

**REGIO- ET STEREO-REACTIVITE D'UNE LACTONE DISSYMETRIQUE.
DETERMINATION DE STRUCTURE PAR EFFETS NUCLEAIRES OVERHAUSER
ET MODELISATION MOLECULAIRE.**

C. Berrier^{*a}, B. Bonnaud^b, J.F. Patoiseau^b et D. Bigg^b

^aLaboratoire de Chimie XII - URA CNRS 1468
"Chimie des Produits Naturels et de l'Environnement"
Faculté des Sciences - 40, avenue du Recteur Pineau
86022 POITIERS Cedex France.

^bCentre de Recherche Pierre Fabre Médicament
17, avenue Jean Moulin - 81106 CASTRES Cedex France.

(Received in Belgium 28 September 1991)

Abstract: Lactone I is an important intermediate in the synthesis of compounds with therapeutic properties. In order to prepare new derivatives, reactivity of I has been studied. *Cis* and *trans* conformations of both 2,3-diphenyl-1-oxabicyclo [3,1,0] hexanes VIIIa and VIIIb were assigned by ¹H N.M.R spectroscopy using NOE DIFF experiments, and molecular modelling.

Résumé: La lactone I est un intermédiaire important dans la synthèse de composés possédant des propriétés thérapeutiques. Pour accéder à de nouveaux composés, la réactivité de I a été étudiée. Les conformations *cis* et *trans* des 2,3-diphényl-1-oxabicyclo [3,1,0] hexanes VIIIa et VIIIb ont été déterminées par R.M.N du ¹H en utilisant la technique des différences d'effets nucléaires Overhauser et par modélisation moléculaire.

1 - Introduction :

De nombreux travaux¹⁻⁹ ont montré que les dérivés cyclopropaniques possèdent des propriétés pharmacologiques liées à l'influence de leur structure rigide vis-à-vis des récepteurs biologiques.

La lactone racémique I (Figure 1), obtenue par action du cyanure de benzyle sur le chlorométhoxyrane^{10,11}, est un intermédiaire important dans la synthèse de composés possédant un intérêt thérapeutique dans le domaine du système nerveux central¹².

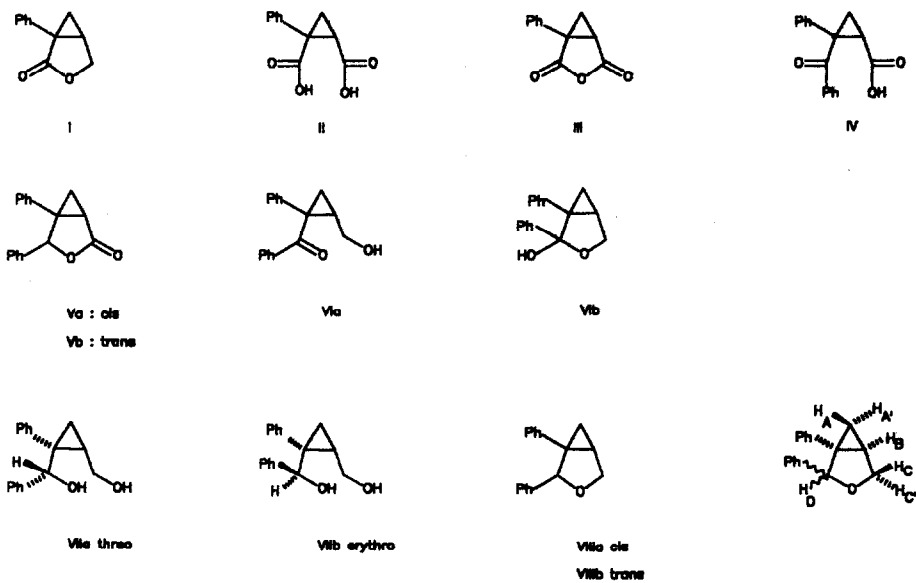


Figure 1

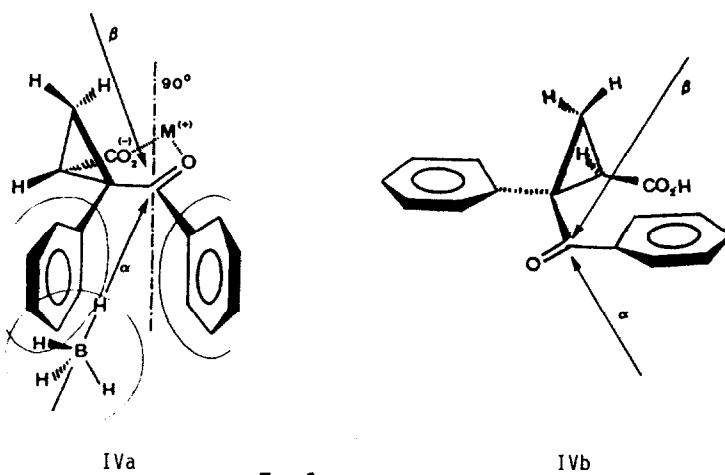


Figure 2

Il nous a paru intéressant, pour accéder à de nouveaux dérivés, d'étudier la réactivité de cette lactone vis-à-vis de divers réactifs.

Ce composé dissymétrique conduit, par des réactions régio- et stéréosélectives, aux 2,3-diphényl-1-oxabicyclo [3,1,0] hexanes VIIIa et VIIIb (Figure 1), dont nous avons déterminé la configuration cis et trans par R.M.N du proton, en utilisant la technique des différences d'effets nucléaires Overhauser. Les attributions des déplacements chimiques des différents composés V à VIII ont également été effectuées par la même technique.

2 - Synthèse des composés :

La lactone I, traitée par le permanganate de potassium en milieu basique, conduit au diacide II, qui, traité par le chlorure d'acétyle, donne l'anhydride dissymétrique III¹³.

Une réaction de Friedel et Crafts effectuée à partir du composé III, conduit, avec une régio-sélectivité importante (88/12), au céto-acide IV dont la structure a été confirmée sous la forme de son ester méthylique précédemment décrit¹⁴.

Ce résultat inattendu (d'une façon générale, les anhydrides succiniques mono- ou di-substitués, subissent lors d'une réaction de type Friedel et Crafts, une attaque sur le carbonyle le moins encombré^{15,16}) s'explique par le caractère π partiel du cyclopropane qui tend à lui donner une réactivité plus proche de celle de l'anhydride phénylmaléique pour lequel le sens de l'ouverture, dans les mêmes conditions, est inversé¹⁷.

Réduit par le borohydrure de potassium, le produit IV donne les deux lactones Va et Vb dans le rapport 83/17. On peut expliquer cette importante sélectivité par l'existence probable de conformations telles que IVa ou IVb. La conformation IVa permet une chélation entre les fonctions acide et cétone¹⁸. Si l'attaque du nucléophile s'effectue avec un angle supérieur à 90° par rapport à la liaison carbonyle, comme cela a été montré sur différents substrats¹⁹, on constate, en étudiant le modèle moléculaire, que l'encombrement stérique important dû à la présence des deux noyaux aromatiques privilégie cette attaque par la face β du carbonyle. Si la molécule se trouve dans l'autre conformation, IVb, dans laquelle la conjugaison est plus importante, l'encombrement de la face β favorise l'attaque par la face α , la plus dégagée (Figure 2). Les deux conformations IVa et IVb rendent compte, l'une et l'autre, de la formation majoritaire de Va.

La lactone Va, réduite par LiAlH_4 conduit au diol VIIa, qui est cyclisé par la triphénylphosphine et l'azodicarboxylate d'éthyle, selon la méthode de Carlock et coll.²⁰, pour donner le composé VIIIa. (Figure 1).

Afin d'obtenir l'éther épimère, VIIIb, nous avons réalisé les réactions suivantes (Figure 1).

Le composé I traité par un léger excès de bromure de phénylmagnésium, conduit à un seul composé VIb, forme hémicétalique cyclique du composé VIa. Réduit par l'hydrure de lithium et d'aluminium, VIb donne le mélange des diols VIIa et VIIb dans le rapport 60/40. Le diol VIIb est ensuite deshydraté de la même manière que VIIa pour donner l'éther VIIIb.

3 - Détermination des structures :

Les spectres de R.M.N du proton des composés V, VI, VII et VIII, présentent des signaux complexes, difficilement attribuables aux différents protons, en particulier H_A et $\text{H}_{A'}$, H_C et $\text{H}_{C'}$ *.

Afin de déterminer la stéréochimie des différents composés et de lever les ambiguïtés d'attribution, nous avons utilisé la méthode des différences d'effets nucléaires Overhauser²¹ et la modélisation moléculaire.

Toutes les molécules ont été modélisées et leur énergie minimisée par le système M.A.D.(Molecular Advanced Design)²². Ces modèles nous ont permis de mesurer les distances interatomiques et d'attribuer les différents protons en fonction des effets nucléaires qu'ils présentent lorsque l'on irradie les protons qui leur sont spatialement proches, en nous appuyant sur les travaux de Sanders et coll.²³.

Ces méthodes, utilisées conjointement, nous ont permis de proposer pour les composés V à VIII, les structures indiquées Figure 1. En effet, s'il est aléatoire de déterminer la structure d'un composé isolé²¹, il est beaucoup plus aisé de comparer deux produits ne différant que par la stéréochimie d'un seul atome de carbone.

Le proton H_D résonne dans les composés Va, Vb, VIIa, VIIb, VIIIa et VIIIb sous forme d'un singulet et son déplacement chimique est compris entre 4,58 et 5,80 ppm, en accord avec les valeurs relevées par Grasshoff et Haller²⁴ pour des 2,3-diphényl tétrahydrofurannes.

Ce proton doit présenter ou non, un effet Overhauser selon la configuration relative du carbone C_D quand les protons H_A et $\text{H}_{A'}$, H_C et $\text{H}_{C'}$ seront

*Pour simplifier l'exposé, nous avons attribué une lettre à chaque carbone et par conséquent aux hydrogènes correspondants (Figure 1).

TABLEAU 1

Composé	Proton irradié	Proton observé	Effet Overhauser %	Distance interatomique (Å)
Va	H _{A'}	H _B	3	2,58
	H _A	H _D	4	3,00
Vb	H _A	H _{A'}	26	1,83
	H _{A'}	H _B	8	2,28
	H _A	H _D	0	3,90
VIIa	H _A	H _{A'}	12	1,82
	H _{A'}	H _B	7	2,53
	H _A	H _D	7	2,53
VIIb	H _A	H _{A'}	19	1,82
	H _{A'}	H _B	4	2,56
	H _A	H _D	4	2,38
	H _A	H _C	4	2,43
VIIIa	H _A	H _{A'}	26	1,83
	H _{A'}	H _B	5	2,52
	H _A	H _D	4	2,92
	H _A	H _C	2	2,84
	H _D	H _C	0	4,19
VIIIb	H _A	H _{A'}	22	1,83
	H _{A'}	H _B	6	2,52
	H _A	H _D	0	3,86
	H _A	H _C	2	2,84
	H _D	H _{C'}	2	2,70

successivement irradiés. De plus on notera un effet, présent dans tous les cas, entre H_A et $H_{A'}$, $H_{A'}$ et H_B , ainsi qu'entre H_B et $H_{C'}$.

3.1 Composés Va et Vb :

Comme le montre les valeurs reportées dans le Tableau 1, le proton H_D dans Va présente un effet Overhauser de 4%, en accord avec la distance interatomique H_D-H_A (3 \AA), quand on irradie H_A . Dans cette molécule les deux groupements phényles sont donc *cis*.

Par contre cet effet n'existe pas dans Vb. Les deux phényles sont, dans ce cas, *trans*.

L'irradiation du proton H_B permet également d'attribuer au proton $H_{A'}$ et par conséquent à H_A les déplacements chimiques correspondants (Tableau 2).

3.2 Composés VIIa et VIIb :

Les effets Overhauser, dans le cas de ces deux composés, sont *a priori* plus difficiles à prévoir, en raison de la libre rotation autour des liaisons C_E-C_D et C_B-C_C .

On note cependant un effet de 4 % dans le cas de VIIb pour le proton H_D lors de l'irradiation de H_A et de 7 % pour le même proton de VIIa. Ce dernier résultat, s'explique par la présence de liaisons hydrogènes entre les deux groupements hydroxyles, bloquant ainsi la molécule dans une conformation favorable à l'existence d'effets Overhauser. Cette conformation privilégiée a été confirmée par la modélisation.

La stéréochimie de VIIa est donc *thréo*. Les effets sont moins nets dans VIIb, la stéréochimie *érythro* de ce composé, empêche la formation de la liaison hydrogène entre les deux groupements hydroxyles, permettant une plus grande liberté de rotation autour des liaisons C_E-C_D et C_B-C_C .

Les effets mesurés sur les protons H_A , $H_{A'}$, H_B , H_C et $H_{C'}$, (Tableau 1) nous ont permis d'effectuer sans équivoque l'attribution des déplacements chimiques correspondant à ces différents protons (Tableau 2).

3.3 Composés VIIIa et VIIIb :

Les valeurs reportées dans le Tableau 1 montrent clairement que les deux groupements phényles sont *cis* dans VIIIa (effet Overhauser de 4%) et *trans* dans VIIIb (effet nul). En outre, il existe deux conformations possibles pseudo-chaise et pseudo-bateau pour ces deux composés (Figure 3).

TABLEAU 2

Composé	Proton observé	δ (ppm)	Signal	J(Hz)
Va	H _D	5,60	s	-
	H _B	2,46	dd	$J_1=8,5-J_2=3,7$
	H _A	1,58	m	-
	H _{A'}	1,63	m	-
Vb	H _D	5,81	s	-
	H _B	2,28	dd	$J_1=9,2-J_2=3,6$
	H _A	1,33	dd	$J_1=9,2-J_2=5,2$
	H _{A'}	1,55	dd	$J_1=5,2-J_2=3,6$
VIIa	H _D	4,58	s	-
	H _C	3,52	t	$J=11,5$
	H _{C'}	4,17	dd	$J_1=11,5 - J_2=5,5$
	H _B	1,57	m	-
	H _A	1,11	dd	$J_1=8,5-J_2=5,4$
	H _{A'}	0,96	t	$J=5,4$
VIIb	H _D	5,01	s	-
	H _B	1,56	m	-
	H _C	3,97	dd	$J_1=11,5-J_2=5,5$
	H _{C'}	3,52	t	$J=5,3$
	H _A	1,21	dd	$J_1=9,1-J_2=5,3$
	H _{A'}	0,94	t	$J=5,3$
VIIIa	H _D	5,18	s	-
	H _B	2,17	ddd	$J_1=7,9-J_2=4,2-J_3=3$
	H _C	4,26	dd	$J_1=8,3-J_2=3$
	H _{C'}	3,93	d	$J=8,3$
	H _A	0,94	dd	$J_1=7,9-J_2=4,2$
	H _{A'}	1,15	t	$J=4,2$
VIIIb	H _D	5,11	s	-
	H _B	1,69	ddd	$J_1=7,3J_2=4,6-J_3=2,2$
	H _C	4,06	m	-
	H _{C'}	4,06	m	-
	H _A	0,94	dd	$J_1=7,3-J_2=4,6$
	H _{A'}	1,12	t	$J=4,6$

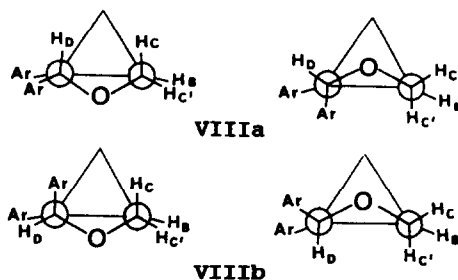


Figure 3

Dans la forme pseudo-chaise de VIIIa les deux groupements phényles ainsi que H_B et $H_{C'}$ sont éclipsés et équatoriaux. H_D et H_C sont éclipsés et axiaux. Dans la forme pseudo-bateau, les deux groupements phényles, H_B et $H_{C'}$ sont décalés, H_D et H_C sont équatoriaux. L'absence d'effet Overhauser entre ces deux derniers protons montre que la forme pseudo-bateau est la plus probable, en accord avec la modélisation et des études conformationnelles antérieures concernant des bicyclo [3,1,0] hexanes.²⁵. Il en est de même pour le composé VIIIb, où la forme pseudo-bateau est confirmée par l'effet Overhauser de 2% entre les deux protons H_D et $H_{C'}$, tous deux en position axiale.

4 . Conclusion

Nous avons montré dans le présent mémoire que la mesure des effets Overhauser appliquée à des couples de stéréoisomères permet, avec le support d'une puissante technique de modélisation, de déterminer sans équivoque leur structure et leur stéréochimie et d'effectuer l'attribution des déplacements chimiques de protons présentant entre eux de tels effets.

Nous remercions le CNRS pour son aide financière et Roger LAHANA pour sa collaboration (modélisation moléculaire).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil de Tottoli Büchi 510 et ne sont pas corrigés. Les analyses élémentaires, ont été réalisées au Laboratoire de microanalyse du Centre de Recherche Pierre Fabre Médicament. Les spectres I.R ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 177. Les spectres de RMN du 1H et du ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 200 et les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au TMS (Me_4Si).

Les mesures de différences d'effets nucléaires Overhauser ont été réalisées sur un appareil Bruker WP 200 SY, en utilisant le microprogramme standard "NOEDIFF" de Bruker.

Le contrôle de la pureté des composés a été effectué sur plaque de gel de

AC 200 et les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au TMS (Me_4Si).

Les mesures de différences d'effets nucléaires Overhauser ont été réalisées sur un appareil Bruker WP 200 SY, en utilisant le microprogramme standard "NOEDIFF" de Bruker.

Le contrôle de la pureté des composés a été effectué sur plaque de gel de silice (Merck Kieselgel 60 F_{254} , 0,2mm) et les chromatographies préparatives sur colonnes de gel de silice (Merck Kieselgel).

On entend par "extraction habituelle" une extraction avec un solvant organique, suivie de lavages par une solution acide ou basique jusqu'à neutralité. Un dernier lavage à l'eau est effectué, suivi d'un séchage sur sulfate de sodium. Le solvant est ensuite évaporé sous vide.

Acide (Z) 2-phényl-2-benzoylcyclopropane carboxylique IV

A une solution de III (20,44g - 0,11 mole) dans le benzène anhydre (250 mL), on ajoute à température ambiante et sous agitation le chlorure d'aluminium (30,4g - 0,23 mole). La suspension obtenue est chauffée à reflux sous agitation pendant 2h 30. Le milieu réactionnel, après refroidissement est jeté sur une solution d'acide chlorhydrique (6N). Après extraction de la manière habituelle, le brut réactionnel est recristallisé de l'acétate d'éthyle pour donner IV (18,8g, Rendement : 65%) sous forme de cristaux incolores.

F = 188-189°C

I.R (KBr) : 1695, 1670 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3 + DMSO d_6) δ : 1,5 (dd, 1H, cyclopropane); 2,05 (dd, 1H, cyclopropane); 2,65 (dd, 1H, cyclopropane); 7,25 (m, 8H, aromatiques); 7,9 (m, 2H, aromatiques).

Ester méthylique : F = 96-98°C ($F_{\text{Litt.}} = 97^\circ\text{C}$)¹⁴

1,2-Diphényl-3-oxa 4-oxobicyclo [3,1,0] hexanes Va et Vb

A une solution de IV (8,45g - 0,0317 mole) dans la potasse 1N (31,8 mL) et l'eau (75 mL) est ajouté sous agitation le borohydrure de potassium (4,48g - 0,083 mole). Le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante. Il est ensuite acidifié par l'acide chlorhydrique 6N et extrait de la façon habituelle.

Après évaporation du solvant, l'huile résiduelle est chauffée à 150°C sous 15 mm de mercure pendant 30 minutes pour donner le mélange des deux lactones Va et Vb. (83/17 évalué par R.M.N. du proton)

La lactone Va recristallise de l'éther isopropylique (4,84g, 61%).

F = 107-108°C

I.R (KBr) = 1765 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,58 (1H, m, H_A); 1,63 (1H, m, H_A'); 2,46 (1H, dd, $J_1 = 8,5$ Hz; $J_2 = 3,7$ Hz, H_B); 5,60 (1H, s, H_D); 7,03 (10H, m, aromatiques).

Une chromatographie des eaux-mères sur gel de silice (éluant hexane-acétate d'éthyle 80/20, v/v) donne après recristallisation de l'éther isopropylique, la lactone Vb (0,3g-3,8%).

F = 108-110°C

I.R (KBr) : 1765 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,33 (1H, dd, $J_1 = 9,2$ Hz; $J_2 = 5,2$ Hz, H_A); 1,55 (1H, dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 3,6$ Hz, H_A'); 2,28 (1H, dd, $J_1 = 9,2$ Hz, $J_2 = 3,6$ Hz, H_B); 5,81 (1H, s, H_D); 7,15 (10 H, m, aromatiques).

1,2-Diphényl-2-hydroxy-3-oxabicyclo [3,1,0] hexane VIb

A une solution de bromure de phényl magnésium dans l'éther éthylique (150 mL), on ajoute goutte à goutte et sous agitation la lactone I (26,13g-0,15 mole) en solution dans l'éther éthylique. La suspension est agitée et chauffée à reflux pendant 1h30. Le milieu réactionnel est jeté sur une solution saturée de NH_4Cl . Après extraction de la façon habituelle, on obtient le composé VIb sous forme d'huile, qui recristallise de l'éther isopropylique (17,7g-47%).

F = 131-133°C

I.R (KBr) = 3360 cm^{-1} .

RMN ^1H (CCl_4) δ : 0,73 (m, 2H, cyclopropane); 1,77 (m, 1H, cyclopropane); 3,77 (d, 1H, $J = 8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$); 4,17 (dd, 1H, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$); 5,6 (s, 1H, OH); 7,19 (m, 10H, aromatiques).

Le spectre de R.M.N ^1H du composé VIb dans CD_3OH montre la présence d'un équilibre entre VIa et VIb (75/25). Les protons du composé VIa résonnent de la façon suivante:

δ : 1,39 (1H, dd, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 4,6$ Hz, H_A ou H_A'); 1,76 (1H, dd, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 4,6$ Hz, H_A' ou H_A); 2,41 (1H, m, H_B); 3,55 (2H, dd, , H_C); 7,85 (10H, m, H arom.).

2-(-Hydroxybenzyl)-2-phényl cyclopropane méthanol VIIa et VIIb

A une suspension de LiAlH_4 (2,3g-0,06 mole) dans le tétrahydrofurane anhydre (80 mL), on ajoute goutte à goutte et sous agitation, à température ambiante, une solution de VIb (12,7g-0,05 mole) dans le tétrahydrofurane anhydre (80 ml). Le mélange réactionnel est agité pendant 1h à température ambiante, puis chauffé à 70°C pendant 2h. Après extraction de la manière habituelle, le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice.

Le mélange acétate d'éthyle-hexane (50/50 v/v) élue successivement :

- VIIa : (6,97g-54,4%)

F = 95-97°C

I.R (KBr) : 3320 cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 0,96$ (t, 1H, $J = 8,5$ Hz, H_A); 1,11 (dd, 1H, $J_1 = 8,5$ Hz; $J_2 = 5,4$ Hz, H_A'); 1,57 (m, 1H, H_B); 3,52 (t, 1H, $J = 11,5$ Hz, H_C); 4,17 (dd, 1H, $J_1 = 11,5$ Hz; $J_2 = 5,5$ Hz, H_C'); 4,58 (s, 1H, H_D); 7,02 (m, 10H, aromatiques).

- VIIb : (3,59g-28%)

F = 132-134°C.

I.R (KBr) : 3320 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) δ = 0,94 (t, 1H, J = 5,3 Hz, H_A); 1,21 (dd, 1H, J_1 = 9,1 Hz; J_2 = 5,3 Hz, H_A'); 1,56 (m, 1H, H_B); 3,52 (t, 1H, J = 11,5 Hz, H_C'); 3,97 (dd, 1H, J_1 = 11,5 Hz; J_2 = 5,5 Hz, H_C); 5,01 (s, 1H, H_D); 7,17 (m, 10H, aromatiques).

Le diol VIIa est également obtenu par réduction de la lactone Va par l'hydrure de lithium et d'aluminium dans le THF, avec un rendement de 90%.

1,2 (cis) diphenyl-3-oxabicyclo [3,1,0] hexane VIIIa

A une solution du diol VIIa (4,3g; 0,0169 mole) et de la triphenylphosphine (4,46g; 0,017 mole) dans le tétrahydrofurane (50 mL), on ajoute goutte à goutte, sous agitation et à température ambiante, une solution de l'azodicarboxylate d'éthyle (2,96g-0,017 mole) dans le tétrahydrofurane (10 mL). La solution résultante est maintenue à température ambiante pendant 48 heures. Après distillation sous vide du solvant, le brut réactionnel est traité par le diisopropyléther; l'oxyde de triphénylphosphine est filtré et le brut est chromatographié sur gel de silice. Le mélange hexane-acétate d'éthyle (85/15 v/v) élue :

VIIIa : (2,75g-68%)

$\text{Eb}_{0,08}$ = 80-82°C

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,94 (dd, 1H, J_1 = 7,9 Hz; J_2 = 4,2 Hz, H_A); 1,15 (t, 1H, J = 4,2 Hz, H_C); 2,17 (ddd, 1H, J_1 = 7,9 Hz, J_2 = 4,2 Hz, J_3 = 3Hz, H_B); 3,93 (d, 1H, J = 8,5 Hz, H_C'); 4,26 (dd, 1H, J_1 = 8,3 Hz, J_2 = 3Hz, H_C); 5,18 (s, 1H, H_D); 7,27 (m, 10H, aromatiques).

1,2 (trans) diphenyl-3-oxabicyclo [3,1,0] hexane VIIIb

Il est obtenu dans les mêmes conditions que VIIIa, à partir du diol VIIb.

VIIIb : (2,87g-71%)

$\text{Eb}_{0,08}$ = 98-100°C

RMN ^1H (CDCl_3) : δ = 0,94 (dd, 1H, J_1 = 7,3 Hz, J_2 = 4,6 Hz, H_A'); 1,12 (t, 1H, J = 4,6 Hz, H_A); 1,69 (ddd, 1H, J_1 = 7,3 Hz, J_2 = 4,6 Hz, J_3 = 2,2 Hz, H_B); 4,06 (m, 2H, H_C et H_C'); 5,11 (s, 1H, H_D); 7,15 (m, 10H, aromatiques).

BIBLIOGRAPHIE

1. Sifa-Diamant, Brevet Fr., 2.068.422, 1971.
2. Bouchara, Brevet Fr., 2.112.142, 1972.

3. Ciba-Geigy, Brevet Fr., 2.141.114, 1973.
4. Robins A.H., Co, Brit. Pat., 1.307.341, 1972.
5. S.K.F. Co, U.S. Pat., 3.553.226, 1971.
6. Takeda Co, Brevet Jap., 08.540, 1972.
7. Parke Davis Co, Brit. Pat., 1.315.090, 1972.
8. Upjohn Co, U.S. Pat., 3.714.186, 1973.
9. Roussel-Uclaf, Brevet Fr., 2.140.794, 1973.
10. Mouzin, G.; Cousse, H.; Bonnaud, B., *Synthesis*, 1978, 304.
11. Bonnaud, B.; *Diplôme d'Ingénieur DPE*, Montpellier, 1989.
12. Stenger, A.; Couzinier, J.P.; Briley, M., *Phycopharmacology*, 1987, 91, 147-153.
13. Bonavent, G.; Causse, M.; Guitard, M.; Fraisse-Julien R., *Bull. Soc. Chim.France*, 1964, 10, 2462.
14. Fauduet, H.; Burgada, R., *Synthesis*, 1980, 642.
15. Olah, G.A., *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Interscience, 1964, p 573.
16. Stanetty, P., *J.Chem.Research*, 1981, 1772
17. Bauer, C.R.; Lutz, R.E., *J.Am.Chem.Soc.*, 1953, 75, 5997.
18. Pourahmady, N.; Eisenbraun, E.J., *J.Org.Chem.*, 1983, 48, n°18, 3067.
- 19.a.Kaiser, M.M.; Morand, P., *Can.J.Chem.*, 1978, 56, 1524.
b.Kaiser, M.M.; Morand, P., *Tetrahedron Letters*, 1979, 8, 695.
c.Wigfield, D.C.; Gowland, F.W., *J.Org.Chem.*, 1977, 42, n°6, 1108.
20. Carlock, J.T.; Mack, M.P., *Tetrahedron Letters*, 1958, 22, 5153.
- 21a. Derome, A.E., *Modern NMR Techniques for Chemistry Research*, Pergamon Press, 1987, p 97-127.
b. Sanders, J.K.M.; Merish, J.D., *Progress in NMR Spectroscopy*, 1983, 15, 361.
- 22a. Lahana, R., *GCM Meeting*, May 1987, Strasbourg France.
b. Lahana, R., *IBM Dialogue*, Septembre 1987, Paris.
c. Lahana, R., *Biofutur*, 1990, Suppl. 34, p.14-15
- Le système M.A.D. permet d'atteindre la géométrie la plus probable d'une molécule, en passant par l'exploration des diverses conformations possibles à l'aide d'un champ de force adéquat, de type Allinger, et d'un minimiseur mathématique, de type Newton-Raphson. L'analyse conformationnelle peut relaxer automatiquement l'ensemble de la molécule ou conformation par conformation.
23. Bell, R.A.; Sanders J.K.M., *Can. J. Chem.*, 1970, 48, 1114.
24. Grasshoff, L.; Haller, H., *Arch. Pharm. Weinheim*, 1986, 319, 493.
- 25a. Morris, D.G.; Murray-Rust, P.; Murray-Rust, J.; *J.Chem.Soc.*, Perkin II, 1977, 1577.
b. Fujimoto, Y.; Irreverre, F.; Karle, J.M.; Karle, I.L.; Witkop, B.; *J.Amer.Chem.Soc.*, 1971, 93, 3471.