 (1C, *C*2_B), 87.5 (1C, *C*2_A), 126.7 (1C, *C*10_A), 128.1 (3C, *C*19_A, *C*20_A), 128.2 (4C, *C*19_B, *C*10_B, *C*20_B), 129.9 (1C, *C*12_A), 130.0 (1C, *C*12_B), 131.6 (4C, *C*18_A, *C*18_B), 131.9 (1C, *C*9_B), 132.0 (1C, *C*8_A), 132.2 (1C, *C*9_A), 132.4 (1C, *C*8_B), 132.9 (1C, *C*11_A), 133.0 (1C, *C*11_B), 135.8 (1C, *C*17_A), 136.1 (1C, *C*17_B), 138.0 (1C, *C*7_A), 138.2 (1C, *C*7_B), 168.7 (1C, *C*13_A), 168.9 (1C, *C*13_B), 172.2 (1C, *C*15_B), 173.8 (1C, *C*15_A), 174.9 (1C, *C*5_A), 175.2 (1C, *C*5_B);

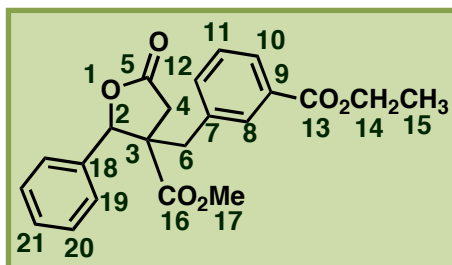
IR: ν = 701, 751, 1013, 1088, 1218, 1264, 1435, 1712, 2954 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 336 (7), 318 (11), 308 (6), 305 (11), 292 (6), 290 (5), 286 (7), 277 (8), 263 (9), 262 (28), 260 (8), 259 (6), 258 (9), 235 (10), 234 (58), 233 (5), 232 (8), 231 (24), 230 (19), 220 (13), 219 (100), 218 (8), 210 (25), 204 (6), 203 (25), 202 (85), 191 (8), 187 (6), 175 (16), 174 (39), 172 (6), 171 (27), 161 (28), 159 (15), 158 (19), 150 (12), 144 (8), 143 (26), 131 (17), 129 (7), 119 (7), 118 (18), 116 (7), 115 (24), 105 (7), 103 (7), 91 (11), 77 (7);

Anal. calcd. for C₂₁H₂₀O₆ (368.13): C 68.47, H 5.47; found: C 68.31, H 5.63.

These results were published in Eur. J. Org. Chem. **2010**, 5279-5286.

➤ Methyl 3-(3-ethoxycarbonylbenzyl)-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 53*



Chemical Formula: C₂₂H₂₂O₆

Exact Mass: 382.14

Prepared following the *Procedure A*, using benzaldehyde (0.4 mL, 4 mmol, 1 eq.) and ethyl-3-bromobenzoate (1.2 mL, 6 mmol 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **53_A** and **53_B** were obtained in a 46 : 54 ratio as a colorless oil; yield: 0.812 g, (42 %);

Rf: 0.14 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.39 (6H, m, H_{15_A}, H_{15_B}), 2.24 (1H, d, J 13.8, H_{6_B}), 2.69 (1H, d, J 17.5, H_{4_A}), 2.70 (1H, d, J 17.5, H_{4_B}), 2.92 (1H, d, J 13.8, H_{6'_B}), 3.02 (1H, d, J 13.7, H_{6_A}), 3.09 (1H, d, J 17.5, H_{4'_B}), 3.12 (1H, d, J 17.5, H_{4'_A}), 3.68 (3H, s, H_{17_A}), 3.70 (1H, d, J 13.7, H_{6'_A}), 3.81 (3H, s, H_{17_B}), 4.33-4.39 (4H, m, H_{14_A}, H_{14_B}), 5.44 (1H, s, H_{2_A}), 5.77 (1H, s, H_{2_B}), 7.14 (1H, d, J 7.7, H_{12_B}), 7.27-7.48 (13H, m, H_{11_A}, H_{11_B}, H_{12_A}, H_{19_A}, H_{19_B}, H_{20_A}, H_{20_B}, H_{21_A}, H_{21_B}), 7.64 (1H, s, H_{8_B}), 7.85 (1H, s, H_{8_A}), 7.90 (1H, d, J 7.7, H_{10_B}), 7.96 (1H, d, J 7.7, H_{10_A});

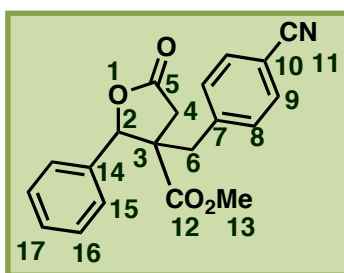
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 13.2 (2C, C_{15_A}, C_{15_B}), 34.4 (1C, C_{4_A}), 34.9 (1C, C_{4_B}), 37.9 (1C, C_{6_B}), 39.5 (1C, C_{6_A}), 51.1 (1C, C_{17_A}), 51.9 (1C, C_{17_B}), 55.1 (1C, C_{3_A}), 57.1 (1C, C_{3_B}), 60.0 (2C, C_{14_A}, C_{14_B}), 84.5 (1C, C_{2_B}), 86.0 (1C, C_{2_A}), 124.7 (1C, C_{12_B}), 125.4 (1C, C_{12_A}), 127.4-128.2 (12C, C_{11_A}, C_{11_B}, C_{19_A}, C_{19_B}, C_{20_A}, C_{20_B}, C_{21_A}, C_{21_B}), 129.3 (1C, C_{10_B}), 129.7 (1C, C_{10_A}), 129.8 (1C, C_{8_B}), 130.0 (1C, C_{8_A}), 132.8 (1C, C_{18_A}), 133.1 (1C, C_{18_B}), 133.2 (1C, C_{7_A}), 133.6 (1C, C_{7_B}), 134.8 (1C, C_{9_B}), 134.9 (1C, C_{9_A}), 169.5 (2C, C_{13_A}, C_{13_B}), 171.7 (2C, C_{16_A}, C_{16_B}), 173.1 (2C, C_{5_A}, C_{5_B});

IR: ν = 671, 750, 1014, 1107, 1197, 1279, 1444, 1714, 1788, 2987 cm⁻¹;

MS (EI): m/z = 364 (13), 350 (6), 338 (7), 337 (23), 336 (20), 332 (6), 323 (20), 322 (26), 318 (18), 306 (7), 305 (22), 304 (27), 292 (6), 290 (9), 277 (25), 276 (73), 258 (7), 249 (8), 248 (31), 247 (7), 232 (5), 231 (20), 230 (100), 225 (6), 220 (12), 219 (63), 217 (18), 216 (29), 215 (31), 209 (8), 207 (12), 206 (13), 203 (21), 202 (52), 201 (7), 198 (7), 191 (10), 189 (10), 188 (13), 187 (6), 172 (5), 171 (40), 170 (18), 165 (7), 164 (21), 160 (6), 145 (7), 143 (17), 136 (9), 129 (8), 119 (13), 117 (9), 116 (9), 115 (30), 105 (7), 91 (9), 77 (5);

Anal. calcd. for C₂₂H₂₂O₆ (382.14): C 69.10, H 5.80; found: C 68.42, H 5.91.

➤ Methyl 3-(4-cyanobenzyl)-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 54*



Chemical Formula: C₂₀H₁₇NO₄

Exact Mass: 335.12

Prepared following the *Procedure A*, using benzaldehyde (0.25 mL, 2.5 mmol, 1 eq.) and 4-bromobenzonitrile (0.68 g, 3.75 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **54_A** and **54_B** were obtained in a 62 : 38 ratio as a yellow oil; yield: 0.807 g, (96 %);

R_f: 0.09 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.27 (1H, d, *J* 13.7, H_{6_B}), 2.65 (1H, d, *J* 17.4, H_{4_A}), 2.66 (1H, d, *J* 17.5, H_{4_B}), 2.93 (1H, d, *J* 13.7, H_{6'_B}), 3.02 (1H, d, *J* 13.7, H_{6_A}), 3.04 (1H, d, *J* 17.4, H_{4'_A}), 3.16 (1H, d, *J* 17.5, H_{4'_B}), 3.34 (3H, s, H_{13_A}), 3.72 (1H, d, *J* 13.7, H_{6'_A}), 3.77 (3H, s, H_{13_B}), 5.43 (1H, s, H_{2_A}), 5.78 (1H, s, H_{2_B}), 7.12 (2H, d, *J* 8.3, H_{9_B}), 7.26-7.41 (12H, m, H_{9_A}, H_{15_A}, H_{15_B}, H_{16_A}, H_{16_B}, H_{17_A}, H_{17_B}), 7.54 (2H, d, *J* 8.3, H_{8_B}), 7.85 (2H, d, *J* 8.3, H_{8_A});

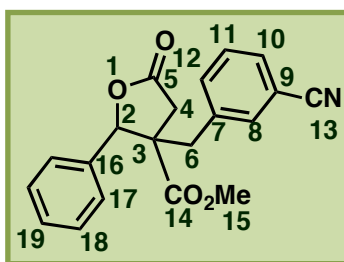
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 35.7 (1C, C_{4_B}), 35.9 (1C, C_{4_A}), 38.7 (1C, C_{6_B}), 40.9 (1C, C_{6_A}), 52.4 (1C, C_{13_A}), 53.2 (1C, C_{13_B}), 55.9 (1C, C_{3_B}), 58.0 (1C, C_{3_A}), 85.5 (1C, C_{2_B}), 87.3 (1C, C_{2_A}), 111.6 (2C, C_{10_A}, C_{10_B}), 118.4 (2C, C_{11_A}, C_{11_B}), 125.7 (1C, C_{17_A}), 126.3 (1C, C_{17_B}), 128.7 (2C, C_{16_A}), 128.8 (2C, C_{16_B}), 129.3 (2C, C_{15_B}), 129.4 (2C, C_{15_A}), 130.5 (2C, C_{9_B}), 130.6 (2C, C_{9_A}), 132.3 (2C, C_{8_B}), 132.5 (2C, C_{8_A}), 133.8 (1C, C_{7_B}), 134.3 (1C, C_{7_A}), 141.3 (1C, C_{14_A}), 141.4 (1C, C_{14_B}), 170.2 (2C, C_{12_A}, C_{12_B}), 173.9 (2C, C_{5_A}, C_{5_B});

IR: ν = 700, 757, 1012, 1231, 1696, 1731, 2267 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 230 (15), 229 (100), 207 (7), 202 (11), 200 (11), 197 (15), 191 (6), 170 (10), 169 (9), 159 (60), 156 (6), 142 (28), 141 (43), 140 (18), 116 (18), 115 (31), 114 (9), 89 (10), 77 (8);

m/z (ESI) calcd. for C₂₀H₁₇NO₄Na (M+22.9898): 358.10498; found: 358.10426.

➤ Methyl 3-(3-cyanobenzyl)-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 55*



Chemical Formula: C₂₀H₁₇NO₄

Exact Mass: 335.12

Prepared following the *Procedure A*, using benzaldehyde (0.5 mL, 5 mmol, 1 eq.) and 3-bromobenzonitrile (1.36 g, 7.5 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **55_A** and **55_B** were obtained in a 69 : 31 ratio as a colorless oil; yield: 0.88 g, (52 %);

R_f: 0.09 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.25 (1H, d, *J* 13.9, H_{6B}), 2.67 (1H, d, *J* 17.3, H_{4A}), 2.67 (1H, d, *J* 17.5, H_{4B}), 2.92 (1H, d, *J* 13.9, H_{6'A}), 2.99 (1H, d, *J* 13.7, H_{6A}), 3.06 (1H, d, *J* 17.3, H_{4'A}), 3.17 (1H, d, *J* 17.5, H_{4'B}), 3.35 (3H, s, H_{15A}), 3.76 (1H, d, *J* 13.7, H_{6'A}), 3.84 (3H, s, H_{15B}), 5.45 (1H, s, H_{2A}), 5.78 (1H, s, H_{2B}), 7.22 (1H, m, H_{11B}), 7.29 (1H, m, H_{11A}), 7.29-7.50 (14H, m, H_{10A}, H_{10B}, H_{12A}, H_{12B}, H_{17A}, H_{17B}, H_{18A}, H_{18B}, H_{19A}, H_{19B}), 7.53 (1H, m, H_{8B}), 7.59 (1H, m, H_{8A});

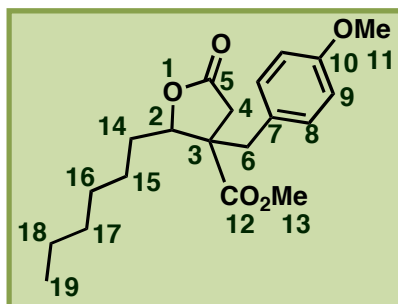
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 35.7 (1C, C_{4B}), 36.1 (1C, C_{4A}), 38.2 (1C, C_{6B}), 40.3 (1C, C_{6A}), 52.4 (1C, C_{15A}), 53.2 (1C, C_{15B}), 55.9 (1C, C_{3B}), 58.1 (1C, C_{3A}), 85.5 (1C, C_{2B}), 87.3 (1C, C_{2A}), 112.7 (1C, C_{9B}), 112.9 (1C, C_{9A}), 125.7 (1C, C_{13A}), 125.8 (1C, C_{13B}), 126.3 (2C, C_{18B}), 126.4 (2C, C_{18A}), 129.0, (1C, C_{19A}), 129.1 (1C, C_{19B}), 129.2 (2C, C_{17A}), 129.3 (2C, C_{17B}), 129.4 (1C, C_{12B}), 129.7 (1C, C_{12A}), 131.1 (1C, C_{10B}), 131.3 (1C, C_{10A}), 133.1 (1C, C_{7B}), 133.3 (1C, C_{7A}), 133.9 (1C, C_{8B}), 134.2 (1C, C_{8A}), 134.3 (1C, C_{11B}), 134.4 (1C, C_{11A}), 137.3 (1C, C_{16A}), 137.4 (1C, C_{16B}), 170.3 (1C, C_{14A}), 172.4 (1C, C_{14B}), 173.8 (1C, C_{5B}), 173.9 (1C, C_{5A});

IR: ν = 695, 756, 1013, 1204, 1285, 1732, 1778, 2234 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 276 (5), 230 (16), 229 (100), 219 (13), 207 (5), 202 (8), 201 (40), 200 (5), 197 (16), 191 (7), 170 (11), 169 (14), 159 (42), 142 (11), 141 (17), 140 (7), 115 (10);

m/z (ESI) calcd. for C₂₀H₁₇NO₄Na (M+22.9898): 358.10498; found: 358.10489.

➤ Methyl 2-hexyl-3-(4-methoxybenzyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylate 62*



Chemical Formula: C₂₀H₂₈O₅

Exact Mass: 348.19

Prepared following the *Procedure A*, using heptanal (1.4 mL, 10 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (1.8 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Both diastereomers **62_A** and **62_B** were obtained in a 12 : 88 ratio as a colorless solid, mp: 55°C; yield: 0.94 g (27 %);

Rf: 0.19 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0.82-0.91 (6H, m, H_{19_A}, H_{19_B}), 1.24-1.36 (16H, m, H_{15_A}, H_{15_B}, H_{16_A}, H_{16_B}, H_{17_A}, H_{17_B}, H_{18_A}, H_{18_B}), 1.51-1.70 (4H, m, H_{14_A}, H_{14_B}), 2.56 (1H, d, J 17.4, H_{4_B}), 2.58 (1H, d, J 17.5, H_{4_A}), 2.59 (1H, d, J 13.9, H_{6_B}), 2.76 (1H, d, J 13.9, H_{6_A}), 2.84 (1H, d, J 17.4, H_{4'_B}), 2.95 (1H, d, J 17.5, H_{4'_A}), 3.33 (1H, d, J 13.9, H_{6'_B}), 3.37 (1H, d, J 13.9, H_{6'_A}), 3.73 (3H, s, H_{13_A}), 3.75 (3H, s, H_{13_B}), 3.78 (6H, s, H_{11_A}, H_{11_B}), 4.34 (1H, d, J 8.4, H_{2_A}), 4.51 (1H, d, J 9.4, H_{2_B}), 6.83 (4H, d, J 8.3, H_{9_A}, H_{9_B}), 6.98 (2H, d, J 8.3, H_{8_A}), 7.03 (2H, d, J 8.3, H_{8_B});

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 14.0 (2C, C_{19_A}, C_{19_B}), 22.3 (1C, C_{18_A}), 22.5 (1C, C_{18_B}), 26.2 (1C, C_{16_A}), 26.5 (1C, C_{16_B}), 29.0 (1C, C_{15_A}), 29.2 (1C, C_{15_B}), 30.9 (2C, C_{17_A}, C_{17_B}), 31.6 (1C, C_{14_A}), 31.8 (1C, C_{14_B}), 35.6 (1C, C_{4_B}), 36.1 (1C, C_{4_A}), 39.7 (2C, C_{6_A}, C_{6_B}), 52.3 (1C, C_{13_A}), 52.6 (1C, C_{13_B}), 55.0 (2C, C_{3_A}, C_{3_B}), 55.2 (1C, C_{11_B}), 55.6 (1C, C_{11_A}), 84.9 (1C, C_{2_A}), 85.7 (1C, C_{2_B}), 114.0 (4C, C_{9_B}, C_{9_A}), 127.4 (1C, C_{7_A}), 127.5 (1C, C_{7_B}), 130.6 (2C, C_{8_B}), 130.9 (2C, C_{8_A}), 158.8 (2C, C_{10_A}, C_{10_B}), 171.9 (1C, C_{12_B}), 172.6 (1C, C_{12_A}), 174.6 (2C, C_{5_A}, C_{5_B});

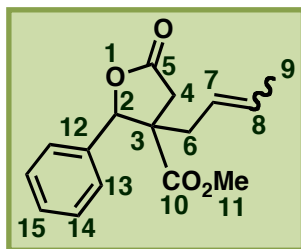
IR: ν = 837, 961, 1032, 1177, 1248, 1513, 1732, 1782, 2857 cm⁻¹;

MS (EI): m/z = 348 (12), 122 (9), 121 (100);

Anal. calcd. for C₂₀H₂₈O₅ (348.19): C 68.94, H 8.10; found: C 69.25, H 8.48.

These results were published in Eur. J. Org. Chem. **2010**, 5279-5286.

➤ Methyl 3-(but-2-enyl)-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 66*



Chemical Formula: C₁₆H₁₈O₄

Exact Mass: 274.12

Prepared following the *Procedure A*, using benzaldehyde (1.0 mL, 10 mmol, 1 eq.) and vinyl bromide (1.3 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) at R.T. Diastereomers **66_A**, **66_B**, **66_C** and **66_D** were obtained in a 61 : 30 : 5 : 4 ratio as a colorless oil; yield: 1.53 g (56 %);

Rf: 0.17 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.43-1.45 (3H, m, H_{9_B}), 1.54-1.56 (3H, m, H_{9_C}), 1.64-1.65 (7H, m, H_{9_A}, H_{9_D}, H_{6'_D}), 1.86-1.89 (2H, m, H_{6'_B}, H_{4_C}), 2.06-2.08 (3H, m, H_{6_B}, H_{6_C}, H_{4'_C}), 2.13-2.14 (2H, m, H_{4_B}, H_{6'_C}), 2.38-2.41 (2H, m, H_{6_D}, H_{4'_D}), 2.52-2.64 (9H, m, H_{6'_A}, H_{11_C}, H_{11_D}, H_{4'_A}, H_{4'_B}), 2.82-2.87 (1H, m, H_{6_A}), 3.18-3.22 (2H, m, H_{4_A}, H_{4_B}), 3.26 (3H, s, H_{11_A}), 3.79 (3H, s, H_{11_B}), 5.03-5.05 (2H, m, H_{7_B}, H_{7_C}), 5.24-5.29 (3H, m, H_{7_A}, H_{7_D}, H_{2_D}), 5.33 (2H, s, H_{2_A}, H_{8_C}), 5.49-5.52 (1H, m, H_{8_B}), 5.65-5.67 (1H, m, H_{8_D}), 5.68-5.71 (2H, m, H_{2_C}, H_{8_A}), 5.72 (1H, s, H_{2_B}), 7.20-7.37 (20H, m, H_{13_A}, H_{13_B}, H_{13_C}, H_{13_D}, H_{14_A}, H_{14_B}, H_{14_C}, H_{14_D}, H_{15_A}, H_{15_B}, H_{15_C}, H_{15_D});

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 12.0 (4C, C_{9_A}, C_{9_B}, C_{9_C}, C_{9_D}), 23.4 (1C, C_{4_A}), 29.2 (1C, C_{4_C}), 30.0 (1C, C_{4_B}), 30.1 (1C, C_{6_D}), 30.9 (1C, C_{4_D}), 36.1 (1C, C_{6_A}), 36.2 (1C, C_{6_B}), 36.8 (1C, C_{6_C}), 52.0 (1C, C_{11_A}), 52.9 (3C, C_{11_B}, C_{11_C}, C_{11_D}), 54.7 (1C, C_{3_D}), 54.8, (1C, C_{3_B}), 56.8 (1C, C_{3_C}), 56.9 (1C, C_{3_A}), 85.2 (1C, C_{2_B}), 86.5 (1C, C_{2_C}), 86.6 (2C, C_{2_A}, C_{2_B}), 123.3 (1C, C_{7_A}), 123.4 (1C, C_{7_B}), 124.2 (2C, C_{7_C}, C_{7_D}), 125.7 (4C, C_{13_A}, C_{13_D}), 126.2 (4C, C_{13_B}, C_{13_C}), 128.4 (6C, C_{14_A}, C_{14_C}, C_{14_D}), 128.5 (2C, C_{14_B}), 128.8 (1C, C_{15_C}), 128.8 (1C, C_{15_B}), 129.0 (1C, C_{15_D}), 129.0 (1C, C_{15_A}), 129.2 (1C, C_{8_A}), 130.1 (1C, C_{8_D}), 130.8 (1C, C_{8_C}), 131.4 (1C, C_{8_B}), 134.5 (1C, C_{12_C}), 134.5 (1C, C_{12_B}), 135.1 (1C, C_{12_A}), 135.1 (1C, C_{12_D}), 171.2 (2C, C_{10_A}, C_{10_C}), 173.1 (2C, C_{10_B}, C_{10_D}), 174.5 (2C, C_{5_A}, C_{5_C}), 174.9 (2C, C_{5_B}, C_{5_D});

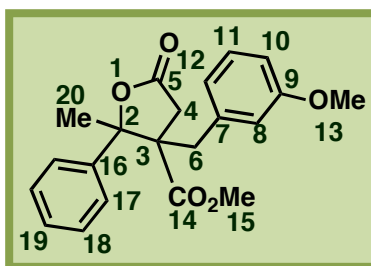
IR: ν = 699, 754, 1015, 1207, 1256, 1438, 1455, 1731, 1787, 2952 cm⁻¹;

MS (EI): m/z = 247 (13), 246 (100), 243 (9), 242 (6), 232 (7), 230 (11), 229 (8), 228 (38), 224 (5), 218 (9), 215 (23), 214 (38), 197 (6), 186 (21), 183 (21), 172 (10), 169 (17), 168 (11), 167 (10), 153 (19), 145 (5), 141 (6), 140 (42), 136 (6), 131 (6), 126 (6), 125 (26), 116 (7), 115 (15), 112 (11), 109 (11), 108 (15), 107 (6), 105 (26), 98 (8), 97 (8), 93 (20), 91 (6), 81 (15), 80 (37), 79 (47), 77 (32), 74 (6), 65 (7), 51 (6);

Anal. calcd. for C₁₆H₁₈O₄ (274.12): C 70.06, H 6.61; found: C 70.15, H 6.86.

These results were published in Eur. J. Org. Chem. **2010**, 5279-5286.

➤ Methyl 3-(3-methoxybenzyl)-2-methyl-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 68*



Chemical Formula: C₂₁H₂₂O₅

Exact Mass: 354.15

Prepared following the *Procedure A*, using acetophenone (0.58 mL, 5 mmol, 1 eq.) and 3-bromoanisole (0.95 mL, 7.5 mmol, 1.5 éq) at 60°C. Diastereomers **68_A** and **68_B** were obtained in a 40 : 60 ratio as a colorless oil; yield: 0.99 g (60 %);

R_f: 0.11 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.78 (3H, s, H_{20_A}), 1.99 (3H, s, H_{20_B}), 2.23 (1H, d, J 13.8, H_{6_B}), 2.70-2.99 (5H, m, H_{6_A}, H_{6'_A}, H_{6'_B}, H_{4'_A}, H_{4_B}), 3.33 (1H, d, J 16.9, H_{4'_B}), 3.35 (3H, s, H_{13_A}), 3.69 (1H, d, J 16.9, H_{4_A}), 3.70 (3H, s, H_{13_B}), 3.75 (3H, s, H_{15_A}), 3.87 (3H, s, H_{15_B}), 6.52-6.82 (4H, m, H_{8_B}, H_{10_B}, H_{11_B}, H_{12_B}), 7.15-7.24 (4H, m, H_{8_A}, H_{10_A}, H_{11_A}, H_{12_A}), 7.33-7.70 (10H, m, H_{17_A}, H_{17_B}, H_{18_A}, H_{18_B}, H_{19_A}, H_{19_B});

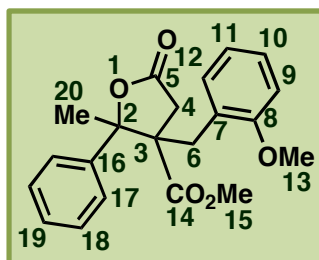
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 23.0 (1C, C_{20_B}), 30.9 (1C, C_{20_A}), 35.6 (1C, C_{6_B}), 35.9 (1C, C_{6_A}), 37.7 (1C, C_{4_A}), 40.5 (1C, C_{4_B}), 52.0 (1C, C_{13_A}), 52.5 (1C, C_{13_B}), 55.1 (2C, C_{15_A}, C_{15_B}), 58.8 (1C, C_{3_B}), 60.1 (1C, C_{3_A}), 89.2 (1C, C_{2_B}), 89.3 (1C, C_{2_A}), 112.6 (2C, C_{10_A}, C_{10_B}), 115.4 (1C, C_{8_A}), 115.7 (1C, C_{8_B}), 122.1 (1C, C_{12_B}), 122.2 (1C, C_{12_A}), 125.0 (2C, C_{19_A}, C_{19_B}), 126.0 (4C, C_{17_A}, C_{17_B}), 128.2 (4C, C_{18_A}, C_{18_B}), 129.6 (1C, C_{11_B}), 129.7 (1C, C_{11_A}), 137.3 (1C, C_{7_B}), 137.4 (1C, C_{7_A}), 139.2 (1C, C_{16_B}), 140.4 (1C, C_{16_A}), 159.7 (2C, C_{9_A}, C_{9_B}), 171.0 (1C, C_{14_B}), 171.9 (1C, C_{14_A}), 173.6 (1C, C_{5_B}), 174.3 (1C, C_{5_A});

IR: ν = 579, 701, 768, 949, 1069, 1248, 1731, 1781, 2951 cm⁻¹;

MS (EI): m/z = 355 (5), 254 (19), 235 (16), 234 (100), 219 (16), 206 (13), 203 (6), 202 (16), 176 (6), 175 (58), 174 (31), 147 (15), 146 (28), 145 (6), 131 (7), 115 (6), 103 (6), 91 (9);

m/z (ESI) calcd. for C₂₁H₂₂O₅Na (M+22.9898): 377.13594; found: 377.13633.

➤ **Methyl 3-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 69***



Chemical Formula: C₂₁H₂₂O₅

Exact Mass: 354.15

Prepared following the *Procedure D*, using acetophenone (0.58 mL, 5 mmol, 1 eq.) and 2-bromoanisole (0.94 mL, 7.5 mmol, 1.5 eq.). Diastereomers **69_A** and **69_B** were obtained in a 70 : 30 ratio as a yellow oil; yield: 1.54 g (87 %);

Rf: 0.12 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.69 (3H, s, H_{20_B}), 1.96 (3H, s, H_{20_A}), 2.35 (1H, d, J 13.7, H_{6_B}), 2.57 (1H, d, J 17.5, H_{4_A}), 2.69 (1H, d, J 17.9, H_{4_B}), 2.79 (1H, d, J 13.7, H_{6'_B}), 2.81 (1H, d, J 17.5, H_{4'_A}), 3.21 (1H, d, J 17.9, H_{4'_B}), 3.31 (3H, s, H_{13_A}), 3.34 (1H, d, J 13.0, H_{6_A}), 3.40 (1H, d, J 13.0, H_{6'_A}), 3.74 (3H, s, H_{13_B}), 3.78 (3H, s, H_{15_B}), 3.81 (3H, s, H_{15_A}), 6.74-6.84 (5H, m, H_{9_B}, H_{9_A}, H_{10_B}, H_{11_B}, H_{11_A}), 7.02 (1H, m, H_{10_A}), 7.13-7.17 (2H, m, H_{12_B}, H_{12_A}), 7.28-7.31 (5H, m, H_{18_B}, H_{18_A}, H_{19_A}), 7.39-7.42 (3H, m, H_{17_A}, H_{19_B}), 7.55 (2H, m, H_{17_B});

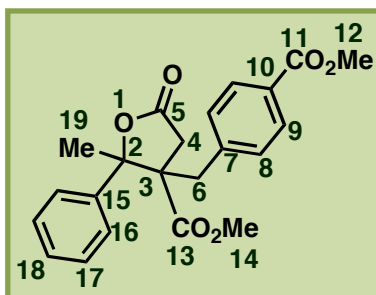
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 23.0 (1C, C_{20_A}), 25.3 (1C, C_{20_B}), 30.5 (1C, C_{6_A}), 33.4 (1C, C_{6_B}), 35.3 (1C, C_{4_A}), 35.6 (1C, C_{4_B}), 51.9 (1C, C_{13_A}), 52.4 (1C, C_{13_B}), 55.1 (1C, C_{15_B}), 55.2 (1C, C_{15_A}), 59.2 (1C, C_{3_B}), 60.3 (1C, C_{3_A}), 89.1 (1C, C_{2_B}), 89.2 (1C, C_{2_A}), 110.4 (1C, C_{9_B}), 110.5 (1C, C_{9_A}), 120.6 (1C, C_{10_B}), 120.7 (1C, C_{10_A}), 124.4 (1C, C_{19_B}), 124.5 (1C, C_{19_A}), 125.1 (2C, C_{17_A}), 126.2 (2C, C_{17_B}), 128.0 (2C, C_{18_A}), 128.1 (2C, C_{18_B}), 128.2 (2C, C_{7_B}, C_{7_A}), 128.3 (1C, C_{12_A}), 128.6 (1C, C_{12_B}), 130.6 (1C, C_{11_B}), 130.9 (1C, C_{11_A}), 139.5 (1C, C_{16_B}), 140.8 (1C, C_{16_A}), 157.5 (1C, C_{8_B}), 157.6 (1C, C_{8_A}), 171.4 (1C, C_{14_B}), 172.4 (1C, C_{14_A}), 174.1 (1C, C_{5_B}), 175.1 (1C, C_{5_A});

IR: ν = 700, 756, 900, 1007, 1214, 1244, 1439, 1494, 1729, 1781, 2950 cm⁻¹;

MS (EI): m/z = 353 (22), 235 (12), 234 (100), 206 (24), 203 (11), 202 (15), 187 (9), 175 (48), 174 (60), 147 (11), 146 (18), 145 (10), 132 (9), 131 (39), 126 (64), 121 (54), 115 (12), 93 (13), 91 (40), 77 (9);

m/z (ESI) calcd. for C₂₁H₂₂O₅Na (M+22.9898): 377.13594; found: 377.13626.

➤ Methyl 3-(4-methoxycarbonylbenzyl)-2-methyl-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 70 *



Chemical Formula: C₂₂H₂₂O₆

Exact Mass: 382.14

Prepared following the *Procedure A*, using acetophenone (0.58 mL, 5 mmol, 1 eq.) and 4-methylbromobenzoate (1.60 g, 7.5 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Diastereomers **70_A** and **70_B** were obtained in a 35 : 65 ratio as a yellow oil; yield: 0.880 g (46%);

Rf: 0.55 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.76 (3H, s, H_{19_B}), 1.96 (3H, s, H_{19_A}), 2.25 (1H, d, *J* 13.7, H_{6_B}), 2.60-2.69 (2H, m, H_{4_A}, H_{4_B}), 2.80-2.93 (3H, m, H_{6_A}, H_{6'_B}, H_{4'_B}), 3.25-3.30 (4H, m, H_{4'_A}, H_{14_A}), 3.73 (1H, d, *J* 13.6, H_{6'_A}), 3.80 (3H, s, H_{14_B}), 3.87 (3H, s, H_{12_B}), 3.88 (3H, s, H_{12_A}), 7.01 (2H, d, *J* 8.2, H_{9_B}), 7.19 (2H, d, *J* 8.2, H_{9_A}), 7.25-7.45 (4H, m, H_{17_B}, H_{18_A}, H_{18_B}), 7.37-7.40 (4H, m, H_{16_A}, H_{17_A}), 7.59 (2H, d, *J* 7.4, H_{16_B}), 7.89 (2H, d, *J* 8.2, H_{8_B}), 7.67 (2H, d, *J* 8.2, H_{8_A});

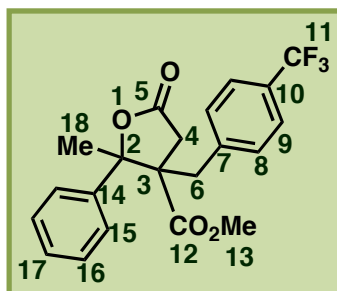
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 23.1 (1C, C_{19_A}), 25.3 (1C, C_{19_B}), 35.7 (1C, C_{4_B}), 35.9 (1C, C_{4_A}), 37.7 (1C, C_{6_A}), 40.4 (1C, C_{6_B}), 52.1 (2C, C_{14_A}, C_{14_B}), 52.7 (2C, C_{12_A}, C_{12_B}), 58.8 (1C, C_{3_B}), 59.8 (1C, C_{3_A}), 89.4 (1C, C_{2_B}), 89.5 (1C, C_{2_A}), 124.6 (2C, C_{16_A}), 124.9 (2C, C_{16_B}), 126.0 (2C, C_{17_B}), 127.2 (2C, C_{17_A}), 128.2 (4C, C_{8_A}, C_{8_B}), 129.2 (1C, C_{10_A}), 129.3 (1C, C_{10_B}), 129.8 (4C, C_{9_A}, C_{9_B}), 129.9 (1C, C_{18_B}), 130.2 (1C, C_{18_A}), 139.0 (1C, C_{15_B}), 140.1 (1C, C_{15_A}), 141.2 (2C, C_{7_A}, C_{7_B}), 166.7 (2C, C_{11_A}, C_{11_B}), 170.7 (1C, C_{13_A}), 171.6 (1C, C_{13_B}), 173.6 (1C, C_{5_B}), 174.3 (1C, C_{5_A});

IR: ν = 702, 764, 950, 1109, 1221, 1280, 1716, 1781, 2953 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 351 (11), 281 (6), 263 (17), 262 (100), 247 (7), 235 (13), 234 (91), 230 (28), 207 (28), 203 (30), 202 (19), 192 (21), 175 (17), 174 (17), 171 (10), 143 (17), 131 (7), 121 (7), 115 (16), 91 (8);

m/z (ESI) calcd. for C₂₂H₂₂O₆Na (M+22.9898): 405.13086; found: 405.13120.

➤ Methyl 2-methyl-5-oxo-2-phenyl-3-(4-trifluoromethyl)benzyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 71*



Chemical Formula: C₂₁H₁₉F₃O₄

Exact Mass: 392.12

Prepared following the *Procedure A*, using acetophenone (0.58 mL, 5 mmol, 1 eq.) and 4-trifluorobromobenzene (1.04 mL, 7.5 mmol, 1.5 eq.) at 60°C. Diastereomers **71_A** and **71_B** were obtained in a 28 : 72 ratio as a yellow oil; yield: 0.43 g (22 %);

Rf: 0.30 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.72 (3H, s, H_{18_B}), 1.94 (3H, s, H_{18_A}), 2.23 (1H, d, J 13.7, H_{6_B}), 2.56 (1H, d, J 17.6, H_{4_A}), 2.61 (1H, d, J 18.1, H_{4_B}), 2.82 (1H, d, J 13.7, H_{6'_B}), 2.91 (1H, d, J 13.7, H_{6_A}), 3.24 (1H, d, J 17.6, H_{4'_A}), 3.28 (3H, s, H_{13_A}), 3.26 (1H, d, J 18.1, H_{4'_B}), 3.74 (1H, d, J 13.7, H_{6'_A}), 3.80 (3H, s, H_{13_B}), 7.04 (2H, d, J 8.0, H_{8_B}), 7.22 (2H, d, J 8.0, H_{8_A}), 7.29-7.47 (10H, m, H_{15_A}, H_{15_B}, H_{16_A}, H_{16_B}, H_{17_A}, H_{17_B}), 7.51 (2H, d, J 8.0, H_{9_A}), 7.54 (2H, d, J 8.0, H_{9_B});

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 23.1 (1C, C_{18_A}), 25.3 (1C, C_{18_B}), 35.6 (1C, C_{6_B}), 35.8 (1C, C_{6_A}), 37.6 (1C, C_{4_A}), 40.1 (1C, C_{4_B}), 52.2 (1C, C_{13_B}), 52.7 (1C, C_{13_A}), 58.7 (1C, C_{3_B}), 59.9 (1C, C_{3_A}), 89.3 (2C, C_{2_A}, C_{2_B}), 124.9 (2C, q, J 3.8, C_{9_A}), 125.5 (2C, C_{17_A}, C_{17_B}), 125.5 (2C, q, J 3.8, C_{9_B}), 126.0 (4C, C_{15_A}, C_{15_B}), 128.4 (2C, C_{16_B}), 128.5 (2C, C_{16_A}), 129.5 (1C, q, J 273.3, C_{11_A}), 129.6 (1C, q, J 273.2, C_{11_B}), 130.2 (4C, C_{8_A}, C_{8_B}), 130.3 (2C, q, J 31.0, C_{10_A}, C_{10_B}), 139.0 (2C, C_{7_A}, C_{7_B}), 140.1 (2C, C_{14_A}, C_{14_B}), 170.1 (1C, C_{12_A}), 171.6 (1C, C_{12_B}), 173.2 (1C, C_{5_B}), 173.9 (1C, C_{5_A});

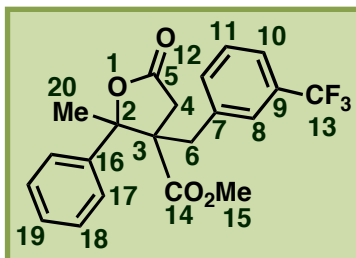
¹⁹F NMR (CDCl₃): δ = -62.6 (6F, F_{11_A}, F_{11_B});

IR: ν = 700, 768, 1067, 1115, 1324, 1731, 1781, 2954 cm⁻¹;

MS (EI): m/z = 373 (6), 273 (13), 272 (100), 245 (11), 244 (74), 240 (20), 213 (15), 212 (11), 202 (40), 185 (21), 184 (28), 175 (5), 165 (13), 115 (12), 105 (8), 77 (6);

m/z (ESI) calcd. for C₂₁H₁₉F₃O₄Na (M+22.9898): 415.11276; found: 415.11298.

➤ Methyl 2-methyl-5-oxo-2-phenyl-3-(3-trifluoromethyl)benzyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 72*



Chemical Formula: $C_{21}H_{19}F_3O_4$

Exact Mass: 392.12

Prepared following the *Procedure A*, using acetophenone (0.58 mL, 5 mmol, 1 eq.) and 3-trifluorobromobenzene (1.04 mL, 7.5 mmol, 1.5 eq.) at 80°C. Diastereomers **72_A** and **72_B** were obtained in a 40 : 60 ratio as a colorless oil; yield: 0.44 g (22 %);

Rf: 0.20 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.71 (3H, s, *H*_{20_B), 1.92 (3H, s, *H*_{20_A), 2.23 (1H, d, *J* 13.7, *H*_{6_B), 2.60 (1H, d, *J* 18.1, *H*_{4_B), 2.62 (1H, d, *J* 17.6, *H*_{4_A), 2.78 (1H, d, *J* 13.7, *H*_{6'_B}), 2.87 (1H, d, *J* 17.6, *H*_{4'_A}), 2.92 (1H, d, *J* 13.3, *H*_{6_A}), 3.23 (3H, s, *H*_{15_A}), 3.27 (1H, d, *J* 18.1, *H*_{4'_B}), 3.64 (1H, d, *J* 13.3, *H*_{6'_A}), 3.76 (3H, s, *H*_{15_B}), 7.11-7.57 (18H, m, *H*_{8_A}, *H*_{8_B}, *H*_{10_A}, *H*_{10_B}, *H*_{11_A}, *H*_{11_B}, *H*_{12_A}, *H*_{12_B}, *H*_{17_A}, *H*_{17_B}, *H*_{18_A}, *H*_{18_B}, *H*_{19_A}, *H*_{19_B});}}}}}

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 23.1 (1C, *C*_{20_B}), 25.2 (1C, *C*_{20_A}), 35.6 (1C, *C*_{4_B}), 36.1 (1C, *C*_{4_A}), 37.4 (1C, *C*_{6_A}), 42.8 (1C, *C*_{6_B}), 52.0 (1C, *C*_{15_A}), 52.6 (1C, *C*_{15_B}), 58.8 (1C, *C*_{3_B}), 60.1 (1C, *C*_{3_A}), 89.2 (1C, *C*_{2_B}), 89.3 (1C, *C*_{2_A}), 124.3 (1C, q, *J* 3.9, *C*_{8_B}), 124.9 (2C, *C*_{11_A}, *C*_{11_B}), 125.3 (1C, q, *J* 272.3, *C*_{13_A}), 125.5 (1C, q, *J* 3.8, *C*_{8_A}), 125.6 (1C, q, *J* 276.5, *C*_{13_B}), 126.0 (2C, *C*_{7_A}, *C*_{7_B}), 126.4 (1C, q, *J* 3.7, *C*_{10_A}), 126.6, (1C, q, *J* 3.7, *C*_{10_B}), 128.2 (2C, *C*_{18_A}), 128.4 (2C, *C*_{18_B}), 129.1 (1C, *C*_{19_B}), 129.2 (1C, *C*_{19_A}), 131.3 (1C, q, *J* 31.6, *C*_{9_A}), 131.4 (1C, q, *J* 32.2, *C*_{9_B}), 133.4 (2C, *C*_{12_A}, *C*_{12_B}), 136.9 (4C, *C*_{17_A}, *C*_{17_B}), 139.0 (1C, *C*_{16_B}), 140.1 (1C, *C*_{16_A}), 170.7 (1C, *C*_{14_A}), 171.6 (1C, *C*_{14_B}), 173.2 (1C, *C*_{5_B}), 173.8 (1C, *C*_{5_A});

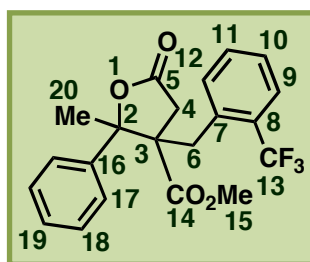
¹⁹F NMR (CDCl₃): δ = -61.5 (6F, *F*_{13_A}, *F*_{13_B});

IR: ν = 573, 956, 1168, 1286, 1736, 1780, 2350, 2791, 2926, 2955 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 273 (16), 272 (100), 252 (9), 245 (10), 244 (72), 240 (13), 213 (15), 212 (13), 203 (8), 202 (47), 185 (26), 184 (25), 175 (6), 165 (14), 159 (6), 115 (16), 105 (8), 77 (9);

m/z (ESI) calcd. for $C_{21}H_{19}F_3O_4Na$ (*M*+22.9898): 415.11276; found: 415.11292.

➤ Methyl 2-methyl-5-oxo-2-phenyl-3-(2-trifluoromethyl)benzyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 73*



Chemical Formula: C₂₁H₁₉F₃O₄

Exact Mass: 392.12

Prepared following the *Procedure D*, using acetophenone (0.58 mL, 5 mmol, 1 eq.) and 2-trifluorobromobenzene (1.4 mL, 10 mmol, 2 eq.). Diastereomers **73_A** and **73_B** were obtained in a 63 : 37 ratio as a colorless oil; yield: 0.30 g (15 %);

Rf: 0.38 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.61 (3H, s, H_{20_B}), 1.83 (3H, s, H_{20_A}), 2.40 (1H, d, J 18.3, H_{4_B}), 2.47 (1H, d, J 17.6, H_{4_A}), 2.75 (1H, d, J 15.5, H_{6_B}), 2.90-2.95 (2H, m, H_{4'_A}, H_{6_A}), 3.26 (3H, s, H_{15_A}), 3.38-3.41 (2H, m, H_{6'_A}, H_{6'_B}), 3.84 (1H, d, J 18.3, H_{4'_B}), 3.90 (3H, s, H_{15_B}), 6.90 (1H, m, H_{10_B}), 7.07 (1H, m, H_{10_A}), 7.24-7.35 (12H, m, H_{9_A}, H_{9_B}, H_{11_A}, H_{11_B}, H_{12_A}, H_{12_B}, H_{18_A}, H_{18_B}, H_{19_A}, H_{19_B}), 7.42 (2H, m, H_{17_A}), 7.55 (2H, d, J 7.7, H_{17_B});

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 23.7 (1C, C_{20_A}), 25.4 (1C, C_{20_B}), 32.0 (1C, C_{4_A}), 35.5 (1C, C_{4_B}), 35.8 (1C, C_{6_B}), 36.3 (1C, C_{6_A}), 52.4 (1C, C_{15_A}), 53.0 (1C, C_{15_B}), 58.1 (1C, C_{3_A}), 59.4 (1C, C_{3_B}), 89.3 (1C, C_{2_B}), 89.9 (1C, C_{2_A}), 125.0 (4C, C_{17_A}, C_{17_B}), 125.1 (1C, q, J 272.3, C_{13_B}), 125.9 (1C, q, J 272.4, C_{13_A}), 126.0 (2C, C_{19_A}, C_{19_B}), 126.7 (2C, C_{10_A}, C_{10_B}), 127.1 (2C, q, J 6.0, C_{9_A}, C_{9_B}), 128.1 (2C, q, J 6.0, C_{7_A}, C_{7_B}), 128.3 (2C, C_{18_A}), 128.3 (2C, C_{18_B}), 129.1 (1C, C_{12_A}), 129.2 (1C, C_{12_B}), 129.3 (2C, q, J 32.1, C_{8_A}, C_{8_B}), 132.0 (1C, C_{11_B}), 132.3 (1C, C_{11_A}), 138.9 (1C, C_{16_B}), 140.1 (1C, C_{16_A}), 172.2 (1C, C_{14_A}), 173.0 (1C, C_{14_B}), 173.3 (1C, C_{5_B}), 173.8 (1C, C_{5_A});

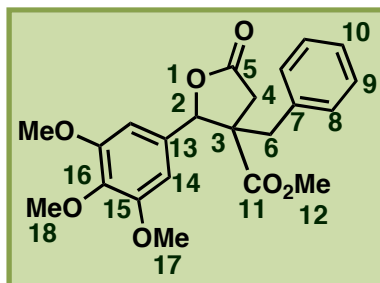
¹⁹F NMR (CDCl₃): δ = -58.5 (6F, F_{13_A}, F_{13_B});

IR: ν = 701, 767, 1001, 1310, 1730, 1784, 2954 cm⁻¹;

MS (EI): m/z = 273 (15), 272 (100), 252 (12), 249 (41), 240 (36), 213 (10), 212 (8), 204 (21), 203 (6), 202 (36), 193 (23), 185 (7), 184 (6), 177 (6), 173 (27), 165 (14), 164 (8), 115 (8), 105 (6), 77 (6);

m/z (ESI) calcd. for C₂₁H₁₉F₃O₄Na (M+22.9898): 415.11276; found: 415.11255.

➤ Methyl 3-benzyl-5-oxo-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 74*



Chemical Formula: $C_{22}H_{24}O_7$

Exact Mass: 400.15

Prepared following the *Procedure A*, using 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (0.98 g, 5 mmol, 1 eq.) and bromobenzene (0.8 mL, 7.5 mmol, 1.5 eq.) at 80°C. Both diastereomers **74_A** and **74_B** were obtained in a 50 : 50 ratio as a yellow oil; yield: 1.92 g (96%);

R_f: 0.05 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.36 (1H, d, *J* 13.6, *H*6_B), 2.88-2.96 (3H, m, *H*6'_B, *H*4_A, *H*4_B), 3.04-3.09 (2H, m, *H*6_A, *H*4'_B), 3.30 (1H, d, *J* 18.2, *H*4'_A), 3.43 (3H, s, *H*12_A), 3.59 (1H, d, *J* 13.6, *H*6'_A), 3.66 (3H, s, *H*12_B), 3.90 (12H, s, *H*17_A, *H*17_B), 3.92 (6H, s, *H*18_A, *H*18_B), 5.63 (1H, s, *H*2_A), 5.85 (1H, s, *H*2_B), 6.55 (2H, s, *H*14_A), 6.65 (2H, s, *H*14_B), 7.00-7.30 (10H, m, *H*8_A, *H*8_B, *H*9_A, *H*9_B, *H*10_A, *H*10_B);

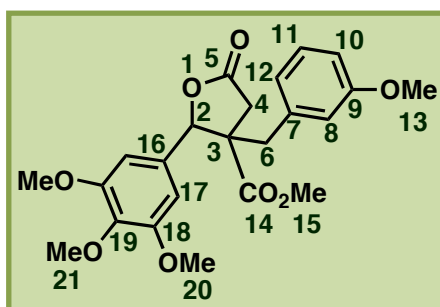
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 36.5 (1C, *C*4_A), 37.9 (1C, *C*4_B), 38.6 (1C, *C*6_B), 39.7 (1C, *C*6_A), 52.6 (1C, *C*12_A), 53.1 (1C, *C*12_B), 56.2 (1C, *C*3_B), 56.6 (6C, *C*17_A, *C*17_B, *C*18_A, *C*18_B), 58.8 (1C, *C*3_A), 87.1 (1C, *C*2_B), 89.2 (1C, *C*2_A), 103.0, (2C, *C*14_A), 103.8 (2C, *C*14_B), 127.4 (1C, *C*10_A), 127.5 (1C, *C*10_B), 128.7 (2C, *C*9_A), 128.9 (2C, *C*9_B), 129.2 (2C, *C*13_A, *C*13_B), 129.6 (2C, *C*8_B), 129.8 (2C, *C*8_A) 135.2 (1C, *C*7_B), 135.4 (1C, *C*7_A), 137.9 (1C, *C*16_B), 138.0 (1C, *C*16_A), 153.1 (4C, *C*15_A, *C*15_B) 170.8 (1C, *C*11_A), 172.6 (1C, *C*11_B), 178.5 (1C, *C*5_B), 179.5 (1C, *C*5_A);

IR: ν = 575, 700, 978, 1122, 1231, 1717, 2950 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 277 (33), 205 (9), 204 (57), 198 (12), 197 (45), 196 (63), 195 (7), 181 (22), 176 (33), 172 (17), 169 (11), 145 (7), 144 (9), 117 (15), 116 (17), 115 (15), 91 (7);

m/z (ESI) calcd. for $C_{22}H_{24}O_7Na$ (*M*+22.9898): 423.14142; found: 423.14168.

➤ Methyl 3-(3-methoxybenzyl)-5-oxo-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 75*



Chemical Formula: C₂₃H₂₆O₈

Exact Mass: 430.16

Prepared following the *Procedure A*, using 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (0.98 g, 5 mmol, 1 eq.) and 3-bromoanisole (0.94 mL, 7.5 mmol, 1.5 eq.) at 80°C. Diastereomers **75_A** and **75_B** were obtained in a 45 : 55 ratio as a yellow oil; yield: 1.57 g (73 %);

R_f: 0.04 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.20 (1H, d, *J* 13.7, H_{6A}), 2.71-2.93 (5H, m, H_{4A}, H_{4B}, H_{6'A}, H_{6B}, H_{4'B}), 3.12 (1H, d, *J* 17.9, H_{4'A}), 3.35 (3H, s, H_{15A}), 3.31 (3H, s, H_{15B}), 3.51 (1H, d, *J* 13.5, H_{6'B}), 3.60-3.83 (24H, m, H_{13A}, H_{13B}, H_{20A}, H_{20B}, H_{21A}, H_{21B}), 5.36 (1H, s, H_{2A}), 5.64 (1H, s, H_{2B}), 6.44-6.52 (6H, m, H_{8A}, H_{8B}, H_{10A}, H_{10B}, H_{11A}, H_{12A}), 6.63-6.74 (4H, m, H_{11B}, H_{12B}, H_{17B}), 7.07-7.16 (2H, m, H_{17A});

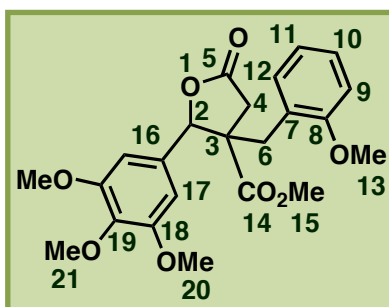
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 36.0 (1C, C_{4A}), 36.8 (1C, C_{4B}), 37.6 (1C, C_{6A}), 40.3 (1C, C_{6B}), 52.3 (2C, C_{15A}, C_{15B}), 52.9 (2C, C_{13A}, C_{13B}), 55.2 (2C, C₂₀), 56.2 (1C, C_{3B}), 56.4 (2C, C_{20B}), 58.3 (1C, C_{3A}), 61.0 (2C, C_{21A}, C_{21B}), 85.8 (1C, C_{2B}), 87.6 (1C, C_{2A}), 103.0 (2C, C_{17A}), 103.7 (2C, C_{17B}), 112.5 (2C, C_{10A}, C_{10B}), 115.4 (1C, C_{8B}), 115.7 (1C, C_{8A}), 121.8 (1C, C_{12B}), 122.1 (1C, C_{12A}), 129.6 (1C, C_{11B}), 129.8 (1C, C_{11A}), 130.1 (2C, C_{16A}, C_{16B}), 137.0 (2C, C_{19A}, C_{19B}), 138.2 (1C, C_{7A}), 138.4 (1C, C_{7B}), 153.2 (2C, C_{18A}), 153.3 (2C, C_{18B}), 159.7 (1C, C_{9B}), 159.8 (1C, C_{9A}), 171.0 (1C, C_{14A}), 172.9 (1C, C_{14B}), 175.5 (1C, C_{5A}), 175.9 (1C, C_{5B});

IR: ν = 700, 922, 1003, 1124, 1156, 1222, 1331, 1425, 1461, 1509, 1593, 1709, 1787, 2947 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 431 (23), 430 (100), 309 (33), 281 (19), 277 (59), 234 (37), 219 (15), 209 (17), 208 (15), 207 (66), 202 (14), 197 (20), 196 (45), 191 (16), 181 (22), 175 (51), 174 (23), 147 (18), 146 (33), 122 (35);

m/z (ESI) calcd. for C₂₃H₂₆O₈Na (M+22.9898): 453.15199; found: 453.15208.

➤ Methyl 3-(2-methoxybenzyl)-5-oxo-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 76*



Chemical Formula: $C_{23}H_{26}O_8$

Exact Mass: 430.16

Prepared following the *Procedure D*, using 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (0.98 g, 5 mmol, 1 eq.) and 2-bromoanisole (0.94 mL, 7.5 mmol, 1.5 eq.). Diastereomers **76_A** and **76_B** were obtained in a 50 : 50 ratio as a yellow oil; yield: 2,13 g (98 %);

Rf: 0.01 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.59 (1H, d, J 13.6, H_{6A}), 2.70-2.77 (4H, m, H_{4A} , H_{4B} , $H_{6'A}$, H_{6B}), 2.97 (1H, d, J 17.5, $H_{4'B}$), 3.07 (1H, d, J 17.7, $H_{4'A}$), 3.35 (4H, m, H_{13B} , $H_{6'B}$), 3.74-3.89 (27H, m, H_{15A} , H_{15B} , H_{13A} , H_{20A} , H_{20B} , H_{21A} , H_{21B}), 5.43 (1H, s, H_{2A}), 5.70 (1H, s, H_{2B}), 6.55 (2H, s, H_{17A}), 6.62 (2H, s, H_{17B}), 6.79-6.94 (5H, m, H_{9A} , H_{9B} , H_{10A} , H_{11A} , H_{11B}), 7.07 (1H, m, H_{10B}), 7.17-7.27 (2H, m, H_{12A} , H_{12B});

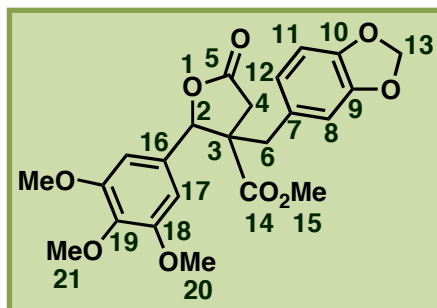
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ = 31.5 (1C, C_{6A}), 33.4 (1C, C_{6B}), 35.8 (1C, C_{4B}), 36.1 (1C, C_{4A}), 52.2 (1C, C_{13B}), 52.7 (1C, C_{13A}), 55.1 (1C, C_{15A}), 55.2 (1C, C_{15B}), 56.2 (4C, C_{20A} , C_{20B}), 58.1 (2C, C_{3A} , C_{3B}), 60.9 (2C, C_{21A} , C_{21B}), 85.7 (1C, C_{2B}), 86.7 (1C, C_{2A}), 103.0 (2C, C_{17A}), 103.8 (2C, C_{17B}), 110.4 (1C, C_{9A}), 110.8 (1C, C_{9B}), 120.5 (1C, C_{11A}), 120.9 (1C, C_{11B}), 123.9 (1C, C_{7A}), 124.1 (1C, C_{7B}), 128.6 (1C, C_{12A}), 128.9 (1C, C_{12B}), 129.9 (1C, C_{19A}), 130.6 (1C, C_{19B}), 131.2 (1C, C_{10A}), 131.6 (1C, C_{10B}), 138.2 (1C, C_{16A}), 138.4 (1C, C_{16B}), 153.2, (4C, C_{18A} , C_{18B}), 157.5 (1C, C_{8A}), 157.6 (1C, C_{8B}), 171.5 (1C, C_{14A}), 173.2 (1C, C_{14B}), 175.5 (1C, C_{5A}), 175.9 (1C, C_{5B});

IR: ν = 729, 1125, 1242, 1509, 1732, 1787, 2943 cm^{-1} ;

MS (EI): m/z = 431 (22), 430 (100), 309 (26), 308 (13), 281 (22), 277 (46), 234 (39), 209 (21), 208 (21), 207 (96), 206 (11), 196 (22), 191 (19), 181 (15), 175 (30), 174 (30), 131 (24), 126 (39), 121 (34), 91 (23);

m/z (ESI) calcd. for $C_{23}H_{26}O_8\text{Na}$ ($M+22.9898$): 453.15199; found: 453.15221.

➤ Methyl 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-5-oxo-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 77*



Chemical Formula: C₂₃H₂₄O₉

Exact Mass: 444.14

Prepared following the *Procedure A*, using 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (0.98 g, 5 mmol, 1 eq.) and 4-bromobenzo[1,3]dioxole (0.9 mL, 7.5 mmol, 1.5 eq.) at 80°C. Diastereomers **77_A** and **77_B** were obtained in a 79 : 21 ratio as a yellow oil; yield: 0.93 g (42 %);

Rf: 0.04 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.12 (1H, d, *J* 13.9, *H*_{6B}), 2.70 (2H, m, *H*_{4B}, *H*_{4A}) 2.82 (2H, m, *H*_{6A}, *H*_{6'B}), 3.00 (1H, d, *J* 17.8, *H*_{4'A}), 3.12 (1H, d, *J* 17.7, *H*_{4'B}), 3.38 (3H, s, *H*_{15B}), 3.52 (1H, d, *J* 13.9, *H*_{6'A}), 3.60-3.86 (18H, m, *H*_{20A}, *H*_{20B}, *H*_{21A}, *H*_{15A}), 4.39 (3H, s, *H*_{21B}), 5.32 (1H, s, *H*_{2A}), 5.64 (1H, s, *H*_{2B}), 5.82-5.90 (4H, m, *H*_{13A}, *H*_{13B}), 6.44 (2H, s, *H*_{8A}, *H*_{12A}), 6.23-6.71 (8H, m, *H*_{8B}, *H*_{11A}, *H*_{11B}, *H*_{12B}, *H*_{17A}, *H*_{17B});

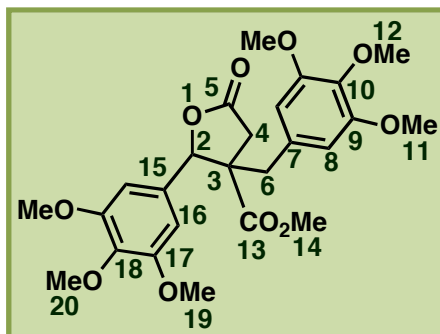
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 36.2 (2C, *C*_{4A}, *C*_{4B}), 40.5 (2C, *C*_{6A}, *C*_{6B}), 52.3 (1C, *C*_{15A}), 52.6 (1C, *C*_{15B}), 56.1 (2C, *C*_{20A}), 56.3 (1C, *C*_{21B}), 56.4 (2C, *C*_{20B}), 58.4 (2C, *C*_{3A}, *C*_{3B}), 60.9 (1C, *C*_{21A}), 87.4 (2C, *C*_{2B}, *C*_{2A}), 100.8 (1C, *C*_{13A}), 101.2 (1C, *C*_{13B}), 105.7 (2C, *C*_{17B}), 108.0 (2C, *C*_{17A}), 108.5 (1C, *C*_{11B}), 108.6 (1C, *C*_{11A}), 109.9 (2C, *C*_{8A}, *C*_{8B}), 121.4 (1C, *C*_{12A}), 121.5 (1C, *C*_{12B}), 129.0 (1C, *C*_{7A}), 130.2 (1C, *C*_{7B}), 136.7 (1C, *C*_{16A}), 137.2 (1C, *C*_{16B}), 138.9 (1C, *C*_{19B}), 140.2 (1C, *C*_{19A}), 145.7 (1C, *C*_{9A}), 147.0 (1C, *C*_{9B}), 147.5 (1C, *C*_{10A}), 148.0 (1C, *C*_{10B}), 152.7 (2C, *C*_{18A}), 153.3 (2C, *C*_{18B}), 170.9 (4C, *C*_{5A}, *C*_{5B}, *C*_{14A}, *C*_{14B});

IR: ν = 730, 1037, 1223, 1361, 1423, 1490, 1505, 1592, 1698 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 445 (25), 444 (100), 309 (14), 281 (9), 277 (31), 249 (9), 248 (49), 247 (20), 220 (48), 219 (20), 216 (13), 207 (22), 197 (11), 196 (14), 189 (23), 181 (13), 169 (11), 161 (16), 160 (33), 35 (14);

m/z (ESI) calcd. for C₂₃H₂₄O₉Na (M+22.9898): 467.13125; found: 467.13169.

- Methyl 5-oxo-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)tetrahydrofuran-3-carboxylate 78*



Chemical Formula: C₂₅H₃₀O₁₀

Exact Mass: 490.18

Prepared following the *Procedure A*, using 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (0.98 g, 5 mmol, 1 eq.) and 3,4,5-trimethoxybromobenzene (1.82 g, 7.5 mmol, 1.5 eq.) at 80°C. Diastereomers **78_A** and **78_B** were obtained in a 54 : 46 ratio as a yellow oil; yield: 1.36 g (56 %);

Rf: 0.20 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.14 (1H, d, *J* 13.9, H_{6A}), 2.66 (1H, d, *J* 17.6, H_{4A}), 2.70 (1H, d, *J* 17.5, H_{4B}), 2.79 (1H, d, *J* 13.7, H_{6B}), 2.83 (1H, d, *J* 13.9, H_{6'A}), 2.99 (1H, d, *J* 17.5, H_{4'B}), 3.13 (1H, d, *J* 17.6, H_{4'A}), 3.36 (3H, s, H_{14A}), 3.57 (1H, d, *J* 13.7, H_{6'B}), 3.72-3.85 (39H, m, H_{14B}, H_{11A}, H_{11B}, H_{12A}, H_{12B}, H_{19A}, H_{19B}, H_{20A}, H_{20B}), 5.29 (1H, s, H_{2A}), 5.61 (1H, s, H_{2B}), 6.14 (2H, s, H_{8B}), 6.30 (2H, s, H_{8A}), 6.42 (2H, s, H_{16A}), 6.50 (2H, s, H_{16B});

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 36.0 (1C, C_{4B}), 36.2 (1C, C_{4A}), 38.7 (1C, C_{6A}), 41.3 (1C, C_{6B}), 52.3 (1C, C_{14A}), 52.9 (1C, C_{14B}), 56.1-56.3 (8C, C_{11A}, C_{11B}, C_{19A}, C_{19B}), 58.4 (2C, C_{3A}, C_{3B}), 60.8 (2C, C_{12B}, C_{20B}), 60.9 (2C, C_{12A}, C_{20A}), 85.5 (1C, C_{2B}), 87.3 (1C, C_{2A}), 102.9 (2C, C_{16A}), 103.5 (2C, C_{16B}), 106.6 (2C, C_{8B}), 106.8 (2C, C_{8A}), 129.5 (2C, C_{7A}, C_{7B}), 130.2 (1C, C_{15B}), 131.2 (1C, C_{15A}), 137.3 (1C, C_{10A}), 137.4 (1C, C_{10B}), 138.3 (1C, C_{18B}), 138.5 (1C, C_{18A}), 153.1-153.4 (8C, C_{9A}, C_{9B}, C_{17A}, C_{17B}), 170.9 (1C, C_{13A}), 172.9 (1C, C_{13B}), 174.4 (2C, C_{5A}, C_{5B});

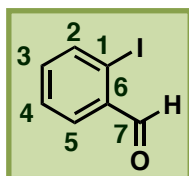
IR: ν = 693, 843, 1004, 1122, 1236, 1330, 1422, 1460, 1591, 1709, 1788, 2839, 2942 cm⁻¹;

MS (EI): not detected;

m/z (ESI) calcd. for C₂₅H₃₀O₁₀Na (M+22.9898): 513.17312; found: 513.17331.

4. Synthesis of *ortho*-condensed tricyclic γ -butyrolactones (Chapter 4)

a. Synthesis of precursors

➤ Synthesis of 2-Iodobenzaldehyde **80** (CAS: 26260-02-6)Chemical Formula: C₇H₅IO

Exact Mass: 231.94

This compound was synthesized according to the procedure of *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2647-2650.²⁸⁷

A 100 mL round bottom flask was charged with dichloromethane (60 mL) and iodobenzyl alcohol (9.36 g, 40 mmol, 1 eq.). Pyridinium chlorochromate (10.34 g, 48 mmol, 1.2 eq.) was added under stirring and the suspension was stirred for 5 hours at R.T. The mixture was diluted with diethyl ether (60 mL) and the residue was washed twice with 50 mL of diethyl ether, filtered and concentrated in vacuo to obtain pure 2-iodobenzaldehyde **80** as a yellow oil; yield: 4.14 g (45%);

Rf: 0.17 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.27 (1H, m, H₅), 7.45 (1H, m, H₂), 7.85-7.92 (2H, m, H₄, H₃), 10.02 (1H, s, H₇);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 100.0 (1C, C₁), 128.8 (1C, C₂), 130.3 (1C, C₃), 135.0 (1C, C₆), 135.5 (1C, C₅), 140.6 (1C, C₄), 195.8 (1C, C₇);

IR: ν = 628, 672, 735, 820, 1014, 1199, 1261, 1389, 1578, 1681, 2850 cm⁻¹;

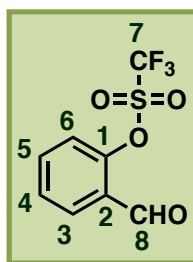
MS (EI): m/z = 233 (8), 231 (40), 203 (16), 105 (6), 104 (46), 76 (26), 74 (12), 51 (10), 50 (8);

These analysis are in agreement with published results. See: *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6398-6411.²⁸⁸

²⁸⁷ Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2647-2650.

²⁸⁸ Olivera, R.; San Martin, R.; Dominguez, E.; Solans, X.; Urtiaga, M. K.; Arriortua, M. I. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6398-6411.

➤ ***Synthesis of 2-formylphenyl trifluoromethanesulfonate 81 (CAS: 84761-77-3)***



Chemical Formula: C₈H₅F₃O₄S

Exact Mass: 253.99

This compound was synthesized according to the procedure of Org. Lett. 2002, 4, 4717-4718.^{250b}

A dried 50 mL round bottom flask was flushed with argon and charged with 2-hydroxybenzaldehyde (0.63 mL, 6 mmol, 1 eq.) and dichloromethane (12 mL). Triethylamine (1.02 mL, 7.2 mmol, 1.2 eq.) and triflic anhydride (1.2 mL, 7.2 mmol, 1.2 eq.) were added to the solution at 0°C. The mixture was stirred overnight at R.T. Water (150 mL) was then added to the mixture and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3*30 mL). The organic layers were dried with magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. Pure 2-formylphenyl trifluoromethanesulfonate **81** was obtained as a yellow oil; yield: 1.75 g (99%);

Rf: 0.41 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.38 (1H, m, H5), 7.54 (1H, m, H4), 7.68 (1H, d, J 7.0, H3), 7.96 (1H, d, J 8.0, H6), 10.22 (1H, s, H8);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 121.2 (1C, q, J 320.8, C7), 122.5 (1C, C5), 128.5 (1C, C2), 129.0 (1C, C4), 131.0 (1C, C6), 135.9 (1C, C3), 149.7.0 (1C, C1), 186.6 (1C, C8);

¹⁹F NMR (CDCl₃): δ = -73.4 (3F, F7);

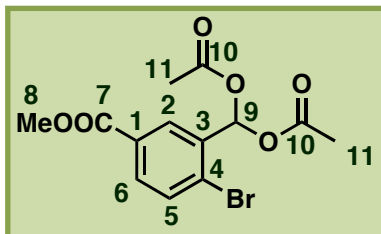
IR: ν = 570, 597, 711, 740, 770, 817, 888, 1081, 1101, 1134, 1201, 1424, 1607, 1705 cm⁻¹;

MS (EI): m/z = 189 (33), 185 (31), 123 (31), 122 (6), 121 (76), 120 (100), 104 (10), 96 (19), 95 (24), 93 (9), 92 (22), 76 (14), 75 (6), 69 (16), 65 (25), 64 (6), 63 (19);

*These analysis are in agreement with published results. See: Org. Lett. 2002, 4, 1231-1233.*²⁸⁹

²⁸⁹ Bengtson, A.; Hallberg, A.; Larhed M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1231-1233.

➤ ***Synthesis of (2-bromo-5-methoxycarbonyl)phenyl)méthylène diethanoate 142***
(CAS: 1095432-84-0)



Chemical Formula: $C_{13}H_{13}BrO_6$

Exact Mass: 343.99

*This compound was synthesized according to the procedure of Angewandte Chem., Int. Ed. 2008, 47, 8482-8486.*²⁹⁰

A 150 mL round bottom flask was charged with methyl-4-bromo-3-methylbenzoate (4.60 g, 20 mmol, 1 eq.), acetic acid (33 mL), acetic anhydride (34 mL) and concentrated sulphuric acid (5 mL). Chromium trioxyde (6 g, 60 mmol, 3 eq.) was added to the solution by small portions during 30 minutes at 0°C. The suspension was stirred for one hour as the ice bath expired. The suspension was then poured into chilled water (300 mL) and stirred vigorously for 20 minutes. The precipitate was isolated by filtration and washed with water (3*20 mL) to obtain pure (2-bromo-5-methoxycarbonyl)phenyl)méthylène diethanoate **142** as a white solid; yield: 1.44 g (42 %);

Rf: 0.83 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.19 (6H, s, H11), 3.95 (3H, s, H8), 7.69 (1H, d, J 8.4, H5), 7.91 (1H, d, J 8.4, H6), 7.94 (1H, d, J 1.8, H9), 8.22 (1H, d, J 1.8, H2);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 20.7 (2C, C11), 52.5 (1C, C8), 88.6 (1C, C9), 127.9 (1C, C4), 129.2 (1C, C2), 129.8 (1C, C1), 131.7 (1C, C6), 133.5 (1C, C5), 135.5 (1C, C3), 168.4 (3C, C10, C7);

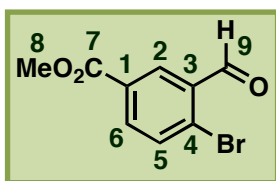
IR: ν = 665, 757, 1011, 1064, 1123, 1166, 1289, 1328, 1439, 1722, 3443 cm⁻¹;

MS (EI): m/z = 315 (5), 266 (7), 265 (39), 245 (24), 244 (18), 243 (65), 242 (16), 241 (37), 224 (9), 223 (79), 213 (40), 211 (34), 199 (8), 185 (11), 183 (12), 182 (13), 181 (100), 149 (14), 75 (9), 74 (6);

*These analysis are in agreement with published results. See: Angewandte Chem., Int. Ed. 2008, 47, 8482-8486.*²⁹⁰

²⁹⁰ Burrows, A. D.; Frost, C. G.; Mahon, M. F.; Richardson, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8482-8486.

➤ ***Synthesis of methyl-4-bromo-3-formylbenzoate 91 (CAS: 858124-35-3)***



Chemical Formula: C₉H₇BrO₃

Exact Mass: 241.96

This compound was synthesized according to the procedure of Angewandte Chem., Int. Ed. 2008, 47, 8482-8486.²⁹⁰

A 50 mL round bottom flask was charged with (2-bromo-5-methoxycarbonyl)phenyl)methylene diethanoate (1.44 g, 4 mmol, 1 eq.), methanol (7 mL), water (7 mL) and concentrated sulphuric acid (0.2 mL). The solution was heated at reflux for 30 minutes. The reaction mixture was then diluted with water (35 mL) and extracted with ethyl acetate (3*10 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL) and brine (10 mL) and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed in vacuo to give yellow oil which was a mixture of methyl-4-bromo-3-formylbenzoate and the dimethyl acetal. The oil was taken up in acetone (10 mL) and 1N HCl (3 mL) and the mixture was stirred at R.T. for 2 hours until complete conversion to the aldehyde was achieved as monitored by GC. The solvent was removed in vacuo to obtain pure methyl-4-bromo-3-formylbenzoate **91** as a yellow oil: 0.87 g (99 %);

Rf: 0.58 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 3.95 (3H, s, H8), 7.75 (1H, d, J 8.3, H5), 8.07 (1H, d, J 8.3, H6), 8.51 (1H, s, H2), 10.35 (1H, s, H9);

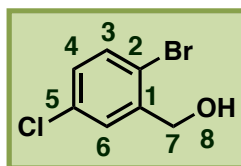
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 52.6 (1C, C8), 130.3 (1C, C4), 131.0 (1C, C2), 131.6 (1C, C1), 133.6 (1C, C3), 134.3 (1C, C5), 135.6 (1C, C6), 165.4 (1C, C7), 190.8 (1C, C9);

IR: ν = 818, 986, 1023, 1093, 1209, 1350, 1447, 1610, 1672, 2949 cm⁻¹;

MS (EI): m/z = 244 (60), 243 (47), 242 (66), 241 (38), 215 (6), 214 (9), 213 (100), 212 (8), 210 (93), 199 (13), 197 (10), 183 (25), 154 (10), 152 (9), 76 (9), 75 (27), 74 (20);

These analysis are in agreement with published results. See: Angewandte Chem., Int. Ed. 2008, 47, 8482-8486.²⁹⁰

➤ Synthesis of 2-bromo-5-chlorobenzylalcohol 143 (CAS: 60666-70-8)



Chemical Formula: C₇H₅BrClO

Exact Mass: 212.93

*This compound was synthesized according to the procedure of Heterocyclic Chem. 1995, 32, 1595-1597.*²⁹¹

A dried 100 mL round bottom flask was flushed with argon and charged with thionyl chloride (6.25 mL) and 2-bromo-5-chlorobenzoic acid (2.35 g, 10 mmol, 1 eq.). After heating for two hours at reflux, the product was concentrated in vacuo and the remaining solid was added in small portions to a solution of NaBH₄ (1.32 g, 35 mmol, 3.5 eq.) in water (13 mL) at 0°C. After 30 minutes of stirring as the ice bath expired, the medium was saturated in NaCl and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*15 mL). The combined organic layers were dried upon magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to obtain pure (2-bromo-5-chlorophenyl)methanol **143** as a brownish solid; mp : 83°C; yield: 1.43 g (65 %);

Rf: 0.36 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 4.74 (2H, s, H7), 7.15 (1H, dd, J 8.4, 2.5, H4), 7.47 (1H, d, J 8.4, H3), 7.53 (1H, d, J 2.5, H6);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 77.5 (1C, C7), 132.3 (1C, C2), 132.7 (1C, C6), 133.6 (1C, C5), 134.3 (1C, C4), 135.9 (1C, C3), 136.0 (1C, C1);

IR: ν = 730, 809, 878, 976, 1053, 1250, 1513, 1646, 1734, 3184 cm⁻¹;

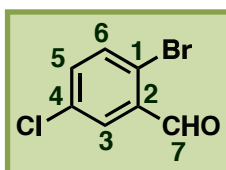
MS (EI): m/z = 189 (7), 188 (98), 187 (9), 186 (100), 173 (33), 171 (31), 145 (22), 143 (24), 79 (7), 77 (7), 63 (15);

m/z (ESI) calcd. for C₇H₅BrClO_{Li}N (M+21.0191): 239.93977; found: 239.94025.

The complete analysis of this product could not be found in literature.

²⁹¹ Read, M. W.; Ray, P. S. *Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 1595-1597.

➤ ***Synthesis of 2-bromo-5-chlorobenzaldehyde 92 (CAS: 174265-12-4)***



Chemical Formula: C₇H₄BrClO

Exact Mass: 217.91

This compound was synthesized according to the procedure of Tetrahedron Lett. 1975, 2647-2650.²⁸⁷

A 100 mL round bottom flask was charged with dichloromethane (20 mL) and (2-bromo-5-chlorophenyl)methanol (1.88 g, 8.5 mmol, 1 eq.). Pyridinium chlorochromate (0.89 g, 10.2 mmol, 1.2 eq.) was added under stirring and the suspension was stirred two days at R.T. The mixture was diluted with diethyl ether (20 mL) and the residue was washed with water (2*20 mL), filtered and concentrated in vacuo to obtain pure 2-bromo-5-chlorobenzaldehyde **92** as a yellow oil; yield: 0.72 g (38%);

Rf: 0.16 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.41 (1H, dd, *J* 2.6, 8.5, *H*5), 7.58 (1H, d, *J* 8.5, *H*6), 7.86 (1H, d, *J* 2.6, *H*3), 10.28 (1H, s, *H*7);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 124.6 (1C, *C*4), 129.7 (1C, *C*6), 134.5 (1C, *C*5), 134.6 (1C, *C*1), 135.1 (2C, *C*2, *C*3), 190.5 (1C, *C*7);

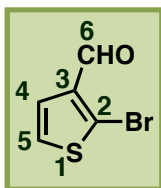
IR: ν = 588, 659, 733, 819, 1032, 1106, 1247, 1287, 1461, 1554, 1702, 2360 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 143 (18), 128 (6), 127 (79), 126 (100), 113 (19), 99 (50), 98 (43), 81 (7), 71 (13), 69 (72), 68 (6), 67 (6), 55 (11), 53 (10);

These analysis are in agreement with published results. See: J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 1354-1363.²⁹²

²⁹² Spring, D. R.; Krishnan, S.; Blackwell, H. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1354-1363.

➤ **Synthesis of 2-bromothiophen-3-carboxaldehyde 96 (CAS: 1860-99-7)**



Chemical Formula: C₅H₃BrOS

Exact Mass: 189.91

This compound was synthesized according to the procedure of Journal of Polymer Science, Part A : Polymer Chemistry **2009**, 47, 4028-4036.²⁹³

A 100 mL round bottom flask was charged with DMF (30 mL) and thiophene-3-carbaldehyde (1.31 mL, 15 mmol, 1 eq.). The solution was stirred for five minutes at R.T. and a solution of NBS (2.67 g, 15 mmol, 1 eq.) in DMF (30 mL) was added dropwise. The mixture was stirred overnight at R.T. The mixture was concentrated in vacuo, diluted with diethyl ether, washed with water and brine, dried with magnesium sulfate, filtered, concentrated in vacuo and purified via flash column chromatography over silica gel using a pentane/diethyl ether mixture (1 : 0 to 0.85 : 0.15) as an eluent to afford 2-bromothiophen-3-carboxaldehyde **96** as a yellow oil; yield: 1.44 g (50%);

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.16-7.24 (1H, m, H₄), 7.26-7.32 (1H, m, H₅), 9.72 (1H, s, H₆);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 125.3 (1C, C₄), 126.2 (1C, C₂), 127.1 (1C, C₅), 138.4 (1C, C₃), 184.6 (1C, C₆);

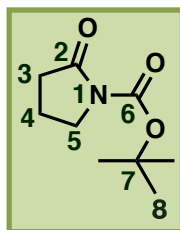
MS (EI): m/z = 193 (9), 192 (171), 191 (100), 190 (71), 189 (87), 163 (6), 161 (7), 83 (8), 82 (22), 81 (9);

These analysis are in agreement with published results. See: J. Org. Chem. **2003**, 68, 9513-9516.²⁹⁴

²⁹³ Wan, M.; Wu, W.; Sang, G.; Zou, Y.; Liu, Y.; Li, Y. *Journal of Polymer Science, Part A : Polymer Chemistry* **2009**, 47, 4028-4036.

²⁹⁴ Christophersen, C.; Begtrup, M.; Ebdrup, S.; Petersenand, H.; Vedsø, P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9513-9516.

➤ ***Synthesis of tert-butyl 2-oxopyrrolidine-1-carboxylate 114 (CAS: 85909-08-6)***



Chemical Formula: C₉H₁₅NO₃

Exact Mass: 185.11

This compound was synthesized according to the procedure of J. Org. Chem. **2008**, *73*, 1608-1611.²⁹⁵

A 100 mL round bottom flask was flushed with argon and charged with acetonitrile (60 mL), 4-dimethylaminopyridine (0.28 g, 2.3 mmol, 0.1 eq.) and di-*tert*-butyldicarbonate (6.4 mL, 28 mmol, 1.2 eq.). 2-pyrrolidinone (1.75 mL, 23 mmol, 1 eq.) was added to the mixture and the solution was stirred for three days at R.T. until complete consumption of the 2-pyrrolidinone (monitored by GC). The solution was concentrated in vacuo, the residue was taken up in ethyl acetate and the organic layer was washed with brine and a solution of saturated sodium bicarbonate. The organic layer was dried with magnesium sulfate and concentrated in vacuo to obtain pure *tert*-butyl 2-oxopyrrolidine-1-carboxylate **114** as a colorless oil; yield: 4.20 g (94%);

Rf: 0.77 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.45 (9H, s, *H8*), 1.93 (2H, dt, *J* 7.1, 8.2, *H4*), 2.43 (2H, t, *J* 8.2, *H3*), 3.68 (2H, t, *J* 7.1, *H5*);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 17.5 (1C, *C4*), 28.1 (3C, *C8*), 33.0 (1C, *C3*), 46.6 (1C, *C5*), 82.8 (1C, *C7*), 150.3 (1C, *C6*), 174.4 (1C, *C2*);

IR: ν = 2980, 1765, 1741, 1712, 1456, 1373, 1305, 1140 cm⁻¹;

MS (EI): 131 (7), 130 (100), 126 (8), 113 (6), 112 (84), 98 (5), 86 (49), 84 (38), 70 (6), 69 (36), 57 (10), 56 (12), 55 (6);

These analysis are in agreement with published results. See: J. Org. Chem. **2008**, *73*, 1608-1611.²⁹⁵

²⁹⁵ Banfi, L.; Basso, A.; Cerulli, V.; Guanti, G.; Riva, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1608-1611.

➤ Synthesis of 2-bromo-alk-1-ene-carbaldehyde²⁵²

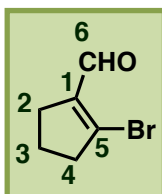
These compounds were synthesized according to the procedure of *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8471-8479²⁵⁴ for Procedure E and according to the procedure of *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2043-2045²⁵⁵ for Procedure F.

These compounds are highly instable so must be kept at -20°C, in the dark, under inert atmosphere, and used rapidly.

Procedure E: A dried 100 mL round bottom flask was flushed with argon and charged with *N,N*-dimethylformamide (6.90 mL, 90 mmol, 3 eq.) and dichloromethane (13 mL). Phosphorus tribromide (7.0 mL, 75 mmol, 2.5 eq.) was added dropwise at 0°C and the mixture stirred for 1 hour at R.T. A solution of ketone (30 mmol, 1 eq.) in dichloromethane (13 mL) was added dropwise at 0°C. The solution was stirred at 25°C until complete consumption of the ketone (monitored by GC). The solution was then poured into ice and sodium bicarbonate was added until pH = 7 and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with sodium bicarbonate, brine, water, dried with magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to obtain pure 2-bromo-alk-1-ene-carbaldehyde.

Procedure F: Phosphorous tribromide (6.90 mL, 90 mmol, 2.5 eq) was added dropwise to a stirred solution of DMF (6.90 mL, 90 mmol, 3 eq) in dry chloroform (60 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred for 30 min at R.T. A solution of ketone (30 mmol, 1 eq) in chloroform (10 mL) was added dropwise at 0°C. The reaction mixture was stirred at R.T. until complete consumption of the ketone (monitored by GC). The solvent was removed in vacuo, and then ice was added to the residue. Sodium bicarbonate was added to the mixture until pH = 7. The solution was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water and saturated sodium chloride solution, dried with magnesium sulfate, and concentrated in vacuo to obtain pure 2-bromo-alk-1-ene-carbaldehyde.

- 2-bromo-cyclopent-1-ene-carbaldehyde 100 (CAS: 89466-25-1)



Chemical Formula: C₆H₇BrO

Exact Mass: 173.97

Prepared following the *Procedure E*, using cyclopentanone (6.9 mL, 30 mmol, 1 eq.). Pure 2-bromo-cyclopent-1-ene-carbaldehyde **100** was obtained as an orange oil; yield: 3.75 g (66 %);

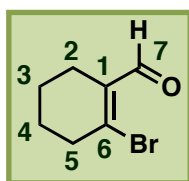
¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.95-2.01 (2H, m, H₃), 2.46-2.50 (2H, m, H₄), 2.83-2.87 (2H, m, H₂), 9.85 (1H, s, H₆);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 20.4 (1C, C₃), 28.2 (1C, C₄), 41.5 (1C, C₂), 139.0 (1C, C₅), 140.4 (1C, C₁), 188.2 (1C, C₆);

MS (EI): *m/z* = 177 (8), 176 (73), 175 (42), 174 (71), 173 (37), 147 (11), 145 (12), 96 (6), 95 (88), 94 (25), 68 (5), 67 (100), 66 (34), 65 (100), 63 (13), 62 (8);

These analysis are in agreement with published results. See: J. Org. Chem. **2003**, 68, 8471-8479.²⁹⁶

- **2-bromo-cyclohex-1-ene-carbaldehyde 101 (CAS: 38127-47-8)**



Chemical Formula: C₇H₉BrO

Exact Mass: 187.98

Prepared following the *Procedure E*, using cyclohexanone (3.10 mL, 30 mmol, 1 eq.). Pure 2-bromo-cyclohex-1-ene-carbaldehyde **101** was obtained as an orange oil; yield: 4.21 g (74 %);

Rf: 0.80 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.60-1.71 (4H, m, *H4*, *H3*), 2.19-2.21 (2H, m, *H5*), 2.66-2.69 (2H, m, *H2*), 9.93 (1H, s, *H7*);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 21.0 (1C, *C4*), 24.2 (1C, *C3*), 24.9 (1C, *C5*), 38.7 (1C, *C2*), 135.1 (1C, *C6*), 143.6 (1C, *C1*), 193.5 (1C, *C7*);

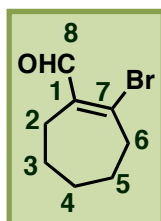
IR: ν = 702, 800, 971, 1207, 1617, 1676, 2860, 2938 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 191 (6), 190 (60), 189 (10), 188 (58), 187 (5), 175 (9), 173 (10), 161 (7), 159 (7), 110 (5), 109 (61), 91 (6), 81 (73), 80 (10), 79 (100), 78 (6), 77 (56), 65 (6), 53 (8), 51 (21);

*These analysis are in agreement with published results. See: Eur. J. Org. Chem. 2007, 20, 3277-3280.*²⁹⁶

²⁹⁶ Chavan, S. P.; Sonawane, H. R.; Kalkote, U. R.; Sudrik, S. G.; Gonnade, R. G.; Bhadbhade, M. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 20, 3277-3280.

- **2-bromo-cyclohept-1-ene-carbaldehyde 102 (CAS: 85236-13-1)**



Chemical Formula: C₈H₁₁BrO

Exact Mass: 202.00

Prepared following the *Procedure E*, using cycloheptanone (6.9 mL, 30 mmol, 1 eq.). Pure 2-bromo-cyclohept-1-ene-carbaldehyde **102** was obtained as an orange oil; yield: 2.84 g (47 %);

Rf: 0.9 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.36-1.39 (2H, m, H₄), 1.58-1.62 (2H, m, H₅), 1.71-1.74 (2H, m, H₃), 2.41-2.43 (2H, m, H₆), 2.89-2.96 (2H, m, H₂), 9.84 (1H, s, H₈);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 23.8 (1C, C₅), 24.2 (1C, C₄), 24.6 (1C, C₆), 30.4 (1C, C₃), 43.2 (1C, C₂), 139.2 (1C, C₇), 147.3 (1C, C₁), 192.1 (1C, C₈);

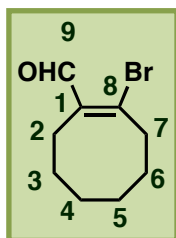
IR: ν = 873, 959, 1040, 1154, 1444, 1487, 1604, 1705, 2856, 2927, 3323 cm⁻¹;

MS (EI): m/z = 204 (13), 202 (10), 189 (8), 187 (9), 175 (5), 173 (7), 124 (10), 123 (100), 105 (14), 95 (43), 93 (32), 91 (36), 81 (11), 79 (41), 77 (31), 67 (42), 65 (13), 53 (6), 51 (11);

These analysis are in agreement with published results. See: Tetrahedron **1996**, 52, 12291-12298.²⁹⁷

²⁹⁷ Pitre, S. V.; Vankar, P. S.; Vankar, Y. D. *Tetrahedron* **1996**, 52, 12291-12298.

- 2-bromo-cyclooct-1-ene-carbaldehyde 103 (CAS: 64825-11-2)



Chemical Formula: C₉H₁₃BrO

Exact Mass: 216.02

Prepared following the *Procedure E*, using cyclooctanone (4 mL, 30 mmol, 1 eq.). Pure 2-bromo-cyclooct-1-ene-carbaldehyde **103** was obtained as a yellow oil; yield: 3.02 g (46 %);

R_f: 0.82 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.44 (6H, m, H₄, H₅, H₆), 1.76 (2H, m, H₃), 2.42-2.44 (2H, m, H₇), 2.84-2.92 (2H, m, H₂), 9.94 (1H, s, H₉);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 25.7 (1C, C₅), 26.3 (1C, C₆), 26.7 (1C, C₄), 28.4 (1C, C₃), 30.0 (1C, C₇), 39.8 (1C, C₂), 138.4 (1C, C₈), 146.7 (1C, C₁), 193.6 (1C, C₉);

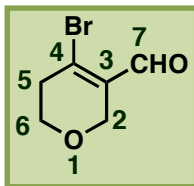
IR: ν = 569, 623, 654, 687, 759, 837, 870, 999, 1121, 1220, 1385, 1445, 1488, 1572, 1591, 1667, 2849 cm⁻¹;

MS (EI): m/z = 138 (10), 137 (91), 120 (5), 119 (50), 117 (9), 109 (13), 107 (7), 95 (15), 93 (25), 92 (9), 91 (100), 81 (14), 79 (34), 77 (26), 67 (42), 65 (16), 53 (7), 51 (8);

m/z (EI) calcd. for C₉H₁₃BrO: 216.01498; found: 216.01440.

The complete analysis of this product could not be found in literature.

- 4-bromo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbaldehyde 107 (CAS: 904744-54-3)



Chemical Formula: C₆H₇BrO₂

Exact Mass: 189.96

Prepared following the *Procedure E*, using dihydro-2H-pyran-4(3H)-one (2.5 mL, 25 mmol, 1 eq.). Pure 4-bromo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbaldehyde **107** was obtained as a yellow oil; yield: 0.751 g (13 %);

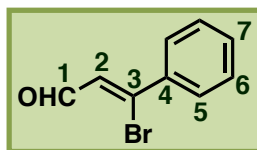
¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.61 (2H, t, *J* 5.5 *H*5), 3.79 (2H, t, *J* 5.5, *H*6), 4.27 (2H, s, *H*2), 9.88 (1H, s, *H*7);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 37.7 (1C, C5), 65.1 (1C, C6), 65.8 (1C, C2), 134.7 (1C, C4), 138.8 (1C, C3), 191.3 (1C, C7);

MS (EI): *m/z* = 169 (8), 132 (8), 131 (70), 106 (7), 105 (100), 103 (12), 95 (7), 91 (11), 84 (14), 79 (9), 78 (9), 77 (56), 76 (9), 75 (7), 74 (10), 67 (6), 57 (10), 56 (6), 51 (27), 50 (7);

The complete analysis of this product could not be found in literature.

- **(Z)-3-bromo-3-phenylprop-2-enal 109 (CAS: 33603-88-2)**



Chemical Formula: C₉H₇BrO

Exact Mass: 209.9680

Prepared following the *Procedure F*, using acetophenone (3.50 mL, 30 mmol, 1 eq.). Pure 3-bromo-2-methyl-3-phenylprop-2-enal **109** was obtained as an orange oil; yield: 4.09 g (65 %);

Rf: 0.60 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 6.73 (1H, d, *J* 6.6, *H*₂), 7.38-7.43 (3H, m, *H*₅, *H*₇), 7.64-7.66 (2H, m, *H*₆), 10.01 (1H, d, *J* 6.6, *H*₁);

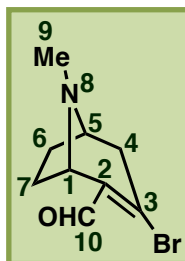
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 127.4 (1C, *C*₇), 128.0 (2C, *C*₆), 128.6 (2C, *C*₅), 131.6 (1C, *C*₂), 137.3 (1C, *C*₄), 145.0 (1C, *C*₃), 193.5 (1C, *C*₁);

IR: ν = 661, 732, 813, 848, 937, 1013, 1054, 1093, 1200, 1249, 1461, 1605, 1673, 2853, 2925 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 212 (29), 211 (100), 210 (28), 209 (97), 131 (7), 103 (41), 102 (35), 77 (26), 76 (11), 75 (7), 74 (8), 51 (9);

*These analysis are in agreement with published results. See: Org. Lett. 2003, 5, 2043-2045.*²⁵⁵

- **3-Bromo-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene-2-carbaldehyde 113** *



Chemical Formula: $C_9H_{12}BrNO$

Exact Mass: 229.01

Prepared following the *Procedure E*, using tropinone (4.17 g, 30 mmol, 1 eq.). Pure 3-bromo-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene-2-carbaldehyde **113** was obtained as a yellow oil: 0.965 mg (14 %);

Rf: 0.80 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

1H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.47-1.53 (1H, m, H_6), 1.61-1.67 (1H, m, H_7), 2.02-2.10 (3H, m, H_4 , H_6' , H_7'), 2.26 (3H, s, H_9), 3.07 (1H, m, H_5), 3.22 (1H, t, J 6.4, H_1), 3.86 (1H, d, J 5.7, H_4'), 9.82 (1H, s, H_{10});

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 29.7 (1C, C_6), 33.6 (1C, C_7), 36.4 (1C, C_9), 44.0 (1C, C_4), 59.2 (1C, C_5), 59.5 (1C, C_1), 139.1 (1C, C_3), 140.2 (1C, C_2), 191.8 (1C, C_{10});

IR: ν = 697, 818, 986, 1093, 1219, 1351, 1447, 1618, 1672, 2949 cm^{-1} ;

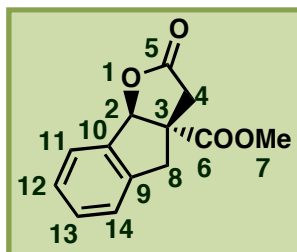
MS (EI): m/z = 231 (13), 229 (13), 203 (5), 202 (34), 200 (38), 151 (10), 150 (100), 122 (40), 120 (7), 93 (7), 91 (13), 84 (9), 82 (16), 77 (6);

m/z (ESI) calcd. for $C_9H_{13}BrNO$ ($M+1.0078$): 230.01750; found: 230.01792.

b. General Procedure for the synthesis of *ortho*-condensed tricyclic γ -butyrolactones

Procedure G: A dried 50 mL round bottom flask was flushed with argon and charged with acetonitrile (10 mL). Dodecane (0.1 mL), zinc dust (1.5 g, 23 mmol, 1.8 eq.), dimethyl itaconate (3.55 mL, 25 mmol, 2 eq.), *ortho*-halogenoaldehyde reactant (12.5 mmol, 1 eq.) were added under stirring. Cobalt bromide (0.22 g, 1 mmol, 8 mol%), trifluoroacetic acid (0.05 mL) and 1,2-dibromoethane (0.1 mL) were added to the mixture at 60°C and stirred until complete consumption of the *ortho*-halogenoaldehyde (monitored by GC). The reaction mixture was then filtered through a pad of celite. Celite was washed several times with diethyl ether and the combined organic fractions were concentrated in vacuo. The crude reaction product was purified via flash column chromatography over silica gel using a pentane/diethyl ether mixture (1:0 to 0:1) as an eluent to afford the *ortho*-condensed tricyclic lactone, as a *cis*-diastereomer.

Procedure H: A dried 25 mL round bottom flask was flushed with argon and charged with acetonitrile (5 mL). Dodecane (0.05 mL), zinc dust (0.75 g, 11.5 mmol, 1.8 eq.), dimethyl itaconate (4.27 mL, 30 mmol, 5 eq.), *ortho*-halogenoaldehyde (vinylic) reactant (6 mmol, 1 eq.) were added under stirring. Cobalt bromide (0.11 g, 0.5 mmol, 8 mol%), trifluoroacetic acid (0.025 mL) and 1,2-dibromoethane (0.05 mL) were added to the mixture at R.T. and stirred until complete cyclization of the lactone (monitored by GC). The reaction mixture was then filtered through a pad of celite. Celite was washed several times with diethyl ether and the combined organic fractions were concentrated in vacuo. The crude reaction product was purified via flash column chromatography over silica gel using a pentane/diethyl ether mixture (1:0 to 0:1) as an eluent to afford the *ortho*-condensed tricyclic lactone, as a *cis*-diastereomer.

c. Compounds' characterization➤ Methyl 2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahydro-2H-indeno[1,2-b]furan-3a-carboxylate 79*Chemical Formula: C₁₃H₁₂O₄

Exact Mass: 232.07

Prepared following the *Procedure G*, using 2-bromobenzaldehyde (1.46 mL, 12.5 mmol, 1 eq.) The expected lactone **79** was obtained as a brownish oil; yield: 2.90 g (99 %);

Rf: 0.18 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.60 (1H, d, *J* 18.2, *H*4), 3.15 (1H, d, *J* 16.7, *H*8), 3.32 (1H, d, *J* 18.2, *H*4'), 3.69 (1H, d, *J* 16.7, *H*8'), 3.80 (3H, s, *H*7), 6.06 (1H, s, *H*2), 7.26-7.37 (4H, m, *H*11, *H*12, *H*13, *H*14);

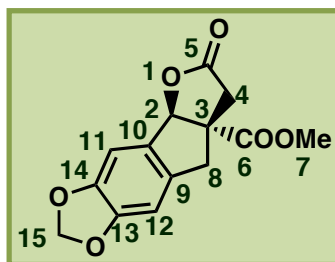
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 37.8 (1C, *C*4), 41.4 (1C, *C*8), 53.2 (1C, *C*7), 54.9 (1C, *C*3), 89.8 (1C, *C*2), 125.3 (1C, *C*12), 126.8 (1C, *C*13), 127.9 (1C, *C*11), 129.8 (1C, *C*14), 140.7 (1C, *C*9), 153.4 (1C, *C*10), 173.6 (1C, *C*6), 175.0 (1C, *C*5);

IR: ν = 690, 719, 809, 1006, 1179, 1234, 1268, 1437, 1608, 1723 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 214 (52), 200 (35), 190 (40), 187 (15), 186 (100), 173 (13), 172 (88), 158 (23), 145 (48), 144 (17), 143 (12), 131 (11), 130 (51), 129 (63), 128 (77), 127 (23), 117 (24), 116 (22), 115 (49), 102 (11);

m/z (ESI) calcd. for C₁₃H₁₂O₄Na (M+22.9898): 255.0633; found: 255.0634.

- Methyl 6-oxo-6,7,7a,8-tetrahydro-4bH-furo[2',3':1,2]indeno[5,6-d][1,3]dioxole-7a-carboxylate **82***



Chemical Formula: C₁₄H₁₂O₆

Exact Mass: 276.06

Prepared following the *Procedure G*, using 6-bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldehyde (2.86 g, 12.5 mmol, 1 eq.) The expected lactone **82** was obtained as a brownish oil; yield: 2.01 g (58 %);

Rf: 0.09 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.60 (1H, d, *J* 18.2, *H*4), 3.00 (1H, d, *J* 16.4, *H*8), 3.29 (1H, d, *J* 18.2, *H*4'), 3.56 (1H, d, *J* 16.4, *H*8'), 3.78 (3H, s, *H*7), 5.92 (1H, s, *H*2), 5.92 (2H, s, *H*15), 6.64 (1H, s, *H*12), 6.82 (1H, s, *H*11);

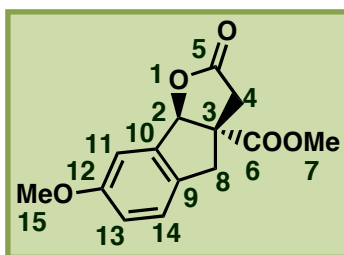
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 39.5 (1C, *C*4), 41.8 (1C, *C*8), 53.3 (1C, *C*7), 56.1 (1C, *C*3), 90.1 (1C, *C*2), 102.7 (1C, *C*15), 105.9 (1C, *C*12), 106.2 (1C, *C*11), 131.9 (1C, *C*9), 136.2 (1C, *C*10), 148.8 (1C, *C*13), 150.7 (1C, *C*14), 174.3 (1C, *C*6), 175.4 (1C, *C*5);

IR: ν = 560, 850, 1035, 1254, 1476, 1612, 1718 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 277 (16), 276 (97), 234 (6), 233 (5), 232 (16), 230 (6), 217 (10), 216 (14), 202 (6), 199 (8), 189 (11), 174 (19), 173 (100), 172 (12), 171 (7), 143 (15), 116 (6), 115 (36), 103 (6);

m/z (ESI) calcd. for C₁₄H₁₂O₆Na (M+22.9898): 299.0532; found: 299.0540.

- Methyl 7-methoxy-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahydro-2H-indeno[1,2-b]furan-3a-carboxylate 83*



Chemical Formula: C₁₄H₁₄O₅

Exact Mass: 262.08

Prepared following the *Procedure G*, using 2-bromo-5-methoxybenzaldehyde (2.70 g, 12.5 mmol, 1 eq.) The expected lactone **83** was obtained as a yellow oil; yield: 2.25 g (68 %);

Rf: 0.10 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.56 (1H, d, *J* 18.2, *H*4), 3.05 (1H, d, *J* 16.2, *H*8), 3.28 (1H, d, *J* 18.2, *H*4'), 3.58 (1H, d, *J* 16.2, *H*8'), 3.78 (3H, s, *H*7), 3.79 (3H, s, *H*15), 6.00 (1H, s, *H*2), 6.89-6.93 (2H, m, *H*13, *H*11), 7.13 (1H, d, *J* 8.2, *H*14);

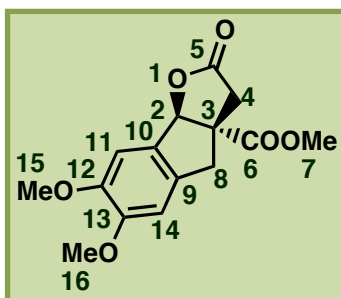
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 38.8 (1C, *C*4), 40.7 (1C, *C*8), 53.2 (1C, *C*15), 55.5 (1C, *C*3), 55.6 (1C, *C*7), 89.7 (1C, *C*2), 109.9 (1C, *C*11), 117.8 (1C, *C*13), 126.0 (1C, *C*14), 132.1 (1C, *C*10), 138.9 (1C, *C*9), 159.9 (1C, *C*12), 173.6 (1C, *C*6), 174.8 (1C, *C*5);

IR: ν = 814, 1005, 1201, 1495, 1614, 1718 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 264 (16), 263 (100), 230 (17), 220 (15), 218 (9), 216 (50), 203 (21), 202 (90), 188 (13), 175 (24), 174 (20), 173 (8), 161 (13), 160 (73), 159 (23), 158 (17), 145 (10), 144 (17), 116 (11), 115 (26);

m/z (ESI) calcd. for C₁₄H₁₄O₅Na (M+22.9898): 285.0739; found: 285.0732.

- Methyl 6,7-dimethoxy-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahydro-2H-indeno[1,2-b]furan-3a-carboxylate 84 *



Chemical Formula: C₁₅H₁₆O₉

Exact Mass: 292.09

Prepared following the *Procedure G*, using 6-bromoveratraldehyde (2.45 g, 12.5 mmol, 1 eq.) The expected lactone **84** was obtained as a brown oil; yield: 1.89 g (65 %);

R_f: 0.07 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.59 (1H, d, *J* 18.2, *H*4), 3.05 (1H, d, *J* 16.2, *H*8), 3.30 (1H, d, *J* 18.2, *H*4'), 3.61 (1H, d, *J* 16.2, *H*8'), 3.79 (3H, s, *H*7), 3.86 (6H, s, *H*15, *H*16), 5.98 (1H, s, *H*2), 6.70 (1H, s, *H*14), 6.89 (1H, s, *H*11);

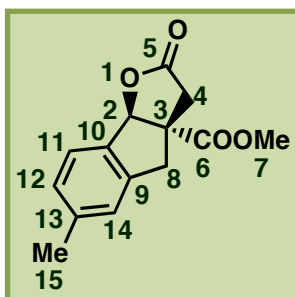
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 39.2 (1C, *C*4), 41.6 (1C, *C*8), 53.2 (1C, *C*7), 55.4 (1C, *C*3), 56.0 (2C, *C*15, *C*16), 90.2 (1C, *C*2), 107.1 (1C, *C*14), 107.9 (1C, *C*11), 129.3 (1C, *C*9), 132.7 (1C, *C*10), 149.5 (1C, *C*12), 151.3 (1C, *C*13), 173.6 (1C, *C*6), 175.0 (1C, *C*5);

IR: ν = 641, 703, 870, 983, 1219, 1267, 1334, 1506, 1613, 1719, 2361 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 293 (13), 292 (80), 248 (19), 233 (10), 232 (7), 215 (8), 205 (7), 190 (17), 189 (100), 188 (6), 175 (6), 174 (24), 158 (7), 145 (10), 115 (9);

m/z (ESI) calcd. for C₁₅H₁₆O₆ (*M*+1.0078): 293.1020; found: 293.1023.

➤ Methyl 6-methyl-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahydro-2H-indeno[1,2-b]furan-3a-carboxylate **85** *



Chemical Formula: C₁₄H₁₄O₄

Exact Mass: 246.09

Prepared following the *Procedure G* using 4-methyl-2-bromobenzaldehyde (0.61 g, 3.1 mmol, 1 eq.) The expected lactone **85** was obtained as an orange oil; yield: 0.88 g (99 %);

Rf: 0.16 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.34 (3H, s, H15), 2.63 (1H, d, J 18.3, H4), 3.09 (1H, d, J 16.7, H8), 3.35 (1H, d, J 18.3, H4'), 3.63 (1H, d, J 16.7, H8'), 3.78 (3H, s, H7), 6.04 (1H, s, H2), 7.06 (1H, s, H14), 7.11 (1H, d, J 7.9, H12), 7.32 (1H, d, J 7.9, H11);

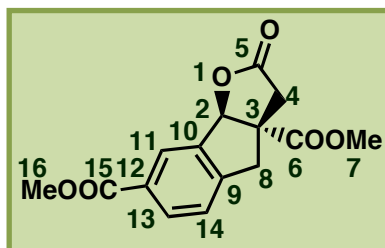
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 21.5 (1C, C15), 39.3 (1C, C4), 41.4 (1C, C8), 53.3 (1C, C7), 55.2 (1C, C3), 90.4 (1C, C2), 125.7 (1C, C11), 126.0 (1C, C13), 129.1 (1C, C12), 134.5 (1C, C14), 140.7 (1C, C9), 140.9 (1C, C10), 173.5 (1C, C6), 176.3 (1C, C5);

IR: ν = 689, 810, 1005, 1180, 1200, 1234, 1437, 1613, 1722 cm⁻¹;

MS (EI): m/z = 228 (35), 214 (31), 204 (30), 200 (50), 186 (53), 172 (17), 159 (48), 158 (15), 144 (46), 143 (81), 142 (29), 141 (38), 131 (23), 130 (13), 129 (39), 128 (100), 127 (20), 116 (17), 115 (69), 91 (14);

m/z (ESI) calcd. for C₁₄H₁₄O₄Na (M+22.9898): 269.0790; found: 269.0788.

➤ Dimethyl 2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahydro-2H-indeno[1,2-b]furan-3a,6-dicarboxylate 86 *



Chemical Formula: C₁₅H₁₄O₆

Exact Mass: 290.08

Prepared following the *Procedure G* using methyl-4-bromo-3-formyl benzoate (0.94 g, 4 mmol, 1 eq.) The expected lactone **86** was obtained as a yellow oil; yield: 0.53 g (46 %);

Rf: 0.14 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.57 (1H, d, *J* 18.3, *H*4), 3.17 (1H, d, *J* 17.3, *H*8), 3.31 (1H, d, *J* 18.3, *H*4'), 3.74 (1H, d, *J* 17.3, *H*8'), 3.80 (3H, s, *H*7), 3.90 (3H, s, *H*16), 6.02 (1H, s, *H*2), 7.33 (1H, d, *J* 7.3, *H*14), 8.05 (1H, d, *J* 7.3, *H*13), 8.12 (1H, s, *H*11);

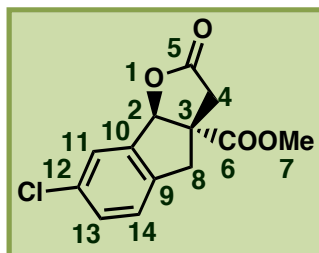
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 38.7 (1C, *C*4), 41.5 (1C, *C*8), 52.3 (1C, *C*7), 53.3 (1C, *C*16), 55.2 (1C, *C*3), 88.9 (1C, *C*2), 125.3 (1C, *C*14), 127.8 (1C, *C*13), 130.5 (1C, *C*10), 131.8 (1C, *C*11), 138.1 (1C, *C*9), 145.1 (1C, *C*12), 166.3 (1C, *C*15), 173.1 (1C, *C*6), 174.2 (1C, *C*5);

IR: ν = 696, 758, 1016, 1172, 1198, 1276, 1435, 1715, 2954 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 272 (59), 259 (41), 258 (44), 248 (38), 245 (19), 244 (100), 231 (22), 230 (97), 216 (17), 203 (25), 188 (45), 187 (34), 186 (18), 171 (25), 157 (22), 155 (18), 143 (20), 128 (40), 127 (20);

m/z (ESI) calcd. for C₁₅H₁₄NaO₆ (*M*+22.9898): 313.06826; found: 313.06841.

- Methyl 7-chloro-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahydro-2H-indeno[1,2-b]furan-3a-carboxylate 87 *



Chemical Formula: C₁₃H₁₁ClO₄

Exact Mass: 266.03

Prepared following the *Procedure G* using 2-bromo-5-chlorobenzaldehyde (0.70 g, 3 mmol, 1 eq.) The expected lactone **87** was obtained as a yellow oil; yield: 0.27 g (33 %);

Rf: 0.42 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.58 (1H, d, *J* 18.2, *H*4), 3.09 (1H, d, *J* 16.8, *H*8), 3.30 (1H, d, *J* 18.2, *H*4'), 3.63 (1H, d, *J* 16.8, *H*8'), 3.79 (3H, s, *H*7), 5.98 (1H, s, *H*2), 7.18 (1H, d, *J* 8.2, *H*14), 7.32 (1H, d, *J* 8.2, *H*13), 7.41 (1H, s, *H*11);

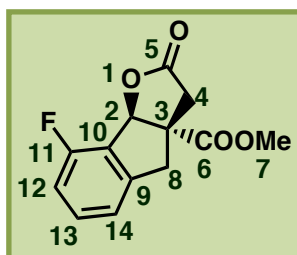
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 38.7 (1C, *C*4), 40.9 (1C, *C*8), 53.3 (1C, *C*7), 55.3 (1C, *C*3), 89.0 (1C, *C*2), 126.4 (1C, *C*13), 129.2 (1C, *C*12), 130.7 (1C, *C*11), 134.0 (1C, *C*14), 139.0 (1C, *C*9), 139.3 (1C, *C*10), 173.1 (1C, *C*6), 174.6 (1C, *C*5);

IR: ν = 564, 616, 692, 806, 1014, 1073, 1177, 1418, 1730, 1770, 2955 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 250 (20), 248 (59), 234 (55), 224 (32), 222 (33), 221 (16), 220 (87), 208 (32), 207 (17), 206 (100), 189 (36), 179 (35), 166 (17), 165 (23), 164 (64), 163 (34), 162 (31), 128 (43), 127 (35), 115 (47);

m/z (ESI) calcd. for C₁₃H₁₁O₄ClNa (M+22.9898): 289.0244; found: 289.0235.

- Methyl 8-fluoro-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahydro-2H-indeno[1,2-b]furan-3a-carboxylate **88** *



Chemical Formula: C₁₃H₁₁FO₄

Exact Mass: 250.06

Prepared following the *Procedure G* using 2-bromo-6-fluorobenzaldehyde (0.81 g, 4.0 mmol, 1 eq.) The expected lactone **88** was obtained as a brown oil; yield: 0.72 g (72 %);

Rf: 0.13 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.66 (1H, d, *J* 18.3, *H*4), 3.16 (1H, d, *J* 17.0, *H*8), 3.34 (1H, d, *J* 18.3, *H*4') 3.67 (1H, d, *J* 17.0, *H*8'), 3.78 (3H, s, *H*7), 6.15 (1H, s, *H*2), 6.94-7.62 (3H, m, *H*12, *H*13, *H*14);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 39.0 (1C, *C*4), 42.1 (1C, *C*8), 53.4 (1C, *C*7), 55.2 (1C, *C*3), 86.8 (1C, *C*2), 114.6 (1C, d, *J* 19.4, *C*12), 115.7 (1C, d, *J* 21.8, *C*10), 118.7 (1C, d, *J* 2.0, *C*14), 119.5 (1C, d, *J* 3.5, *C*13), 120.9 (1C, d, *J* 3.8, *C*9), 131.7 (1C, d, *J* 254.0, *C*11), 173.0 (1C, *C*6), 174.4 (1C, *C*5);

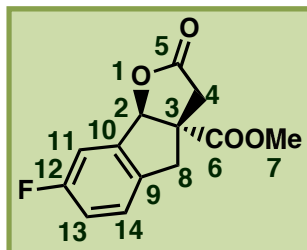
¹⁹F NMR (CDCl₃): δ = -115.9 (1F, *F*11);

IR: ν = 681, 782, 990, 1235, 1361, 1624, 1693 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 249 (15), 248 (100), 231 (15), 230 (78), 218 (11), 217 (69), 214 (22), 203 (12), 202 (66), 201 (88), 200 (6), 199 (14), 188 (11), 183 (12), 182 (15), 181(18), 171 (7), 170 (14), 169 (12), 51 (6);

m/z (ESI) calcd. for C₁₃H₁₁FO₄Na (M+22.9898): 273.0539; found: 273.0543.

- Methyl 7-fluoro-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahydro-2H-indeno[1,2-b]furan-3a-carboxylate **89** *



Chemical Formula: C₁₃H₁₁FO₄

Exact Mass: 250.06

Prepared following the *Procedure G* using 2-bromo-5-fluorobenzaldehyde (1.95 g, 12.5 mmol, 1 eq.) The expected lactone **89** was obtained as a brown oil; yield: 2.05 g (95 %);

Rf: 0.14 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.58 (1H, d, *J* 18.3, *H*4), 3.09 (1H, d, *J* 16.5, *H*8), 3.30 (1H, d, *J* 18.3, *H*4'), 3.61 (1H, d, *J* 16.5, *H*8'), 3.78 (3H, s, *H*7), 5.99 (1H, s, *H*2), 7.02-7.11 (3H, m, *H*11, *H*13, *H*14);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 38.8 (1C, *C*4), 40.7 (1C, *C*8), 53.3 (1C, *C*7), 55.6 (1C, *C*3), 89.2 (1C, d, *J* 2.5, *C*2), 113.0 (1C, d, *J* 22.8, *C*13), 117.9 (1C, d, *J* 22.8, *C*11), 126.7 (1C, d, *J* 9.0, *C*14), 136.0 (1C, d, *J* 3.1, *C*9), 139.4 (1C, d, *J* 8.6, *C*10), 162.7 (1C, d, *J* 246.6, *C*12), 173.2 (1C, *C*6), 174.9 (1C, *C*5);

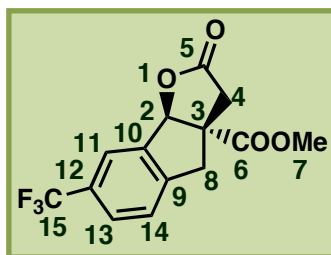
¹⁹F NMR (CDCl₃): δ = -113.0 (1F, *F*12);

IR: ν = 878, 956, 1009, 1196, 1319, 1439, 1490, 1614, 1718, 2400 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 232 (57), 218 (45), 208 (44), 205 (12), 204 (100), 191 (12), 190 (91), 163 (40), 162 (13), 161 (15), 149 (12), 148 (62), 147 (51), 146 (69), 145 (10), 135 (19), 134 (16), 133 (36), 127 (28), 115 (14);

m/z (ESI) calcd. for C₁₃H₁₁FO₄Na (*M*+22.9898): 273.0539; found: 273.0543.

➤ **Methyl 7-(trifluoromethyl)-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahydro-2H-indeno[1,2-b]furan-3a-carboxylate 90 ***



Chemical Formula: $C_{14}H_{11}F_3O_4$

Exact Mass: 300.06

Prepared following the *Procedure G* using 2-bromo-5-trifluoromethylbenzaldehyde (1.01 g, 4 mmol, 1 eq.) The expected lactone **90** was obtained as a yellow oil; yield: 0.228 g (20 %);

Rf: 0.26 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

1H NMR ($CDCl_3$): δ = 2.58 (1H, d, J 18.2, H_4), 3.18 (1H, d, J 17.3, H_8), 3.33 (1H, d, J 18.2, H_4'), 3.69 (1H, d, J 17.3, H_8'), 3.80 (3H, s, H_7), 6.03 (1H, s, H_2), 7.38 (1H, d, J 8.5, H_{14}), 7.62 (1H, d, J 8.5, H_{13}), 7.71 (1H, s, H_{11});

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 38.6 (1C, C_4), 41.4 (1C, C_8), 53.3 (1C, C_7), 55.1 (1C, C_3), 88.6 (1C, C_2), 123.5 (1C, q, J 4.1, C_{11}), 123.8 (1C, q, J 272.0, C_{15}), 125.8 (1C, C_{14}), 127.5 (1C, q J 4.2, C_{13}), 130.8 (1C, q, J 32.4, C_{12}), 138.5 (1C, C_{10}), 144.8 (1C, C_9), 173.0 (1C, C_6), 174.0 (1C, C_5);

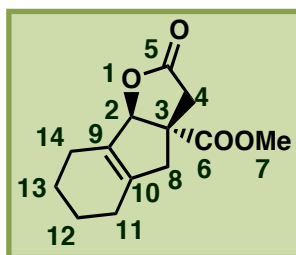
^{19}F NMR ($CDCl_3$): δ = -62.7 (6F, F_{15A} , F_{15B});

IR: ν = 662, 703, 806, 901, 1017, 1062, 1118, 1161, 1285, 1326, 1439, 1625, 1733 cm^{-1} ;

MS (EI): m/z = 222 (7), 221 (42), 207 (16), 206 (100), 190 (6), 178 (38), 162 (8), 150 (8), 146 (13), 136 (6), 130 (6), 122 (10), 120 (6), 116 (6), 91 (12), 77 (5), 57 (9);

m/z (ESI) calcd. for $C_{14}H_{11}F_3O_4Na$ ($M+22.9898$): 323.05016; found: 323.05006.

- Methyl 2-oxo-3,3a,4,5,6,7,8,8b-octahydro-2H-indeno[1,2-b]furan-3a-carboxylate **115***



Chemical Formula: C₁₃H₁₆O₄

Exact Mass: 236.10

Prepared following the *Procedure H* using 2-bromo-cyclohex-1-ene-carbaldehyde (1.13 g, 6 mmol, 1 eq.) The expected lactone **115** was obtained as a brownish oil; yield: 0.60 g (42 %);

Rf: 0.07 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.53-1.59 (4H, m, H12, H13), 1.93-2.02 (4H, m, H11, H14), 2.37 (1H, d, J 16.7, H8), 2.45 (1H, d, J 18.4, H4), 2.93 (1H, d, J 16.4, H8'), 3.18 (1H, d, J 18.4, H4'), 3.70 (3H, s, H7), 5.35 (1H, s, H2);

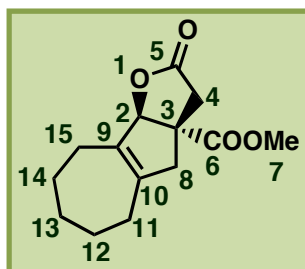
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 21.7 (2C, C12, C13), 22.8 (1C, C14), 25.4 (1C, C11), 39.4 (1C, C4), 46.0 (1C, C8), 52.1 (1C, C7), 52.7 (1C, C3), 93.9 (1C, C2), 132.3 (1C, C10), 139.8 (1C, C9), 174.2 (1C, C6), 175.2 (1C, C5);

IR: ν = 667, 770, 993, 1166, 1277, 1732, 1776, 2929 cm⁻¹;

MS (EI): m/z = 236 (19), 218 (22), 204 (87), 194 (26), 192 (19), 190 (56), 177 (71), 176 (91), 162 (22), 149 (48), 148 (81), 132 (22), 131 (55), 120 (23), 117 (30), 105 (26), 91 (100), 79 (27), 77 (20);

m/z (ESI) calcd. for C₁₃H₁₆O₄Na (M+22.9898): 259.0946; found: 259.0951.

➤ Methyl 2-oxo-2,3,3a,4,5,6,7,8,9,9b-decahydroazulenof[1,2-b]furan-3a-carboxylate 117*



Chemical Formula: C₁₄H₁₈O₄

Exact Mass: 250.12

Prepared following the *Procedure H* using 2-bromo-cyclohept-1-ene-carbaldehyde (1.30 g, 6 mmol, 1 eq.) The expected lactone **117** was obtained as a yellow oil; yield: 0.800 g (51 %);

R_f: 0.28 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.50-2.14 (10H, m, H₁₁, H₁₂, H₁₃, H₁₄, H₁₅), 2.35 (1H, d, J 16.7, H₈), 2.42 (1H, d, J 18.3, H₄), 2.95 (1H, d, J 16.7, H₈'), 3.10 (1H, d, J 18.3, H₄'), 3.63 (3H, s, H₇), 5.28 (1H, s, H₂);

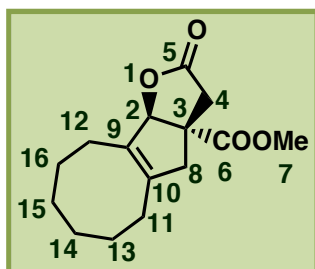
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 26.6 (1C, C₁₅), 27.1 (2C, C₁₂, C₁₄), 29.9 (1C, C₁₃), 30.3 (1C, C₁₁), 39.6 (1C, C₄), 48.2 (1C, C₈), 52.1 (1C, C₇), 52.8 (1C, C₃), 96.0 (1C, C₂), 135.3 (1C, C₁₀), 142.9 (1C, C₉), 174.1 (1C, C₆), 175.4 (1C, C₅);

IR: ν = 855, 886, 1168, 1277, 1437, 1732, 1777, 2853, 2924 cm⁻¹;

MS (EI): m/z = 250 (21), 232 (22), 219 (17), 218 (89), 208 (16), 204 (37), 192 (14), 191 (100), 190 (86), 176 (21), 163 (41), 162 (77), 147 (29), 145 (45), 131 (34), 119 (18), 105 (30), 91 (72), 79 (16), 77 (18);

m/z (ESI) calcd. for C₁₄H₁₈O₄Na (M+22.9898): 273.1103; found: 273.1107.

- Methyl 2-oxo-3,3a,4,5,6,7,8,9,10,10b-decahydro-2H-cycloocta[4,5]cyclopenta[1,2-b]furan-3a-carboxylate 118*



Chemical Formula: C₁₅H₂₀O₄

Exact Mass: 264.14

Prepared following the *Procedure H* using 2-bromo-cyclooct-1-ene-carbaldehyde (1.30 g, 6 mmol, 1 eq.) The expected lactone **118** was obtained as a yellow oil; yield: 0.305 g (19 %);

Rf: 0.29 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.35-1.50 (8H, m, *H*₁₃, *H*₁₄, *H*₁₅, *H*₁₆), 2.05-2.14 (4H, m, *H*₁₁, *H*₁₂), 2.35 (1H, d, *J* 16.7, *H*₈), 2.41 (1H, d, *J* 18.6, *H*₄), 2.95 (1H, d, *J* 16.7, *H*₈'), 3.15 (1H, d, *J* 18.6, *H*₄'), 3.66 (3H, s, *H*₇), 5.35 (1H, s, *H*₂);

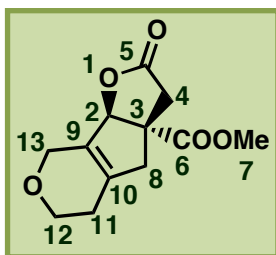
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 25.5 (1C, *C*₁₂), 26.0 (1C, *C*₁₅), 26.8 (2C, *C*₁₄, *C*₁₃), 27.4 (1C, *C*₁₆), 28.4 (1C, *C*₁₁), 39.5 (1C, *C*₄), 46.1 (1C, *C*₈), 52.1 (1C, *C*₇), 52.8 (1C, *C*₃), 94.6 (1C, *C*₂), 133.8 (1C, *C*₁₀), 141.7 (1C, *C*₉), 174.1 (1C, *C*₆), 175.2 (1C, *C*₅);

IR: ν = 751, 852, 886, 996, 1165, 1283, 1334, 1733, 1776, 2854, 2924 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 264 (35), 232 (93), 222 (22), 218 (49), 205 (100), 204 (98), 203 (22), 190 (38), 177 (48), 176 (87), 175 (22), 162 (21), 161 (30), 159 (30), 145 (30), 117 (25), 105 (32), 91 (70), 79 (22), 77 (21);

m/z (ESI) calcd. for C₁₅H₂₀O₄Na (M+22.9898): 287.1259; found: 287.1256.

➤ Methyl 2-oxo-2,3,3a,4,5,6,8,8b-octahydrofuro[3',2':4,5]cyclopenta[1,2-c]pyran-3a-carboxylate 119*



Chemical Formula: C₁₂H₁₄O₅

Exact Mass: 238.08

Prepared following the *Procedure H* using 4-bromo-5,6-dihydro-2*H*-pyran-3-carbaldehyde (0.440 g, 2.3 mmol, 1 eq.) The expected lactone **119** was obtained as a yellow oil; yield: 0.265 g (48 %);

R_f: 0.05 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.17 (2H, m, *H*11), 2.52 (1H, d, *J* 15.7, *H*8), 2.55 (1H, d, *J* 18.5, *H*4), 3.09 (1H, d, *J* 15.7, *H*8'), 3.30 (1H, d, *J* 18.5, *H*4'), 3.67-3.84 (5H, m, *H*12, *H*7), 4.19-4.23 (2H, m, *H*13), 5.51 (1H, s, *H*2);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 26.2 (1C, *C*11), 39.4 (1C, *C*8), 46.0 (1C, *C*4), 52.7 (1C, *C*3), 53.2 (1C, *C*7), 63.6 (1C, *C*12), 64.2 (1C, *C*13), 91.5 (1C, *C*2), 131.9 (1C, *C*9), 138.5 (1C, *C*10), 173.8 (1C, *C*6), 174.8 (1C, *C*5);

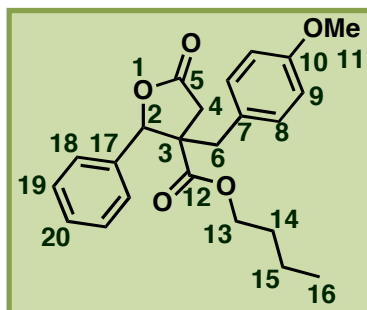
IR: ν = 996, 1063, 1205, 1299, 1338, 1437, 1622, 1719 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 208 (51), 206 (46), 190 (37), 179 (100), 178 (20), 177 (24), 176 (75), 164 (16), 149 (18), 148 (15), 135 (36), 133 (46), 121 (19), 105 (49), 96 (34), 95 (17), 91 (37), 81 (27), 79 (25), 77 (32);

m/z (ESI) calcd. for C₁₂H₁₄O₅Na (M+22.9898): 261.07334; found: 261.07341.

5. Synthesis from different Michael acceptors

- Synthesis of Butyl 3-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylate 67*



Chemical Formula: C₂₃H₂₆O₅

Exact Mass: 382.18

A dried 25 mL round bottom flask was flushed with argon and charged with acetonitrile (10 mL). Dodecane (0.1 mL), zinc dust (1.5 g, 23 mmol, 4.6 eq.), dibutyl itaconate (6.1 mL, 25 mmol, 5 eq.), benzaldehyde (0.5 mL, 5 mmol, 1 eq.) and 4-bromoanisole (0.9 mL, 7.5 mmol, 1.5 eq.) were added under stirring. Cobalt bromide (0.22 g, 1 mmol, 13 mol%), trifluoroacetic acid (0.05 mL) and 1,2-dibromoethane (0.1 mL) were added successively to the mixture which was heated at 60°C until complete consumption of 4-bromoanisole (monitored by GC). The reaction mixture was then filtered through a pad of celite. Celite was washed several times with diethyl ether and the combined organic fractions were concentrated in vacuo. The crude reaction product was purified via flash column chromatography over silica gel using a pentane/diethyl ether mixture (1:0 to 0:1) as an eluent to afford the lactone, which was recovered as a mixture of diastereomers **67_A**, and **67_B** in a 38 : 62 ratio as a yellow oil; yield: 1.33 g (70 %);

Rf: 0.21 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0.83 (3H, t, *J* 7.5, H16_A), 0.92 (3H, t, *J* 7.4, H16_B), 1.15 (2H, q, *J* 7.5, H15_A), 1.27 (2H, m, H14_A), 1.31 (2H, q, *J* 7.4, H15_B), 1.61 (2H, m, H14_B), 2.11 (1H, d, *J* 13.9, H6_B), 2.65 (1H, d, *J* 17.4, H4_A), 2.70 (1H, d, *J* 17.6, H4_B), 2.80 (1H, d, *J* 13.9, H6'_B), 2.89 (1H, d, *J* 13.9, H6_A), 3.03 (1H, d, *J* 17.4, H4'_A), 3.11 (1H, d, *J* 17.6, H4'_B), 3.55 (1H, d, *J* 13.9, H6'_A), 3.71 (2H, m, H13_A), 3.73 (3H, s, H11_B), 3.76 (3H, s, H11_A), 4.15 (2H, m, H13_B), 5.39 (1H, s, H2_A), 5.72 (1H, s, H2_B), 6.74 (2H, d, *J* 8.6, H9_B), 6.80 (2H, d, *J* 8.6, H9_A), 6.87 (2H, d, *J* 8.6, H8_B), 7.05 (2H, d, *J* 8.6, H8_A), 7.24-7.27 (5H, m, H18_A, H19_A, H20_A), 7.38-7.43 (5H, m, H18_B, H19_B, H20_B);

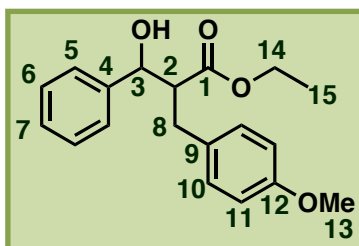
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 13.6 (1C, C16_A), 13.7 (1C, C16_B), 19.0 (1C, C15_A), 19.1 (1C, C15_B), 30.0 (1C, C14_A), 30.4 (1C, C14_B), 35.6 (1C, C6_B), 35.8 (1C, C6_A), 38.2 (1C, C4_B), 40.2 (1C, C4_A), 55.2 (2C, C11_A, C11_B), 56.4 (1C, C3_B), 58.2 (1C, C3_A), 65.4 (1C, C13_A), 66.0 (1C, C13_B), 85.8 (1C, C2_B), 87.0 (1C, C2_A), 113.8 (2C, C9_B), 114.1, (2C, C9_A), 125.6, (2C, C8_A), 127.6 (1C, C7_A), 126.4, (2C, C8_B), 127.6 (1C, C7_B), 128.4, (2C, C19_B), 128.5, (2C, C19_A), 128.6 (1C, C20_B), 129.1 (1C, C20_A), 130.6 (2C, C18_B), 131.0 (2C, C18_A), 134.5 (1C, C17_B), 135.1 (1C, C17_A), 158.7 (1C, C10_B), 158.8 (1C, C10_A), 170.7 (1C, C12_A), 172.7 (1C, C12_B), 174.7 (2C, C5_A, C5_B);

IR: ν = 700, 747, 1012, 1032, 1177, 1300, 1512, 1726, 1788, 2873, 2959 cm^{-1} ;

MS (EI): m/z = 383 (14), 382 (52), 280 (5), 276 (10), 261 (7), 248 (16), 205 (7), 202 (5), 192 (6), 175 (8), 147 (12), 146 (9), 145 (5), 122 (14), 121 (100), 115 (5), 108 (6), 91 (10), 77 (7);

Anal. calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (382.18): C 72.23, H 6.85; found: C 72.07, H 7.07.

➤ Ethyl-3-hydroxy-2-(4-methoxybenzyl)-3-phenylpropanoate 122 *



Chemical Formula: C₁₉H₂₂O₄

Exact Mass: 314.15

A dried 25 mL round bottom flask was flushed with argon and charged with acetonitrile (10 mL). Dodecane (0.1 mL), zinc dust (1.5 g, 23 mmol, 4.6 eq.), ethyl acrylate (2.75 mL, 25 mmol, 5 eq.), benzaldehyde (0.5 mL, 5 mmol, 1 eq.) and bromoanisole (1.25 mL, 10 mmol, 2 eq.) were added under stirring. Cobalt bromide (0.22 g, 1 mmol, 13 mol%), was added to the mixture which was heated at 60°C until complete consumption of the 4-bromoanisole (monitored by GC). The reaction mixture was then filtered through a pad of celite. Celite was washed several times with diethyl ether and the combined organic fractions were concentrated in vacuo. The crude reaction product was purified via flash column chromatography over silica gel using a pentane/diethyl ether mixture (1:0 to 0:1) as an eluent to afford pure ethyl-3-hydroxy-2-(4-methoxybenzyl)-3-phenylpropanoate, which was recovered as a mixture of diastereomers **122_A**, and **122_B** in a 54 : 46 ratio as a brown oil; yield: 1.51 g (96 %);

Rf: 0.20 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0.84 (3H, t, *J* 7.1, H_{15_B}), 0.95 (3H, t, *J* 7.1, H_{15_A}), 2.74-2.77 (1H, m, H_{8_A}), 2.78-2.80 (1H, m, H_{8'_A}), 2.88-3.00 (3H, m, H_{8_B}, H_{8'_B}, H_{2_A}), 3.26 (2H, b, OH), 3.69-3.70 (7H, m, H_{13_B}, H_{13_A}, H_{2_B}), 3.80 (2H, q, *J* 7.1, H_{14_B}), 3.90 (2H, q, *J* 7.1, H_{14_A}), 4.74 (1H, d, *J* 6.9, H_{3_A}), 4.90 (1H, d, *J* 4.7, H_{3_B}), 6.72 (4H, m, H_{11_A}, H_{11_B}), 6.97 (4H, m, H_{10_A}, H_{10_B}), 7.20-7.32 (10H, m, H_{5_A}, H_{5_B}, H_{6_A}, H_{6_B}, H_{7_A}, H_{7_B});

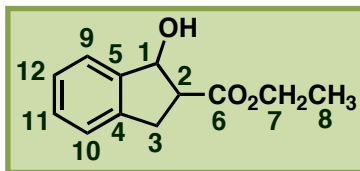
¹³C NMR (CDCl₃): δ = 13.9 (1C, C_{15_B}), 14.0 (1C, C_{15_A}), 32.8 (1C, C_{8_B}), 34.9 (1C, C_{8_A}), 55.2 (2C, C_{13_B}, C_{2_B}), 55.7 (2C, C_{13_A}, C_{2_A}), 60.4 (1C, C_{14_B}), 60.6 (1C, C_{14_A}), 74.3 (1C, C_{3_B}), 74.6 (1C, C_{3_A}), 113.4 (4C, C_{11_A}, C_{11_B}), 126.3 (1C, C_{7_B}), 126.6 (1C, C_{7_A}), 127.6 (2C, C_{5_B}), 127.8 (2C, C_{5_A}), 128.4 (2C, C_{6_B}), 128.5 (2C, C_{6_A}), 129.6 (1C, C_{9_B}), 129.9 (1C, C_{9_A}), 130.4 (2C, C_{10_A}), 131.2 (2C, C_{10_B}), 141.7 (1C, C_{4_B}), 142.1 (1C, C_{4_A}), 158.1 (1C, C_{12_B}), 158.2 (1C, C_{12_A}), 174.1 (1C, C_{1_B}), 174.7 (1C, C_{1_A});

IR: ν = 700, 749, 771, 825, 1031, 1117, 1245, 1512, 1723, 2936, 3469 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 296 (11), 224 (12), 223 (72), 222 (100), 161 (23), 145 (15), 121 (13), 115 (21), 108 (10), 107 (7), 91 (6), 79 (7), 77 (6);

m/z (ESI) calcd. for C₁₉H₂₂O₄Na (M+22.9898): 337.14103; found: 337.14112.

6. Synthesis of ethyl 1-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-carboxylate
125 (CAS: 947172-52-3 (*R,R*); 216877-508 (*S,S*); 216877-62-2 (*1S, 2R*)) :



Chemical Formula: C₁₂H₁₄O₃

Exact Mass: 206.09

A dried 25 mL round bottom flask was flushed with argon and charged with acetonitrile (10 mL). Dodecane (0.05 mL), zinc dust (0.75 g, 11.5 mmol, 3 eq.), ethyl acrylate (1.36 mL, 12.5 mmol, 3.3 eq.) and 2-bromobenzaldehyde (0.44 mL, 3.75 mmol, 1 eq.) were added under stirring. Cobalt bromide (0.22 g, 1 mmol, 27 mol%), trifluoroacetic acid (0.1 mL) and 1,2-dibromoethane (0.15 mL) were added successively to the mixture which was stirred at 80°C for 1 hour until complete consumption of the 2-bromobenzaldehyde (monitored by GC). The reaction mixture was then filtered through a pad of celite. Celite was washed several times with diethyl ether and the combined organic fractions were concentrated in vacuo. The crude reaction product was purified via flash column chromatography over silica gel using a pentane/diethyl ether mixture (1:0 to 0:1) as an eluent to afford pure ethyl 1-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-carboxylate as a mixture of diastereomers **125_A** and **125_B** in a 67: 33 ratio as a colorless oil : 0.20 g (26 %);

R_f: 0.20 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.20 (3H, t, *J* 7.1, *H*8_B), 1.29 (3H, t, *J* 7.1, *H*8_A), 3.02-3.13 (3H, m, *H*3_A, *H*2_B, *H*3'_A), 3.20-3.23 (1H, m, *H*3_B), 3.31-3.45 (2H, m, *H*3'_B, *H*2_A), 3.98-4.08 (2H, q, *J* 7.1, *H*7_B), 4.18-4.23 (2H, q, *J* 7.1, *H*7_A), 5.30 (1H, d, *J* 6.0, *H*1_A), 5.43 (1H, d, *J* 7.2, *H*1_B), 7.18-7.26 (8H, m, *H*9_A, *H*9_B, *H*10_A, *H*10_B, *H*11_A, *H*11_B, *H*12_A, *H*12_B);

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 14.1 (1C, *C*8_B), 14.2 (1C, *C*8_A), 32.8 (1C, *C*3_A), 33.1 (1C, *C*3_B), 49.6 (1C, *C*2_A), 54.5 (1C, *C*2_B), 60.3 (1C, *C*7_A), 61.0 (1C, *C*7_B), 75.8 (1C, *C*1_A), 78.5 (1C, *C*1_B), 124.1-129.2 (8C, *C*9_A, *C*9_B, *C*10_A, *C*10_B, *C*11_A, *C*11_B, *C*12_A, *C*12_B), 139.9 (1C, *C*4_B), 141.9 (1C, *C*4_A), 142.7 (1C, *C*5_A), 143.0 (1C, *C*5_B), 173.1 (1C, *C*6_A), 175.4 (1C, *C*6_B);

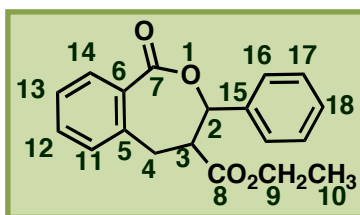
IR: ν = 618, 701, 752, 860, 1019, 1178, 1373, 1447, 1601, 1712, 2981 cm⁻¹;

MS (EI): *m/z* = 281 (59), 267 (21), 209 (26), 208 (20), 207 (100), 191 (21), 133 (21), 128 (21), 115 (28), 91 (66), 81 (25), 79 (30), 78 (38), 77 (41), 74 (18), 67 (37), 65 (29), 55 (26), 51 (34), 50 (36);

These analyses are in agreement with published results. See: *Tetrahedron* **2007**, 63, 7535-7537.²⁹⁸

²⁹⁸ Ros, A.; Magriz, A.; Dietrich, H.; Lassaletta, J. M.; Fernandez, R. *Tetrahedron* **2007**, 63, 7535-7537.

7. Synthesis of ϵ -caprolactone : ethyl 1-oxo-3-phenyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzooxepine-4-carboxylate **127** *



Chemical Formula: $C_{19}H_{18}O_4$

Exact Mass: 310.12

A dried 25 mL round bottom flask was flushed with argon and charged with acetonitrile (10 mL). Dodecane (0.1 mL), zinc dust (1.5 g, 23 mmol, 4.6 eq.), ethyl acrylate (3.4 mL, 25 mmol, 5 eq.), benzaldehyde (0.5 mL, 5 mmol, 1 eq.) and 2-methylbromobenzoate (1.05 mL, 7.5 mmol, 1.5 eq.) were added under stirring. Cobalt bromide (0.44 g, 2 mmol, 27 mol%), trifluoroacetic acid (0.05 mL) and 1,2-dibromoethane (0.1 mL) were added successively to the mixture which was stirred at R.T. for 3 hours and then heated at 40°C for four days until complete cyclization of the product (monitored by GC). The reaction mixture was then filtered through a pad of celite. Celite was washed several times with diethyl ether and the combined organic fractions were concentrated in vacuo. The crude reaction product was purified via flash column chromatography over silica gel using a pentane/diethyl ether mixture (1:0 to 0:1) as an eluent to afford pure methyl 1-oxo-3-phenyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[c]oxepine-4-carboxylate **127** as a single diastereomer as a colorless oil; yield: 0.36 g (25 %);

Rf: 0.25 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

1H NMR ($CDCl_3$): δ = 1.08 (3H, t, J 7.1, H_{10}), 3.02 (1H, d, J 12.2, H_4), 3.45 (2H, m, H_3 , H_4'), 3.99 (2H, q, J 7.1, H_9), 5.25 (1H, d, J 9.6, H_2), 7.17-7.72 (9H, m, H_{11} , H_{12} , H_{13} , H_{14} , H_{16} , H_{17} , H_{18});

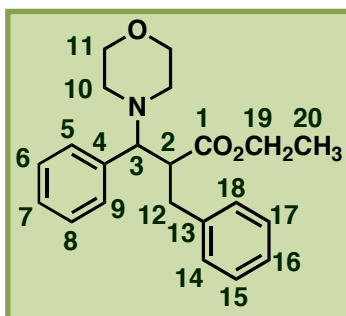
^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 14.0 (1C, C_{10}), 34.1 (1C, C_4), 51.7 (1C, C_3), 61.0 (1C, C_9), 80.4 (1C, C_2) 127.4-132.9 (9C, C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{16} , C_{17} , C_{18}), 131.1 (1C, C_6), 135.2 (1C, C_{15}), 137.1 (1C, C_5), 170.4 (1C, C_8), 171.2 (1C, C_7);

IR: ν = 699, 755, 1019, 1084, 1182, 1256, 1377, 1454, 1726, 2981 cm^{-1} ;

MS (EI): m/z = 284 (19), 283 (34), 282 (100), 268 (22), 266 (22), 249 (13), 209 (17), 207 (48), 191 (14), 117 (12), 115 (12), 105 (19), 91 (33), 81 (13), 79 (18), 78 (14), 77 (21), 67 (20), 55 (13), 50 (12);

m/z (ESI) calcd. for $C_{19}H_{18}O_4Na$ ($M+22.9898$): 333.10973; found: 333.10981.

8. Four-component reaction: Synthesis of ethyl 2-benzyl-3-morpholino-3-phenylpropanoate **137** *



Chemical Formula: $C_{22}H_{27}NO_3$

Exact Mass: 353.20

A dried 50 mL round bottom flask was flushed with argon and charged with acetonitrile (25 mL). Dodecane (0.2 mL), zinc dust (6 g, 92 mmol, 9.2 eq.), 1,2-dibromoethane (0.4 mL), and trifluoroacetic acid (0.2 mL) were added under stirring. The suspension was heated with a heat gun until activation of zinc dust characterized by the zinc dust dropping to the bottom of the flask. The suspension was stirred for five minutes and cooled to 35°C. Ethyl acrylate (5.5 mL, 50 mmol, 5 eq.), morpholine (1.8 mL, 20 mmol, 2 eq.), benzaldehyde (1 mL, 10 mmol, 1 eq.), bromobenzene (3.2 mL, 30 mmol, 3 eq.) and finally cobalt bromide (0.70 g, 3.2 mmol, 11 mol%) were added and the suspension was stirred for three hours at R.T. The reaction mixture was then filtered through a pad of celite. Celite was washed several times with diethyl ether and the combined organic fractions were concentrated in vacuo. The crude reaction product was purified via flash column chromatography over silica gel using a pentane/diethyl ether mixture (1:0 to 0:1) as an eluent to afford pure ethyl-2-benzyl-3-morpholino-3-phenylpropanoate **137** as a colorless oil: 0.50 g (14 %);

Rf: 0.48 (pentane/diethyl ether mixture (7:3));

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.75 (3H, t, J 8.0, H_{20}), 2.18 (2H, m, $H_{10'}$), 2.36 (2H, m, H_{10}), 2.95 (1H, dd, J 13.6, 11.9, H_{12}), 3.27 (1H, ddd, J 11.9, 10.6, 8.7, H_2), 3.48 (1H, dd, J 13.6, 8.7, $H_{12'}$), 3.58-3.70 (7H, m, H_{11} , $H_{11'}$, H_3 , H_{19}), 7.05-7.19 (10H, m, H_5 , H_6 , H_7 , H_8 , H_9 , H_{14} , H_{15} , H_{16} , H_{17} , H_{18});

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ = 13.7 (1C, C_{20}), 36.7 (1C, C_{12}), 49.2 (2C, C_{10}), 49.5 (1C, C_2) 60.0 (1C, C_{19}), 67.3 (2C, C_{11}), 70.6 (1C, C_3), 126.3-129.2 (10C, C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19}), 134.5 (1C, C_4), 139.7 (1C, C_{13}), 173.6 (1C, C_1);

IR: ν = 588, 700, 756, 920, 1001, 1135, 1155, 1253, 1452, 1729, 2851, 2956, 3028 cm^{-1} ;

MS (EI): m/z = 177 (15), 176 (100), 105 (7), 91 (8);

m/z (ESI) calcd. for $C_{22}H_{28}NO_3$ ($M+1.0078$): 354.20637; found: 354.20657.

Annexes

Annexe 1 - Analyses RMN et cristallographiques

Afin d'effectuer une étude analytique complète des γ -butyrolactones synthétisées, la séparation des diastéréoisomères a été effectuée pour la molécule **1** (Schéma 158). Une étude RMN a ensuite été effectuée sur chaque diastéréoisomère. Dans un premier temps, l'attribution de l'ensemble des signaux des spectres ^1H et ^{13}C a été réalisée. Dans un deuxième temps, l'étude des spectres NOESY a permis d'identifier chaque diastéréoisomère.

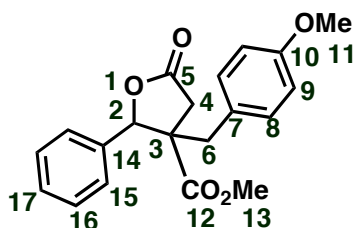


Schéma 158 : γ -butyrolactone **1**

L'analyse débute par l'étude du spectre ^1H (Figure 12). Les protons 8 et 9 sont facilement identifiables car ce sont les protons d'un cycle aromatique substitué en *para*. Les doublets correspondant à 8 et 9 se situent donc à 6,87 et 6,76 ppm. Par déduction, le multiplet compris en 7,35 et 7,43 ppm correspond aux protons aromatiques 15 à 17. A 5,74 ppm, il y a un seul singulet dont l'intégration correspond à un seul proton : on attribue donc ce signal au proton 2. Il y a deux singulets dont les intégrations correspondent à 3H ; on suppose alors qu'ils correspondent aux protons 11 et 13. Etant en position α d'un carbone asymétrique, les protons 4 et 6 ne sont pas équivalents. Entre 0 et 3,2 ppm, quatre doublets correspondant aux protons 4 et 6 sont présents.

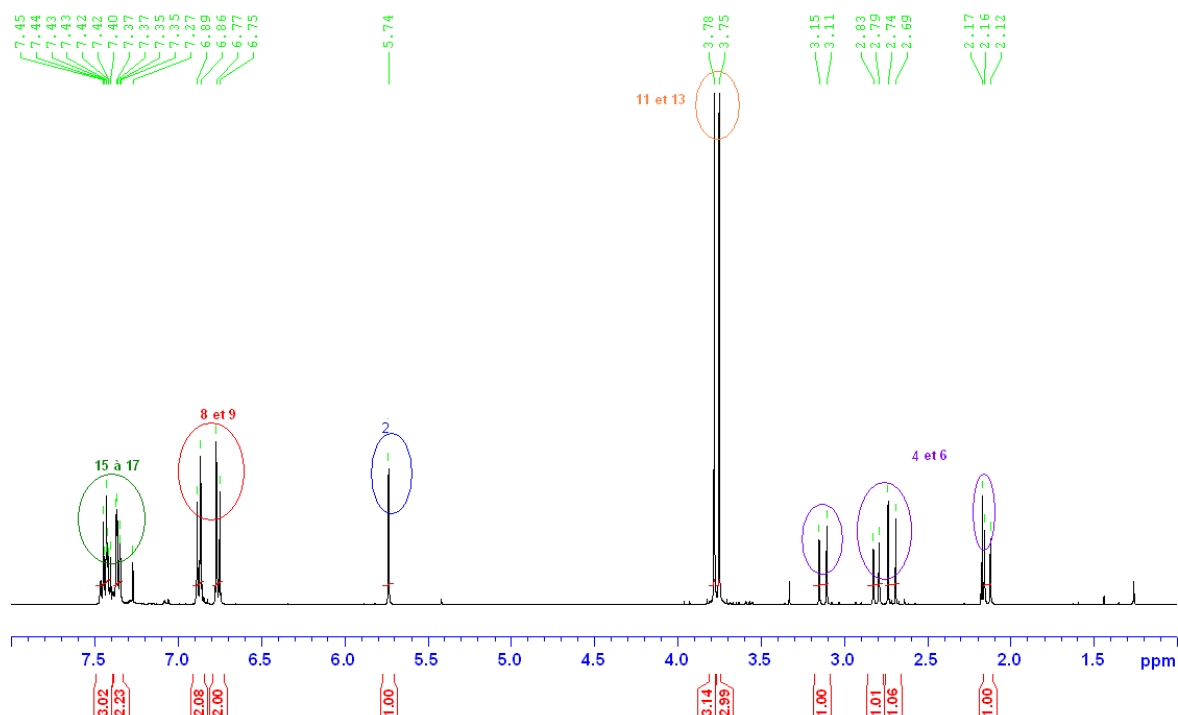


Figure 12 : Spectre RMN ^1H de 1

Grâce au spectre COSY, il est possible de déterminer les couplages ^1H - ^1H , sans pour autant pouvoir attribuer leur déplacement. L'attribution respective des signaux 4 et 6 va ainsi pouvoir être effectuée.

Grâce au spectre HSQC (Figure 13) il est possible d'attribuer le signal du carbone 2 au pic de déplacement 85,6 ppm. De même, les signaux des carbones 9 et 8 peuvent être attribués respectivement aux pics de déplacement 114,0 ppm et 130,5 ppm. La correspondance ^{13}C - ^1H peut être effectuée pour les autres pics sans avoir d'informations supplémentaires quand à l'attribution des signaux respectifs.

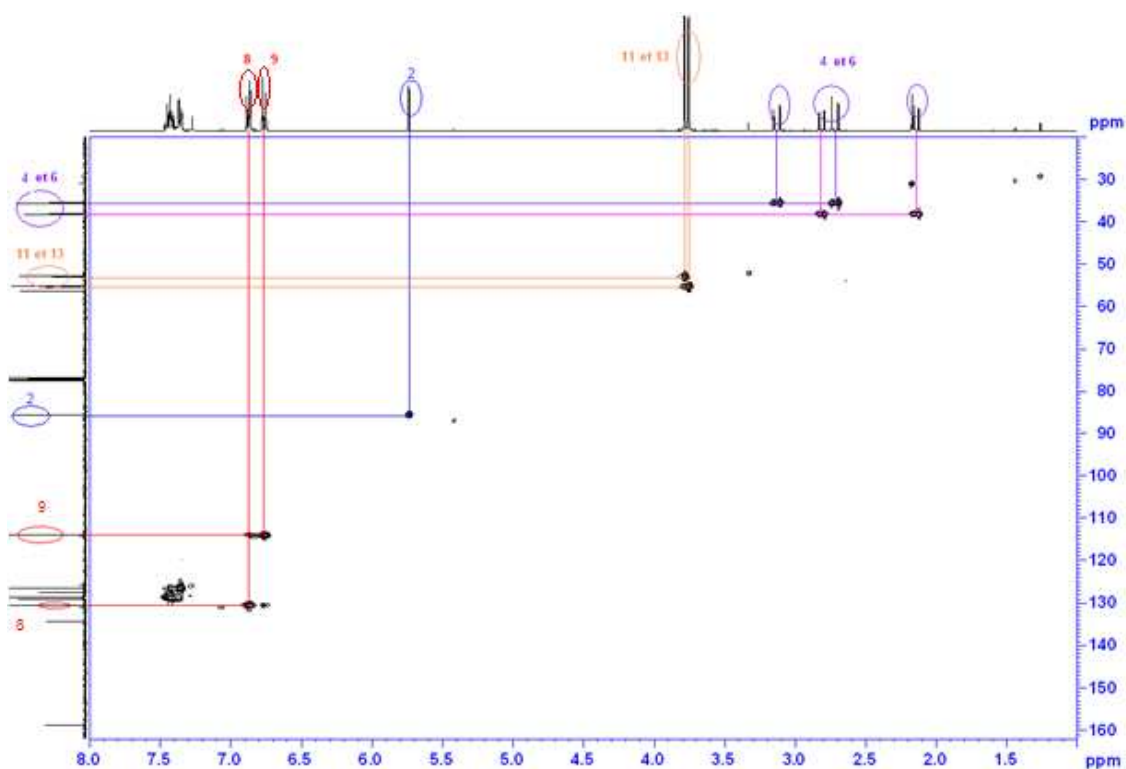


Figure 13 : Spectre HSQC

Le spectre DEPT permet de définir les carbones quaternaires, tertiaires, secondaires et primaires et ainsi d'exploiter plus aisément le spectre ^{13}C (Figure 14).

Les carbones 5 et 12 sont proches de groupements carbonyles, ils sont donc les plus déblindés (174,6 et 173,0 ppm). Les carbones aromatiques 15 à 17 sont compris entre 120 et 140 ppm. La hauteur des signaux est environ proportionnelle au nombre de carbones. Le carbone 17 comporte un carbone et a comme signal 128,6 ppm. En revanche, on ne peut pas encore attribuer les déplacements des carbones 15 et 16 qui comportent, eux, deux carbones. Le carbone 10 est déblindé car il est relié à un oxygène : il a pour signal 158,7 ppm.

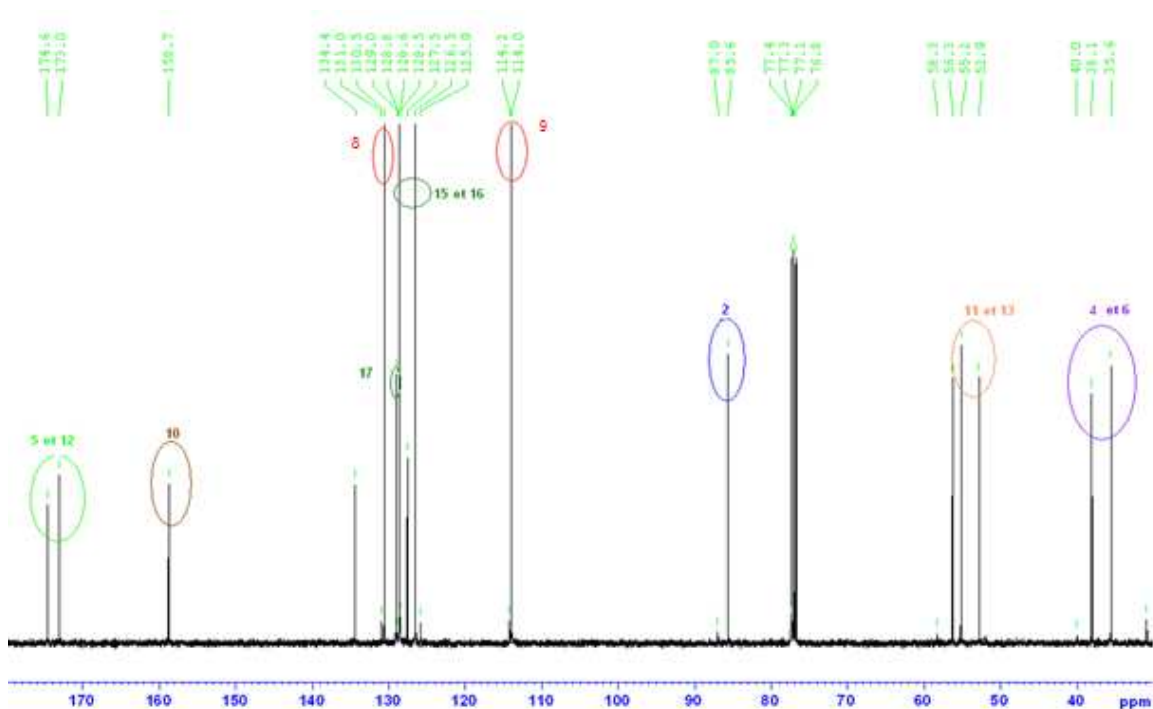


Figure 14 : Spectre ^{13}C

Il reste donc à déterminer les carbones 4, 6, 11, 13, 7, 10, 14 et 15.

Pour cela, le spectre HMBC (Figure 15) est étudié. Le carbone 7 couple avec le proton 9 et a donc pour déplacement 127,7 ppm. Le carbone 7 couple avec le proton 6 et pas avec le proton 4 : le proton 6 a donc pour déplacement 2,80 et 2,14 ppm ; le carbone 6, 38,1 ppm ; le proton 4 a pour déplacement 3,14 et 2,72 ppm ; le carbone 4, 31,0 ppm. Le carbone 10 couple avec le proton 11 et pas avec le proton 13 ; le proton 11 a donc pour déplacement 3,75 ppm, le proton 13, 3,78 ppm, le carbone 11, 55,2 ppm, le carbone 13, 52,9 ppm. Le carbone 6 couple avec le proton 8 et pas avec le proton 9 : le proton 8 a pour déplacement 6,87 ppm ; le carbone 8, 131,0 ppm ; le proton 9, 6,76 ppm ; le carbone 9, 114,2 ppm. Le proton 9 couple avec le carbone 7 et pas le carbone 14 : le carbone 14 a donc pour déplacement 134,4 ppm. Enfin, le proton 2 couple avec le carbone 15 et pas le carbone 16 : le carbone 15 a donc pour déplacement 126,5 ppm et le carbone 16, 128,6 ppm.

Le même procédé a été utilisé pour analyser les spectres du deuxième diastéréoisomère. La même méthode d'analyse a été utilisée pour chaque molécule synthétisée.

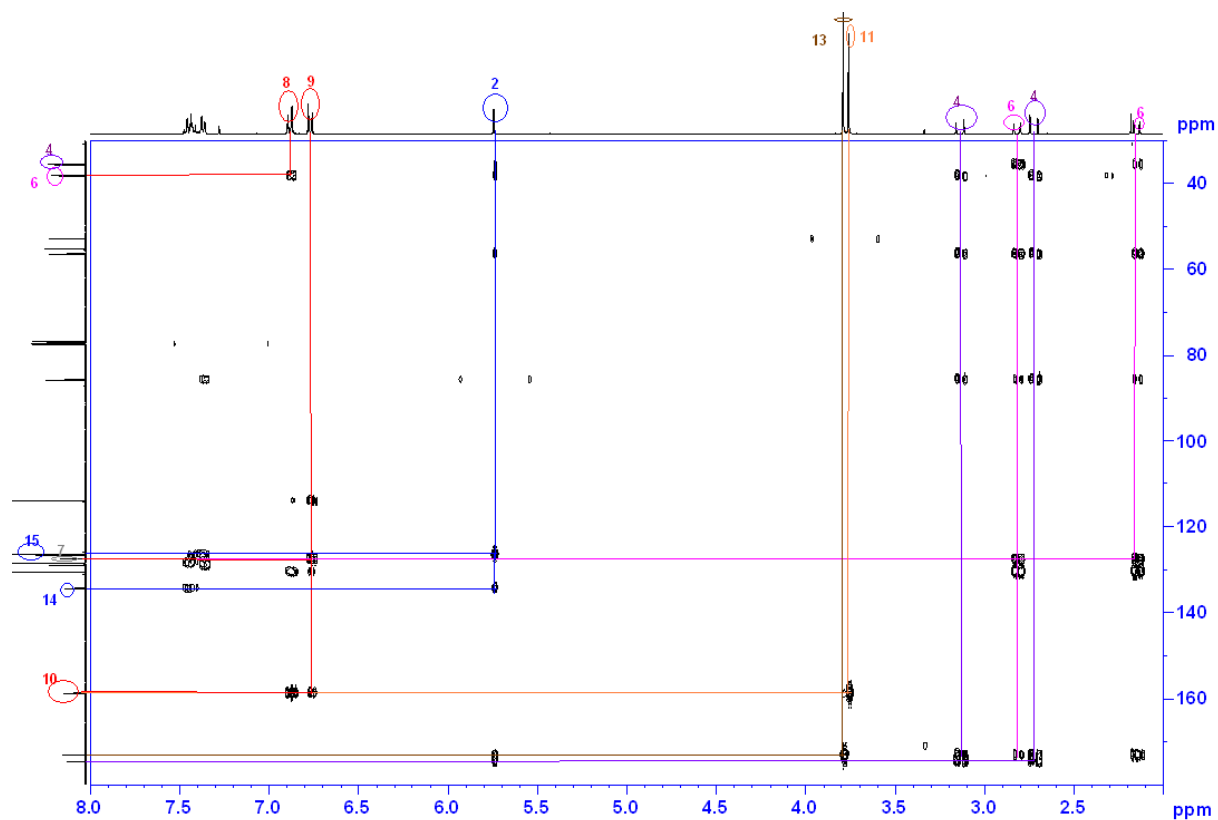


Figure 15 : Spectre HMBC

De plus, pour toutes les expériences réalisées à partir d'aldéhydes, le caractère cyclique de la molécule finale est prouvé sans ambiguïté en utilisant l'analyse RMN, et en particulier le spectre HMBC de la molécule. En effet, le spectre HMBC révèle une tache de corrélation entre le carbone du carbonyle de la lactone et le proton provenant de l'aldéhyde ($^3J_{CH}$) (Figure 16, Schéma 159):

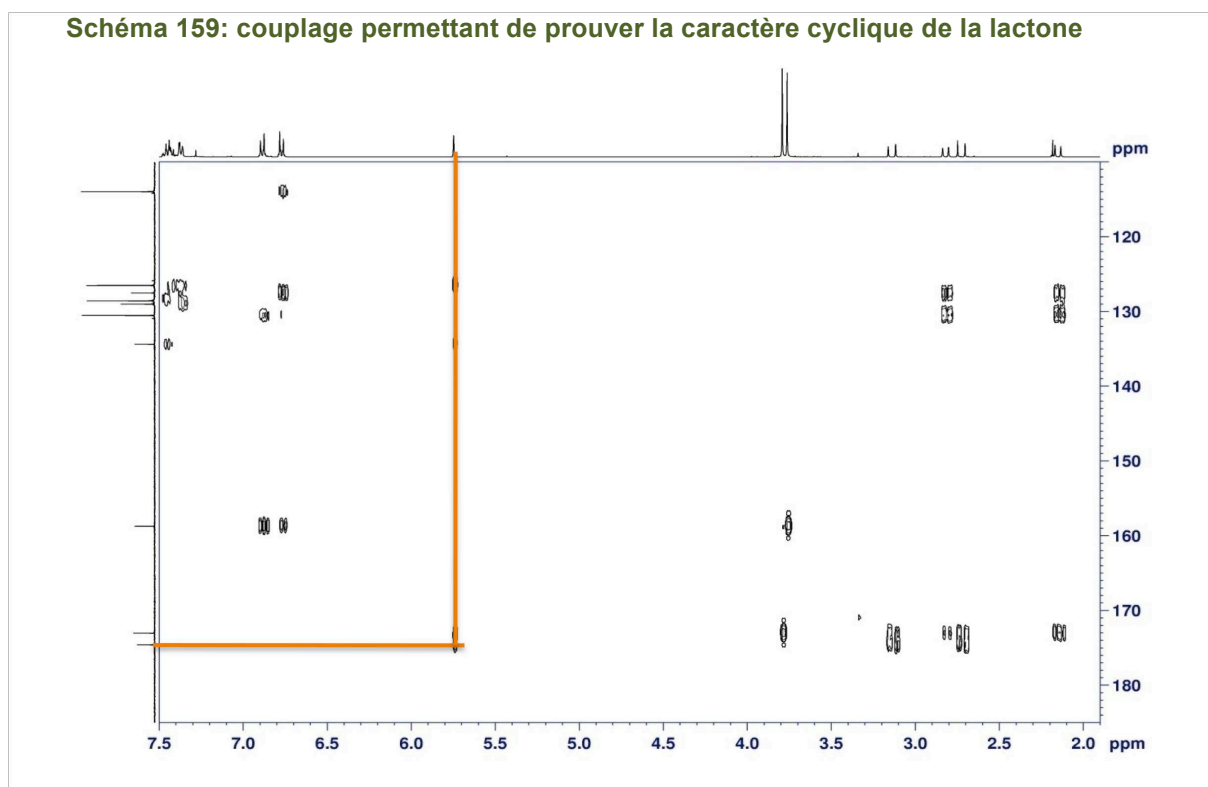
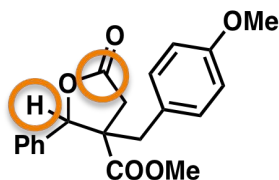


Figure 16 : spectre HMBC

Cependant, une analyse de diffraction aux rayons X a permis de confirmer la nature du produit final. Cette expérience a été réalisée avec un monocristal du composé **49** (Figure 17):

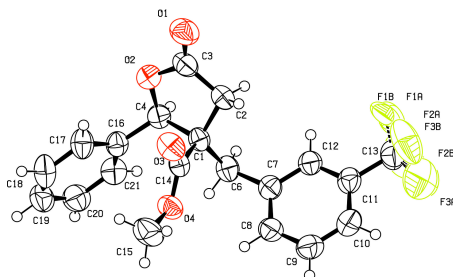


Figure 17 : Diffraction aux rayons X d'un monocristal du composé **49**

Lorsque la réaction est effectuée à partir d'une cétone, l'absence de protons benzylique empêche la détermination de la structure cyclique par HMBC. Ainsi, l'analyse monocristal a été effectuée pour le composé **30**. Cette analyse rayons X a permis de prouver le caractère cyclique de la molécule synthétisée (Figure 18):

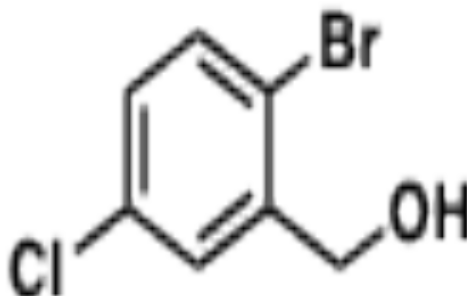


Figure 18 : Diffraction aux rayons d'un monocristal du composé **30**

Pour déterminer la configuration de chaque diastéréoisomère, les spectres NOESY ont été analysés. Dans le spectre A, le proton 2 couple avec le proton 6 tandis que dans le spectre B, le proton 2 ne couple pas avec le proton 6 (Schéma 160). Il est alors possible d'attribuer les spectres aux diastéréoisomères A et B (Figure 19).

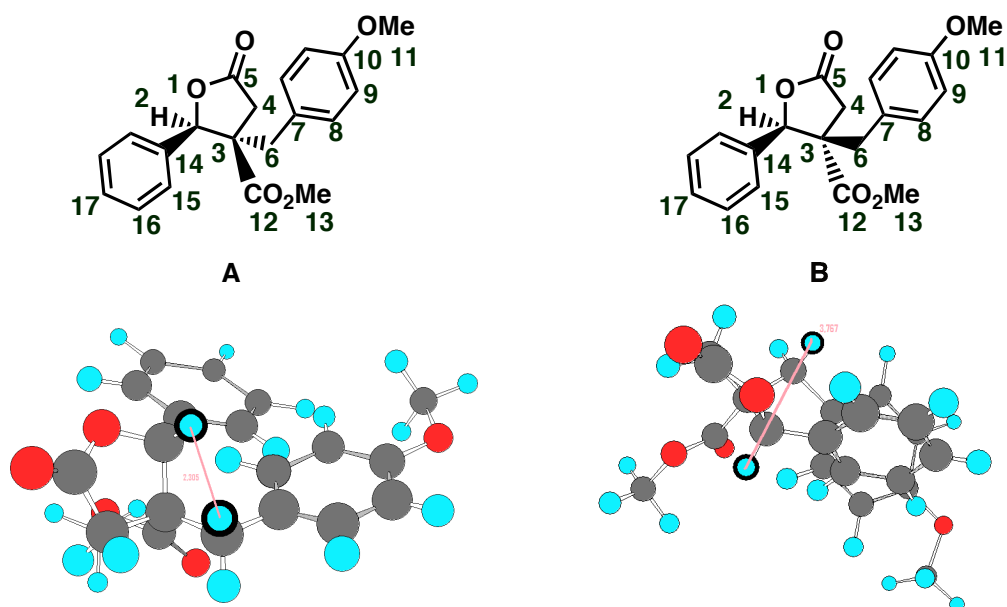


Figure 19 : Diastéréoisomères A et B

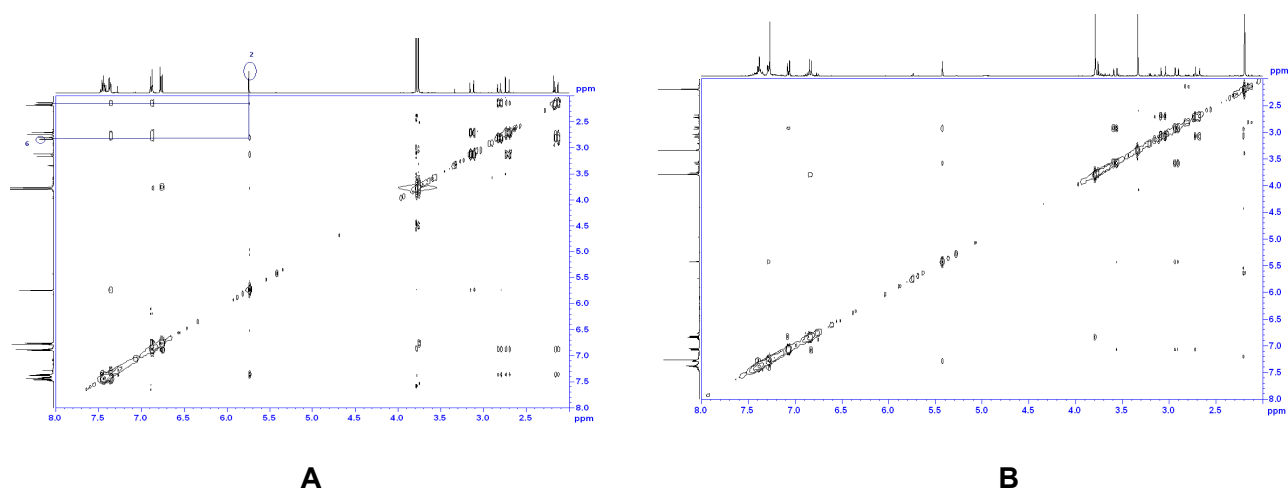


Schéma 160 : Spectres NOESY des diastéréoisomères A et B

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- 1- a) Le Gall, E.; Troupel, M.; Nédélec, J.-Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9953-9965. b) Le Gall, E.; Troupel, M.; Nédélec, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2497-2500. c) Sengmany, S.; Le Gall, E.; Le Jean, C.; Troupel, M.; Nédélec, J.-Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3672-3681. d) Sengmany, S.; Le Gall, E.; Troupel, M. *Synlett* **2008**, *7*, 1031-1035. e) Haurena, C.; Sengmany, S.; Huguen, P.; Le Gall, E.; Martens, T.; Troupel, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7121-7123. f) Le Gall, E.; Haurena, C.; Sengmany, S.; Martens, T.; Troupel, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7970-7973. g) Le Gall, E.; Decompte, A.; Martens, T.; Troupel, M. *Synthesis* **2010**, *2*, 249-254.
- 2- Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, *24*, 94-110.
- 3- Humphrey, A. J.; Galster, A. M.; Beale, M. H. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 592-614.
- 4- Brownlee, R. G.; Silverstein, R. M. *Nature*, **1969**, *221*, 284-285.
- 5- Ward, R. S. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 75-96.
- 6- Müller, K. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *56*, 9-16.
- 7- a) Otsuka, K.; Zenibayashi, Y.; Itoh, M.; Totsuka, A. *Agric. Biol. Chem.* **1974**, *38*, 485-490. b) Wilkinson, K. L.; Elsey, G. M.; Prager, R. H.; Tanaka, T.; Sefton, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6091-6100.
- 8- a) Kupchan, S. M.; Eakin, M. A.; Thomas, A. M. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 1147-1152. b) Zavala, F.; Guenard, D.; Robin, J.-P.; Brown, E. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 546-549. c) Rodriguez, A. D.; Piña, I. C.; Barnes, C. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8096-8100. d) Wang, T.-C.; Lee, K.-H.; Chen, Y.-L.; Liou, S.-S.; Tzeng, C.-C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2773-2776. e) Jordan, A.; Hadfield, J. A.; Lawrence, N. J.; McGown A. T. *Med. Res. Rev.* **1998**, *18*, 259-296. f) Canel, C.; Moraes, R. M.; Dayan, F. E.; Ferreira, D. *Phytochemistry* **2000**, *54*, 115-120. g) Rundle, N. T.; Xu, L.; Andersen, R. J.; Roberge, M. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 48231-48236. h) Mi, Q.; Lantvit, D.; Reyes-Lim, E.; Chai, H.; Zhao, W.; Lee, I.-S.; Peraza-Sánchez, S.; Ngassapa, O.; Kardono, L. B. S.; Riswan, S.; Hollingshead, M. G.; Mayo, J. G.; Farnsworth, N. R.; Cordell, G. A.; Kinghorn, A. D.; Pezzuto, J. M. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 842-850. i) Kasetrathat, C.; Ngamrojanavanich, N.; Wiyakrutta, S.; Mahidol, C.; Ruchirawat, S.; Kittakoop, P. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 2621-2626. j) Reddy, D. M.; Qazi, N. A.; Sanghpal, D. S.; Bandey, A. H.; Srinivas, J.; Shankar, M.; Singh, S. K.; Verma, M.; Chashoo, G.; Saxena, A.; Mondhe, D.; Saxena, A. K.; Sethi, V. K.; Taneja, S. C.; Qazi, G. N.; Kumar, H. M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3210-3217. k) Popsavin, V.; Sreco, B.; Benedekovic, G.; Popsavin, M.; Francuz, J.; Kojic, V.; Bogdanovic, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5182-5185.
- 9- a) Fischer, N. H.; Lu, T.; Cantrell, C. L.; Castañeda-Acosta, J.; Quijano, L. J.; Franzblau, S. G. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 559-564. b) Hughes, M. A.; McFadden, J. M.; Townsend, C. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3857-3859.
- 10- Hopper, M.; Kirby, G. C.; Kulkarni, M. M.; Kulkarni, S. N.; Nagasampagi, B. A.; O'Neill, M. J.; Philipson, J. D.; Rojatkari, S. R.; Warhurs, D. C. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, *25*, 717-723.
- 11- a) Chen, Y.-L.; Wang, T.-C.; Chang, N.-C.; Chang, Y.-L.; Teng, C.-M.; Tseng, C.-C. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 962-965. b) Wang, T. C.; Chen, Y. L.; Liou, S. S.; Chang Y. L.; Teng, C. M.; Tzeng, C. C. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1620-1626. b) Tzeng, C. C.; Wang, T. C.; Chen, Y. L.; Wang, C. J.; Chang Y. L.; Teng, C. M. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1161-1168.
- 12- a) Iiono, Y.; Tanak, A.; Yamashita, K. *Agric. Biol. Chem.* **1972**, *36*, 2505-2509. b) Srivastava, R. P.; Proksch, P.; Wray, V. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 3445-3448.
- 13- a) Rücker, G. *Angewandte Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 793-806. b) Schachtschabel, D.; Boland, W. *Chem. Bio. Chem.* **2009**, *10*, 221-223.
- 14- Robles, M.; Aregullin, M.; West, J.; Rodriguez, E. *Planta Med.* **1995**, *61*, 199-203.
- 15- a) Jöchle, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 537-549. b) Bates, R. B.; Cekan, Z.; Procházka, V.; Herout, V. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1127-1130.
- 16- da Silva, R.; de Souza, G. H. B.; da Silva, A. A.; de Souza, V. A.; Vand Pereira, A. C.; de Royo, A. V.; Silva, E. M. L. A.; Donate, P. M.; de Matos, A. L. S.; Carvalho, J. C. T.; Bastos, J. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1033-1037.
- 17- Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Tabrizi, M. A.; Bermejo, J.; Estévez, F.; Borgatti, M.; Gambari, R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7906-7910.
- 18- a) Doyle, M. P.; Hu, W.; Valenzuela, M. V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2954-2959. b) Takano, S.; Imamura, Y.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4479-4482. c) Koch, S. S. C.; Chamberlin, A. R. *Ataur-Rahman, Ed.; Elsevier Science : Amsterdam*, **1995**, 687-725.
- 19- a) Landais, Y.; Robin, J.-P.; Lebrun, A. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3787-3804. b) Y15oda, H.; Kimura, K.; Takabe, K. *Synlett* **2001**, 400-402.
- 20- a) Yu, W.-Y.; Bensimon, C.; Alper, H. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 417-423. b) Collins, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 1377-1395. c) El Ali, B.; Alper, H. *Synlett* **2000**, 161-171. d) Seitz, M.; Reiser, O. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 285-292. e) Gil, S.; Parra, M.; Rodriguez, P.; Segura, J. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2009**, *6*, 345-358.
- 21- a) Grieco, *Synthesis* **1975**, 67-82. b) Petragnani, N.; Ferraz, H. M. C.; Silva, G. V. *J. Synthesis* **1986**, 157-183. c) Negishi, E.-I.; Kotora, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6707-6738. d) Higuchi, Y.; Shimoma, F.; Ando, M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 810-817. e) Kitson, R. R. A.; Millemaggi, A.; Taylor, R. J. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9426-9454. f) Albrecht, A.; Albrecht, L.; Janecki, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2747-2766.
- 22- Ariza, J.; Font, J.; Ortuno, R. M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1931-1942.
- 23- Kong, K.; Romo, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2909-2912.

- 24- a) Donate, P. M.; Frederico, D.; da Silva, R.; Constantino, M. G.; Del Ponte, G.; Bonatto, P. S. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 3253-3256. b) Bronze-Uhle, E. S.; de Sairre, M. I.; Donate, P. M.; Frederico, D. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2006**, *259*, 103-107.
- 25- Arcadi, A.; Chiarini, M.; Marinelli, F.; Berente, Z.; Kollár, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3165-3173.
- 26- Bella, M.; Piancatelli, G.; Squarcia, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4429-4436.
- 27- Kamlage, S.; Sefkow, M.; Pool-Zobel, B. L.; Peter, M. G. *Chem. Commun.* **2001**, 331-332.
- 28- Pohmakotr, M.; Soorukram, D.; Tuchinda, P.; Prabpai, S.; Kongsaree, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4315-4318.
- 29- Loughlin, W. A.; Jenkins, I. D.; Henderson, L. C.; Campitelli, M. R.; Healy, P. C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3435-3440.
- 30- Yoshimitsu, T.; Makino, T.; Nagaoka, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7548-7550.
- 31- Tsuji, T.; Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 973-978.
- 32- Perepogu, A. K.; Raman, D.; Murty, U. S. N.; Rao, V. J. *Synthetic Communications* **2010**, *40*, 686-696.
- 33- Burke, S. D.; Magnin, D. R.; Oplinger, J. A.; Baker, J. P.; Abdelmagid, A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 19-22.
- 34- Takano, S.; Kurotaki, A.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1987**, 1075-1078.
- 35- Alexandre, C.; Bertho, C.; Tabti, B.; Rouessac, F. *Tetrahedron* **1991**, *41*, 5481-5490.
- 36- Rao, P. D.; Chen, C.-H.; Liao, C.-C. *Chem. Commun.* **1999**, 713-714.
- 37- Chou, Y.-Y.; Peddinti, R. K.; Liao, C.-C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1637-1640.
- 38- Jang, D.-P.; Chang, J.-W.; Uang, B.-J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 983-985.
- 39- Anaç, O.; Güngör, F. S.; Merey, G. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 1231-1237.
- 40- Vitale, M.; Prestat, G.; Lopes, D.; Madec, D.; Poli, G. *Synlett* **2006**, 2231-2234.
- 41- Nagashima, H.; Seki, K.; Ozaki, N.; Wakamatsu, H.; Itoh, K.; Tomo, Y.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 985-990.
- 42- Itoh, T.; Sakabe, K.; Kudo, K.; Ohara, H.; Takagi, Y.; Kihara, H.; Zagatti, P.; Renou, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 252-265.
- 43- a) Rodríguez, C. M.; Ravelo, J. L.; Martín, V. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4787-4789. b) Ravelo, J. L.; Rodríguez, C. M.; Martín, V. S. *Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5326-5335.
- 44- Ueno, Y.; Chino, K.; Watanabe, M.; Moriya, O.; Okawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5564-5566.
- 45- Stork, G.; Mook, R., Jr.; Biller, S. A.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3741-3742.
- 46- Villar, F.; Kolly-Kovac, T.; Equey, O.; Renaud, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1566-1577.
- 47- Belletire, J. L.; Mahmoodi, N. O. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4363-4366.
- 48- Curran, D. P.; Chang, C. T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2477-2480.
- 49- Yorimitsu, H.; Nakamura, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8604-8605.
- 50- Wang, C.; Russell, G. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2066-2069.
- 51- Russell, G. A.; Li, C.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9831-9840.
- 52- a) Miyabe, M.; Fujii, K.; Goto, T.; Naito, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4071-4074. b) Miyabe, M.; Ueda, M.; Fujii, K.; Nishimura, A.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5618-5626.
- 53- Miyata, O.; Nishiguchi, A.; Ninomiya, I.; Aoe, K.; Okamura, K.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6922-6931.
- 54- Panda, J.; Ghosh, S.; Ghosh, S. *Arkivoc* **2001**, *viii*, 146-153.
- 55- Corey, E. J.; Kang, M.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5384-5385.
- 56- a) Bertrand, M. P.; Hahamat, H. O.; Moustrou, C.; Surzur, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 331-332. b) Snider, B. B.; McCarthy, B. A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9447-9452.
- 57- a) Swain, N. A.; Brown, R. C. D.; Bruton, G. *Chem. Commun.* **2002**, 2042-2043. b) Swain, N. A.; Brown, R. C. D.; Bruton, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 122-129.57
- 58- a) Doyle, M. P.; van Oeveren, A.; Westrum, L. J.; Protopopova, M. N.; Clayton, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8982-8984. b) Doyle, M. P.; Hu, W. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8839-8847. c) Dudones, J. D.; Sampson, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9555-9567.
- 59- Doyle, M. P.; Tedrow, J. S.; Dyatkin, A. B.; Spaans, C. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8907-8915.
- 60- Bode, J. W.; Doyle, M. P.; Protopopova, M. N.; Zhou, Q.-L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9146-9155.
- 61- He, M.; Lei, A.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1823-1826.
- 62- Mehta, G.; Maity, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 318-322.
- 63- He, H.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3207-3210.
- 64- Roos, J.; Effenberger, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 1855-1862.
- 65- a) Dhotare, B.; Chattopadhyay, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3103-3105. b) Yaragorla, S.; Muthyala, R. *Arkivoc* **2010**, *x*, 178-184.
- 66- Kamimura, A.; Murakami, N.; Kawahara, F.; Yokota, K.; Omata, Y.; Matsura, K.; Oishi, Y.; Morita, R.; Mitsudera, H.; Suzukawa, H.; Kakehi, A.; Shirai, M.; Okamoto, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9537-9546.
- 67- Garbe, L.-A.; Tressi, R. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 180-196.
- 68- Ozeki, M.; Hashimoto, D.; Nishide, K.; Kajimoto, T.; Node, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 1663-1671.
- 69- Ramachandran, P. V.; Brown, H. C.; Pitre, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 17-18.
- 70- Fernandez, A.-M.; Plaquevent, J.-C.; Duhamel, L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4007-4014.
- 71- Arceo, E.; Odriozola, J. M.; García, J. M.; González, A.; Gil, P. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 1617-1621.
- 72- a) Masaki, Y.; Arasaki, H.; Itoh, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4829-4832. b) Ogu, K.; Matsumoto, S.; Akazome, M.; Ogura, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 589-592. c) Claveau, E.; Noirjean, E.; Bouyssou, P.; Coudert, G.; Gillaizeau, I. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3130-3133.

- 73- a) Miura, K.; Hayashida, J.; Takahashi, T.; Nishikori, H.; Hosomi, A. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *686*, 242-250. b) Zope, D. D.; Patnekar, S. G.; Kanetkar, V. R. *Flavour Frag. J.* **2006**, *21*, 395-399. c) Zhou, Y.; Woo, L. K.; Angelici, R. J. *Appl. Catal. A. Gen.* **2007**, *333*, 238-244.
- 74- Baag, M. M.; Puranik, V. G.; Argade, N. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1009-1012.
- 75- Notz, W.; Watanabe, S.-I.; Chowdari, N. S.; Zhong, G.; Betancort, J. M.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1131-1140.
- 76- Reibig, H.-U.; Khan, F. A.; Czerwonka, R.; Dinesh, C. U.; Shaikh, A. L.; Zimmer, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4419-4428.
- 77- a) Frenette, R.; Kakushima, M.; Zamboni, R.; Young, R. N.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 304-307. b) Frenette, R.; Monette, M.; Bernstein, M. A.; Young, R. N.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3083-3089.
- 78- a) Brenna, E.; Negri, D.; Fuganti, C.; Serra, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 1871-1879. b) Rustoy, E. M.; Pereyra, E. N.; Moreno, S.; Baldessari, A. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 3763-3768.
- 79- Bercot, E. A.; Kindrachuk, D. E.; Rovis, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 107-110.
- 80- a) Schleth, F.; Vogler, T.; Harms, K.; Studer, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4171-4185. b) Ghosh, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11710-11715.
- 81- a) Ramachandran, P. V.; Padiya, K. J.; Rauniyar, V.; Reddy, M. V. R.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1015-1017. b) Makino, K.; Shintani, K.; Yamatake, T.; Hara, O.; Hatano, K.; Hamada, Y. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9737-9740. c) Mohapatra, D. K.; Pramanik, C.; Chorghade, M. S.; Gurjar, M. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5059-5063.
- 82- Ito, M.; Osaku, A.; Shiihashi, A.; Ikariya, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1821-1824.
- 83- a) Gurjar, M. K.; Karumudi, B.; Ramana, C. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9658-9661. b) Mitra, S.; Reddy Gurralla, S.; Coleman, R. S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8724-8736.
- 84- Moreno-Horn, M.; Martinez-Rojas, E.; Görisch, H.; Tressl, R.; Garbe, L. A. *J. Mol. Catal. B. Enzym.* **2007**, *49*, 24-27.
- 85- Degnan, A. P.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3503-3512.
- 86- a) Ferreira, A. R. G.; Vilela, G. V. M. A.; Amorim, M. B.; Perry, K. P.; da Silva, A. J. R.; Dias, A. G.; Costa, P. R. R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4013-4018. b) Cailleau, T.; Cooke, J. W. B.; Davies, S. G.; Ling, K. B.; Naylor, A.; Nicholson, R. L.; Price, P. D.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3922-3931.
- 87- Gouault, N.; Cupif, J.-F.; Sauleau, A.; David, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7293-7297.
- 88- a) Sibi, M. P.; Lu, J.; Talbacka, C. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7848-7855. b) Ruiz, P.; Murga, J.; Cardá, M.; Marco, J. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 713-716. c) Castelo-Branco, P. A.; Rubinger, M. M. M.; Alves, L. de C.; de Barros, P. M.; Pereira, S. G.; de Melo, V. J.; Pilo-Veloso, D.; Zambolim, L. *Chem. Biodivers.* **2007**, *4*, 2745-2754.
- 89- Berti, F.; Felluga, F.; Forzato, C.; Furlan, G.; Nitti, P.; Pitacco, G.; Valentin, E.; Barros, M. T. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 2344-2353.
- 90- Fernandes, R. A.; Chowdhury, A. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1106-1112.
- 91- Xiao, F.; Wu, F.; Shen, Y.; Zhou, L. *J. Fluor. Chem.* **2005**, *126*, 63-67.
- 92- a) Satoh, T.; Sugiyama, S.; Kamide, Y.; Ota, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4327-4336. b) Sugiyama, S.; Nakaya, N.; Satoh, T. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 401-406.
- 93- a) Nacro, K.; Gorrichon, L.; Escudier, J.-M.; Baltas, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4247-4258. b) Concellón, J. M.; Riego, E.; Bernad, P. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1303-1305. c) Rodríguez, S.; Kneeteman, M.; Izquierdo, J.; López, I.; González, F. V.; Peris, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11112-11123. d) Park, H. S.; Kwon, D. W.; Lee, K.; Kim, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1616-1618.
- 94- Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Beller, M.; Chen, H.; Hartung, J.; Kawanami, Y.; Lubben, D.; Manoury, E.; Ogiito, Y.; Shibata, T.; Ukita, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4585-4588. b) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771. c) Wang, Z.-M.; Zhang, X.-L.; Sharpless, B.; Sinha, S. C.; Sinha-Bagchi, A.; Keina, E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6407-6410.
- 95- Dias, L. C.; de Castro, I. B. D.; Steil, L. J.; Augusto, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 213-216.
- 96- a) Harcken, C.; Brückner, R.; Rank, E. *Chem. Eur. J.* **1998**, *3*, 2342-2352. b) Berkenbusch, T.; Brückner, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11471-11480. c) García, C.; Martín, T.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1420-1428. d) Kapferer, T.; Brückner, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2119-2133. e) Braukmüller, S.; Brückner, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2110-2118.
- 97- Bougault, M. J. C. R. *Hebd. Seances. Acad. Sci.* **1904**, *139*, 864-867.
- 98- van Tamelen, E. E.; Shamma, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2315-2317.
- 99- a) Aprile, C.; Gruttadauria, M.; Amato, M. E.; D'Anna, F.; Lo Meo, P.; Riela, S.; Noto, R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2241-2251. b) Mellegaard, S. R.; Tunge, J. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8979-8981.
- 100- Xu, Q.; Rozners, E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2821-2824.
- 101- Pattarozzi, M.; Zonta, C.; Broxterman, Q. B.; Kaptein, B.; De Zorzi, R.; Randaccio, L.; Scrimin, P.; Licini, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2365-2368.
- 102- Price, M. D.; Kurth, M. J.; Schore, N. E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7769-7773.
- 103- Mulzer, J.; Salimi, N.; Hartl, H. *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4*, 457-471.
- 104- Gladkowski, W.; Grabarczyk, M.; Konopka, M.; Wawrzęńczyk, C. *J. Mol. Catal. B. Enzym.* **2004**, *29*, 13-17.
- 105- a) Garnier, J.-M.; Robin, S.; Guillot, R.; Rousseau, G. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 1434-1442. b) Garnier, J.-M.; Robin, S.; Guillot, R.; Rousseau, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3281-3291.

- 106- a) Rudler, H.; Denise, B.; Xu, Y.; Vaissermann, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3449-3451. b) Rudler, H.; Denise, B.; Xu, Y.; Parlier, A.; Vaissermann, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3724-3744. c) Xu, Y.; Aldeco-Pérez, E.; Rudler, H.; Parlier, A.; Alvarez, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4553-4556.
- 107- Whitehead, D. C.; Yousefi, R.; Jaganathan, A.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3298-3300.
- 108- a) Dowle, M. D.; Davies, D. I. *Chem. Soc. Rev.* **1979**, *8*, 171-197. b) Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321-3408. c) Ranganathan, S.; Muraleedharan, K. M.; Narendra K. V.; Narayanaswamy J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5273-5308.
- 109- Kirmse, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2193-2256.
- 110- a) Saito, T.; Thijs, L.; Ettema, G.-J.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3589-3592. van Aar, M. P. M.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11223-11234.
- 111- Liao, M.; Dong, S.; Deng, G.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4537-4540.
- 112- Zhang, W.; Romo, D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8939-8942.
- 113- a) Fukuzawa, S.; Nakanishi, A.; Fujinami, T.; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 624-625. b) Fukuzawa, S.; Nakanishi, A.; Fujinami, T.; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1669-1675.
- 114- Otsubo, K.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5763-5764.
- 115- Fukuzawa, S.; Seki, K.; Tatsuzawa, M.; Mutoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1482-1483.
- 116- Donadel, O. J.; Martín, T.; Martín, V. S.; Padrón, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 18-21.
- 117- a) Kerrigan, N. J.; Hutchison, P.; Heightman, C. T. D.; Procter, D. J. *Chem. Commun.* **2003**, 1402-1403. b) Kerrigan, N. J.; Hutchison, P. C.; Heightman, P. D.; Procter, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2476-2482.
- 118- a) Xu, M.-H.; Wang, W.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2229-2232. b) Wang, W.; Xu, M.-H.; Lei, X.-S.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3773-3776.
- 119- Xu, M.-H.; Wang, W.; Xia, L.-J.; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3953-3962.
- 120- Ueda, M.; Miyabe, H.; Sugino, H.; Miyata, O.; Naito, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6190-6193.
- 121- Huang, L.-L.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 529-532.
- 122- Sohn, S. S.; Rosen, E. L.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370-14371.
- 123- Burstein, C.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205-6208.
- 124- a) Sohn, S. S.; Bode, J. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3873-3876. b) Ye, W.; Cai, G.; Zhuang, Z.; Jia, X.; Zhai, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3769-3771. c) Tewes, F.; Schlecker, A.; Harms, K.; Glorius, F. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 4593-4602. d) Nair, V.; Vellalath, S.; Poonoth, M.; Suresh, E.; Viji, S. *Synthesis* **2007**, 3195-3200. e) Li, Y.; Zhao, Z.-A.; He, H.; You, S.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1885-1890.
- 125- Burstein, C.; Tschan, S.; Xie, X.-L.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, 2418-2439.
- 126- Shono, T.; Hamaguchi, H.; Nishiguchi, I.; Sasaki, M.; Miyamoto, T.; Miyamoto, M.; Fujita, S. *Chem. Lett.* **1981**, 1217-1220.
- 127- Jacobine, A. M.; Lin, W.; Walls, B.; Zercher, C. K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7409-7412.
- 128- Greszler, S. N.; Johnson, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3689-3691.
- 129- Pippel, D. J.; Curtis, M. D.; Du, H.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2-3.
- 130- Barros, M. T.; Burke, A. J.; Lou, J.-D.; Maycock, C. D.; Wahnou, J. R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7847-7850.
- 131- Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, R. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4097-4099.
- 132- a) Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5335-5339. b) Pastor, I. M.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1029-1032. c) Yus, M.; Torregrosa, R.; Pastor, I. M. *Molecules* **2004**, *9*, 330-348.
- 133- a) Chaianurakkul, A.; Jitchati, R.; Kaewpet, M.; Rajviroongit, S.; Thebtaranonth, Y.; Thongyoo, P.; Watcharin, W. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9825-9837. b) Lertvorachon, J.; Thebtaranonth, Y.; Thongpanchag, T.; Thongyoo, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4692-4694.
- 134- Thebtaranonth, Y. *Pure & Applied Chem.* **1997**, *69*, 609-614.
- 135- Capriati, V.; Degennaro, D.; Favia, R.; Florio, S.; Luisi, R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1551-1554.
- 136- Kim, H.-C.; Park, O.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 896-899.
- 137- Pohmakotr, M.; Reutrakul, V.; Phongpradit, T.; Chansri, A. *Chem. Lett.* **1982**, 687-690.
- 138- a) Pohmakotr, M.; Harnying, W.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3792-3813. b) Pohmakotr, M.; Sampaongoen, L.; Issaree, A.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6717-6720. c) Komutkul, T.; Tuchinda, P.; Prabpai, S.; Kongsaree, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5311-5321. d) Pohmakotr, M.; Pinsa, A.; Mophuang, T.; Tuchinda, P.; Prabpai, S.; Kongsaree, P.; Reutrakul, V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 386-389.
- 139- a) Vieböck, F. *Chem. Ber.* **1934**, *67*, 197-202. b) Bush, J. B.; Finkbeiner, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5903-5905. c) Heiba, E. I.; Dessau, R. M.; Koehl, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5905-5906. d) Okano, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1041-1046.
- 140- Heiba, E. I.; Dessau, R. M.; Rodewald, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7977-7981.
- 141- a) Fristad, W. E.; Hershberger, S. S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1026-1031. b) Fristad, W. E.; Peterson, J. R.; Ernst, A. B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3143-3148.
- 142- Fristad, W. E.; Peterson, J. R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 10-18.
- 143- Méou, A.; Lamarque, L.; Brun, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5301-5304.
- 144- Fujimoto, N.; Nishino, H.; Kurosawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 3161-3168.
- 145- a) Lamarque, L.; Méou, A.; Brun, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2903-2906. b) Lamarque, L.; Méou, A.; Brun, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8283-8284.
- 146- Shundo, R.; Nishigushi, I.; Matsubara, Y.; Hirashima, T. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 831-840.
- 147- a) Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N. K. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 519-564. b) Dalko, P. I. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7579-7653. c) Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339-363.
- 148- Yousuf, S. K.; Mukherjee, D.; Mallikharjunrao, L.; Taneja, S. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 576-579.

- 149- a) Garzino, F.; Méou, A.; Brun, P. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 8, 1410-1414. b) Martinet, S.; Méou, A.; Brun, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 14, 2306-2311.
- 150- Lamarque, L.; Méou, A.; Brun, P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 6497-6506.
- 151- Melikyan, G. G. *Synthesis* **1993**, 833-850.
- 152- a) Nakano, T.; Kayama, M.; Matsumoto, H.; Nagai, Y. *Chem. Lett.* **1981**, 415-418. b) Nakano, T.; Kayama, M.; Nagai, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 1049-1052.
- 153- Biermann, U.; Metzger, J. O. *Top. Catal.*, **2004**, 27, 119-130.
- 154- Somech, I.; Shvo, Y. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 601, 153-159.
- 155- Creger, P. L. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1907-1918.
- 156- a) Maslak, V.; Matovic, R.; Saicic, N. *Tetrahedron* **2004**, 60, 8957-8966.
- 157- a) Gil, S.; Torres, M.; Ortúzar, N.; Wincewicz, R.; Parra, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2160-2165. b) Domingo, L. D.; Gil, S.; Parra, M.; Segura, J. *Molecules* **2008**, 13, 1303-1311.
- 158- Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2456-2457.
- 159- Jones, E. R. H.; Shen, T. Y.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc.* **1950**, 230-236.
- 160- a) Ojima, I.; Tzamaroudaki, M.; Li, Z.; Donovan, R. J. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 635-662. b) El Ali, B.; Alper, H. *Synlett* **2000**, 161-171. c) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3079-3160. d) Vizer, S. A.; Yerzhanov, K. B.; Al Quntar, A. A. A.; Dembitssky, V. M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 5499-5538. e) Iwao, O. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 139-160.
- 161- a) Crowe, W. E.; Vu, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1557-1558. b) Mandal, S. K.; Amin, S. R.; Crowe, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6457-6458.
- 162- a) Kablaoui, N. M.; Hicks, F. A.; Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5818-5819. b) Kablaoui, N. M.; Hicks, F. A.; Buchwald L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4424-4431.
- 163- Brunner, M.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7565-7568. b) Cao, P.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7708-7709.
- 164- Cowell, A.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4193-4198.
- 165- Tamaru, Y.; Hojo, M.; Yoshida, Z.-I. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1099-1105.
- 166- El-Ali, B.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5357-5360.
- 167- Paddon-Jones, G. C.; McErlean, C. S. P.; Hayes, P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7487-7495.
- 168- Schmidt, B.; Costisella, B.; Roggenbuck, R.; Westhus, M.; Wildemann, H.; Eilbracht, P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7658-7665.
- 169- Yea, F.; Alper, H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1855-1861.
- 170- Kreimerman, S.; Ryu, L.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 389-391.
- 171- Bayer, A.; Villiger, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 3625-3633.
- 172- a) Renz, M.; Meunier, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737-750. b) Singh, R.; Ishar, M. P. S.; Girdhar, N. K.; Velmurugan, D.; Pandi, A. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3734-3739.
- 173- a) Xu, S.; Wang, Z.; Zhang, X.; Zhang, X.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 2840-2843. b) Frison, J.-C.; Palazzi, C.; Bolm, C. *Tetrahedron* **2006**, 62, 6700-6706.
- 174- a) de Faria, A. R.; Salvador, E. L.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3651-3661. b) Behr, S.; Hegemann, K.; Schimanski, H.; Fröhlich, R.; Haufe, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3884-3892. c) Brown, R. C. D.; Bataille, C. J. R.; Bruton, G.; Hinks, J. D.; Swain, N. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6719-6728.
- 175- Bolm, C.; Palazzi, C.; Francio, G.; Leitner, W. *Chem. Commun.* **2002**, 1588-1589.
- 176- Wang, B.; Shen, Y.-M.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9519-9521.
- 177- Tratrat, C.; Giorgi-Renault, S.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6773-6776.
- 178- Yamazaki, S.; Ohmitsu, K.; Ohi, K.; Otsubo, T.; Moriyama, K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 759-762.
- 179- Black, T. H.; Smith, D. C.; Eisenbeis, S. A.; Peterson, K. A.; Harmon, M. S. *Chem. Commun.* **2001**, 753-754.
- 180- a) Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Ann. Chimie Phys.* **1838**, 66, 181-209. b) Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Liebigs Ann. Chem.* **1838**, 28, 265.
- 181- a) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27-51. b) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, 91, 349-351.
- 182- a) Bucherer, H. T.; Fischbeck, H. T. *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 69. b) Bucherer, H. T.; Steiner, W. *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 24. c) Bergs, H. Ger. Patent. **1929**, DE-B566, 094.
- 183- a) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1-82. b) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.
- 184- a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 1317-1319. b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962-2967. c) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 447.
- 185- Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647-667.
- 186- Robinson, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1917**, 111, 762-768.
- 187- a) Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126-129. b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181-189. c) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, 52, 432-435.
- 188- a) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1959**, 71, 386-389. b) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1960**, 72, 267-268.
- 189- Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 9, 977-981.
- 190- a) Dömling, I.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3168-3210. b) Zhu, J.; Bienaymé, H. in: *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

- 191-** a) Orru, R. V. A.; De Greef, M. *Synthesis* **2003**, 1471-1499. b) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133-1144. c) Balme, G.; Bossharth, E.; Monteiro, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4103-4119. d) D'Souza, D. M.; Müller, T. *J. J. Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1095-1108.
- 192-** a) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321-3329. b) Simon, C.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4957-4980. c) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89. d) Isambert, N.; Lavilla, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8444-8454. e) Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602-1634.
- 193-** Sidduri, A.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7579-7581.
- 194-** Park, S. J.; Keum, G.; Kang, S. B.; Koh, H. Y.; Kim, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7109-7112.
- 195-** Huang, T.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9747-9751.
- 196-** a) Chatani, N.; Tobisu, M.; Asami, T.; Fukumoto, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7160-7161. b) Tobisu, M.; Chatani, N.; Asami, T.; Amako, K.; Ie, Y.; Fukumoto, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12663-12674.
- 197-** Alizadeh, A.; Sabahnoo, H.; Noaparast, Z.; Zohreh, N.; Mikaeili, A. *Synlett* **2010**, 1854-1858.
- 198-** a) Bazin, S.; Feray, L.; Vanthuynne, N.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4261-4274. b) Bazin, S.; Feray, L.; Vanthuynne, N.; Siri, D.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 77-85.
- 199-** Barbier, P. *Compt. Rend.* **1899**, *128*, 110-111.
- 200-** a) Sibille, S.; Ratovelomanana, V.; Périchon, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 283-284. b) Sibille, S.; Ratovelomanana, V.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *Synlett* **1993**, 425-426.
- 201-** a) Gosmini, C.; Rollin, Y.; Périchon, J. Brevet n°99/08480, **1999**. b) Gosmini, C.; Rollin, Y.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6024-6026. c) Le Gall, E.; Gosmini, C.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1923-1927. d) Fillon, H.; Gosmini, C.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3843-3846.
- 202-** Fillon, H.; Le Gall, E.; Gosmini, C.; Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5941-5944.
- 203-** Fillon, H.; Gosmini, C.; Périchon, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3867-3870.
- 204-** a) Fillon, H.; Gosmini, C.; Périchon, J. Brevet n° 01/08880, **2001**. b) Kazmierski, I.; Gosmini, C.; Paris, J.-M.; Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6417-6420. c) Gosmini, C.; Amatore, M.; Claudel, S.; Périchon, J. *Synlett* **2005**, *14*, 2171-2174.
- 205-** Seka, S.; Buriez, O.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2534-2538.
- 206-** a) Le Gall, E.; Gosmini, C.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 267-269. b) Gomes, P.; Gosmini, C.; Périchon, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1142-1145. c) Gomes, P.; Gosmini, C.; Périchon, J. *Org. Lett.* **2003**, *7*, 1043-1045. d) Kazmierski, I.; Bastienne, M.; Gosmini, C.; Paris, J.-M.; Périchon, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 936-942. e) Amatore, M.; Gosmini, C.; Périchon, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 989-992. f) Le Gall, E.; Gosmini, C.; Troupel, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 455-458. g) Gosmini, C.; Bégouin, J.-M.; Moncomble, A. *Chem. Commun.* **2008**, 3221-3235. h) Bégouin, J.-M.; Gosmini, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3221-3224.
- 207-** a) Gosmini, C.; Périchon, J. *Synlett* **2002**, *10*, 1673-1676. b) Gomes, P.; Gosmini, C.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3385-3388. c) Amatore, M.; Gosmini, C. *Synlett* **2009**, 1073-1076.
- 208-** Amatore, M.; Gosmini, C.; Périchon, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6130-6134.
- 209-** Bellassoued, M.; Gaudemar, M. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *280*, 165-172.
- 210-** Erdik E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2203-2212.
- 211-** a) Knochel, P.; Yeh, M. C. P.; Berk, S. C.; Talbert, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390-2392. b) Majid, T. N.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4413-4416.
- 212-** a) Knochel, P.; Jones, P. in: *Organozinc Reagents, A Practical Approach*, Oxford University Press, New York, **1999**. b) Milne, J. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13028-13032.
- 213-** Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2533-2534.
- 214-** a) Cahiez, G.; Chavant, P. Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 7373-7376. b) Hiyama, T.; Sawahata, M.; Obayashi, M. *Chem. Lett.* **1983**, 1237-1238.
- 215-** Abell, A. D.; Nabbs, B. K.; Battersby, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1741-1746.
- 216-** Moumne, R.; Lavielle, S.; Karoyan, P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3332-3334.
- 217-** Mahato, S. B.; Siddiqui, K. A. I.; Bhattacharya, G.; Ghosal, T. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 245-247.
- 218-** Cavallito, C. J.; Fruehauf, McK. D.; Bailey, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3724-3726.
- 219-** a) Tan, G. T.; Lee, S.; Lee, I. S.; Chen, J.; Leitner, P.; Besterman, 219J. M.; Kinghorn, A. D.; Pezzuto, J. M. *Biochem. J.* **1996**, *314*, 993-1000. b) Haraldsdottir, S.; Guolaugdottir, E.; Ingolfssdottir, K.; Ogmundsdottir, H. M. *Planta Med.* **2004**, *70*, 1098-1100.
- 220-** a) Kumar, K. C.; Müller, K. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 817-820. b) Brooks, C. D. W.; Summers, J. B. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2629-2654.
- 221-** Ingolfssdottir, K.; Hjalmarsdottir, M. A.; Sigurdsson, A.; Gudjonsdottir, G. A.; Brynjolfsdottir, A.; Steingrimsdottir, O. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1997**, *41*, 215-217.
- 222-** a) Park, B. K.; Nakagawa, M.; Hirota, A.; Nakayama, M. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 751-758. b) Murta, M. M.; de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7537-7541.
- 223-** Pengsuparp, T.; Cai, L.; Constant, H.; Fong, H. H. S.; Lin, L.; Kinghorn, A. D.; Pezzuto, J. M.; Cordell, G. A.; Ingolfssdottir, K.; Wagner, H.; Hughes, S. H. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1024-1031.
- 224-** Bandichhor, R.; Nosse, B.; Reiser, O. *Top. Curr. Chem.* **2005**, *243*, 43-72.
- 225-** a) Vaupel, A.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 231-232. b) Sarkar, S.; Ghosh, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4809-4810. c) Azevedo, M. B. M.; Murta, M. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4567-4569.
- 226-** Le Floch, C.; Bughin, C.; Le Gall, E.; Léonel, E.; Martens, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5456-5458.

- 227-** Le Floch, C.; Le Gall, E.; Léonel, E.; Koubaa, J.; Martens, T.; Retailliau, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5279-5286.
- 228-** Allais, F.; Pla, T. L. J.; Ducrot, P.-H. *Synthesis* **2011**, 1456-1464.
- 229-** Le Floch, C.; Le Gall, E.; Léonel, E. *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 621-631.
- 230-** Thuaud, F.; Bernard, Y.; Turkeri, G.; Dirr, R.; Aubert, G.; Cresteil, T.; Baguet, A.; Tomasetto, C.; Svitkin, Y.; Sonenberg, N.; Bebigil, C. G.; Desaubry, L. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 5176-5187.
- 231-** Kupchan, S. M.; Britton, R. W.; Ziegler, M. F.; Gilmore, C. J.; Restivo, R. J.; Bryan, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 1335-1336.
- 232-** Sackett, D. L. *Pharmacol. Ther.* **1993**, 59, 163-228.
- 233-** Wickramaratne, D. B. M.; Pengsuparp, T.; Mar, W.; Chai, H.-B.; Chagwedera, T. E.; Beecher, C. W. W.; Farnsworth, N. R.; Kinghorn, A. D.; Pezzuto, J. M.; Cordell, G. A. *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 2083-2090.
- 234-** a) Momparker, R. L.; Karon, M.; Siegel, S. E.; Avila, F. *Cancer Res.* **1976**, 36, 2891-2895. b) Totem, J.; Sachs, L. *Cell Growth Diff.* **1993**, 4, 41-47. c) Fornari, F. A.; Randolph, J. K.; Yalowich, J. C.; Ritke, M. K.; Ge, D. A. *Mol. Pharmacol.* **1994**, 45, 649-656.
- 235-** Ling, Y.-H.; El-Naggar, A. K.; Priebe, W.; Perez-Soler, R. *Mol. Pharmacol.* **1996**, 49, 832-841.
- 236-** Ruvolo, P. P.; Deng, X.; May, W. S. *Leukemia* **2001**, 15, 515-522.
- 237-** Le Gall, E.; Léonel, E.; Le Floch, C.; Martens, T. *Gamma-butyrolactones 2,3-polysubstituées à visée thérapeutique*. **31 Mars 2011**, FR 1152771.
- 238-** Le Floch, C.; Le Gall, E.; Léonel, E.; Martens, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, submitted.
- 239-** Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136.
- 240-** a) Johnson, W. S.; Gravestock, M. B.; McCarry, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4332-4334. b) Gravestock, M. B.; Johnson, W. S.; McCarry, B. E.; Parry, R. J.; Ratcliffe, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4274-4282.
- 241-** a) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1619-1665 et 2143-2173. b) Liéby-Muller, F.; Simon, C.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *QSAR & Combinatorial Science* **2006**, 25, 432-438. c) Balme, G.; Bouyssi, D.; Monteiro, N. *Pure Appl. Chem.* **2006**, 78, 231-239. d) Enders, D.; Grondal, C.; Hüttl, M. R. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 1570-1581. e) Padwa, A.; Bur, S. K. *Tetrahedron* **2007**, 63, 5341-5378. f) Müller, T. J. J.; D'Souza, D. M. *Pure Appl. Chem.* **2008**, 80, 609-620.
- 242-** a) Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 195-206. b) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 7134-7186. c) Ihara, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, 54, 765-774.
- 243-** Hulcoop, D. G.; Burton, J. W. *Chem. Commun.* **2005**, 4687-4689.
- 244-** Wu, G.; Shimoyama, I.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6506-6507.
- 245-** Finnegan, D. F.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3644-3653.
- 246-** a) Cavicchioli, M.; Bouyssi, D.; Goré, J.; Balme, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1429-1432. b) Cavicchioli, M.; Decortiat, S.; Bouyssi, D.; Goré, J.; Balme, G. *Tetrahedron* **1996**, 52, 11463-11478.
- 247-** Kishida, A.; Nagaoka, H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6393-6397.
- 248-** Khan, Z. A.; Iwaoka, M.; Wirth, T. *Tetrahedron* **2010**, 66, 6639-6646.
- 249-** a) Andringa, H.; Oosterveld, I.; Brandsma, L. *Synth. Commun.* **1991**, 21, 1393-1396. b) Taylor, R. J. K. in : *Organocopper Reagents, A Practical Approach*; Harwood, L. M., Moody, C. J., Eds.; Oxford University Press: Oxford, **1994**.
- 250-** a) Cvengros, J.; Schütte, J.; Schlörer, N.; Neudörfl, J.; Schmalz H.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 6148-6151. b) Frantz, D. E.; Weaver, D. G.; Carey, J. P.; Kress, M. H.; Dolling, U. F. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4717-4718.
- 251-** Reizelman, A.; Zwanenburg, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 810-814.
- 252-** Jones, G.; Stanforth, S. P. *Organic Reactions 2004, The Vilsmeier Reaction of Non-Aromatic Compounds*, 355-686.
- 253-** Arnold, Z.; Holy, A. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1961**, 26, 3059-3073.
- 254-** Bekele, T.; Brunette, S. R.; Lipton, M. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8471-8479.
- 255-** Zhang, Y.; Herndon, J. W. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2043-2045.
- 256-** Cook, C. E.; Whichard, L. P.; Turner, B.; Wall, M. E.; Egley, G. H. *Science* **1966**, 154, 1189-1190.
- 257-** a) Hauck, C.; Muller, S.; Schildknecht, H. *J. Plant Physiol.* **1992**, 139, 474-478. b) Mori, K.; Matsui, J.; Yokota, T.; Sakai, H.; Bando, M.; Takeuchi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 943-946. c) Xie, X.; Yoneyama, K.; Kusumoto, D.; Yamada, Y.; Yokota, T.; Takeuchi, T.; Yoneyama, K. *Phytochemistry* **2008**, 69, 427-431.
- 258-** Matusova, R.; Rani, K.; Verstappen, F. W. A.; Franssen, M. C. R.; Beale, M. H.; Bouwmeester, H. *J. Plant Physiol.* **2005**, 139, 920.
- 259-** Strack, D.; Fester, T.; Hause, B.; Schliemann, W.; Walter, M. H. *J. Chem. Ecol.* **2003**, 29, 1955-1979.
- 260-** Humphrey, A. J.; Beale, M. H. *Phytochemistry* **2006**, 67, 636-640.
- 261-** Welzel, P.; Röhrig, S.; Milkova, Z. *Chem Commun.* **1999**, 2017-2022.
- 262-** a) Akiyama, K.; Matsuzaki, K.-I.; Hayashi, H. *Nature* **2005**, 435, 824-827. b) Besserer, A.; Bécard, G.; Jauneau, J.; Roux, C.; Séjalon-Delmas, N. *Plant Physiology* **2008**, 148, 402-413. c) Fitze, D.; Wiepning, A.; Kaldorf, M.; Ludwig-Müller J. *J. of Plant Physiology* **2005**, 162, 1210-1219.
- 263-** a) Gomez-Roldan, V.; Feras, S.; Brewer, P. B.; Puech-Pages, V.; Dun, E. A.; Pillot, J.-P.; Letisse, F.; Matusova, R.; Danoun, S.; Portais, J.-C.; Bouwmeester, H.; Bécard, G.; Beveridge, C. A.; Rameau, C.; Rochange, S. F. *Nature* **2008**, 455, 189-194. b) Umehara, M.; Hanada, A.; Yoshida, S.; Akiyama, K.; Arite, T.; Takeda-Kamiya, N.; Magome, H.; Kamiya, Y.; Shirasu, K.; Yoneyama, K.; Kyozuka, J.; Yamaguchi, S. *Nature* **2008**, 455, 195-200.

- 264-** a) Joel, D. M.; Portnoy, V. H. *Ann. Bot.* **1998**, *81*, 779-781. b) Parker, C. *Pest Manag. Sci.* **2009**, *65*, 453-459.
- 265-** Thuring, J. W. J. F.; Nefkens, G. H. L.; Zwanenburg, B. *J. Agric. Food Chem.* **1997**, *45*, 2278-2283.
- 266-** Wigchert, S. C. M.; Kuiper, E.; Boelhouwer, G. J.; Nefkens, G. H. L.; Verkleij, J. A.C.; Zwanenburg, B. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 1705-1710.
- 267-** a) Heather, J. B.; Mittal, R. S. D.; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1976-1977. b) Heather, J. B.; Mittal, R. S. D.; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3661-3669.
- 268-** a) MacAlpine, G. A.; Raphael, R. A.; Shaw, A.; Taylor, A. W.; Wild, H.-J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 834-835. b) MacAlpine, G. A.; Raphael, R. A.; Shaw, A.; Taylor, A. W.; Wild, H.-J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 410-416.
- 269-** Malik, H.; Rutjes, F. P. J. T.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7198-7203.
- 270-** Sugimoto, Y.; Wigchert, S. C. M.; Thuring, J. W. J. F.; Zwanenburg, B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1259-1267.
- 271-** a) Zwanenburg, B.; Thuring, J. W. J. F. *Pure & Appl. Chem.* **1997**, *69*, 651-654. b) Wigchert, S. C. M.; Zwanenburg, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2617-2623. c) Takikawa, H.; Imaishi, H.; Tanaka, A.; Jikumaru, S.; Fujiwara, M.; Sasaki, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 1166-1168.
- 272-** Johnson, A. W.; Gowda, G.; Hassanali, A.; Knox, J.; Monaco, S.; Razawi, Z.; Roseberry, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1734-1743.
- 273-** Mangnus, E. M.; Dommerholt, F. J.; de Jong, R. L. P.; Zwanenburg, B. *J. Agric. Food Chem.* **1992**, *40*, 1230-1235.
- 274-** Le Gall, E.; Léonel, E.; Le Floch, C. *Nouveaux composés tricycliques, leur procédé de fabrication et leurs utilisations.* **20 Septembre 2011**, FR 1158352.
- 275-** Le Floch, C.; Laymand, K.; Le Gall, E.; Léonel, E. **2011**, submitted.
- 276-** Clarke, M. L.; Roff, G. *J. Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7978-7986.
- 277-** a) Palmer, M. J.; Kenny, J. A.; Walsgrove, T.; Kawamoto, A. M.; Wills, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 416-427. b) Rodriguez-Esrich, S.; Solà, L.; Jimeno, C.; Rodriguez-Esrich, C.; Pericàs, M. A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2250-2260.
- 278-** a) Nobes, G. A. R.; Kazlauskas, R. J.; Marchessault, R. H. *Macromolecules* **1996**, *29*, 4829-4833. b) Kobayashi, S.; Takeya, K.; Suda, S.; Uyama, H. *Macromol. Chem. Phys.* **1998**, *199*, 1729-1736.
- 279-** a) Maiti, S.; Biswas, S.; Jana, U. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1674-1683. b) Jiang, B.; Li, C.; Shi, F.; Tu, S.-J.; Kaur, P.; Wever, W.; Li, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2962-2965. c) Song, W.; Lu, W.; Wang, J.; Lu, P.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3481-3483. d) Ramazani, A.; Rezaei, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2852-2855.
- 280-** Wang, R. W.; Rebhum, L. I.; Kupchan, S. M. *Cancer Res.* **1977**, *37*, 3071-3079.
- 281-** Tomioka, K.; Ishiguro, T.; Mizuguchi, H.; Komeshima, N.; Koga, K.; Tsukagoshi, S.; Tsuruo, T.; Tashiro, T.; Tanida, S.; Kishi, T. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 54-57.
- 282-** Castro, A.; Miguel del Corral, J. M.; Gordaliza, M.; Grande, C.; Gómez-Zurita, A.; Garcia-Grávalos, D.; San Feliciano, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 65-74.
- 283-** a) Gordaliza, M.; Garcia, P. A.; Miguel del Corral, J. M.; Castro, M. A.; Gómez-Zurita, M. A. *Toxicol.* **2004**, *44*, 441-459. b) Tomioka, K.; Kawasaki, H.; Koga, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1899-1901.
- 284-** a) Gordaliza, M.; Angels-Castro, M.; Miguel del Corral, J. M.; López-Vázquez, M. L.; Garcia, P. A.; San Feliciano, A.; Garcia-Grávalos, M. D.; Broughton, H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15743-15760. b) Gordaliza, M.; Miguel del Corral, J. M.; Angels-Castro, M.; López-Vázquez, M. L.; Garcia, P. A.; San Feliciano, A.; Garcia-Grávalos, M. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2465-2468.
- 285-** a) Beryozkina, T.; Appukkuttan, P.; Mont, N.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 487-490. b) Imperio, D.; Pirali, T.; Galli, U.; Pagliai, F.; Cafici, L.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A.; Tron Gian C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *15*, 6748-6757. c) Appukkuttan, P.; Van der Eycken, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *35*, 5867-5886.
- 286-** Duan, Z.-C.; Hu, X.-P.; Deng, J.; Yu, S.-B.; Wang, D.-Y.; Zheng, Z. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 588-592.
- 287-** Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2647-2650.
- 288-** Olivera, R.; San Martin, R.; Dominguez, E.; Solans, X.; Urriaga, M. K.; Arriortua, M. I. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6398-6411.
- 289-** Bengtson, A.; Hallberg, A.; Larhed M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1231-1233.
- 290-** Burrows, A. D.; Frost, C. G.; Mahon, M. F.; Richardson, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8482-8486.
- 291-** Read, M. W.; Ray, P. S. *Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 1595-1597.
- 292-** Spring, D. R.; Krishnan, S.; Blackwell, H. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1354-1363.
- 293-** Wan, M.; Wu, W.; Sang, G.; Zou, Y.; Liu, Y.; Li, Y. *Journal of Polymer Science, Part A : Polymer Chemistry* **2009**, *47*, 4028-4036.
- 294-** Christophersen, C.; Begtrup, M.; Ebdrup, S.; Petersenand, H.; Vedsø, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9513-9516.
- 295-** Banfi, L.; Basso, A.; Cerulli, V.; Guanti, G.; Riva, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1608-1611.
- 296-** Chavan, S. P.; Sonawane, H. R.; Kalkote, U. R.; Sudrik, S. G.; Gonnade, R. G.; Bhadbhade, M. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *20*, 3277-3280.
- 297-** Pitre, S. V.; Vankar, P. S.; Vankar, Y. D. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12291-12298.
- 298-** Ros, A.; Magriz, A.; Dietrich, H.; Lassaletta, J. M.; Fernandez, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7535-7537.

Nouvelle méthodologie de synthèse de γ -butyrolactones par réactions domino et multicomposant métallo-catalysées entre dérivés halogénés, composés carbonylés, et accepteurs de Michael

Le motif γ -butyrolactone est une entité naturelle très répandue et présente dans de nombreuses molécules à activité biologique. La substitution du cycle à cinq chaînons définit plusieurs classes de composés auxquels les acides paraconiques (portant une fonction acide carboxylique en position β du carbonyle) appartiennent. Ces composés possèdent des activités antitumorales et antibiotiques et représentent une unité structurale intéressante pour la synthèse de molécules à intérêt pharmaceutique. Cependant, la synthèse multicomposant de γ -butyrolactones a été très peu décrite jusqu'à présent.

En se basant sur la réactivité sélective des organozinciques aromatiques, il a été supposé qu'une gamme d'acides paraconiques 2,3-polysubstitués pourrait être accessible à partir d'un organozincique, d'un composé carbonylé et d'un accepteur de Michael *via* une séquence domino métallo-catalysée impliquant la formation de trois liaisons simples par l'intermédiaire d'une addition conjuguée, d'une réaction d'aldolisation et d'une transestérification intramoléculaire aboutissant à la formation du cycle lactone. La réaction développée sur cette base a permis l'accès à une large gamme d'acides paraconiques 2,3-polysubstitués caractérisés par une chaîne benzyle fonctionnalisée en β du carbonyle. Une étude dédiée à la mise en lumière du mécanisme de cette réaction a été effectuée.

L'activité antitumorale *in vitro* de ces composés a été testée sur différentes lignées de cellules cancéreuses (KB, HCT116, MCF7, HL60). Ces tests ont permis de mettre en évidence une molécule à activité intéressante, sur laquelle des tests supplémentaires ont été effectués (PC3, SK-OV3, MCF7R, HL60R, MRC5, EPC, mécanisme d'action) et des IC_{50} de 0,6 à 6 μ M ont été mesurées sur la plupart de ces lignées.

Une extension de la réaction à partir de dérivés *ortho*-bisubstitués a permis d'obtenir une gamme de lactones tricycliques *ortho*-condensées avec de bons rendements et de manière diastéréosélective, par un procédé domino. Ces différents composés présentent le motif tricyclique ABC, caractéristique de la structure des strigolactones, hormones jouant un rôle fondamental dans le processus de germination des plantes.

Mots clés : γ -butyrolactone, Réaction multicomposant, Processus domino, Cobalt, Zinc.

A new methodology for the synthesis of γ -butyrolactones by metallo-catalyzed domino and multicomponent reactions between halogenated derivatives, carbonyl compounds and Michael acceptors

The γ -butyrolactone scaffold is a widespread naturally occurring motif, present in numerous compounds possessing biological activities. In this context, paraconic acids (bearing a carboxylic acid function at the position β to the carbonyl), constitute an important group of γ -butyrolactones that both display antitumor and antibiotic activities, but also represent relevant building blocks for the synthesis of diverse pharmacologically active compounds. However, the multicomponent synthesis of γ -butyrolactones has been only scarcely reported so far.

Considering the selective reactivity of organozinc reagents, it was assumed that a range of 2,3-polysubstituted paraconic acids should be synthesized from an organozinc reagent, a carbonyl compound and a Michael acceptor through a metallo-catalyzed domino reaction involving the formation of three single bonds. This reaction allowed for the access to a wide range of 2,3-polysubstituted paraconic acids characterized by an unprecedented functionalized benzyl side chain in position β of the carbonyl. A study devoted to the elucidation of the mechanism of this reaction was carried out.

The *in vitro* antitumor activity of a representative set of these compounds has been evaluated against various cancer cell lines (KB, HCT116, MCF7, HL60). These tests permitted to highlight a lead molecule, which was submitted to additional tests (PC3, SK-OV3, MCF7R, HL60R, MRC5, EPC, mechanism of action). IC_{50} between 0.6 and 6 μ M have been measured for this compound.

An extension of the reaction to *ortho*-bisubstituted compounds allowed for the domino diastereoselective synthesis of a range of *ortho*-condensed tricyclic lactones with good yields. Those compounds exhibit the tricyclic ABC pattern of strigolactones, hormones playing a fundamental role in the germination process of plants.

Keywords: γ -butyrolactone, Multicomponent reaction, Domino process, Cobalt, Zinc.