

ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY SYNTHETIC APPROACHES TO β -CARBOXY- α -METHYLENE- γ -BUTYROLACTONE ETHYL ESTERS

STRATÉGIES DE SYNTHÈSE ALTERNATIVES POUR L'ÉCHAFAUDAGE D'ESTERS ÉTHYLIQUES DE β -CARBOXY- α -MÉTHYLÈNE- γ -BUTYROLACTONES

Gwenaëlle Liberge^{1,2}, Stéphane Lebrun^{1,2}, Axel Couture^{1,3},
Pierre Grandclaudon^{1,2*}

¹Université Lille Nord de France, F-59000 Lille, France

²USTL, Laboratoire de Chimie Organique Physique, EA CMF 4478,
Bâtiment C3(2), F-59655 Villeneuve d'Ascq, France

³CNRS, UMR 8181 'UCCS', F-59655 Villeneuve d'Ascq, France

*Corresponding author: pierre.grandclaudon@univ-lille1.fr

Received: May 03, 2011

Accepted: June 30, 2011

Abstract: Alternative synthetic approaches to a variety of β -substituted and carboxylated α -methylene- γ -butyrolactones have been developed. In the first approach the mandatory methylene unit was incorporated on precursor compounds at early stage of the synthesis on reliance with Horner-Emmons protocol. In the alternative approach which further tolerates multifarious substituents at γ -position of the lactone template the unsaturated moiety α to the lactone carbonyl group is connected at a later stage through a deprotonation / methoxymethylation / elimination sequence.

Keywords: cyclization, elimination, enolate, lactones,
transesterification, Wadsworth-Emmons reaction

INTRODUCTION

Les α -alkylidène- γ -butyrolactones constituent une large famille de composés plus ou moins complexes, issus du milieu naturel ou synthétiques et dotés de propriétés biologiques diverses et variées [1 - 3]. Elles agissent notamment en tant qu'accepteurs de Michael avec les groupements thiols de bionucléophiles [4] ou peuvent interagir avec certaines bases de l'ADN. De ce fait certains dérivés de cette famille peuvent provoquer des allergies de contact entraînant des dermatoses ou des photodermatoses [5, 6]. Néanmoins de nombreux membres de cette famille possèdent des activités intéressantes qui couvrent une large gamme d'applications potentielles notamment, à titre d'exemples, en tant que fongicides [7, 8], antibactériens [9, 10], anticancéreux [11 - 16], anti-inflammatoires [17] ou agents anti-obésité [18, 19]. Dans cette famille, un certain nombre d' α -méthylène- γ -butyrolactones substituées en β par un groupement carboxyle et en γ par une chaîne alkyle saturée a montré d'intéressantes propriétés comme agents anti-obésité inhibiteurs non sélectif de la FAS (Fatty Acid Synthase) [18, 19] ou en tant que cytotoxiques [11 - 13]. La méthylénolactocine (Figure 1, $R^1 = C_5H_{11}$), l'acide protolichesterinique (Figure 1, $R^1 = C_{13}H_{27}$) et le C75 (Figure 1, $R^1 = C_8H_{17}$) en sont des exemples représentatifs [20]. La double liaison exocyclique ayant une forte tendance à l'isomérisation en insaturation endocyclique, quelques auteurs ont envisagé de bloquer cette position *exo* par l'adjonction en β d'un groupement R^2 , le plus souvent un groupe alkyle (**1**, $R^3 = H$, Figure 1) [21 - 23].

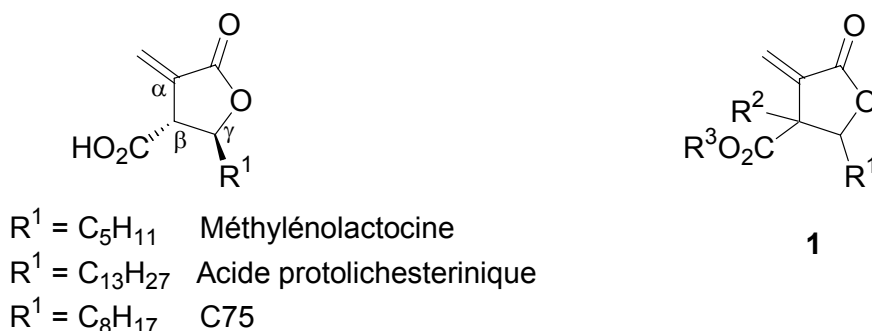


Figure 1. Exemples d' α -méthylène- γ -butyrolactones

Les approches synthétiques utilisées pour bâtir ce type de lactone sont multiples et sont fortement dépendantes du composé ciblé. Elles peuvent être toutefois classées de manière générale en quatre grandes catégories: (i) l'alkylidénation des γ -butyrolactones, (ii) les fermentures de cycle par lactonisation, (iii) la cyclisation par le biais d'organométalliques (approche de Dreiding-Schmidt) ou de réactions catalysées par des métaux, (iv) la cyclisation radicalaire. Les diverses synthèses mises au point dans ce cadre ont fait l'objet d'un certain nombre de revues [1, 2, 24 - 29].

Dans le cadre de nos travaux consacrés à la synthèse d' α -méthylène- γ -butyrolactones diversement fonctionnalisées en position β [23] nous nous sommes proposés de comparer deux voies d'accès aux méthylènebutyrolactones trisubstituées **1** comportant un groupement ester d'éthyle ($R^3 = Et$) et plus particulièrement au niveau de la stéréochimie des dérivés formés. L'intérêt lié à la présence de cette fonction ester est

directement lié à sa réactivité lui conférant une place particulière en tant que point d'ancrage permettant l'accès à d'autres fonctions ou systèmes de structure plus complexe.

RESULTATS ET DISCUSSION

A partir des données de la littérature et de nos travaux antérieurs nous avons sélectionné deux stratégies reposant sur la fermeture du cycle par lactonisation (Figure 2, voies a et b). Elles diffèrent notamment par l'organisation, au niveau de la stratégie de synthèse, des étapes d'introduction des substituants et groupes fonctionnels.

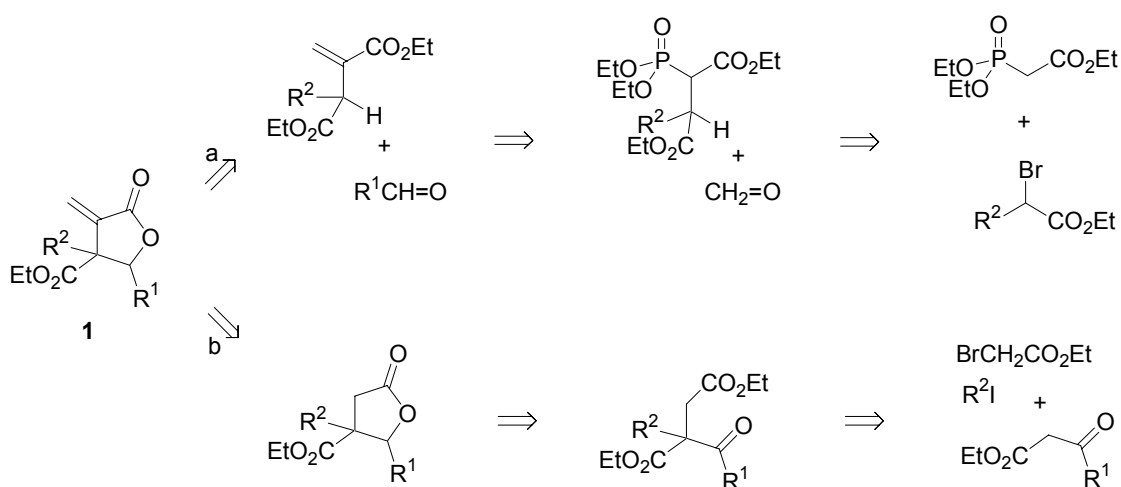


Figure 2. Analyse rétrosynthétique des deux voies de synthèse des lactones **1**

Première stratégie de synthèse (voie a)

La caractéristique principale de cette première stratégie est la formation de l'entité méthylénique avant la fermeture du cycle lactonique. Elle s'inspire des travaux antérieurs menés sur la synthèse et l'étude d'agents anti-obésité à partir de dérivés de l'acide itaconique [18 - 21]. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à l'introduction d'un groupe phényle en position γ ($R^1 = \text{Ph}$), la littérature décrivant essentiellement des dérivés substitués par de longues chaînes alkyles sur cette position. La première phase de cette stratégie consiste dans la construction des diesters dérivés de l'acide itaconique **2a,b**. Notre choix de synthèse pour la formation des diesters s'est porté sur la méthode préconisant l'utilisation des phosphonoacétates comme intermédiaires réactionnels [30]. La première étape consiste à additionner l'anion du phosphonoacétate d'éthyle **3** sur du 2-bromopentanoate d'éthyle **4a** ($R^2 = n\text{Pr}$) ou du 2-bromopropionate d'éthyle **4b** ($R^2 = \text{Me}$). L'adduit **5a,b** formé lors de cette addition n'est pas isolé et subit directement une réaction de Wadsworth-Emmons avec le paraformaldéhyde conduisant à l'installation de l'unité méthylène dans les diesters **2a,b** (Figure 3). Les lactones **1a,b** ont été formées par réaction des diesters **2a,b** avec le benzaldéhyde selon le principe réactionnel décrit dans la littérature [13] et rappelé sur la

Figure 3. Après déprotonation du diester au LHMDs et condensation avec l'aldéhyde, le cycle lactonique est bouclé par transestérification intramoléculaire.

Il est intéressant de noter que les lactones **1a,b** sont obtenues sous forme d'un seul diastéréoisomère *cis*. La stéréochimie a été déterminée à l'aide d'une analyse NOE réalisée sur la lactone **1b**: lors de l'irradiation du groupement méthyle ($\delta = 1,64$ ppm), un effet nucléaire Overhauser de 15% est détecté sur le proton situé en α de l'oxygène lactonique ($\delta = 5,20$ ppm) indiquant ainsi que le diastéréoisomère obtenu est de configuration *cis*.

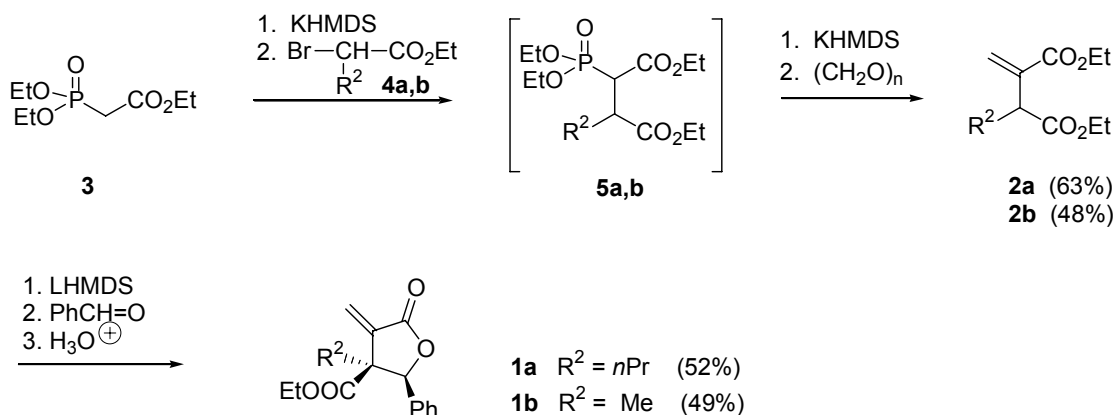


Figure 3. Première stratégie de synthèse

L'avantage principal de cette stratégie réside dans le petit nombre d'étapes accompagné de la formation d'un diastéréoisomère unique conduisant de ce fait à des rendements globaux corrects (33% et 23% respectivement). Il convient toutefois de noter deux limites à cette voie de synthèse. La condensation d'esters α -halogénés sur le phosphonoacétate d'éthyle est limitée par l'encombrement. A titre d'exemple l'utilisation de 2-bromo-3-phénylpropionate d'éthyle ($R^2 = \text{Bn}$) conduit à une β -élimination en cinnamate d'éthyle plutôt qu'à une substitution. D'autre part la formation de la lactone ne tolère pas l'utilisation d'aldéhydes énolisables (Figure 2, voie a, $R^1 = \text{alkyle}$).

Seconde stratégie de synthèse (voie b)

Nous avons choisi de réexaminer une approche que nous avons proposée récemment pour la préparation d'acides paraconiques [23] à partir de lactones substituées en β par un groupe ester de benzyle notamment pour déterminer l'influence du remplacement de l'ester benzylique par un ester éthylique sur le rendement et la stéréochimie des réactions. Contrairement à la voie a, la stratégie développée par cette voie b propose l'introduction de l'entité méthylénique en étape ultime de la synthèse (Figure 4).

La préparation préalable des cétdiesters parents **6b-e** qui incorporent deux des substituants choisis pour les systèmes ciblés (R^1 et R^2) est réalisée à partir des β -cétoesters **7b-e** selon une double séquence déprotonation/substitution par le bromoacétate d'éthyle puis MeI ou BnBr. La réduction de la fonction cétone par NaBH₄ dans EtOH se traduit par la formation concomitante des lactones **8b-e** (Figure 4) [23, 31]. Le remplacement de l'ester benzylique par son équivalent éthylique modifie de façon drastique la stéréosélectivité de la réaction de cyclisation. Alors que la présence

d'un ester benzylique orientait la synthèse vers la formation exclusive ou très largement majoritaire du diastéréoisomère *cis* [23], ces essais, menés dans les mêmes conditions, nous ont fourni les lactones **8b-e** sous forme d'un mélange des deux diastéréoisomères *cis* et *trans*, facilement séparables. A partir des lactones *cis*-**8b-e** et *trans*-**8b-e** l'introduction du méthylène exocyclique peut être réalisée par la séquence réactionnelle suivante: déprotonation en α de la fonction carbonyle accompagnée de l'addition d'iodométhylméthyléther (MOMI) permettant l'introduction du groupement méthoxyméthyle dans les dérivés *cis*-**9b-e** et *trans*-**9b-e**, suivie d'une réaction d'élimination en milieu basique pour générer la double liaison et conduire ainsi aux α-méthylène-γ-butyrolactones *cis*-**1b-e** et *trans*-**1b-e** (Figure 4, Tableau 1).

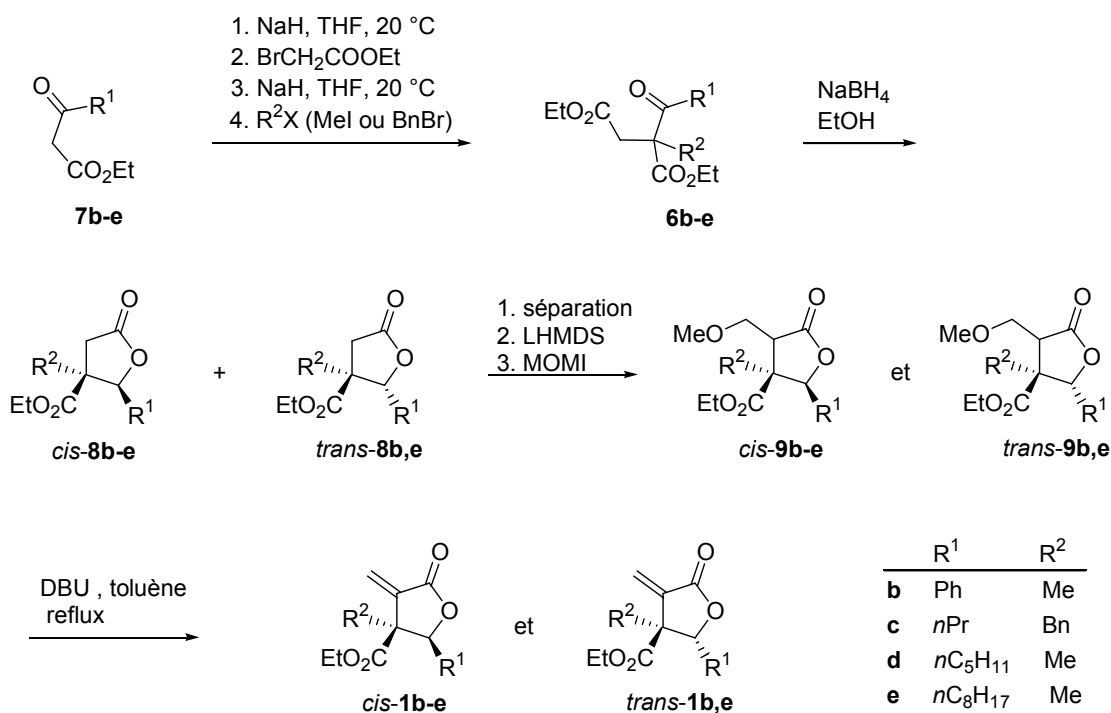


Figure 4. Seconde stratégie de synthèse

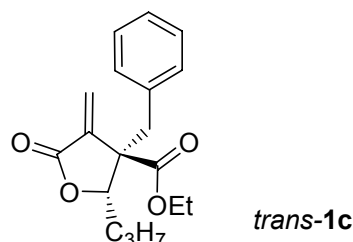
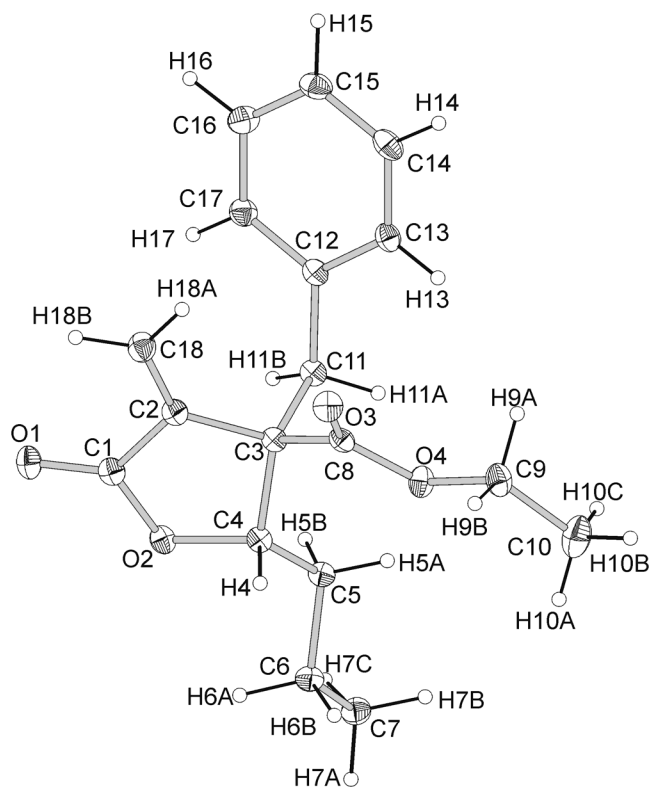
L'examen des spectres RMN ¹H et ¹³C réalisés sur les composés **9b-e** révèle la présence d'un seul diastéréoisomère. Comme dans les cas précédemment décrits [23] l'addition d'iodométhylméthyléther sur l'énolate dérivant des butyrolactones **8b-e** reste diastéréosélective. Cependant la stéréochimie du diastéréoisomère formé n'a pu être déterminée ce qui n'a qu'une importance relative puisque l'élimination qui suit supprime ce centre asymétrique dans les composés insaturés **1b-e**.

Tableau 1. Rendements obtenus lors des différentes étapes de la voie b pour la synthèse des lactones **1** et rendement global

	R ¹	R ²	Rdt par étape (%)				Rdt global (%)	
			6	8 ^b	9	1		
b	Ph	Me	50	<i>cis</i> ^a	49	77	73	14
				<i>trans</i> ^a	20	70	69	5
c	<i>n</i> Pr	Bn	56	<i>cis</i> ^a	39	87	78	15
				<i>trans</i> ^a	26	73	65	7
d	<i>n</i> C ₅ H ₁₁	Me	31	<i>cis</i> ^a	36	65	63	5
				<i>trans</i> ^a	27	90	56	4
e	<i>n</i> C ₈ H ₁₇	Me	43	<i>cis</i> ^a	45	82	78	12
				<i>trans</i> ^a	16	87	64	3

^a *Cis* fait référence à (2*S**,3*S**), *trans* à (2*S**,3*R**).^b Rendement en produit séparé après chromatographie.

La géométrie des différentes α -méthylène- γ -butyrolactones formées a été confirmée par des analyses NOE. Dans le cas des dérivés *cis*-**1b-e** l'irradiation du groupe méthyle ou méthylène situé en β provoque une augmentation de 14 à 18% du signal du proton voisin situé en γ (effet nucléaire Overhauser) alors que dans le cas des dérivés *trans*-**1b-e** aucun effet n'a pu être mesuré. De plus la structure du composé *trans*-**1c** a été validée à l'aide d'une analyse par diffraction des rayons X (Figure 5).



Sélection de données cristallographiques:
 C₁₈H₂₂O₄; M = 302,36 g.mol⁻¹;
 F(000) = 324; T = 100 K;
 μ (Mo K α) = 0,084;
 cristaux incolores;
 Dx = 1,208 g.cm⁻³;
 triclinique P -1;
 a = 8,9251(19) Å; b = 9,848(2) Å;
 c = 10,997(2) Å;
 α = 65.421(3); β = 74, 954(3);
 γ = 73.497(3);
 V = 831,6(3) Å³; Z = 2

Figure 5. Représentation ORTEP de la structure cristalline du composé *trans*-**1c**

L'avantage principal de cette seconde stratégie réside dans l'obtention de chacun des deux diastéréoisomères *cis* et *trans* des α -méthylène- γ -butyrolactones **1**; cet avantage étant naturellement tempéré par un faible rendement global ($\leq 15\%$) lié à la séparation de ces diastéréoisomères en cours de synthèse. Une seconde limite peut être relevée au niveau de l'introduction du groupement R^2 dans les cétydiesters. Cette substitution implique l'utilisation d'agents alkylants très efficaces et restreint la gamme de groupements essentiellement aux groupes méthyle et benzyle.

CONCLUSION

Nous disposons donc de deux techniques complémentaires permettant d'accéder aux α -méthylène- γ -butyrolactones portant en position β une fonction carboxylate d'éthyle. La combinaison des deux stratégies permet de diversifier la nature des chaînes carbonées présentes en β et γ . L'une d'entre elle est stéréospécifique et fournit des diastéréoisomères *cis* alors que l'autre ne l'est pas. Cependant dans ce dernier cas une séparation aisée en cours de synthèse autorise indifféremment l'accès à l'un ou l'autre de ces isomères.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés au moyen d'un microscope à platine chauffante REICHERT THERMOPAN et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN du proton, du carbone ont été enregistrés sur un appareil BRUKER AM 300 WB (^1H à 300 MHz et ^{13}C à 75 MHz) sur des solutions dans CDCl_3 en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne. Les analyses élémentaires ont été réalisées à l'aide d'un appareil CARLO ERBA CHNS 11110. Pour l'analyse par diffraction des rayons X, les intensités diffractées ont été collectées à 100 K à l'aide d'un diffractomètre trois cercles Bruker AXS SMART équipé d'un détecteur bidimensionnel CCD avec la radiation $\text{K}\alpha$ du molybdène ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Les collectes ont été réalisées en balayages ω et φ . La structure a été résolue par méthodes directes et cartes de série de Fourier-différence. La suite logicielle cristallographique SHELXTL a été utilisée pour tous les calculs [32]. La silice MERCK, Geduran SI 60, 0,040 - 0,063 mm, a été utilisée pour les chromatographies sur colonne sous pression d'argon (chromatographie "éclair"); solvants: acétate d'éthyle (EtOAc), hexanes. Le tétrahydrofurane (THF) pré-séché sur Na_2SO_4 a été distillé sur sodium benzophenone ketyl et sous atmosphère inerte (Ar) avant utilisation. La verrerie, préalablement séchée, a été maintenue sous atmosphère d'argon. Le transfert des réactifs a été effectué au travers de septums par le biais de seringues.

Première stratégie de synthèse

Synthèse des diesters 2a,b

Une solution de KHMDS (50 mL, 0,66 M dans le toluène, 33 mmol) est additionnée, goutte à goutte, à température ambiante et sous atmosphère inerte (Ar), à une solution agitée de 6,90 g de phosphonoacétate d'éthyle (30 mmol) dans le THF (100 mL). L'agitation est maintenue pendant 90 min puis l'ester bromé **4a,b** (30 mmol) est ajouté. L'agitation est maintenue pendant 12 h puis une solution de KHMDS (50 mL, 0,66 M dans le toluène, 33 mmol) est à nouveau additionnée au milieu réactionnel. Après 90 min d'agitation, du paraformaldéhyde est ajouté en excès (2 g). Après agitation à température ambiante (3 h), les solvants sont éliminés sous pression réduite. Le résidu est repris dans CH₂Cl₂ (75 mL), la solution est lavée à l'eau (2 × 50 mL) et à la saumure (50 mL) puis séchée (MgSO₄). Après évaporation du solvant, l'huile obtenue est distillée sous pression réduite.

3-Methylene-2-propylbutanedioic acid 1,4-diethyl ester (2a)

Huile, 4,3 g (63%); Eb (0,05 mmHg) = 86-87 °C. RMN ¹H, δ (ppm): 0,90 (t, 3 H, *J* = 7,3 Hz), 1,19-1,35 (m, 8 H), 1,54-1,68 (m, 1 H), 1,77-1,92 (m, 1 H), 3,47 (t, 1 H, *J* = 7,3 Hz), 4,12 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz), 4,19 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz), 5,70 (s, 1 H), 6,33 (s, 1 H). RMN ¹³C, δ (ppm): 13,8 (CH₃), 13,9 (CH₃), 14,1 (CH₃), 20,6 (CH₂), 33,3 (CH₂), 46,5 (CH), 60,7 (CH₂), 60,9 (CH₂), 128,2 (CH₂), 138,8 (C), 166,3 (CO), 173,4 (CO). Analyse: calc. pour C₁₂H₂₀O₄: C 63,14; H 8,83%. Trouvé: C 63,21; H 8,71%.

2-Methyl-3-methylenebutanedioic acid 1,4-diethyl ester (2b)

Huile, 2,9 g (48%) [33]. RMN ¹H, δ (ppm): 1,21 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,27 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,34 (d, 3 H, *J* = 7,3 Hz), 3,56 (q, 1 H, *J* = 7,3 Hz), 4,11 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz), 4,19 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz), 5,66 (s, 1 H), 6,30 (s, 1 H). RMN ¹³C, δ (ppm): 14,1 (2 × CH₃), 16,1 (CH₃), 41,3 (CH), 60,8 (CH₂), 60,9 (CH₂), 125,4 (CH₂), 140,1 (C), 166,2 (CO), 173,8 (CO).

Formation des lactones 1a,b à partir des diesters 2a,b [13]

Une solution de LHMDs (2,8 mL; 2,8 mmol; 1 M dans le THF) est additionnée, goutte à goutte et sous Ar, à une solution de diester **2a,b** (2,5 mmol) dans le THF (50 mL) refroidie à -78°C. Le mélange réactionnel est maintenu à -78°C pendant 1 h puis du benzaldéhyde (2,5 mmol) est ajouté. Après 4 h d'agitation à -78°C, le milieu est acidifié par addition d'acide sulfurique 6 N (6 mL). La solution est diluée dans 20 mL d'eau et la phase aqueuse est extraite à Et₂O (3 × 20 mL). Les phases organiques sont regroupées, lavées à la saumure et séchées (MgSO₄). Après évaporation du solvant sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice; EtOAc-hexanes, 20:80).

(2S,3S*)-4-Methylene-5-oxo-2-phenyl-3-propyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester (cis-1a)*

Huile, 375 mg (52%). RMN ¹H, δ (ppm): 0,85 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 0,96 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,13-1,49 (m, 4 H), 3,65 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz), 5,31 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 7,14-7,25 (m, 2 H), 7,28-7,43 (m, 3 H). RMN ¹³C, δ (ppm): 13,4 (CH₃), 14,1 (CH₃),

17,0 (CH₂), 39,4 (CH₂), 58,8 (C), 61,1 (CH₂), 85,3 (CH), 125,2 (CH₃), 126,3 (CH), 128,3 (CH), 128,9 (CH), 135,9 (C), 136,1 (C), 169,5 (CO), 169,8 (CO). Analyse: calc. pour C₁₇H₂₀O₄: **C** 70,81; **H** 6,99%. Trouvé: **C** 71,08; **H** 6,98%.

(2*S,3*S**)-3-Methyl-4-methylene-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester (cis-1b)**

Huile, 319 mg (49%). RMN ¹H, δ (ppm): 0,88 (t, 3 H, $J = 7,1$), 1,64 (s, 3 H), 3,56-3,74 (m, 2 H), 5,20 (s, 1 H), 5,66 (s, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 7,29 (s, 5 H). RMN ¹³C, δ (ppm): 13,4 (CH₃), 20,9 (CH₃), 54,7 (C), 61,3 (CH₂), 85,9 (CH), 122,4 (CH₂), 125,6 (CH), 128,2 (CH), 128,8 (CH), 134,8 (C), 140,2 (C), 168,9 (CO), 170,1 (CO). Analyse: calc. pour C₁₅H₁₆O₄: **C** 69,22; **H** 6,20%. Trouvé: **C** 69,05; **H** 6,51%.

Seconde stratégie de synthèse [23]

Produits de départ. Synthèse des cétodiesters 6b-e

Les β -cétodiesters **5a-c** ont été préparés en suivant une méthode développée précédemment [23, 31] au départ de benzoylacétate d'éthyle (**7b**) ou de l'ester éthylique des acides 3-oxo-hexanoïque (**7c**), 3-oxo-octanoïque (**7d**), 3-oxo-undécanoïque (**7e**) commerciaux ou synthétisés suivant des méthodes décrites dans la littérature [34].

Une suspension de NaH (27 mmol, préalablement lavé au pentane) dans le THF (75 mL) est refroidie à 0 °C puis une solution de cétoester **7b-e** (25 mmol) dans le THF (10 mL) est ajoutée goutte à goutte. L'agitation est maintenue ensuite pendant 1 h, à température ambiante. Le bromoacétate d'éthyle (27 mmol) est ensuite ajouté goutte à goutte et le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 1 h avant addition d'une solution saturée en NH₄Cl (30 mL). Le THF est ensuite éliminé sous pression réduite et la phase aqueuse est extraite à EtOAc (3 \times 40 mL). Les phases organiques regroupées sont lavées à la saumure puis séchées sur MgSO₄. Après élimination du solvant sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice; EtOAc-hexanes, 20:80) et le cétodiestre intermédiaire obtenu est engagé dans la seconde opération d'alkylation selon un mode opératoire identique à celui qui vient d'être décrit. Cependant, après addition de MeI ou BnBr, le milieu réactionnel est mis à reflux pendant 4 h. Les cétodiesters **6b-e** obtenus ont été purifiés par chromatographie sur colonne (gel de silice; EtOAc-hexanes, 10:90).

2-Benzoyl-2-methylbutanedioic acid 1,4-diethyl ester (6b)

Huile, 3,65 g (50% sur 2 étapes). RMN ¹H, δ (ppm): 1,12 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz), 1,22 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz), 1,67 (s, 3 H), 3,06 (s, 2 H), 4,10 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 4,17 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 7,39-7,44 (m, 2 H), 7,50-7,55 (m, 1 H), 7,81-7,84 (m, 2 H). RMN ¹³C, δ (ppm): 13,7 (CH₃), 14,0 (CH₃), 21,2 (CH₃), 41,6 (CH₂), 55,8 (C), 60,7 (CH₂), 61,8 (CH₂), 128,4 (CH), 128,5 (CH), 132,5 (CH), 135,7 (C), 170,5 (2 \times CO), 196,6 (CO). Analyse, calculé pour C₁₆H₂₀O₅: **C** 65,74; **H** 6,90; trouvé: **C** 65,48; **H** 7,02%.

2-Benzyl-2-butanoylbutanedioic acid 1,4-diethyl ester (6c)

Huile, 4,68 g (56% sur 2 étapes). RMN ¹H, δ (ppm): 0,90 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz), 1,21 (t, 2 \times 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,61 (sext., 2 H, $J = 7,3$ Hz), 2,58-2,65 (m, 2 H), 2,82 (s, 2 H), 3,18

(d, 1 H, $J = 13,8$ Hz), 3,42 (d, 1 H, $J = 13,8$ Hz), 4,09 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 4,16 (qd, 2 H, $J = 1,5, 7,1$ Hz), 6,90-7,05 (m, 2 H), 7,20-7,29 (m, 3 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,6 (CH_3), 13,9 (CH_3), 14,1 (CH_3), 17,0 (CH_2), 37,0 (CH_2), 39,1 (CH_2), 41,3 (CH_2), 60,7 (C), 61,6 (CH_2), 62,3 (CH_2), 127,0 (CH), 128,4 (CH), 130,0 (CH), 135,8 (C), 170,9 (CO), 171,1 (CO) 206,0 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5$: C 68,24; H 7,84; trouvé: C 67,99; H 7,66%.

2-Hexanoyl-2-methylbutanedioic acid 1,4-diethyl ester (6d)

Huile, 2,22 g (31% sur 2 étapes). RMN ^1H , δ (ppm): 0,84 (t, 3 H, $J = 7,0$ Hz), 1,13-1,31 (m, 10 H), 1,44 (s, 3 H), 1,49-1,59 (m, 2 H), 2,46-2,53 (m, 2 H), 2,80 (d, 1 H, $J = 16,6$ Hz), 2,90 (d, 1 H, $J = 16,6$ Hz), 4,07 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 4,16 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,8 (CH_3), 13,9 (CH_3), 14,1 (CH_3), 20,0 (CH_3), 22,4 (CH_2), 23,3 (CH_2), 31,2 (CH_2), 38,1 (CH_2), 39,9 (CH_2), 57,3 (C), 60,6 (CH_2), 61,6 (CH_2), 170,8 (CO), 171,9 (CO), 206,6 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_5$: C 62,91; H 9,15; trouvé: C 62,75; H 9,32%.

2-Methyl-2-nonanoylbutanedioic acid 1,4-diethyl ester (6e)

Huile, 3,53 g (43% sur 2 étapes). RMN ^1H , δ (ppm): 0,87 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz), 1,22-1,29 (m, 16 H), 1,48 (s, 3 H), 1,55-1,59 (m, 2 H), 2,51-2,57 (m, 2 H), 2,84 (d, 1 H, $J = 16,6$ Hz), 2,94 (d, 1 H, $J = 16,6$ Hz), 4,11 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 4,20 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,9 (CH_3), 14,0 (CH_3), 14,1 (CH_3), 20,0 (CH_3), 22,6 (CH_2), 23,6 (CH_2), 29,0 (CH_2), 29,1 (CH_2), 29,4 (CH_2), 31,8 (CH_2), 38,2 (CH_2), 39,9 (CH_2), 57,3 (C), 60,6 (CH_2), 61,6 (CH_2), 170,8 (CO), 171,9 (CO), 206,6 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_5$: C 65,82; H 9,82; trouvé: C 65,59; H 10,00%.

Synthèse des lactones 8b-e. Procédure générale

Les lactones **8b-e** ont été préparées par réduction/cyclisation à partir des β -cétodiester **6b-e** selon la méthode décrite dans un article précédent [23, 31]. NaBH_4 (8 mmol) est ajouté par portion à une solution de cétodiester **6b-e** (8 mmol) dans EtOH (200 mL). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 h. Une solution saturée en NH_4Cl (20 mL) est ajoutée puis le solvant est éliminé sous pression réduite. La phase aqueuse est extraite à EtOAc (3×70 mL). Les phases organiques regroupées sont lavées à la saumure puis séchées (MgSO_4). Après élimination du solvant sous pression réduite, le brut est fractionné par chromatographie (gel de silice; EtOAc-éther de pétrole, 10:90).

(2S*,3S*)-3-Methyl-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester (cis-8b)

Huile, 973 mg (49%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,92 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz), 1,58 (s, 3 H), 2,55 (d, 1 H, $J = 17,3$ Hz), 3,21 (d, 1 H, $J = 17,3$ Hz), 3,65-3,82 (m, 2 H), 5,27 (s, 1 H), 7,25-7,28 (m, 2 H), 7,33-7,38 (m, 3 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,5 (CH_3), 21,8 (CH_3), 39,9 (CH_2), 52,3 (C), 61,4 (CH_2), 87,9 (CH), 125,6 (CH), 128,3 (CH), 128,9 (CH), 134,8 (C), 171,6 (CO), 174,7 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C 67,73; H 6,50; trouvé: C 67,76; H 6,71%.

(2*S,3*R**)-3-Methyl-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester**
(trans-8b)

Huile, 397 mg (20%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,97 (s, 3 H), 1,32 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz), 2,58 (d, 1 H, $J = 17,1$ Hz), 3,25 (d, 1 H, $J = 17,1$ Hz), 4,27 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 5,88 (s, 1 H), 7,26-7,29 (m, 2 H), 7,34-7,40 (m, 3 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 14,1 (CH_3), 18,8 (CH_3), 41,2 (CH_2), 50,6 (C), 62,0 (CH_2), 84,8 (CH), 125,8 (CH), 128,4 (CH), 128,6 (CH), 134,7 (C), 173,2 (CO), 174,1 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C 67,73; H 6,50; trouvé: C 67,56; H 6,79%.

(2*S,3*S**)-3-Benzyl-5-oxo-2-propyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester**
(cis-8c)

Huile, 906 mg (39%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,94 (t, 3 H, $J = 6,7$ Hz), 1,25 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz), 1,40-1,47 (m, 2 H), 1,59-1,64 (m, 2 H), 2,53 (d, 1 H, $J = 17,5$ Hz), 2,79 (d, 1 H, $J = 13,8$ Hz), 2,82 (d, 1 H, $J = 17,5$ Hz), 3,39 (d, 1 H, $J = 13,8$ Hz), 4,19 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 4,33 (dd, 1 H, $J = 2,0, 10,0$ Hz), 7,06-7,13 (m, 2 H), 7,24-7,29 (m, 3 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,8 (CH_3), 14,0 (CH_3), 19,6 (CH_2), 32,8 (CH_2), 36,0 (CH_2), 40,4 (CH_2), 55,3 (C), 61,7 (CH_2), 85,5 (CH), 125,7 (C), 127,3 (CH), 128,7 (CH), 129,9 (CH), 171,4 (CO), 174,6 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C 70,32; H 7,64; trouvé: C 70,47; H 7,38%.

(2*S,3*R**)-3-Benzyl-5-oxo-2-propyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester**
(trans-8c)

Huile, 604 mg (26%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,99 (t, 3 H, $J = 7,2$ Hz), 1,21 (t, 3 H, $J = 7,2$ Hz), 1,40-1,52 (m, 1 H), 1,59-1,93 (m, 3 H), 2,55 (d, 1 H, $J = 17,6$ Hz), 2,63 (d, 1 H, $J = 13,6$ Hz), 2,97 (d, 1 H, $J = 17,6$ Hz), 3,33 (d, 1 H, $J = 13,6$ Hz), 4,15 (q, 2 H, $J = 7,2$ Hz), 4,50 (dd, 1 H, $J = 2,5, 10,5$ Hz), 7,02-7,07 (m, 2 H), 7,20-7,29 (m, 3 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,8 (CH_3), 14,0 (CH_3), 19,8 (CH_2), 31,6 (CH_2), 36,1 (CH_2), 36,4 (CH_2), 54,8 (C), 61,8 (CH_2), 84,8 (CH), 127,2 (CH), 128,6 (CH), 129,7 (CH), 135,7 (C), 172,1 (CO), 174,5 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C 70,32; H 7,64; trouvé: C 70,59; H 7,89%.

(2*S,3*S**)-3-Methyl-5-oxo-2-pentyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester**
(cis-8d)

Huile, 698 mg (36%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,90 (t, 3 H, $J = 6,4$ Hz), 1,24-1,72 (m, 11 H), 1,29 (s, 3 H), 2,42 (d, 1 H, $J = 17,1$ Hz), 3,12 (d, 1 H, $J = 17,1$ Hz), 4,21 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 4,59 (t, 1 H, $J = 6,4$ Hz). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,9 (CH_3), 14,0 (CH_3), 17,3 (CH_3), 22,4 (CH_2), 25,9 (CH_2), 29,7 (CH_2), 31,4 (CH_2), 41,4 (CH_2), 49,0 (C), 61,7 (CH_2), 84,3 (CH), 173,1 (CO), 174,3 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C 64,44; H 9,15; trouvé: C 64,21; H 9,02%.

(2*S,3*R**)-3-Methyl-5-oxo-2-pentyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester**
(trans-8d)

Huile, 523 mg (27%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,89 (t, 3 H, $J = 6,4$ Hz), 1,23-1,64 (m, 11 H), 1,42 (s, 3 H), 2,40 (d, 1 H, $J = 17,3$ Hz), 3,03 (d, 1 H, $J = 17,3$ Hz), 4,17-4,24 (m, 3 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,9 (CH_3), 14,1 (CH_3), 21,7 (CH_3), 22,4 (CH_2), 26,0 (CH_2), 30,6

(CH₂), 31,4 (CH₂), 39,9 (CH₂), 49,6 (C), 61,5 (CH₂), 87,1 (CH), 172,4 (CO), 174,8 (CO). Analyse, calculé pour C₁₃H₂₂O₄: C 64,44; H 9,15; trouvé: C 64,25; H 9,32%.

(2*S,3*S**)-3-Methyl-5-oxo-2-octyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester (cis-8e)**

Huile, 1,02 g (45%). RMN ¹H, δ (ppm): 0,88 (t, 3 H, *J* = 6,6 Hz), 1,18-1,65 (m, 17 H), 1,31 (s, 3 H), 2,42 (d, 1 H, *J* = 17,3 Hz), 3,12 (d, 1 H, *J* = 17,3 Hz), 4,18 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz), 4,59 (t, 1 H, *J* = 6,6 Hz). RMN ¹³C, δ (ppm): 14,0 (2 × CH₃), 17,3 (CH₃), 22,6 (CH₂), 26,2 (CH₂), 29,1 (CH₂), 29,3 (CH₂), 29,4 (CH₂), 29,8 (CH₂), 31,8 (CH₂), 41,4 (CH₂), 49,0 (C), 61,7 (CH₂), 84,4 (CH), 173,1 (CO), 174,3 (CO). Analyse, calculé pour C₁₆H₂₈O₄: C 67,57; H 9,92; trouvé: C 67,36; H 10,10%.

(2*S,3*R**)-3-Methyl-5-oxo-2-octyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester (trans-8e)**

Huile, 364 mg (16%). RMN ¹H, δ (ppm): 0,88 (t, 3 H, *J* = 6,6 Hz), 1,19-1,60 (m, 17 H), 1,42 (s, 3 H), 2,40 (d, 1 H, *J* = 17,2 Hz), 3,03 (d, 1 H, *J* = 17,2 Hz), 4,14-4,18 (m, 1 H), 4,21 (q, 2 H, *J* = 7,2 Hz). RMN ¹³C, δ (ppm): 14,0 (2 × CH₃), 17,3 (CH₃), 22,5 (CH₂), 26,3 (CH₂), 29,0 (CH₂), 29,1 (CH₂), 29,2 (CH₂), 30,5 (CH₂), 31,7 (CH₂), 39,9 (CH₂), 49,6 (C), 61,4 (CH₂), 87,0 (CH), 172,4 (CO), 174,8 (CO). Analyse, calculé pour C₁₆H₂₈O₄: C 67,57; H 9,92; trouvé: C 67,49; H 9,81%.

Synthèse des lactones 9b-e. Procédure générale

Par methoxyméthylation des composés **8b-e** selon la méthode décrite dans un article précédent [23]. Une solution de LHMDs (3,3 mL, 3,3 mmol, 1 M dans le THF) est ajoutée goutte à goutte, sous azote et à -78 °C, à une solution de lactone **8** (*cis* ou *trans*, 1 mmol) dans le THF (50 mL). Après agitation pendant une heure à -78 °C, l'iodométhylméthyléther (MOMI, 3 mmol) est ajouté et la solution est maintenue sous agitation à -78 °C pendant 1 h. Une solution saturée en NH₄Cl (20 mL) est ajoutée et après retour à température ambiante, le mélange est extrait à EtOAc (3 × 30 mL). Les phases organiques regroupées sont lavées à la saumure puis séchées (MgSO₄). Après évaporation des solvants sous pression réduite, le brut est purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice; AcOEt-hexanes, 20:80).

(2*S,3*S**)-4-Methoxymethyl-3-methyl-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester (cis-9b)**

Huile, 675 mg (77%). RMN ¹H, δ (ppm): 0,90 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 1,53 (s, 3 H), 3,25-3,27 (m, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,67-3,71 (m, 3 H), 3,78-3,83 (m, 1 H), 5,34 (s, 1 H), 7,22-7,25 (m, 2 H), 7,30-7,31 (m, 3 H). RMN ¹³C, δ (ppm): 13,5 (CH₃), 16,0 (CH₃), 48,3 (CH), 54,2 (C), 59,1 (CH₃), 61,3 (CH₂), 69,4 (CH₂), 87,5 (CH), 125,6 (CH), 128,2 (CH), 128,7 (CH), 135,1 (C), 172,0 (CO), 176,4 (CO). Analyse, calculé pour C₁₆H₂₀O₅: C 65,74; H 6,90; trouvé: C 65,55; H 7,03%.

(2*S,3*R**)-4-Methoxymethyl-3-methyl-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester (trans-9b)**

Huile, 613 mg (70%). RMN ¹H, δ (ppm): 0,99 (s, 3 H), 1,31 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz), 2,74-2,77 (m, 1H), 3,29 (s, 3 H), 3,72-3,82 (m, 2 H), 4,24 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz), 6,07 (s, 1 H),

7,31-7,36 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 14,2 (CH_3), 21,1 (CH_3), 52,2 (C), 53,0 (CH), 59,1 (CH_3), 61,5 (CH_2), 70,1 (CH_2), 83,6 (CH), 126,4 (CH), 128,2 (CH), 128,3 (CH), 135,3 (C), 172,2 (CO), 175,3 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$: C 65,74; H 6,90; trouvé: C 65,89; H 7,17%.

(2S*,3S*)-3-Benzyl-4-methoxymethyl-5-oxo-2-propyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester (cis-9c)

Huile, 873 mg (87%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,91 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz), 1,10-1,70 (m, 4 H), 1,26 (t, 3 H, $J = 6,7$ Hz), 2,96 (dd, 1 H, $J = 5,1, 7,8$ Hz), 3,05 (d, 1 H, $J = 14,2$ Hz), 3,25 (d, 1 H, $J = 14,2$ Hz), 3,31 (s, 3 H), 3,44 (dd, 1 H, $J = 7,8, 9,9$ Hz), 3,85 (dd, 1 H, $J = 5,1, 9,9$ Hz), 4,07-4,24 (m, 3 H), 7,16-7,31 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,7 (CH_3), 14,1 (CH_3), 20,0 (CH_2), 31,2 (CH_2), 35,9 (CH_2), 45,9 (CH), 57,3 (C), 59,2 (CH_3), 61,4 (CH_2), 69,6 (CH_2), 80,5 (CH), 127,1 (CH), 128,5 (CH), 131,5 (CH), 135,6 (C), 171,1 (CO), 174,7 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5$: C 68,24; H 7,84; trouvé: C 68,35; H 8,02%.

(2S*,3R*)-3-Benzyl-4-methoxyméthyl-5-oxo-2-propyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester (trans-9c)

Huile, 732 mg (73%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,91 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz), 1,13 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz), 1,35-1,45 (m, 1 H), 1,54-1,68 (m, 2 H), 1,79-1,87 (m, 1 H), 2,70-2,74 (m, 1 H), 2,79 (d, 1 H, $J = 14,3$ Hz), 3,05 (d, 1 H, $J = 14,3$ Hz), 3,09 (s, 3 H), 3,48 (dd, 1 H, $J = 2,4, 9,3$ Hz), 3,64 (dd, 1 H, $J = 3,8, 9,3$ Hz), 3,99-4,15 (m, 2 H), 4,74-4,82 (m, 1 H), 6,92-7,20 (m, 2 H), 7,11-7,24 (m, 3 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,8 (CH_3), 13,9 (CH_3), 20,1 (CH_2), 32,1 (CH_2), 38,2 (CH_2), 45,6 (CH), 54,8 (C), 58,7 (CH_3), 60,9 (CH_2), 70,6 (CH_2), 84,2 (CH), 127,1 (CH), 128,2 (CH), 130,2 (CH), 135,5 (C), 171,2 (CO), 176,1 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5$: C 68,24; H 7,84; trouvé: C 68,08; H 7,73%.

(2S*,3S*)-4-Methoxyméthyl-3-methyl-5-oxo-2-pentyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester (cis-9d)

Huile, 558 mg (65%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,90 (t, 3 H, $J = 6,6$ Hz), 1,20-1,70 (m, 11 H), 1,33 (s, 3 H), 2,60 (t, 1 H, $J = 4,1$ Hz), 3,26 (s, 3 H), 3,65-3,75 (m, 2 H), 4,21 (q, 2 H, $J = 6,8$ Hz), 4,60-4,80 (m, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,9 (CH_3), 14,0 (CH_3), 19,6 (CH_3), 22,3 (CH_2), 26,2 (CH_2), 29,8 (CH_2), 31,4 (CH_2), 50,3 (C), 52,9 (CH), 58,8 (CH_3), 61,0 (CH_2), 70,0 (CH_2), 83,4 (CH), 172,3 (CO), 175,5 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_5$: C 62,91; H 9,15; trouvé: C 62,64; H 8,87%.

(2S*,3R*)-4-Methoxymethyl-3-methyl-5-oxo-2-pentyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester (trans-9d)

Huile, 773 mg (90%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,88 (t, 3 H, $J = 6,6$ Hz), 1,18-1,64 (m, 11 H), 1,38 (s, 3 H), 3,18 (dd, 1 H, $J = 3,2, 5,4$ Hz), 3,32 (s, 3 H), 3,64 (dd, 1 H, $J = 3,2, 10,0$ Hz), 3,73 (dd, 1 H, $J = 5,4, 10,0$ Hz), 4,16-4,33 (m, 3 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,9 (CH_3), 14,0 (CH_3), 16,1 (CH_3), 22,4 (CH_2), 26,2 (CH_2), 30,7 (CH_2), 31,5 (CH_2), 48,1 (CH), 51,7 (C), 59,0 (CH_3), 61,4 (CH_2), 69,1 (CH_2), 86,8 (CH), 172,7 (CO), 176,1 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_5$: C 62,91; H 9,15; trouvé: C 62,99; H 9,22%.

(2*S,3*S**)-4-Methoxymethyl-3-methyl-5-oxo-2-octyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester (cis-9e)**

Huile, 808 mg (82%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,82 (t, 3 H, $J = 6,4$ Hz), 1,19-1,47 (m, 14 H), 1,32 (s, 3 H), 1,53-1,68 (m, 3 H), 2,60 (t, 1 H, $J = 4,2$ Hz), 3,26 (s, 3 H), 3,69-3,76 (m, 2 H), 4,21 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 4,79-4,83 (m, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 14,0 (CH_3), 14,1 (CH_3), 19,7 (CH_3), 22,6 (CH_2), 26,6 (CH_2), 29,2 (CH_2), 29,4 ($2 \times \text{CH}_2$), 30,0 (CH_2), 31,8 (CH_2), 50,4 (C), 53,1 (CH), 59,0 (CH_3), 61,2 (CH_2), 70,0 (CH_2), 83,6 (CH), 172,4 (CO), 175,7 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_5$: C 65,82; H 9,82; trouvé: C 65,90; H 9,71%.

(2*S,3*R**)-4-Methoxymethyl-3-methyl-5-oxo-2-octyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester (trans-9e)**

Huile, 857 mg (87%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,85 (t, 3 H, $J = 6,4$ Hz), 1,28-1,58 (m, 17 H), 1,36 (s, 3 H), 3,16 (dd, 1 H, $J = 3,2, 5,4$ Hz), 3,30 (s, 3 H), 3,62 (dd, 1 H, $J = 3,2, 10,0$ Hz), 3,70 (dd, 1 H, $J = 5,4, 10,0$ Hz), 4,13-4,21 (m, 3 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 14,1 ($2 \times \text{CH}_3$), 16,1 (CH_3), 22,6 (CH_2), 26,5 (CH_2), 29,1 (CH_2), 29,3 ($2 \times \text{CH}_2$), 30,7 (CH_2), 31,8 (CH_2), 48,1 (CH), 51,7 (C), 59,0 (CH_3), 61,5 (CH_2), 69,1 (CH_2), 86,8 (CH), 172,7 (CO), 176,2 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_5$: C 65,82; H 9,82; trouvé: C 65,70; H 9,55%.

Synthèses des α -méthylène- γ -butyrolactones 1b-e. Procédure générale.

Un mélange de lactone **9b-e** (cis ou trans, 2 mmol) et DBU (2 mmol) dans le toluène (30 mL) est porté à reflux pendant 4 h [23, 35]. Le toluène est éliminé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice; AcOEt-hexanes, 20:80).

(2*S,3*R**)-3-Methyl-4-methylidene-5-oxo-2-phenyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester (trans-1b)**

Huile, 359 mg (69%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,95 (s, 3 H), 1,27 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz), 4,18-4,29 (m, 2 H), 5,79 (s, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 7,18-7,22 (m, 2 H), 7,27-7,31 (m, 3 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 14,0 (CH_3), 21,4 (CH_3), 53,3 (C), 62,2 (CH_2), 82,9 (CH), 124,1 (CH_2), 126,0 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 135,4 (C), 139,6 (C), 168,5 (CO), 171,8 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C 69,22; H 6,20, trouvé: C 69,09; H 6,40%.

(2*S,3*S**)-3-Benzyl-4-methylidene-5-oxo-2-propyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester (cis-1c)**

Huile, 472 mg (78%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,88 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz), 1,23-1,33 (m, 5 H), 1,36-1,48 (m, 2 H), 2,98 (d, 1 H, $J = 13,6$ Hz), 3,45 (d, 1 H, $J = 13,6$ Hz), 4,22 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 4,42 (t, 1 H, $J = 6,2$ Hz), 5,33 (s, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 7,02-7,07 (m, 2 H), 7,21-7,27 (m, 3 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,6 (CH_3), 14,0 (CH_3), 18,9 (CH_2), 33,9 (CH_2), 42,2 (CH_2), 58,1 (C), 61,6 (CH_2), 83,5 (CH), 126,9 (CH_2), 127,4 (CH), 128,2 (CH), 130,5 (CH), 134,7 (C), 136,1 (C), 168,0 (CO), 170,2 (CO). Analyse, calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C 71,50; H 7,33, trouvé: C 71,41; H 7,14%.

(2*S,3*R**)-3-Benzyl-4-methylidene-5-oxo-2-propyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester (trans-1c)**

Cristaux blancs, 393 mg (65%), F = 53-54 °C. RMN ^1H , δ (ppm): 0,99 (t, 3 H, J = 7,3 Hz), 1,22 (t, 3 H, J = 7,1 Hz), 1,42-1,56 (m, 1 H), 1,64-1,97 (m, 3 H), 2,65 (d, 1 H, J = 13,4 Hz), 3,40 (d, 1 H, J = 13,4 Hz), 4,13-4,24 (m, 2 H), 4,54 (dd, 1 H, J = 2,3, 10,5 Hz), 5,06 (s, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 6,95-6,98 (m, 2 H), 7,21-7,23 (m, 3 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,8 (CH₃), 14,0 (CH₃), 19,9 (CH₂), 31,7 (CH₂), 37,4 (CH₂), 56,9 (C), 61,8 (CH₂), 82,7 (CH), 127,2 (CH), 127,9 (CH₂), 128,0 (CH), 130,5 (CH), 134,7 (C), 135,2 (C), 169,1 (CO), 170,6 (CO). Analyse, calculé pour C₁₈H₂₂O₄: C 71,50; H 7,33, trouvé: C 71,66; H 7,47%.

(2*S,3*S**)-3-Methyl-4-methylidene-5-oxo-2-pentyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester (cis-1d)**

Huile, 320 mg (63%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,87 (t, 3 H, J = 6,8 Hz), 1,22-1,39 (m, 8 H), 1,36 (s, 3 H), 1,50-1,58 (m, 3 H), 4,21 (q, 2 H, J = 7,1 Hz), 4,76-4,81 (m, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,9 (CH₃), 14,0 (CH₃), 19,4 (CH₃), 22,4 (CH₂), 25,5 (CH₂), 30,4 (CH₂), 31,4 (CH₂), 51,9 (C), 61,9 (CH₂), 82,3 (CH), 122,9 (CH₂), 140,4 (C), 168,5 (CO), 171,9 (CO). Analyse, calculé pour C₁₄H₂₂O₄: C 66,12, H 8,72, trouvé: C 66,19, H 8,88%.

(2*S,3*R**)-3-Methyl-4-methylidene-5-oxo-2-pentyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester (trans-1d)**

Huile, 285 mg (56%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,82-0,92 (m, 3 H), 1,20-1,39 (m, 8 H), 1,48 (s, 3 H), 1,33-1,66 (m, 3 H), 4,07-4,19 (m, 3 H), 5,61 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,9 (CH₃), 14,0 (CH₃), 20,2 (CH₃), 22,4 (CH₂), 26,0 (CH₂), 30,3 (CH₂), 31,4 (CH₂), 52,4 (C), 61,6 (CH₂), 85,7 (CH), 121,4 (CH₂), 140,9 (C), 169,2 (CO), 171,1 (CO). Analyse, calculé pour C₁₄H₂₂O₄: C 66,12, H 8,72, trouvé: C 65,99, H 8,94%.

(2*S,3*S**)-3-Methyl-4-methylidene-5-oxo-2-octyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester (cis-1e)**

Huile, 462 mg (78%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,82 (t, 3 H, J = 6,4 Hz), 1,21-1,64 (m, 17 H), 1,39 (s, 3 H), 4,22 (q, 2 H, J = 7,1 Hz), 4,79-4,83 (m, 1 H), 5,79 (s, 1 H), 6,29 (s, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,9 (CH₃), 14,0 (CH₃), 19,3 (CH₃), 22,5 (CH₂), 25,7 (CH₂), 29,1 (CH₂), 29,2 (CH₂), 29,3 (CH₂), 30,4 (CH₂), 31,7 (CH₂), 51,8 (C), 61,8 (CH₂), 82,2 (CH), 122,7 (CH₂), 140,4 (C), 168,3 (CO), 171,8 (CO). Analyse, calculé pour C₁₇H₂₈O₄: C 68,89, H 9,52, trouvé: C 68,64, H 9,83%.

(2*S,3*R**)-3-Methyl-4-methylidene-5-oxo-2-octyltetrahydrofuran-3-carboxylic acid ethyl ester (trans-1e)**

Huile, 379 mg (64%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,88 (t, 3 H, J = 6,6 Hz), 1,20-1,66 (m, 17 H), 1,48 (s, 3 H), 4,07-4,22 (m, 3 H), 5,61 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 14,0 (CH₃), 14,1 (CH₃), 20,2 (CH₃), 22,6 (CH₂), 26,3 (CH₂), 29,1 (CH₂), 29,3 (2 \times CH₂), 30,3 (CH₂), 31,8 (CH₂), 52,5 (C), 61,6 (CH₂), 85,8 (CH), 121,4 (CH₂), 140,9 (C), 169,2 (CO), 171,2 (CO). Analyse, calculé pour C₁₇H₂₈O₄: C 68,89, H 9,52, trouvé: C 68,97, H 9,73%.

Les détails supplémentaires de la résolution structurale de (*trans*-**1c**) sont disponibles sur demande au Cambridge Crystallographic Centre (numéro de dépôt CCDC 821693). Ils peuvent être obtenus sans frais via www.ccdc.cam.ac.uk/products/csd/request.

REMERCIEMENTS

Ce travail a bénéficié de l'aide financière de ADIR (Laboratoires Servier) et du programme PRIM (Région Nord-Pas-de-Calais). Les auteurs tiennent à remercier le Pr. G. Nowogrocki (UCCS-UMR 8181-UST Lille1) pour la détermination de la structure cristalline et M. Dubois pour l'assistance technique.

RÉFÉRENCES

1. Pour une revue récente sur les propriétés et les synthèses des α -méthylène- γ -butyrolactones, voir par exemple: Kitson, R.R.A., Millemaggi, A., Taylor, R.J.K.: The Renaissance of α -Methylene- γ -butyrolactones: New Synthetic Approaches, *Angewandte Chemie International Edition*, **2009**, 48 (50), 9426-9451; et références citées ;
2. Hoffmann, H.M.R., Rabe, J.: Synthesis and biological activity of α -methylene- γ -butyrolactones, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1985**, 27 (2), 96-112;
3. Lee, K.H., Hall, I.H., Mar, E.C., Starnes, C.O., Elgebaly, S.A., Waddell, T.G., Hadgraft, R.I., Ruffner, C.G., Weidner, I.: Sesquiterpene antitumor agents: inhibitors of cellular metabolism, *Science*, **1977**, 196 (4289), 533-536;
4. Pati, H.N., Das, U., Sharma, R.K., Dimmock, J.R.: Cytotoxic thiol alkylators, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2007**, 7 (2), 131-139;
5. Lepoittevin, J.-P., Berl, V., Gimenez-Arnau, E.: α -Methylene- γ -butyrolactones: versatile skin bioactive natural products, *Chemical Record*, **2009**, 9 (5), 258-270;
6. Cateni, F., Zilic, J., Zacchigna, M., Bonivento, P., Frausin, F., Scarcia, V.: Synthesis and biological properties of new α -methylene- γ -butyrolactones and α,β -unsaturated δ -lactones, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2006**, 41 (2), 192-200;
7. Bergman, B.H.H., Beijersbergen, J.C.M., Overeem, J.C., Kaars Sijpesteijn, A.: Isolation and identification of α -methylenebutyrolactone, a fungitoxic substance from tulips, *Recueil de Travaux Chimiques des Pays-Bas*, **1967**, 86 (7), 709-714;
8. Bordoloi, P.K., Bhuyan, P.D., Boruah, P., Bordoloi, M., Rao, P.G.: A long chain alkylated α -methylene- γ -butyrolactone from *Artabotrys odoratissimus* fruit, *Phytochemistry Letters*, **2009**, 2 (1), 22-24;
9. Hughes M.A., McFadden J.M., Townsend C.A.: New alpha-methylene-gamma-butyrolactones with antimycobacterial properties, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2005**, 15 (17), 3857-3859;
10. Cheng, S.-Y., Wen, Z.-H., Chiou, S.-F., Hsu, C.-H., Wang, S.-K., Dai, C.-F., Chiang, M.Y., Chang-Yih Duh, C.-Y.: Durumolides A–E, anti-inflammatory and antibacterial cembranolides from the soft coral *Lobophytum durum*, *Tetrahedron*, **2008**, 64 (41), 9698-9704;
11. Pizer, E.S., Crest, F.J., DiGiuseppe, J.A., Han, W.F.: Pharmacological inhibitors of mammalian fatty acid synthase suppress DNA replication and induce apoptosis in tumor cell lines, *Cancer Research*, **1998**, 58 (20), 4611-4615;
12. Pizer, E.S., Thupari, J., Han, W.F., Pinn, M.L., Chrest, F.J., Frehywot, G.L., Townsend, C.A., Kuhajda, F.P.: Malonyl-Coenzyme-A is a potential mediator of cytotoxicity induced by fatty-acid synthase inhibition in human breast cancer cells and xenografts, *Cancer Research*, **2000**, 60 (2), 213-218;

13. Kuhajda, F.P., Pizer, E.S., Li, J.N., Mani, N.S., Frehywot, G.L., Townsend, C.A.: Synthesis and antitumor activity of an inhibitor of fatty acid synthase, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2000**, 97 (7), 3450-3454;
14. Loftus, T.M., Jaworski, D.E., Frehywot, G.L., Townsend, C.A., Ronnett, G.V., Lane, M.D., Kuhajda, F.P.: Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors, *Science*, **2000**, 288 (5475), 2379-2381;
15. Tuchinda, P., Kornsakulkarn, J., Pohmakotr, M., Kongsaree, P., Prabpai, S., Yoosook, C., Kasisit, J., Napaswad, C., Sophasan, S., Reutrakul, V.: Dichapetalin-Type Triterpenoids and Lignans from the Aerial Parts of *Phyllanthus acutissima*, *Journal of Natural Products*, **2008**, 71 (4), 655-663;
16. Kuo, S.-Y., Hsieh, T.-J., Wang, Y.-D., Lo, W.-L., Hsui, Y.-R., Chen, C.-Y.: Cytotoxic constituents from the leaves of *Cinnamomum subavenium*, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **2008**, 56 (1), 97-101;
17. Yip-Schneider, M.T., Wu, H., Ralstin, M., Yiannoutsos, C., Crooks, P.A., Neelakantan, S., Noble, S., Nakshatri, H., Sweeney, C.J., Schmidt, C.M.: Suppression of pancreatic tumor growth by combination chemotherapy with sulindac and LC-1 is associated with cyclin D1 inhibition in vivo, *Molecular Cancer Therapeutics*, **2007**, 6 (6), 1736-1744;
18. Thupari, J.N., Landree, L.E., Ronnett, G., Kuhajda, F.P.: Stimulation of cpt-1 as a means to reduce weight, *U.S. Pat. Appl. US 20050106217*, **2005** [*Chemical Abstracts*, **2005**, 142: 457105];
19. Kuhajda, F.P.: Fatty-acid synthase and human cancer: new perspectives on its role in tumor biology, *Nutrition*, **2000**, 16 (6), 202-208;
20. Bandichhor, R., Nosse, B., Reiser, O.: Paraconic Acids. The Natural Products from Lichen Symbiont, *Topics in Current Chemistry*, **2005**, 243 (Natural Product Synthesis I), 43-72;
21. Li, S., Kang, J., Wang, X., Wang, L., Liu, H.: Preparation of γ -butyrolactone derivatives for treatment of obesity, *PCT Int. Appl. WO 2007085204*; **2007** [*Chemical Abstracts*, **2007**, 147: 845687];
22. Kang, J., Zheng, Z., Wang, L., Wang, X., Li, S.: Synthesis of γ -butyrolactone derivatives as FAS inhibitor, *Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi (Chinese J. Med. Chem.)*, **2010**, 20 (2) 81-83 [*Chemical Abstracts*, **2010**, 153: 580012];
23. Liberge, G., Lebrun, S., Couture, A., Grandclaude, P.: Approche synthétique efficace pour l'assemblage d' α -méthylène- γ -butyrolactones diversement fonctionnalisées (A concise synthetic approach to diversely functionalized α -methylene- γ -butyrolactones), *Comptes Rendus Chimie*, **2011**, 14 (10), 916-926;
24. A. Schall, A. Reiser, O.: Synthesis of biologically active guaianolides with a trans-annulated lactone moiety, *European Journal of Organic Chemistry*, **2008**, (14), 2353-2364;
25. Seitz, M. Reiser, O.: Synthetic approaches towards structurally diverse γ -butyrolactone natural-product-like compounds, *Current Opinion in Chemical Biology*, **2005**, 9 (3), 285-292;
26. Collins, I.: Saturated and unsaturated lactones, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1998**, (11), 1869-1888;
27. Sarma, J.C.: Sharma, R.P.: Synthesis of α -methylene- γ -butyrolactones, *Heterocycles*, **1986**, 24 (2), 441-457;
28. Petragani, N., Ferraz, H.M.C., Silva, G.V.J.: Advances in the synthesis of α -methylene lactones, *Synthesis*, **1986**, (3), 157-183;
29. Grieco, P.A.: Methods for the synthesis of α -methylene lactones, *Synthesis*, **1975**, (2), 67-82;
30. Leitner, W., Brown, J.M., Brunner, H.: Asymmetric catalysis. 80. Mechanistic aspects of the rhodium-catalyzed enantioselective transfer hydrogenation of α , β -unsaturated carboxylic acids using formic acid/triethylamine (5:2) as the hydrogen source, *Journal of the American Chemical Society*, **1993**, 115 (1), 152-159;
31. Bjorkquist, D.W., Bush, R.D., Ezra, F.S., Keough, T.: Cyclopolymerization and regioselective synthesis of vinyl itaconates, *Journal of Organic Chemistry* **1986**, 51 (19), 3192-3196;
32. Sheldrick, G.M.: *SHELXTL, Program for Crystal Structure Solution and Refinement*, Bruker AXS Inc., Madison, WI, **1997**;
33. Dowd, P., Wilk, B.K.: A general approach to substituted itaconate esters, *Synthetic Communications*, **1993**, 23 (16), 2307-2322;
34. Beignet, J.: Carboxylic acid esters: product subclass 15: 3-oxo- and 3,3-diheteroatom-substituted alkanolic acid esters, *Science of Synthesis*, **2006**, 20b, 1341-1374;

35. Paquette, L.A., Sturino, C.F., Wang, X.J., Prodger, C., Koh, D.: A Unified Strategy for the Stereocontrolled Construction of Structurally Unusual Sesquiterpene Lactones. Asymmetric Synthesis of Vulgarolide and Deoxocrispolide, *Journal of the American Chemical Society*, **1996**, **118** (24), 5620-5633.