

SYNTHÈSE ET REACTIONS DE DIELS-ALDER DES 5-ALCENYL (3H)FURAN-2-ONES †

C. ALEXANDRE, C. BERTHO, B. TABTI et F. ROUESSAC*

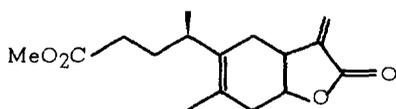
Laboratoire de Synthèse Organique (URA 482)
Faculté des Sciences, Université du Maine, F-72017 Le Mans

(Received in Belgium 27 March 1991)

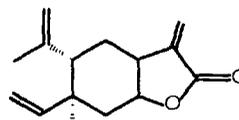
Abstract Treatment of (5H)-2-furanones with LDA gives the corresponding (3H)-2-furanones which react easily in water with dienophiles to give cycloadducts in good yields and high stereoselectivity.

Résumé: Le traitement des (5H)furan-2-ones avec le LDA conduit aux (3H)furan-2-ones correspondantes qui réagissent facilement dans l'eau avec des diénophiles pour donner des adduits avec de bons rendements et une grande stéréosélectivité.

De nombreux produits naturels comportent un système γ lactonique associé à un carbocycle à six chaînons. Parmi les exemples représentatifs de la série des seco-1-10-eudesmanolides on trouve l'ivanguline¹ et ses analogues, ou encore l'igalane² et ses congénères qui appartiennent quant à eux, à la série des cis-élémanolides.

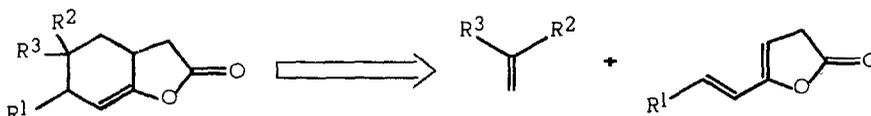


Ivanguline



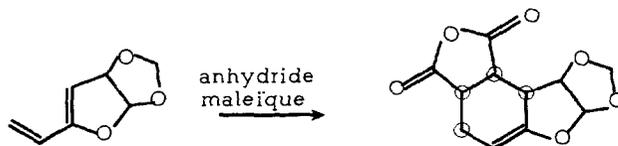
Igalane

Dans leur grande majorité, les travaux menés dans le domaine de la synthèse des lactones sesquiterpéniques conduisent à la formation du cycle lactonique en fin de séquence³, sauf bien entendu s'il s'agit d'hémisynthèses faites à partir de lactones naturelles. Pour explorer une autre approche, nous avons cherché pour notre part, à transformer des composés possédant le cycle lactonique en intermédiaires ayant déjà les caractéristiques essentielles des composés sesquiterpéniques finaux c'est-à-dire le système bicyclique et une chaîne latérale en bonne position. La réaction de Diels-Alder représentant a priori une réaction utilisable pour construire de tels squelettes, nous avons envisagé la démarche rétrosynthétique suivante:



† Note préliminaire Alexandre, C., Rouessac, F., Tabti, B., *Tetrahedron Lett* **1985**, 26, 5453.

On pouvait espérer retirer d'une telle voie un certain nombre d'avantages sachant que cette réaction de cycloaddition se déroule avec une bonne sélectivité et qu'elle est compatible avec un grand nombre de fonctions organiques, ce qui permet un grand choix de substituants $R^1 - R^3$. Par ailleurs de nombreux exemples récents montrent que l'on peut accélérer considérablement cette réaction en utilisant soit un catalyseur⁴ soit un milieu aqueux⁵, ce qui permet dans la pratique d'opérer à plus basse température. La possibilité de réaliser la cycloaddition envisagée à température ambiante est particulièrement intéressante dans la mesure où nous devons utiliser des diènes a priori assez fragiles ou isomérisables qui n'auraient pas résisté à un chauffage prolongé. Des conditions opératoires de ce type ont été décrites par Fraser-Reid⁶, qui a utilisé des diènes oxygénés dérivés de sucres:

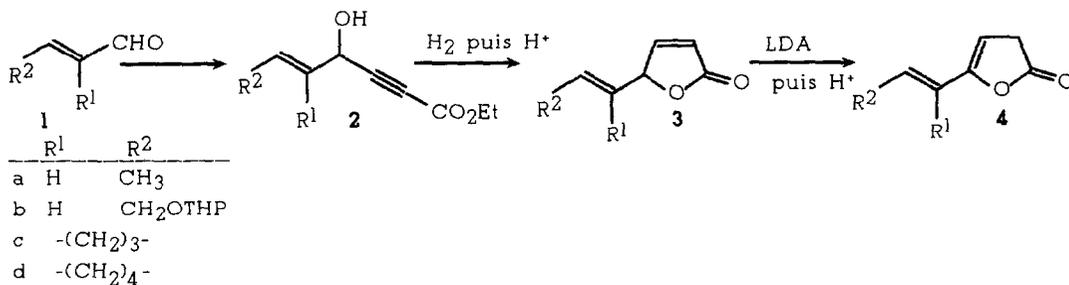


Dans ce mémoire nous décrivons cette approche pour préparer des lactones diéniques et étudier leurs réactions avec divers diénophiles afin d'obtenir d'une manière simple et univoque les synthons lactoniques du type ci-dessus.

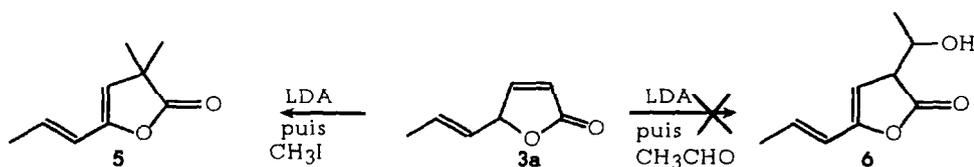
I- Synthèse des lactones diéniques

Les (3*H*)furan-2-ones sont des composés facilement hydrolysables (couverture en γ -cétolactone), dont les dérivés substitués par un groupement aryle en position 5 sont les plus connus⁷. Ces furanones sont en général préparées par cyclisation d'un γ -cétolactone⁸. Depuis quelques années sont apparues des méthodes de synthèse d'alkyl(3*H*)furan-2-ones qui jusqu'alors n'avaient pas fait l'objet de beaucoup de travaux. Cependant, mis à part Ghosez⁹ qui décrit une préparation de ces furanones compatible avec la présence d'une chaîne insaturée, presque toutes ces méthodes ne permettant d'obtenir que des dérivés saturés non fonctionnalisés¹⁰, nous avons exploré une voie différente.

Nous avons tout d'abord préparé des (5*H*)furan-2-ones substituées (composés **3**) puis dans un deuxième temps nous les avons isomérisées par déplacement de la double liaison de la position α - β à la position β - γ (composés **4**).



La première partie de la synthèse suit le principe d'une méthode désormais classique¹¹ consistant à utiliser la condensation du sel de lithium du propiolate d'éthyle sur les aldéhydes éthyléniques **1**. Les alcools **2** obtenus sont partiellement hydrogénés puis traités en milieu acide pour conduire aux (5H)furan-2-ones **3**. Pour cette dernière étape l'examen de la littérature ne nous a pas apporté beaucoup de renseignements, hormis les travaux de Goré¹² et coll, dans lesquels on signale qu'au cours de la chromatographie d'alkyl(5H)furan-2-ones sur silice, il se produisait une isomérisation partielle de la double liaison en position β - γ . On constate effectivement ce phénomène avec les (5H)furan-2-ones qui s'isomérisent partiellement en (3H)furan-2-ones (environ 40% du mélange). Ce résultat n'étant pas satisfaisant nous avons transposé à nos produits la technique d'isomérisation des esters α - β insaturés¹³. Le traitement des (5H)furan-2-ones **3** par un équivalent de diisopropylamide de lithium à basse température (-78°C) suivi d'une hydrolyse à froid permet d'obtenir avec un rendement acceptable les (3H)furan-2-ones **4** qui présentent en spectroscopie infra-rouge la bande caractéristique du carbonyle d'un buténolide déconjugué à environ 1795 cm^{-1} . On pouvait penser qu'en traitant l'anion intermédiaire formé au cours de cette isomérisation par un électrophile, on accéderait ainsi à des lactones α -substituées. Le traitement de l'anion résultant de **3a** par l'iodure de méthyle conduit effectivement au dérivé diméthyle **5**, alors que l'addition d'acétaldéhyde sur ce même anion ne permet pas d'isoler l'alcool **6** attendu. Il se forme dans ce dernier cas divers produits dont l'identification n'a pas été poussée plus avant.



II-Etude de la réaction de DIELS-ALDER

Les premières tentatives effectuées avec la lactone **4a** (R^1 -H, R^2 -CH₃) et l'anhydride maléique montrent que dans les conditions classiques (toluène à reflux) un adduit se forme avec un rendement ne dépassant pas 50%. Ce rendement peut s'expliquer par une lente dégradation de la lactone dans ces conditions. On retrouve en effet une quantité importante d'anhydride dans le produit brut et l'on constate que le diène a disparu. Nous avons alors opté pour les conditions plus douces thermiquement que représentent les cycloadditions de Diels-Alder réalisées dans l'eau, l'adduit étant obtenu dans la plupart des cas à température ambiante et plus rapidement que dans le toluène à reflux. Dans notre cas nous avons observé effectivement une réaction dans l'eau à 20°C pour donner un adduit **9**. Tous les autres essais réalisés dans ces conditions nous ont montré l'intérêt de ce procédé. Bien souvent le produit final cristallise directement dans le milieu réactionnel et une simple filtration permet de l'isoler.

Mis à part l'anhydride maléique qui nous a servi à tester nos diènes, nous devons choisir des diénophiles possédant une bonne réactivité et adaptés à notre schéma de synthèse. Les sulfoxydes éthyléniques ci-dessous nous semblaient particulièrement bien adaptés.

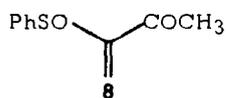
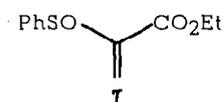
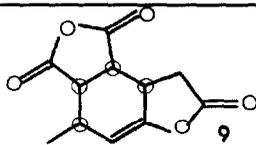
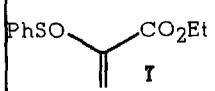
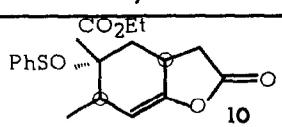
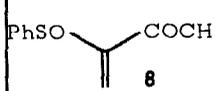
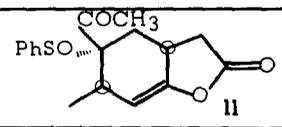
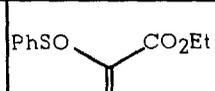
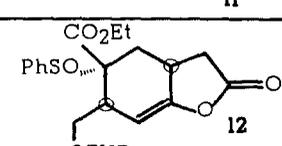
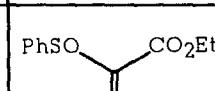
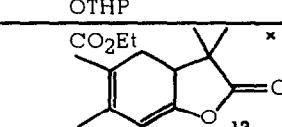
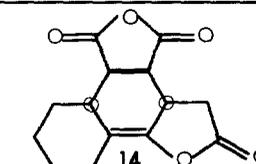
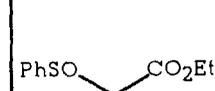
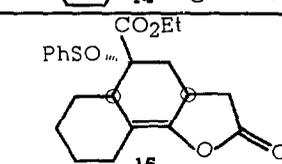
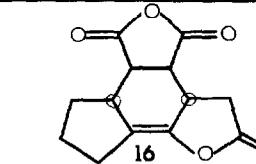
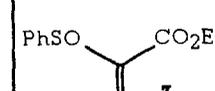
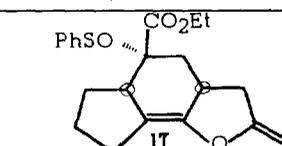


Tableau I : Réactions de Diels-Alder sur les lactones **4** et **5**

entrée	lactone	diénophile	conditions	rdt	adduits obtenus
1	4a	anhydride maleïque	toluène/ Δ 2h	50 %	
2	4a	anhydride maleïque	TA /H ₂ O	79%	9
3	4a		TA/H ₂ O	75%	
4	4a		TA/H ₂ O	90%	
5	4b		TA/H ₂ O	70%	
6	5		TA/H ₂ O	65%	
7	4d	anhydride maleïque	TA/H ₂ O	66%	
8	4d		TA/H ₂ O	80%	
9	4c	anhydride maleïque	TA /H ₂ O	69%	
10	4c		TA /H ₂ O	96%	

* Dans ce cas le sulfoxyde ne peut être isolé

Les deux groupements électroattracteurs géminés sont responsables d'une bonne réactivité, ainsi que d'une excellente régiosélectivité. Le substituant sulfinyle pouvant être optiquement actif on peut envisager ultérieurement des synthèses asymétriques. Les résultats obtenus à partir de ces diénophiles et des lactones **4** et **5** sont résumés dans le Tableau I.

Les adduits sont isolés, soit par filtration directe du mélange réactionnel soit par extraction au chlorure de méthylène ou à l'éther. Dans ce dernier cas le produit brut cristallise spontanément après séchage de la phase organique puis évaporation. Pour chacune de ces réactions un seul composé est formé à côté duquel nous n'avons jamais pu déceler la moindre présence d'un autre isomère. La détermination des structures résulte en partie de l'étude des spectres de RMN ^1H haute résolution (pour **9**, **10**, **14** et **15**), dont les déplacements chimiques sont reportés dans le tableau II. On note en particulier pour les anhydrides **9** et **14**, des constantes J_{4-5} d'environ 8-9 Hz caractéristiques d'une jonction *cis*¹⁴, les autres constantes J_{3a-4} et J_{5-6} comprises entre 7 et 9 Hz étant compatibles avec une position *cis* des hydrogènes concernés.

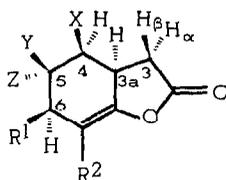
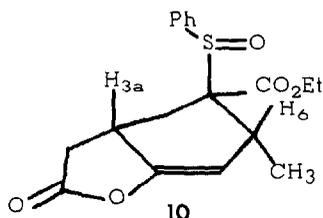


Tableau II - caractéristiques de RMN (δ ppm, J Hz) des lactones **9**, **10**, **14** et **15**.

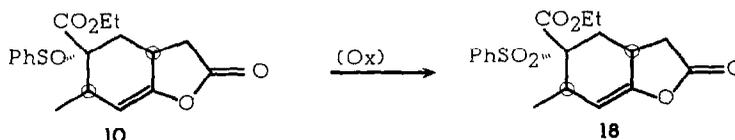
δ	$\text{H}_{3\alpha}$	$\text{H}_{3\beta}$	H_{3a}	$\text{H}_{4\alpha}$	$\text{H}_{4\beta}$	H_5	H_6
9	3,21	3,04	3,28	3,85	-	3,46	2,63
14	3,46	3,05	3,51	4,07	-	3,75	2,69
10	1,87	2,93	3,57	2,86	2,44	-	2,69
15	2,10	3,07	3,80	2,97	2,49	-	2,87

J	$3\alpha-3\beta$	$3\alpha-3a$	$3\beta-3a$	$3a-4\alpha$	$3a-4\beta$	$4\alpha-5$	$5-6$
9	-18,9	6,1	11,6	6,7	-	8,5	7,3
14	-	-	-	6,7	-	8,8	7,6
10	-14,6	7,3	9,9	8,6	12	-	-
15	-16,7	6,3	12	8,9	13,1	-	-

Ces résultats montrent que pour **9** et **14** l'addition est entièrement *endo*-sélective. Les structures des autres adduits ne peuvent pas être déduites directement des spectres de RMN, toutefois les observations suivantes donnent d'utiles indications. La grande facilité avec laquelle les adduits dérivés des sulfoxydes éthyléniques perdent leur groupement sulfuré est remarquable. Dans le cas de l'entrée δ (Tableau I) cette élimination se fait spontanément à température ambiante dans les conditions de Diels-Alder et pour les autres exemples un simple chauffage dans le chlorure de méthylène à reflux, ou une chromatographie sur colonne de silice permet d'obtenir le diène correspondant. La facilité avec laquelle cette réaction se produit est en faveur de la stéréochimie indiquée qui rend possible la *syn*-élimination du groupement sulfoxyde et de l'hydrogène tertiaire H_6 .



Une autre preuve de structure de ces produits est également apportée par l'examen du spectre de RMN de la sulfone **18** résultant de l'oxydation par l'acide *m*-chloroperbenzoïque de l'adduit **10**. En comparant les spectres de **10** et de **18** on observe pour ce dernier un déplacement très net des signaux dus aux protons H₆ (+0,5 ppm) et H_{3a} (+0,23 ppm), le reste du spectre ne subissant pratiquement pas de modification. Ce déplacement est en faveur de la structure représentée par **10**, dans laquelle les hydrogènes 6 et 3a et le groupement sulfoxyde sont du même côté du cycle, ce qui implique une approche *endo* du groupement carbonyle dans la réaction de Diels-Alder



En conclusion les 5-alcényl(3*H*)furan-2-ones que nous avons préparées se sont montrées particulièrement réactives vis à vis des diénophiles utilisés puisque tous les adduits se forment à température ambiante dans des conditions très douces Cette réaction de Diels - Alder nous semble très prometteuse pour trois raisons

- Elle permet d'accéder rapidement à des molécules portant quatre centres d'asymétrie
- Il est possible de préparer facilement de nombreux sulfoxydes éthyléniques
- On peut aboutir à des composés chiraux *via* l'utilisation de diénophiles optiquement actifs

La séquence que nous avons décrite ouvre donc, au niveau de la synthèse des intermédiaires envisagés, des perspectives originales qui sont actuellement l'objet de développements au laboratoire

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés au moyen d'un microscope à platine chauffante Reichert Les spectres de RMN ont été enregistrés dans le chloroforme deutérié sur spectromètre Varian EM390 (sauf indication contraire) Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au TMS (référence interne) et les constantes de couplage J en Hertz La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations . (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (m) multiplet et (M) massif Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Nicolet 5DX, IR (film) indique que l'échantillon liquide est analysé entre deux lames de NaCl alors que IR (KBr) indique que l'échantillon solide est mélangé à du KBr et analysé sous forme de pastille Les fréquences d'absorption caractéristiques des structures sont exprimées en cm^{-1} Les spectres de masse ont été réalisés par le Service de Spectroscopie de Masse de l'Université de Rennes Les analyses élémentaires ont été confiées au Service de Microanalyse du CNRS (Gif sur Yvette ou Solaise)

I) Synthèse des (5*H*)furan-2-ones

Dans un tricol de 250 ml contenant une solution de diisoprylamidure de lithium

(50 mmol) dans 100 ml de THF, sous atmosphère d'argon, on introduit à -78°C une solution de propiolate d'éthyle (50 mmol) dans 50 ml de THF. Après 30 min d'agitation à -78°C , l'aldéhyde éthylénique (50 mmol) est ajouté à la même température. L'hydrolyse est effectuée au bout de 30 min par addition d'une solution saturée NH_4Cl (60 ml). Après décantation et extraction de la phase aqueuse à l'éther les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl (3 x 50 ml), séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous vide. Le produit est utilisé brut pour l'étape suivante.

L'alcyne précédent (30 mmol) dissous dans 130 ml de méthanol est hydrogéné sous pression atmosphérique en présence de 130 mg de Pd/BaSO_4 à 20% et de 2 ml de quinoléine. L'hydrogénation est arrêtée quand 95% de la qualité théorique d'hydrogène a été absorbée. La solution est alors filtrée et le solvant évaporé, le résidu dilué dans l'éther est lavé avec HCl N, séché au MgSO_4 puis concentré sous vide.

Le résidu obtenu est porté à reflux dans 120 ml de toluène contenant 500 mg de TsOH pendant 2h. Après refroidissement et dilution à l'éther (100 ml) la solution est lavée avec une solution de NaHCO_3 à 5% (3 x 30 ml) puis une solution saturée de NaCl (2 x 30 ml). Après séchage sur MgSO_4 et concentration sous vide on obtient les (5H) furan-2-ones brutes, celles-ci peuvent être purifiées par chromatographie sur colonne de silice (éluant : cyclohexane /acétate d'éthyle 95/5) ou utilisées directement.

5-(prop-1-ényl)(5H)furan-2-one 3a

Selon le mode opératoire général, à partir de 3,57g(51mmol) de crotonaldéhyde on obtient 2,85g(23mmol) de lactone **3a** (Rdt. 45%). $\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1,8 (3H,d,J=6Hz) CH_3 , 5,32(1H, m) CH-CHCH_3 , 5,45 (1H, m) H_5 , 5,93 (1H,m) $=\text{CH}-\text{CH}_3$, 6,15 (1H, dd, J_{34} =6Hz, J_{35} =1,5Hz) H_3 , 7,45 (1H, dd, J_{45} =1Hz, J_{34} =6Hz) H_4 . $\text{IR } \nu_{\text{max}}$ (film): 1750 (C=O) et 1600 (C=C) cm^{-1} . SM ($\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2$): Calc. : 124,0524, Tr. : 124,0525 M^+ =124 (57).

5-(3-tétrahydropyranyloxyprop-1-ényl)(5H)furan-2-one 3b

Selon le mode opératoire général, à partir de 9,7g(57mmol) de γ -tétrahydropyranyloxycrotonaldéhyde on obtient 5,5g(24,6mmol) de lactone **3b** (Rdt 43%). $\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1,2 à 2 (6H, M, CH_2 du pyrane), 3,4 à 4 (2H, M, $\text{CH}_2\text{-O}$) 4 à 4,4 (2H, m, $-\text{O-CH}_2\text{-CH-}$), 4,70 (1H, s large, O-CH-O); 5,6 (1H, m, H tertiaire de la lactone); 5,7 à 6,1 (2H, m, H éthylénique), 6,88 (1H, dd, J=6Hz, J=1Hz, H_α buténolide), 7,51 (1H, dd, J=6Hz, J=1,3Hz, H_β buténolide). $\text{IR } \nu_{\text{max}}$ (film) : 1757 (C=O), 1641 et 1600 cm^{-1} .

5- cyclopent-1-ényl(5H)furan-2-one 3c

Selon le mode opératoire général à partir de 4,08g(42,5mmol) de cyclopentenecarbaldéhyde on obtient 5,5g(34mmol) de lactone **3c** (Rdt 80%). $\text{IR } \nu_{\text{max}}$ (film) : 1757 (C=O) et 1600 (C=C) cm^{-1} . $\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1,93 (m, 2H) $\text{CH}_2(4')$; 2,1 à 2,73 (M, 4H) $\text{CH}_2(3', 5')$; 5,67 (s, 1H) H tertiaire; 5,87 (s, 1H) $\text{H}(2')$; 6,15 (dd, 1H, J_{34} =6Hz, J_{35} =1,5Hz) $\text{H}(3)$; 7,53 (dd, 1H, J_{43} =6Hz, J_{45} =1,5Hz) $\text{H}(4)$. SM ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$) Calc. : 150,0681, tr. : 150,0688 M^+ =150 (38).

5-cyclohex-1-ényl(5H)furan-2-one 3d

Selon le mode opératoire général à partir de 6,31g(57,4mmol) de cyclohexéncarbaldéhyde on obtient 6,97g(42,5mmol) de lactone **3d** (Rdt 74%). $\text{IR } \nu_{\text{max}}$ (film) : 1757 (C=O) et 1600 (C=C) cm^{-1} . $\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1,63 (m, 4H) $\text{CH}_2(3', 6')$; 1,73 à 2,23 (M, 4H) $\text{CH}_2(4', 5')$; 5,43 (s, 1H) H tertiaire; 5,97 (m, 1H) $\text{H}(2')$; 6,22 (dd, 1H, J_{34} =6Hz, J_{35} =1,5Hz) $\text{H}(3)$; 7,52 (dd, 1H, J_{43} =6Hz, J_{45} =1,5Hz) $\text{H}(4)$. SM ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$) Calc. : 164,0837, Tr. : 164,0824; M^+ =164(61).

II) Synthèse des (3H)furan-2-ones

Dans un tricol de de 100 ml contenant une solution de diisopropylamide de lithium (11 mmol) dans 30 ml de THF à -78°C , sous atmosphère d'argon, on introduit une solution de (5H) furanone (10 mmol) dans 10 ml de THF. Après 2 h d'agitation à -78°C , la réaction est achevée par protonation avec 1,2 ml d'acide acétique et 30 ml d'une solution saturée de NH_4Cl . Le mélange, après retour à T.A., est décanté et la phase aqueuse extraite à l'éther (3 x 30 ml). Les phases éthérées réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl (2 x 30 ml) puis séchées sur MgSO_4 .

5-Prop-1-ényl(3H)furan-2-one 4a

Selon le mode opératoire général, à partir de 2,5 g (20 mmol) de lactone **3a**, on ob-

tient 1,55 g (12,4 mmol) de lactone **4a** (Rdt : 62%) IR ν_{\max} (film) : 1800 (C=O) et 1610 (C=C) cm^{-1} RMN- ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,85 (d, 3H, J=6Hz) CH_3 ester, 3,3 (s, 2H) $\text{CH}_2(3)$, 5,28 (s, 1H) H(4), 5,85 à 6,53 (M, 2H) H(1,2) SM ($\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2$) Calc.: 124,0524, Tr. 124,0513, M^+ 124 (39)

5-(3-tétrahydropyraniloxyprop-1-ényl)(3H)furan-2-one **4b**

Selon le mode opératoire général, à partir de 4,5 g (20 mmol) de lactone **3b**, on obtient 2,6 g (11,6 mmol) de lactone **4b** (Rdt : 58%) IR ν_{\max} (film) 1802 (C=O) et 1614 cm^{-1} RMN- ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 1,66 (M, 6H) H du cycle pyranique, 3,33 (m, 2H) CH_2 -C=O, 3,66 (m, 1H) et 3,90 (m, 1H) CH_2 -O, 4,28 (m, 1H) et 4,40 (m, 1H) O- CH_2 -C=, 4,70 (m, 1H) H tertiaire, 5,50 (m, 1H) H éthylénique du cycle, 6,10 à 6,40 (m, 2H) H éthylénique de la chaîne

5-Cyclopent-1-ényl(3H)furan-2-one **4c**

D'après le mode opératoire général, à partir de 5,9 g (39 mmol) de lactone **3c**, on obtient 5,62 g d'un produit qui, après chromatographie sur 50 g de SiO_2 (éluant : cyclohexane/AcOEt : 18/2) donne 3 g (20 mmol) de cristaux blancs (Rdt : 51%), F = 75-77°C. IR ν_{\max} (KBr) : 1800 (C=O), 1663 (C=C) et 1594 (C=C) cm^{-1} RMN- ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,7 à 2,1 (M, 2H) $\text{CH}_2(4)$, 2,5 (t, 4H, J=1,5Hz) $\text{CH}_2(3,5)$, 3,35 (m, 2H) $\text{CH}_2(3)$, 5,3 (s, 1H) H(4), 6,23 (s, 1H) H(2) SM ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$) Calc : 150,0681, Tr 150,0683 M^+ = 150(69).

5-cyclohex-1-ényl(3H)furan-2-one **4d**

D'après le mode opératoire général, à partir de 5,45 g (33,2 mmol) de lactone **3d**, on obtient 5,75 g de (3H)-furanone brute qui après chromatographie sur 100 g de SiO_2 (éluant : cyclohexane/AcOEt 18/2) donne 3,17 g (19,3 mmol) de cristaux blancs (Rdt : 58%), F = 76-78°C IR ν_{\max} (KBr) 1800 (C=O), 1657 (C=C) et 1613 (C=C) cm^{-1} RMN- ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 1,46 à 1,87 (M, 4H) $\text{CH}_2(4,5')$, 1,93 à 2,32 (M, 4H) $\text{CH}_2(3,6')$, 3,3 (s large, 2H) $\text{CH}_2(3)$, 5,27 (t, 1H, J=1,5Hz) H(4), 6,33 (s large, 1H) H(2) SM ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$) Calc 164,0837, Tr 164,0843 M^+ = 164(100)

3,3-diméthyl-5-propén-1-yl(3H)furan-2-one **5**

Cette lactone **5** est préparée à partir de **4a** selon le même mode opératoire que ci-dessus sauf que l'on ajoute deux équivalents d'iodeure de méthyle avant l'hydrolyse. A partir de 5,1g(25mmol) de lactone **3a** et de 1,1g(50mmol) d'iodeure de méthyle on obtient 6,1g(40 mmol) de lactone **5** (Rdt. 80%) IR ν_{\max} (KBr) : 1796 (C=O), 1607 (C=C) cm^{-1} . RMN- ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 1,33 (6H, s) CH_3 en α du CO, 1,85 (3H, d, J=6Hz) $\text{CH}_3\text{C}=\text{}$, 5,33 (1H, s) H éthylénique du cycle, 5,8 à 6,5 (2H, m) H éthyléniques de la chaîne

III) Cycloadditions

Conditions Générales

Dans un ballon de 50 ml sont placés 1 équivalent de lactone diénique et 1 équivalent de diénophile dans l'eau (10ml pour 10mmol) Après une nuit d'agitation à TA le mélange est soit filtré si le produit est cristallisé soit extrait au CH_2Cl_2 la phase organique est alors séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide laissant un produit cristallisé.

Anhydride de l'acide 6-méthyl-2-oxo-3a,4,5,6-tétrahydro(3H)benzofuran-4,5-dicarboxylique **9**

A partir de 1,24g(10mmol) de lactone **4a** et de 0,98g(10mmol) d'anhydride maléique on obtient 1,75g(1,9mmol) d'anhydride **9** (Rdt : 79%), F=132°C IR ν_{\max} (nujol) 1825 (CO anhy), 1775 (CO lact) et 1690 (C=C) cm^{-1} RMN- ^1H (CDCl_3) (δ ppm) 1,29 (d, 3H, J=7,3) CH_3 , 2,63 (m, 1H) H_6 , 3,04 (dd, $J_{3\alpha-3\beta}=-18,9$, $J_{3\beta-3a}=11,6$) $\text{H}_{3\beta}$, 3,21 (dd, 1H, $J_{3\alpha-3a}=6,1$) $\text{H}_{3\alpha}$, 3,28 (m, 1H) H_{3a} , 3,46 (dd, 1H, $J_{4-5}=8,5$, $J_{5-6}=1,3$) H_5 , 3,85 (dd, 1H, $J_{3a-4}=6,7$) H_4 , 5,14 (t, 1H, $J_{6-7}=3$) H_7 Analyse ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_5$) . Calc (%) C 59,57, H 4,53, O 36,00, Tr (%) C 59,46, H 4,26, O 36,01

6-méthyl-2-oxo-5-phénylsulfinyl-3a,4,5,6-tétrahydro(3H)benzofuran-5-carboxylate d'éthyle **10**

A partir de 1,24g(10mmol) de lactone **4a** et de 2,24g(10mmol) de sulfoxyde **I** on obtient 2,61g(7,5mmol) d'ester **10** (Rdt : 75%), F 110-111°C RMN- ^1H (CDCl_3) (δ ppm) 1,13 (d, 3H, J=6,4) CH_3 , 1,14 (t, 3H, J=6,4) CH_3 ester, 1,87 (dd, 1H, $J_{3\alpha,3\beta}=14,6$, $J_{3\beta-3a}=9,9$) $\text{H}_{3\beta}$, 2,44 (dd, 1H, $J_{3a-4\beta}=12$, $J_{4\beta-4\alpha}=16,8$) $\text{H}_{4\beta}$, 2,70 (m, 1H) H_6 , 2,86 (dd, 1H, $J_{3a-4\alpha}=8,6$) $\text{H}_{4\alpha}$, 2,93 (dd, 1H,

$J_{3\alpha-3\beta}=7,3$ Hz, $H_{3\alpha}$, 3,57 (m, 1H) $H_{3\beta}$, 3,98 (dq, 1H, $J=6,4$ et $J=10,7$) et 4,15 (dq, 1H) CH_2 ester, 5,23 (m, 1H) H_T , 7,6 (m, 5H) H aromatiques. $IR_{\nu_{max}}$ (nujol) : 1809 (CO lactone) et 1725 (CO ester) cm^{-1} Analyse ($C_{18}H_{20}O_5S$) : Calc (%) : C 62,04 H 5,79 O 22,96 S 9,21 ; Tr (%) : C 61,74, H 5,97, O 22,95, S 9,55

5-acétyl-6-méthyl-5-phénylsulfinyl-3a,4,5,6-tétrahydro(3H)benzofuran-2-one 11

A partir de 1,24g(10mmol) de lactone **4a** et de 1,94g(10mmol) de sulfoxyde **8** on obtient 2,86g(9mmol) de cétone **11** (Rdt : 90%) F=111-112°C $IR_{\nu_{max}}$ (KBr) : 1804 (CO lactone) et 1697 (CO cétone) cm^{-1} $RMN-^1H$ ($CDCl_3$)(δ ppm) : 0,95 (3H, d, $J=6,5$ Hz) CH_3 -CH, 2,0 (1H, dd, $J_{\alpha,\beta}=15$ Hz, $J_{\alpha,3a}=J_{\beta,3a}=6$ Hz) $H_{3\alpha}$ ou $H_{3\beta}$, 2,15 (3H, s) CH_3CO , 2,5 (1H, dd, $J_{4\alpha-4\beta}=18$ Hz, $J_{\beta,3a}=11$ Hz) $H_{4\beta}$, 2,65 (1H, m) H_6 , 2,87 (1H, dd, $J_{4\alpha,3a}=9$ Hz) $H_{4\alpha}$, 3,15 (1H, dd, $J_{3\alpha,3a}=J_{\beta,3a}=6$ Hz) $H_{3\alpha}$ ou $H_{3\beta}$, 3,70 (1H, m) H_{3a} , 5,4 (1H, m) H_T , 7,7 (5H, m) H arom. Analyse (effectuée sur le produit résultant de l'élimination du groupement sulfoxyde) ($C_{11}H_{22}O_3$) : Calc. (%) : C 68,13 H 6,29 O 24,97 Tr (%) : C 68,91 H 6,21 O 25,03

2-oxo-5-phénylsulfinyl-6-tétrahydropyraniloxy-3a,4,5,6-tétrahydro(3H)benzofuran-5-carboxylate d'éthyle 12

A partir de 1,12g(5 mmol) de lactone **4b** et de 1,12g(5mmol) de sulfoxyde **7** on obtient 1,5g(3,5mmol) d'ester **12** (Rdt 70%), F=114-115°C. $IR_{\nu_{max}}$ (KBr) : 1806 (CO lactone) et 1722 (CO ester) cm^{-1} $RMN-^1H$ ($CDCl_3$)(δ ppm) : 1,3 (3H, t, $J=7,5$ Hz) CH_3 ester, 1,63 (6H, m) CH_2 du cycle pyranique, 2,2 à 3,4 (6H, m) H du système benzofurane, 3,6 à 3,8 (2H, m) CH_2-O , 4,25 (2H, q, $J=7$ Hz) CH_2 ester, 4,67 (1H, m) H-CO, 5,5 (1H, t, $J=7$ Hz) H éthylénique, 7,5 à 7,8 (5H, m) H aromatique Analyse ($C_{23}H_{28}O_7$) Calc (%) : C 61,59, H 6,29 Tr.(%) : C 61,74, H 5,97

2-oxo-3,3,6-triméthyl-3a,4-dihydro(3H)benzofuran-5-carboxylate d'éthyle 13

A partir de 1,52g(10mmol) de lactone **5** et de 2,24g(10mmol) de sulfoxyde **7**, on obtient 1,63g(3,5mmol) de cétone **13**, l'élimination du groupement sulfoxyde se faisant soit partiellement spontanément soit totalement par chromatographie sur colonne de silice (Rdt 65%) F=38-39°C $IR_{\nu_{max}}$ (KBr) : 1819 (CO lactone) et 1730 (CO ester) cm^{-1} . $RMN-^1H$ ($CDCl_3$)(δ ppm) : 1,3 (3H, t, $J=7,5$ Hz) CH_3 ester, 1,2 (3H, s) et 1,4 (3H, s) 2 CH_3 en β de CO, 2,63 (3H, s) CH_3 sur double liaison, 2,5 à 3,0 (3H, m) H_{3a} , H_4 , 4,25 (2H, q, $J=7,5$ Hz) CH_2 ester, 5,63 (1H, d, $J_{3a-7}=2$ Hz) H_T Analyse ($C_{14}H_{18}O_4$) Calc (%) : C 67,18, H 7,25, O 25,57; Tr. : C 67,39, H 7,12, O 25,46

Anhydride de l'acide 2-oxo-3a,4,5,5a,6,7,8,9-octahydro(3H)naphto[2,2-b]furan-4,5-dicarboxylique 14

A partir de 0,25g(1,5mmol) de lactone **4d** et de 0,149g(1,5mmol) d'anhydride maléique on obtient 0,263g(1mmol) d'adduit **14** (Rdt 69%), F=169,5°C $IR_{\nu_{max}}$ (KBr) : 1844 (C=O anhydride) et 1788 (C=O lactone) cm^{-1} . $RMN-^1H$ (300MHz Brucker)($CDCl_3$)(δ ppm) : 1,3 à 2,5 (suite de massif, 8H) CH_2 du cycle, 2,69 (massif, 1H) $H(5a)$, 3,05 (massif, 1H) $H(3)$, 3,46 (massif, 1H) $H(3\alpha)$, 3,51 (massif, 1H) $H(3a)$, 3,75 (dd, 1H, $J_{45}=8,8$ Hz, $J_{56}=7,6$ Hz) $H(5)$, 4,07 (dd, 1H, $J_{3a4}=6,7$ Hz) $H(4)$. Analyse : ($C_{14}H_{14}O_5$) Calc (%) : C 64,11, H 5,38, O 30,50 ; Tr.(%) : C 64,04, H 5,31, O 30,43 SM ($C_{14}H_{14}O_5$) Calc 262,0841 ; Tr 262,0844 M* = 262(46,86)

2-oxo-5-phénylsulfinyl-3a,4,5,5a,6,7,8,9-octahydro(3H)naphto[1,2-b]furan-5-carboxylate d'éthyle 15

A partir de 0,236g(1,44mmol) de lactone **4d** et de 0,322g(1,44mmol) de sulfoxyde **7**, on obtient 0,449g(1,16mmol) d'ester **15** (Rdt : 80%) F=126,5°C. $IR_{\nu_{max}}$ (film) : 1813 (C=O lactone), 1732 (C=O ester) et 1582 (C=C arom) cm^{-1} . $RMN-^1H$ (Jeol 270 MHz) ($CDCl_3$)(δ ppm) : 1,26 (t, 3H, $J=6,2$ Hz) CH_3 ester, 1,35 à 1,49 (m, 1H) H du cycle, 1,53 à 1,8 (m, 6H) CH_2 du cycle, 2,12 (dd, 1H, $J_{\beta,3a}=13,1$ Hz, $J_{4\alpha,3a}=14,3$ Hz) $H(4\beta)$, 2,35 à 2,39 (m, 1H) H du cycle, 2,49 (dd, 1H, $J_{3a3\beta}=12$ Hz, $J_{3\alpha,3\beta}=16,1$ Hz) $H(3\beta)$, 2,95 (dd, 1H, $J_{3a,3\alpha}=6,3$ Hz) $H(3\alpha)$, 2,96 (m, 1H) $H(5a)$, 3,07 (dd, 1H, $J_{3a4\alpha}=8,9$ Hz) $H(4\alpha)$, 3,8 (m, 1H) $H(3a)$, 4,14 (dq, 2H, $J=11,3$ Hz, $J=6,2$ Hz) CH_2 ester, 7,65 (s, 5H) H arom Analyse : ($C_{21}H_{24}O_5S$) Calc (%) : C 64,92, H 6,23, O 20,59, S 8,25; Tr (%) : C 65,08, H 5,99, O 20,73, 8,22 SM ($C_{21}H_{24}O_5S$) (M-Ph SOH)* Calc : 262,120 ; Tr 262,120

Anhydride de l'acide 2-oxo-3a,4,5,5a-tétrahydro(3H)indano[4,5-b]furan-4,5-dicarboxylique 16

A partir de 0,5g(3,33mmol) de lactone **4c** et de 0,326g(3,33mmol) d'anhydride maléique on obtient 0,573g(2,31mmol) d'adduit **16** (Rdt 70%) F=163-165°C $IR_{\nu_{max}}$ (film) : 1850 (C=O anhydride) cm^{-1} . $RMN-^1H$ ($CDCl_3$)(δ ppm) : 1,6 à 2 (m, 2H) $CH_2(T)$, 2 à 2,6 (m, 5H) $CH_2(8,6)$ et $H(5a)$, 2,6 à 4 (série de multiplets, 5H) $CH_2(3)$, $H(3a)$ $H(4)$ et $H(5)$ SM ($C_{13}H_{12}O_5$) Calc : 248,0684 ; Tr 248,0682. M* = 248 (51,85).

2-oxo-5-phénylsulfinyl-3a,4,5,5a-tétrahydro(3H)indano[4,5-b]furan-5-carboxylate d'éthyle 17

A partir de 0,43g(2,81mmol) de lactone **4c** et de 0,642g(2,81mmol) de sulfoxyde **7** on obtient, 0,997g(2,66mmol) d'ester **17** (Rdt . 93%). IR ν_{\max} (film) : 1807 (C=O lactone) 1738 (C=O ester) et 1594 (C=C) cm⁻¹. RMN-¹H(CDCl₃)(δ ppm) 1,23 (m, 3H) CH₃ ester , 1,5 à 3,3 (M, 12H , 4,1 à 4,5 (m, 2H) CH₂ ester ; 7,3 à 8,1 (M, 5H) H arom SM (départ PhSO et aromatisation C₁₄H₁₄O₄) . Calc. : 246,0892 ; Tr . 246,0895 M⁻¹-246(100)

2-oxo-6-méthyl-5-phénylsulfonyl-3a,4,5,6-tétrahydro(3H)furan-5-carboxylate d'éthyle 18

Dans un ballon de 100 ml en place 3,48 g(10mmol) de sulfoxyde **10** dans 20 ml de CH₂Cl₂ à 0°C, on ajoute ensuite 2g d'acide m-chloroperbenzoïque à 85% dans 20 ml de CH₂Cl₂ puis on agite une nuit à TA. La solution est ensuite lavée avec une solution de NaHCO₃ saturée (4 x30 ml) puis avec une solution de NaHCO₃ saturée. Après séchage sur MgSO₄ filtration et évaporation du solvant on obtient un solide qui par recristallisation laisse 3,2 g de sulfone **19** (Rdt . 92%) F=122-123°C. RMN- H (CDCl₃)(δ ppm) 1,03 (3H, d, J=6Hz) CH₃ , 1,17 (3H, t, J=7,5Hz) CH₃ ester , 2,10 (1H, dd, J_{3 α 3 β} =15Hz, J= 10,5 Hz) et 3,07 (1H, dd, J_{3 α 3 β} =15Hz, J =9Hz) H_{3 α} et H_{3 β} , 2,30 (1H, dd, J_{4 α 4 β} =16,5Hz, J=12Hz) et 2,90 (1H, dd, J_{4 α 4 β} =16,5Hz, J =9Hz) H_{4 α} et H_{4 β} ; 3,20 (1H, m) H₆ ; 3,80 (1H, m) H_{3a} ; 4,20 (2H, m) CH₂ ester ; 5,30 (1H, m) H₇ , 7,60 à 8,10 (5H, m) H arom IR ν_{\max} (nujol) . 1807 (C=O lactone), 1733 (CO ester), 1580 (C=C arom) et 1150 (SO₂) cm⁻¹. Analyse (C₁₈H₂₀O₆S) Calc. (%) : C 59,34, H 5,49, O 26,31 ; Tr. (%) . C 59,16, H 5,60, O 26,24

Références

- 1- Grieco, P A., Oguri, T, Wang, C L J et Williams, E. *J. Org Chem.* **1971**, *42*, 4113
- 2- Friedrich, D et Bohlmann, F *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1369.
- 3- ApSimon, J., *The Total Synthesis of natural Products Vol. 5*; J. Wiley New-York **1983**.
- 4- Voir par exemple: Laszlo, P. et Lucchetti, J *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2147
- 5- Voir par exemple: Breslow, R., Maitra, V. et Rideout, D *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1901.
- 6- Mosun, K., Guliano, R M et Fraser-Reid, B *J. Org Chem* **1985**, *50*, 4774.
- 7- Rao, Y.S. *Chemical Reviews* **1976**, *76*, 625.
- 8- Chiron, R et Graff, Y *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 575
- 9- Carretero, J.C ; De Lombaert, S et Ghosez, L *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2135
- 10- Pelter, A et Rowlands, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1203
- 11- Hermann, J L , Berger, M H et Schlessinger, R H. *J. Amer. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1544.
- 12- Machado-Araujo, F.W. et Goré, J *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1969
- 13- Harris, F L. et Weiler, L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1333
- 14- Becher, J , Nielsen, H C , Jacobsen, J P., Simonsen, O. et Clausen, H. *J. Org. Chem* **1988**, *53*, 1862.