

**NEW SYNTHETIC APPROACH TO FUNCTIONALIZED
 α -METHYLENE- γ -BUTYROLACTAMS.
A NEW ACCESS TO β -HYDROXYMETHYLATED
MODELS OF HIGH SYNTHETIC POTENTIALITY**

**α -MÉTHYLÈNE- γ -BUTYROLACTAMES Á HAUT
POTENTIEL SYNTHÉTIQUE. SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS
 γ -ALKYLÉS- β -HYDROXYMÉTHYLÉS**

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

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

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

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

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

Received: July 25, 2011

Accepted: December 12, 2011

Abstract: A new technique for the elaboration of α -methylene- γ -butyrolactams hydroxymethylated at the β -position has been developed. This new synthetic approach is based upon the preliminary assembly of N-protected and γ -carboxylated analogues. A subsequent reduction / elimination sequence and ultimate N-deprotection completed the synthesis of the titled compounds.

Keywords: *cyclization, elimination, enolate, lactams,
transesterification*

INTRODUCTION

Dans le cadre de nos travaux entrepris sur la synthèse de dérivés fonctionnalisés d' α -méthylène- γ -butyrolactone **1** [1, 2] et d' α -méthylène- γ -butyrolactame **2** [3] nous nous sommes orientés vers la mise au point d'une stratégie de synthèse permettant l'accès aux α -méthylène- γ -butyrolactames **3** monosubstitués en position β par un groupement hydroxyméthyle (Figure 1).

Ces lactames **3** présentent pour la synthèse des composés de cette famille et pour un certain nombre d'analogies deux avantages majeurs:

- la présence d'un groupement alcool en position β va permettre, à la différence des acides ou d'autres modèles conjugués, de sauvegarder la double liaison exocyclique et d'éviter toute migration vers une insaturation endocyclique;
- cette fonction possède un potentiel synthétique indéniable et pourra, par le biais de manipulations chimiques diverses, constituer un véritable point d'ancrage pour envisager de nombreux types de modifications structurales.

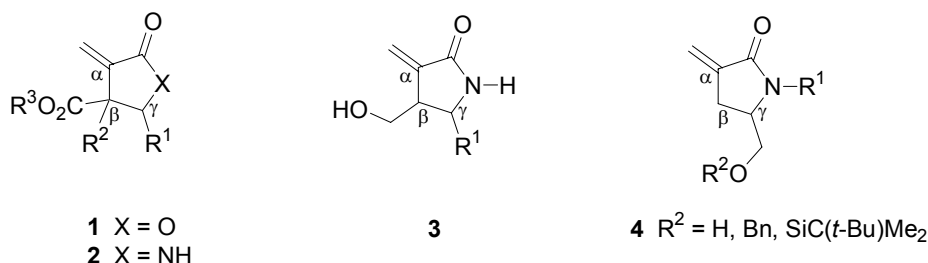


Figure 1. Exemples d' α -méthylène- γ -butyrolactames

En règle générale, les α -alkylidène- γ -lactames, bien que dotés d'activités biologiques reconnues [4 - 11], se trouvent plus rarement dans les produits naturels que leurs homologues lactoniques et, de ce fait, leur synthèse n'a suscité que peu d'engouement. A notre connaissance il n'existe aucun dérivé de type **3** décrit dans la littérature. Cependant quelques rares synthèses des isomères de position **4**, hydroxyméthylés en γ (ou éthers dérivés) (Figure 1), ont été publiées [12 - 15].

RESULTATS ET DISCUSSION

Nous avons choisi de rester fidèles à la stratégie de synthèse employée précédemment pour accéder aux α -alkylidène- γ -lactones [1, 2], stratégie qui consiste à boucler tout d'abord la partie hétérocyclique pour reléguer en fin de synthèse l'introduction du groupement méthylène exocyclique (Schéma rétrosynthétique 1).

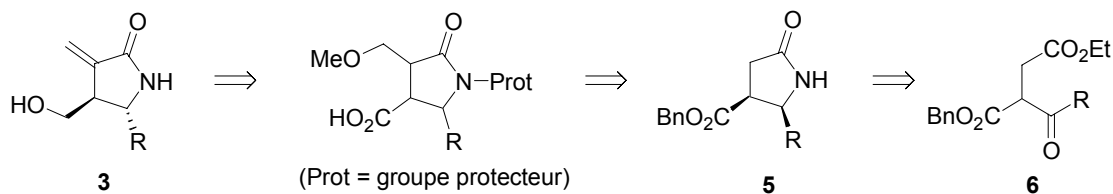


Schéma 1.

La première phase de la synthèse consiste donc dans la construction des γ -lactames **5a-c**. L'amination réductrice des cétoesters **6a-c** par le mélange $\text{AcONH}_4/\text{NaBH}_3\text{CN}$ dans le méthanol les convertit en aminodiester **7a-c** non isolés qui, par mise à reflux dans le toluène, subissent une aminolyse intramoléculaire spontanée [3, 16]. Les γ -lactames **5a-c** sont obtenus avec des rendements acceptables, sous forme d'un mélange quasiment équimoléculaire de diastéréoisomères *cis* et *trans* aisément séparables (Schéma 2). L'attribution de la stéréochimie des lactames obtenus a été réalisée par comparaison des spectres RMN ^1H et ^{13}C de ces produits avec ceux de la littérature (déplacement chimique du proton en α de l'azote).

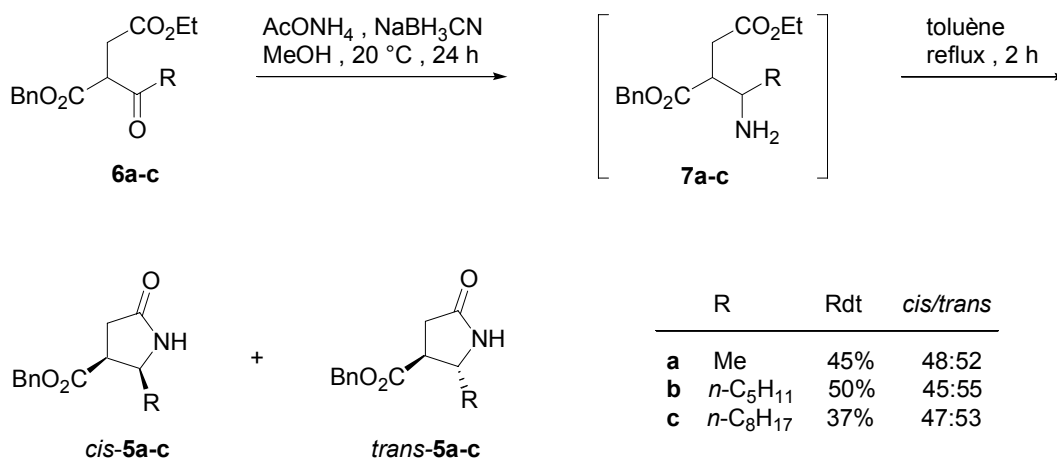


Schéma 2.

A ce niveau de la synthèse il importe de tenir compte de la méthode d'introduction de l'insaturation exocyclique. Celle-ci passe par la formation préalable, par déprotonation basique, de l'énolate en α de la partie carbonyle de la fonction lactame. Cette opération est incompatible avec la présence de l'hydrogène lactamique et peut de plus entrer en concurrence avec la formation de l'énolate lié à l'ester benzylique en position β . Il convient donc dans un premier temps de sélectionner soit un blocage soit une protection de l'azote lactamique permettant de contourner ces deux difficultés. L'alkylation (méthylation par exemple) du lactame peut représenter une approche du premier type alors qu'une protection alternative de ce lactame par un groupe oxycarbonyl (groupe Boc par exemple) peut se révéler particulièrement intéressante puisque présentant l'avantage de pouvoir être éliminée facilement. Nous avons donc testé ces deux types de concept sur le lactame *trans*-**5** et examiné les sites déprotonés en milieu basique dans ces deux cas.

Le lactame *trans*-**5** a tout d'abord été traité par NaH dans le THF puis méthylié avec MeI pour conduire au dérivé **8a**. Parallèlement **8a** a été protégé par mise en réaction avec le dicarbonate de *tert*-butyle (Boc_2O) en présence de DMAP et de Et_3N pour donner **9a**. Chacun des composés **8a** et **9a** a ensuite été traité par du LHMDs dans le THF et l'énolate formé mis en réaction avec D_2O d'une part et du benzaldéhyde ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{O}$) d'autre part (Schéma 3). Dans le cas du dérivé *N*-méthylé **8a**, l'introduction en β du deutérium montre que l'énolate se fait plus facilement en α de la fonction ester qu'en α de la fonction amide. La fixation du groupe $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHOH}$ en position β dans le dérivé **10a** obtenu sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères confirme cette

réactivité. En revanche la protection par le groupement électroattracteur Boc renverse la tendance et permet la déprotonation en α du lactame pour conduire au dérivé deutéré correspondant et à l'alcool **11a** obtenu également sous forme d'un mélange de diastéréoisomères.

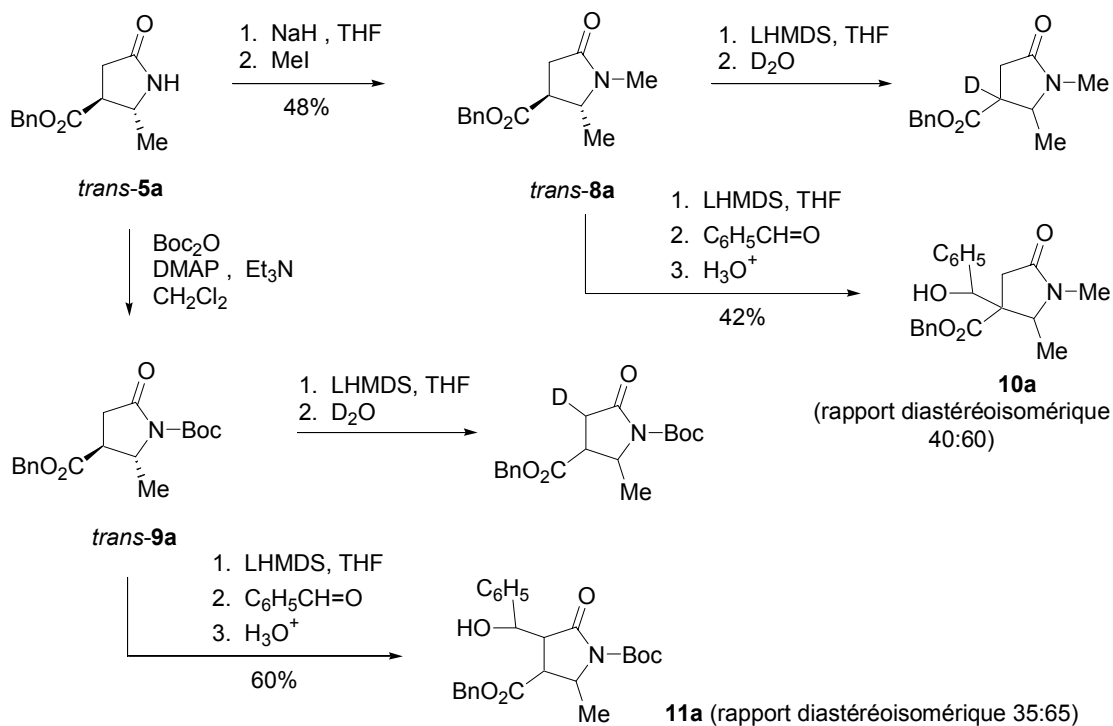


Schéma 3.

Nous avons donc adopté et introduit la protection Boc sur les lactames **5a-c**. La déprotonation en α dans les dérivés protégés **9a-c** accompagnée de l'addition d'iodométhylméthyléther (MOMI) permet l'introduction du groupement méthoxyméthyle dans les dérivés **12a-c** issus de l'isomère *cis* et **13a-c** issus de l'isomère *trans* (Schéma 4).

Nous avons vérifié le bien-fondé de la création tardive du groupe méthylène exocyclique en soumettant le composé **13a** à l'action du DBU dans le toluène à reflux [1, 2]. L'élimination s'accompagne de l'isomérisation et conduit à la formation exclusive du dérivé **14a** incorporant une double liaison endocyclique (Schéma 4). Il s'avérerait donc primordial à ce stade de conserver le groupement hydroxyméthyle.

L'étape suivante a permis de générer la fonction acide carboxylique par hydrogénolyse catalysée par le Pd réalisée sur les esters benzyliques **12a-c** ou **13a-c**.

Les acides **15a-c** et **16a-c** ainsi obtenus ont ensuite été réduits par utilisation de deux équivalents de borane dans le THF à température ambiante pour donner les alcools correspondants **17a-c** et **18a-c** (Schéma 4, Tableau 1). Puis les γ -butyrolactames **17a-c** et **18a-c** ont fait l'objet d'une étape d'élimination par réaction en présence de DBU dans le toluène à reflux. La réaction menée sur les composés **18a-c**, issus des lactames **5a-c** de configuration *trans*, conduit bien à la formation de l'unité méthylène exocyclique dans les produits **19a-c**. En revanche, l'application des mêmes conditions expérimentales sur **17a-c**, issus des lactames **5a-c** de configuration *cis*, conduit invariablement à l'obtention d'un mélange de plusieurs produits de dégradation

inséparables et difficilement identifiables (Schéma 4, Tableau 1). Finalement la fonction lactame des composés **19a-c** a été déprotégée par réaction en présence de TFA dans le CH_2Cl_2 afin de fournir les produits désirés *trans*-**3a-c** (Schéma 4, Tableau 1).

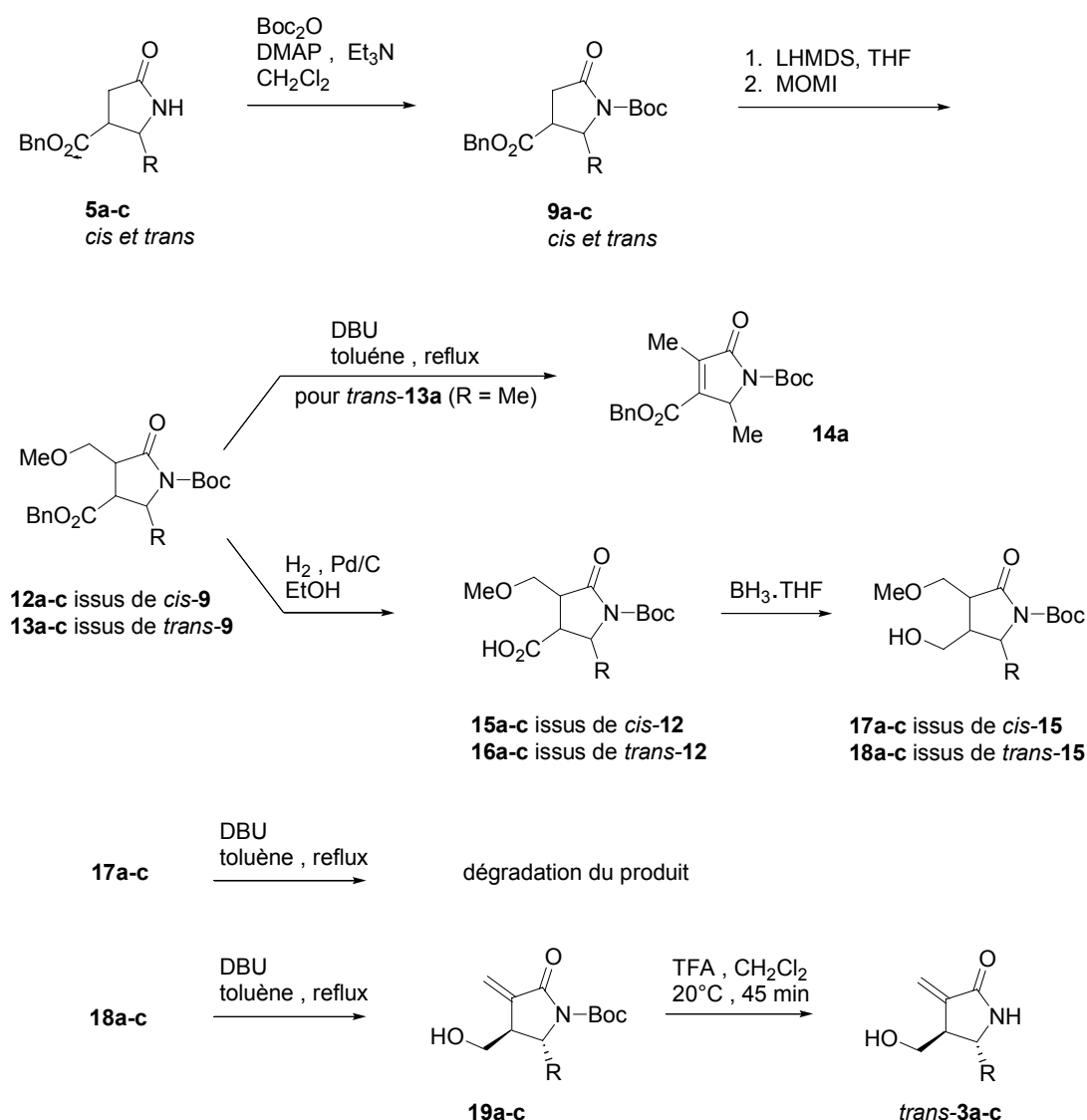


Tableau 1. Rendements obtenus lors des différentes étapes de la synthèse des lactames

R	Lactames (Rdt %)					
Me	<i>cis</i> - 9a (86%)	12a (70%)	15a (75%)	17a (50%)	-	-
	<i>trans</i> - 9a (84%)	13a (77%)	16a (80%)	18a (55%)	19a (52%)	<i>trans</i> - 3a (46%)
$n\text{C}_5\text{H}_{11}$	<i>cis</i> - 9b (76%)	12b (68%)	15b (83%)	17b (57%)	-	-
	<i>trans</i> - 9b (78%)	13b (73%)	16b (79%)	18b (60%)	19b (60%)	<i>trans</i> - 3b (55%)
$n\text{C}_8\text{H}_{17}$	<i>cis</i> - 9c (68%)	12c (85%)	15c (80%)	17c (46%)	-	-
	<i>trans</i> - 9c (69%)	13c (87%)	16c (86%)	18c (62%)	19c (53%)	<i>trans</i> - 3c (50%)

Cis fait référence à (2*S**,3*S**), *trans* à (2*S**,3*R**).

CONCLUSION

En conclusion nous avons développé une approche synthétique originale vers une variété d' α -méthylène- γ -butyrolactames hydroxyméthylés en β , précurseurs à haut potentiel synthétique puisqu'ouvrant la voie à toute une série de transformations chimiques. Cette approche repose sur la création préalable d'un modèle équipé d'une fonction ester qui offre l'avantage de pouvoir être convertie en alcool correspondant, l'installation ultime de l'unité méthylène exocyclique échappant alors à un processus d'isomérisation *exo-endo*.

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. 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 et sous atmosphère inerte (Ar) avant utilisation. La verrerie, préalablement séchée, a été maintenue sous atmosphère d'Ar. Le transfert des réactifs a été effectué au travers de septums par le biais de seringues.

Produits de départ

Les cétodiesters **6a-c** ont été préparés suivant une méthode décrite dans un article précédent [1, 17].

Synthèse des lactames **5a-c**. Procédure générale

De l'acétate d'ammonium (15,4 g, 200 mmol, 10 équiv) et du cyanoborohydrure de sodium (NaBH_3CN , 0,80 g, 12,6 mmol, 0,63 équiv) sont ajoutés à une solution de cétodiestre **6a-c** (20 mmol) dans MeOH (70 mL) et le mélange réactionnel est agité pendant 24 h à température ambiante. Le solvant est ensuite éliminé sous pression réduite et le résidu est dissous dans du toluène (60 mL) et la solution est portée à reflux pendant 2 h. Le toluène est éliminé sous pression réduite et le résidu dissous dans Et_2O (50 mL). La solution est lavée avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (2 x 30 mL) puis à la saumure (20 mL) et séchée (MgSO_4). Après élimination du solvant sous pression réduite, le résidu est fractionné par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc-hexanes; 80:20 à 100:0).

(2*S**,3*S**)-2-Methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid benzyl ester (*cis*-**5a**)

Cristaux incolores, 1,01 g (21,5%), F = 98-99 °C. RMN ^1H , δ (ppm): 1,07 (d, 3 H, J = 6,6 Hz), 2,41 (dd, 1 H, J = 8,9, 17,1 Hz), 2,83 (dd, 1 H, J = 8,7, 17,1 Hz), 3,42-3,50 (m,

1 H), 3,98-4,07 (m, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 7,30-7,40 (m, 5 H), 7,55 (br. s, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 17,7 (CH_3), 32,1 (CH_2), 43,5 (CH), 50,9 (CH), 66,9 (CH_2), 128,5 ($2 \times \text{CH}$), 128,6 (CH), 128,7 ($2 \times \text{CH}$), 135,3 (C), 171,1 (CO), 176,4 (CO). Analyse: calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C 66,94; H 6,48; N, 6,00%. Trouvé: C 66,80; H 6,28; N 6,07%.

(2*S,3*R**)-2-Methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid benzyl ester (*trans*-5a)**

Cristaux incolores, 1,50 g (23,5%), F = 72-73 °C. RMN ^1H , δ (ppm): 1,25 (d, 3 H, J = 6,1 Hz), 2,52 (dd, 1 H, J = 9,6, 16,9 Hz); 2,67 (dd, 1 H, J = 8,6, 16,9 Hz); 2,75-2,84 (m, 1 H); 3,81-3,89 (m, 1 H); 5,09 (s, 2 H); 7,20-7,32 (m, 5 H); 7,75 (br. s, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 21,7 (CH_3), 34,1 (CH_2), 47,0 (CH), 53,0 (CH), 66,9 (CH_2), 128,1 ($2 \times \text{CH}$), 128,4 (CH), 128,6 ($2 \times \text{CH}$), 135,5 (C), 172,1 (CO), 176,0 (CO). Analyse: calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C 66,94; H 6,48; N, 6,00%. Trouvé: C 67,15; H 6,56; N 6,29%.

(2*S,3*S**)-5-Oxo-2-pentylpyrrolidine-3-carboxylic acid benzyl ester (*cis*-5b)**

Cristaux incolores, 1,30 g (22,5%), F = 75-76 °C. RMN ^1H , δ (ppm): 0,82 (t, 3 H, J = 6,6 Hz), 1,10-1,40 (m, 8 H), 2,36 (dd, 1 H, J = 9,0, 17,1 Hz), 2,76 (dd, 1 H, J = 8,2, 17,1 Hz), 3,38-3,45 (m, 1 H), 3,75-3,90 (m, 1 H), 5,09-5,19 (m, 2 H), 7,14 (br. s, 1 H), 7,25-7,40 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,9 (CH_3), 22,3 (CH_2), 25,7 (CH_2), 31,4 (CH_2), 31,7 (CH_2), 32,5 (CH_2), 43,5 (CH), 55,7 (CH), 66,9 (CH_2), 128,6 ($2 \times \text{CH}$), 128,7 (CH), 128,8 ($2 \times \text{CH}$), 135,3 (C), 171,1 (CO), 176,6 (CO). Analyse: calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C 70,56; H 8,01; N, 4,84%. Trouvé: C 70,56; H 7,87; N 4,99%.

(2*S,3*R**)-5-Oxo-2-pentylpyrrolidine-3-carboxylic acid benzyl ester (*trans*-5b)**

Huile, 1,59 g (27,5%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,83 (t, 3 H, J = 6,4 Hz), 1,10-1,60 (m, 8 H), 2,56 (dd, 1 H, J = 9,9, 17,1 Hz); 2,68 (dd, 1 H, J = 7,8, 17,1 Hz), 2,84-2,92 (m, 1 H), 3,76-3,82 (m, 1 H), 5,08-5,18 (m, 2 H), 7,20-7,40 (m, 5 H), 7,79 (br. s, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 14,0 (CH_3), 22,3 (CH_2), 25,2 (CH_2), 31,4 (CH_2), 33,8 (CH_2), 36,4 (CH_2), 45,1 (CH), 57,5 (CH), 67,0 (CH_2), 128,2 ($2 \times \text{CH}$), 128,5 (CH), 128,6 ($2 \times \text{CH}$), 135,4 (C), 172,6 (CO), 176,2 (CO). Analyse: calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C 70,56; H 8,01; N, 4,84%. Trouvé: C 70,68; H 7,95; N 4,67%.

(2*S,3*S**)-2-Octyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid benzyl ester (*cis*-5c)**

Cristaux incolores, 1,15 g (17,4%), F = 106-107 °C. RMN ^1H , δ (ppm): 0,86 (t, 3 H, J = 6,4 Hz), 1,10-1,40 (m, 14 H), 2,39 (dd, 1 H, J = 8,8, 17,1 Hz), 2,77 (dd, 1 H, J = 8,3, 17,1 Hz), 3,38-3,47 (m, 1 H), 3,74-3,86 (m, 1 H), 5,09-5,19 (m, 2 H), 7,19 (br. s, 1 H), 7,24-7,38 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 14,1 (CH_3), 22,6 (CH_2), 26,0 (CH_2), 29,2 (CH_2), 29,25 (CH_2), 29,3 (CH_2), 31,8 ($2 \times \text{CH}_2$), 32,4 (CH_2), 43,5 (CH), 55,6 (CH), 66,9 (CH_2), 128,5 ($2 \times \text{CH}$), 128,6 (CH), 128,7 ($2 \times \text{CH}$), 135,3 (C), 171,1 (CO), 176,4 (CO). Analyse: calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_3$: C 72,47; H 8,82; N, 4,23%. Trouvé: C 72,33; H 8,59; N 3,94%.

(2*S,3*R**)-2-Octyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid benzyl ester (*trans*-5c)**

Cristaux incolores, 1,30 g (19,6%), F = 55-56 °C. RMN ^1H , δ (ppm): 0,86 (t, 3 H, J = 6,4 Hz), 1,10-1,65 (m, 14 H), 2,57 (dd, 1 H, J = 10,0, 17,1 Hz), 2,69 (dd, 1 H, J = 7,7, 17,1 Hz), 2,86-2,94 (m, 1 H), 3,77-3,83 (m, 1 H), 5,10-5,19 (m, 2 H), 7,21 (br. s, 1 H),

7,25-7,40 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 14,1 (CH_3), 22,6 (CH_2), 25,6 (CH_2), 29,2 (CH_2), 29,3 ($2 \times \text{CH}_2$), 31,8 (CH_2), 33,8 (CH_2), 36,5 (CH_2), 45,2 (CH), 57,3 (CH), 67,0 (CH_2), 128,2 ($2 \times \text{CH}$), 128,5 (CH), 128,6 ($2 \times \text{CH}$), 135,4 (C), 172,6 (CO), 175,7 (CO). Analyse: calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_3$: C 72,47; H 8,82; N, 4,23%. Trouvé: C 72,59; H 9,09; N 4,46%.

Protection de l'azote lactamique par le groupe *tert*-butyloxycarbonyl (Boc). Procédure générale

Du dicarbonate de di-*tert*-butyle (Boc_2O , 0,95 g, 4,4 mmol) est ajouté à une solution de lactame **5** (4 mmol), de diméthylaminopyridine (DMAP, 0,49 g, 4 mmol) et de triéthylamine (0,56 mL, 4 mmol) dans CH_2Cl_2 (30 mL). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 h. Le solvant est ensuite éliminé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc-hexanes, 40:60).

(2*S**,3*S**)-2-Methyl-5-oxopyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 3-benzyl ester 1-*tert*-butyl ester (*cis*-9a)

Huile, 1,15 g (86%). RMN ^1H , δ (ppm): 1,08 (d, 3 H, $J = 6,3$ Hz), 1,46 (s, 9 H), 2,48 (dd, 1 H, $J = 8,3, 17,6$ Hz), 2,97 (dd, 1 H, $J = 12,2, 17,6$ Hz), 3,31 (dt, 1 H, $J = 8,3, 12,2$ Hz), 4,38-4,48 (m, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 7,25-7,35 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 15,3 (CH_3), 28,0 ($3 \times \text{CH}_3$), 33,1 (CH_2), 41,0 (CH), 54,3 (CH), 67,1 (CH_2), 83,2 (C), 128,6 ($2 \times \text{CH}$), 128,65 (CH), 128,7 ($2 \times \text{CH}$), 135,1 (C), 149,2 (C), 169,8 (CO), 171,4 (CO). Analyse: calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: C 64,85; H 6,95; N, 4,20%. Trouvé: C 64,64; H 6,68; N 4,03%.

(2*S**,3*R**)-2-Methyl-5-oxopyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 3-benzyl ester 1-*tert*-butyl ester (*trans*-9a)

Huile, 1,12 g (84%). RMN ^1H , δ (ppm): 1,37 (d, 3 H, $J = 6,3$ Hz), 1,47 (s, 9 H), 2,73-2,78 (m, 3 H), 4,39 (dq, 1 H, $J = 2,0, 6,3$ Hz), 5,11 (s, 2 H), 7,25-7,31 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 20,8 (CH_3), 28,0 ($3 \times \text{CH}_3$), 34,0 (CH_2), 42,6 (CH), 56,4 (CH), 67,2 (CH_2), 83,1 (C), 128,2 ($2 \times \text{CH}$), 128,5 (CH), 128,7 ($2 \times \text{CH}$), 135,2 (C), 149,4 (C), 171,5 (CO), 172,0 (CO). Analyse: calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: C 64,85; H 6,95; N, 4,20%. Trouvé: C 65,10; H 6,76; N 4,31%.

(2*S**,3*S**)-5-Oxo-2-pentylpyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 3-benzyl ester 1-*tert*-butyl ester (*cis*-9b)

Huile, 1,18 g (76%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,78 (t, 3 H, $J = 6,7$ Hz), 1,05-1,30 (m, 8 H), 1,47 (s, 9 H), 2,49 (dd, 1 H, $J = 8,3, 17,6$ Hz), 3,00 (dd, 1 H, $J = 12,2, 17,6$ Hz), 3,30-3,39 (m, 1 H), 4,36-4,43 (m, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 7,20-7,32 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,9 (CH_3), 22,4 (CH_2), 25,4 (CH_2), 28,0 ($3 \times \text{CH}_3$), 30,9 (CH_2), 31,8 (CH_2), 34,0 (CH_2), 41,2 (CH), 58,3 (CH), 67,2 (CH_2), 83,2 (C), 128,6 ($2 \times \text{CH}$), 128,65 (CH), 128,7 ($2 \times \text{CH}$), 135,0 (C), 149,4 (C), 170,0 (CO), 171,9 (CO). Analyse: calc. pour $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_5$: C 67,84; H 8,02; N, 3,60%. Trouvé: C 67,59; H 8,28; N 3,79%.

(2*S,3*R**)-5-Oxo-2-pentylpyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 3-benzyl ester 1-*tert*-butyl ester (*trans*-9b)**

Huile, 1,22 g (78%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,82-0,88 (m, 3 H), 1,20-1,90 (m, 8 H), 1,48 (s, 9 H), 2,75-2,87 (m, 3 H), 4,28-4,31 (m, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 7,18-7,32 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,9 (CH₃), 22,5 (CH₂), 24,8 (CH₂), 28,0 (3 \times CH₃), 31,3 (CH₂), 34,0 (CH₂), 34,1 (CH₂), 40,0 (CH), 60,5 (CH), 67,2 (CH₂), 83,1 (C), 128,1 (2 \times CH), 128,5 (CH), 128,7 (2 \times CH), 135,2 (C), 149,4 (C), 171,8 (CO), 172,4 (CO). Analyse: calc. pour C₂₂H₃₁NO₅: C 67,84; H 8,02; N 3,60%. Trouvé: C 67,95; H 7,88; N 3,45%.

(2*S,3*S**)-2-Octyl-5-oxopyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 3-benzyl ester 1-*tert*-butyl ester (*cis*-9c)**

Huile, 1,17 g (68%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,86 (t, 3 H, $J = 6,7$ Hz), 1,10-1,60 (m, 14 H), 1,50 (s, 9 H), 2,52 (dd, 1 H, $J = 8,1, 17,6$ Hz), 3,03 (dd, 1 H, $J = 12,5, 17,6$ Hz), 3,32-3,40 (m, 1 H), 4,39-4,45 (m, 1 H), 5,11-5,19 (m, 2 H), 7,30-7,40 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 14,1 (CH₃), 22,6 (CH₂), 25,8 (CH₂), 28,0 (3 \times CH₃), 29,2 (CH₂), 29,3 (CH₂), 29,7 (CH₂), 31,8 (CH₂), 34,0 (CH₂), 34,8 (CH₂), 41,3 (CH), 58,4 (CH), 67,2 (CH₂), 83,3 (C), 128,7 (2 \times CH), 128,75 (CH), 128,8 (2 \times CH), 135,0 (C), 149,5 (C), 170,0 (CO), 171,9 (CO). Analyse: calc. pour C₂₅H₃₇NO₅: C 69,58; H 8,64; N 3,25%. Trouvé: C 69,37; H 8,47; N 3,53%.

(2*S,3*R**)-2-Octyl-5-oxopyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 3-benzyl ester 1-*tert*-butyl ester (*trans*-9c)**

Huile, 1,19 g (69%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,86 (t, 3 H, $J = 6,5$ Hz), 1,20-1,90 (m, 14 H), 1,24 (s, 9 H), 2,77-2,87 (m, 3 H), 4,28-4,35 (m, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 7,26-7,40 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 14,1 (CH₃), 22,6 (CH₂), 25,1 (CH₂), 28,0 (3 \times CH₃), 29,1 (CH₂), 29,2 (CH₂), 29,4 (CH₂), 31,8 (CH₂), 34,1 (CH₂), 34,2 (CH₂), 40,0 (CH), 60,5 (CH), 67,3 (CH₂), 83,2 (C), 128,2 (2 \times CH), 128,5 (CH), 128,7 (2 \times CH), 135,2 (C), 149,4 (C), 171,8 (CO), 172,2 (CO). Analyse: calc. pour C₂₅H₃₇NO₅: C 69,58; H 8,64; N 3,25%. Trouvé: C 69,42; H 8,40; N 3,36%.

Protection de l'azote lactamique par le groupe méthyle

Une solution de lactame *trans*-5a (700 mg, 3 mmol) dans le THF (15 mL) est ajoutée goutte à goutte à une suspension de NaH (144 mg, 3,6 mmol, préalablement lavé à l'hexane) dans le THF (50 mL). Après agitation (15 min) CH₃I (470 mg, 3,3 mmol) est ajouté. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 12 h. Une solution saturée en NH₄Cl (15 mL) est ensuite ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3 \times 30 mL). Les phases organiques sont regroupées, lavées à la saumure et séchées (MgSO₄). Après élimination des solvants sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc-hexanes 75:25) pour donner le lactame *N*-méthylé *trans*-8a.

(2*S,3*R**)-1,2-Dimethyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid 3-benzyl ester (*trans*-8a)**

Huile, 356 mg (48%). RMN ^1H , δ (ppm): 1,10 (d, 3 H, $J = 6,3$ Hz), 2,43-2,62 (m, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 3,48-3,56 (m, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 7,08-7,20 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm):

19,4 (CH₃), 27,0 (CH₃), 33,3 (CH₂), 44,3 (CH), 57,7 (CH), 66,8 (CH₂), 128,0 (2 × CH), 128,3 (CH), 128,5 (2 × CH), 135,4 (C), 171,9 (CO), 172,2 (CO). Analyse: calc. pour C₁₄H₁₇NO₃: C 68,00; H 6,93; N 5,66%. Trouvé: C 67,74; H 7,03; N 5,52%.

Synthèse et caractérisation des alcools 10a et 11a

Une solution de LHMDs (0,9 mL, 0,9 mmol, 1 M dans le THF) est ajoutée à une solution de lactame *trans*-**8a** ou *trans*-**9a** (0,8 mmol) dans le THF (30 mL) sous azote à -78 °C. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à -78° C pendant 1 h puis du benzaldéhyde (95 mg, 0,9 mmol) est ajouté. L'agitation est maintenue pendant 1 h à -78°C puis le mélange est neutralisé par addition d'une solution HCl/MeOH. Après addition d'eau (10 mL) la phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec EtOAc (3 × 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à la saumure et séchées (MgSO₄). Après élimination des solvants sous pression réduite, le résidu est fractionné par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc-hexanes, 70:30).

3-(Hydroxyphenylmethyl)-1,2-dimethyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid benzyl ester (10a)

Mélange de deux diastéréoisomères séparables (60:40), 119 mg (42%). Diastéréoisomère majoritaire; RMN ¹H, δ (ppm): 1,06 (d, 3 H, *J* = 6,6 Hz), 2,59 (s, 3 H), 2,66 (d, 1 H, *J* = 17,2 Hz), 2,76 (d, 1 H, *J* = 17,2 Hz), 3,97-4,03 (m, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 5,07 (s, 1 H), 7,21-7,33 (m, 10 H). RMN ¹³C, δ (ppm): 15,3 (CH₃), 27,2 (CH₃), 33,9 (CH₂), 57,2 (C), 59,3 (CH), 67,0 (CH₂), 74,8 (CH), 127,3 (2 × CH), 128,1 (2 × CH), 128,2 (CH), 128,3 (CH), 128,5 (2 × CH), 128,6 (2 × CH), 134,9 (C) 139,7 (C) 171,9 (CO) 172,6 (CO). Diastéréoisomère minoritaire; RMN ¹H, δ (ppm): 0,99 (d, 3 H, *J* = 6,1 Hz), 2,26 (s, 3 H), 2,61 (d, 1 H, *J* = 17,7 Hz), 2,96 (d, 1 H, *J* = 17,7 Hz), 3,54-3,68 (m, 1 H), 5,00 (s, 1 H), 5,13-5,26 (m, 2 H), 7,15-7,40 (m, 10 H). RMN ¹³C, δ (ppm): 14,8 (CH₃), 26,9 (CH₃), 31,2 (CH₂), 57,1 (C), 59,4 (CH), 67,4 (CH₂), 76,5 (CH), 126,7 (2 × CH), 128,3 (2 × CH), 128,5 (2 × CH), 128,6 (2 × CH), 128,7 (2 × CH), 135,1 (C), 139,0 (C), 171,8 (CO), 172,3 (CO).

4-Hydroxy-phenyl-methyl-2-methyl-5-oxopyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 3-benzyl ester 1-*tert*-butyl ester (11a)

Mélange de deux diastéréoisomères non séparables (65:35), 211 mg (60%). RMN ¹H, δ (ppm): 1,26 (d, 0,65 × 3 H, *J* = 6,1 Hz); 1,44 (d, 0,35 × 3 H, *J* = 6,1 Hz); 1,50 (s, 9 H); 2,37-2,43 (m, 0,65 × 1 H); 2,88-2,93 (m, 0,35 × 1 H); 3,29-3,37 (m, 1 H); 3,97-4,01 (m, 0,65 × 1 H); 4,04-4,08 (m, 0,35 × 1 H);); 4,62-4,88 (m, 2H + 0,65 × 1 H); 5,43 (s, 0,35 × 1 H); 7,06-7,30 (m, 10 H). RMN ¹³C, δ (ppm): 19,4 (CH₃), 21,2(CH₃), 21,4(CH₃), 28,0 (6 × CH₃), 43,1 (CH), 46,7 (CH), 52,2 (CH), 54,2 (CH), 55,4 (CH), 55,5 (CH), 66,9 (CH₂), 67,3 (CH₂), 70,0 (CH), 74,7 (CH), 83,4 (C), 84,0 (C), 125,5(CH), 126,9 (CH), 127,2 (CH), 127,4 (CH), 128,0 (CH), 128,2(CH), 128,3 (CH), 128,5 (CH), 128,6 (CH), 134,9 (C), 135,1 (C), 139,3 (C), 141,0 (C), 149,1 (C), 149,4 (C), 171,3 (CO), 172,3 (CO), 172,9 (CO), 174,2 (CO).

Incorporation du groupe méthoxyméthyle: synthèse des lactames 12 et 13.

Procédure générale

Une solution de LHMDs (3,85 mL, 3,85 mmol, 1 M dans le THF) est ajoutée à une solution lactame **9a-c** (*cis* ou *trans*, 3,5 mmol) de le THF (30 mL) à -78 °C sous Ar. Après agitation pendant 1 h à -78 °C, de l'iodométhylméthyléther (MOMI, 300 mg, 5,25 mmol) est ajouté et la solution est agitée à -78 °C pendant 1 h avant addition d'une solution saturée en NH₄Cl (10 mL). Après retour à température ambiante, la solution est extraite avec EtOAc (3 \times 20 mL), les phases organiques regroupées sont lavées à la saumure et séchées (MgSO₄). Après évaporation des solvants sous pression réduite, le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc-hexanes, 30:70).

(2*S**,3*S**)-4-Methoxymethyl-2-methyl-5-oxopyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 3-benzyl ester 1-*tert*-butyl ester (12a)

Huile, 924 mg (70%). RMN ¹H, δ (ppm): 1,08 (d, 3 H, J = 6,3 Hz), 1,49 (s, 9 H), 3,09-3,16 (m, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,41-3,56 (m, 2 H), 3,79 (dd, 1 H, J = 3,4, 9,8 Hz); 4,37-4,46 (m, 1 H), 5,11-5,22 (m, 2 H), 7,25-7,38 (m, 5 H). RMN ¹³C, δ (ppm): 15,7 (CH₃), 28,0 (3 \times CH₃), 42,5 (CH), 44,3 (CH), 52,3 (CH), 59,2 (CH₃), 67,0 (CH₂), 68,4 (CH₂), 83,2 (C), 128,5 (2 \times CH), 128,6 (CH), 128,7 (2 \times CH), 135,2 (C), 149,3 (C), 170,1 (CO), 171,3 (CO). Analyse: calc. pour C₂₀H₂₇NO₆: C 63,64; H 7,21; N 3,71%. Trouvé: C 63,59; H 7,13; N 3,93%.

(2*S**,3*R**)-4-Methoxymethyl-2-methyl-5-oxopyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 3-benzyl ester 1-*tert*-butyl ester (13a)

Huile, 1,02 g (77%). RMN ¹H, δ (ppm): 1,45 (d, 3 H, J = 6,1 Hz), 1,49 (s, 9 H), 2,86 (dd, 1 H, J = 6,4, 8,3 Hz), 2,95-3,03 (m, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,52 (dd, 1 H, J = 3,4, 9,4 Hz); 3,75 (dd, 1 H, J = 4,3, 9,4 Hz), 4,16-4,24 (m, 1 H), 5,11-5,21 (m, 2 H), 7,20-7,35 (m, 5 H). RMN ¹³C, δ (ppm): 21,6 (CH₃), 28,0 (3 \times CH₃), 45,6 (CH), 47,0 (CH), 54,7 (CH), 59,0 (CH₃), 67,2 (CH₂), 69,8 (CH₂), 83,2 (C), 128,1 (2 \times CH), 128,5 (CH), 128,7 (2 \times CH), 135,4 (C), 149,5 (C), 172,1 (CO), 172,2 (CO). Analyse: calc. pour C₂₀H₂₇NO₆: C 63,64; H 7,21; N 3,71%. Trouvé: C 63,85; H 7,16; N 3,84%.

(2*S**,3*S**)-4-Methoxymethyl-5-oxo-2-pentylpyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid 3-benzyl ester 1-*tert*-butyl ester (12b)

Huile, 1,03 g (68%). RMN ¹H, δ (ppm): 0,82-0,90 (br. s, 3 H), 1,10-1,40 (m, 6 H), 1,50 (s, 9 H), 1,61-1,69 (m, 1 H), 1,78-1,92 (m, 1 H), 2,93-2,97 (m, 1 H), 3,01-3,12 (m, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,52 (dd, J = 3,2, 9,5 Hz, 1 H), 3,74 (dd, J = 4,1, 9,5 Hz, 1 H), 4,15-4,25 (m, 1 H), 5,12-5,18 (m, 2 H), 7,30-7,45 (m, 5 H). RMN ¹³C, δ (ppm): 13,9 (CH₃), 22,4 (CH₂), 25,4 (CH₂), 28,0 (3 \times CH₃), 31,3 (CH₂), 31,8 (CH₂), 42,8 (CH), 45,1 (CH), 56,3 (CH), 59,2 (CH₃), 67,1 (CH₂), 68,6 (CH₂), 83,2 (C), 128,6 (2 \times CH), 128,65 (CH), 128,7 (2 \times CH), 135,1 (C), 149,5 (C), 170,2 (CO), 171,8 (CO). Analyse: calc. pour C₂₄H₃₅NO₆: C 68,49; H 8,14; N 3,23%. Trouvé: C 68,57; H 7,94; N 3,42%.

(2*S,3*R**)-4-Methoxymethyl-5-oxo-2-pentylpyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid
3-benzyl ester 1-*tert*-butyl ester (13b)**

Huile, 1,11 g (73%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,74-0,90 (m, 3 H), 1,10-1,40 (m, 8 H), 1,49 (s, 9 H), 2,95-3,03 (m, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,50-3,54 (m, 1 H), 3,74 (dd, 1 H, $J = 4,2, 9,3$ Hz), 4,12-4,26 (m, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 7,20-7,40 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,9 (CH_3), 22,5 (CH_2), 23,9 (CH_2), 28,0 ($3 \times \text{CH}_3$), 31,5 (CH_2), 34,3 (CH_2), 43,1 (CH), 47,4 (CH), 58,6 (CH), 59,0 (CH_3), 67,2 (CH_2), 70,2 (CH_2), 83,2 (C), 128,2 ($2 \times \text{CH}$), 128,5 (CH), 128,6 ($2 \times \text{CH}$), 135,3 (C), 149,5 (C), 172,2 (CO), 172,9 (CO). Analyse: calc. pour $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_6$: C 68,49; H 8,14; N, 3,23%. Trouvé: C 68,27; H 8,12; N 3,48%.

(2*S,3*S**)-4-Methoxymethyl-2-octyl-5-oxopyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid
3-benzyl ester 1-*tert*-butyl ester (12c)**

Huile, 1,41 g (85%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,84-0,88 (m, 3 H), 1,05-1,35 (m, 14 H), 1,50 (s, 9 H), 3,12-3,18 (m, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 3,50-3,56 (m, 2 H), 3,75-3,79 (m, 1 H), 4,35-4,44 (m, 1 H), 5,10-5,20 (m, 2 H), 7,30-7,38 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 14,1 (CH_3), 22,6 (CH_2), 25,7 (CH_2), 28,0 ($3 \times \text{CH}_3$), 29,2 (CH_2), 29,3 (CH_2), 29,7 (CH_2), 31,8 (CH_2), 34,0 (CH_2), 42,8 (CH), 45,2 (CH), 56,3 (CH), 59,2 (CH_3), 67,1 (CH_2), 68,6 (CH_2), 83,2 (C), 128,6 ($2 \times \text{CH}$), 128,65 (CH), 128,7 ($2 \times \text{CH}$), 135,1 (C), 149,5 (C), 170,2 (CO), 171,8 (CO). Analyse: calc. pour $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_6$: C 68,18; H 8,69; N, 3,48%. Trouvé: C 68,34; H 8,40; N 3,76%.

(2*S,3*R**)-4-Methoxymethyl-2-octyl-5-oxopyrrolidine-1,3-dicarboxylic acid
3-benzyl ester 1-*tert*-butyl ester (13c)**

Huile, 1,45 g (87%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,80-0,90 (m, 3 H), 1,10-1,40 (m, 14 H), 1,51 (s, 9 H), 2,94-3,07 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,52-3,56 (m, 1 H), 3,71-3,78 (m, 1 H), 4,14-4,26 (m, 1 H), 5,13-5,21 (m, 2 H), 7,26-7,40 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 14,1 (CH_3), 22,6 (CH_2), 24,2 (CH_2), 28,0 ($3 \times \text{CH}_3$), 29,2 (CH_2), 29,3 (CH_2), 29,5 (CH_2), 31,8 (CH_2), 34,4 (CH_2), 43,1 (CH), 47,4 (CH), 58,7 (CH), 59,0 (CH_3), 67,3 (CH_2), 70,2 (CH_2), 83,2 (C), 128,2 ($2 \times \text{CH}$), 128,5 (CH), 128,6 ($2 \times \text{CH}$), 135,3 (C), 149,5 (C), 172,2 (CO), 173,0 (CO). Analyse: calc. pour $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_6$: C 68,18; H 8,69; N, 3,48%. Trouvé: C 68,00; H 8,77; N 3,19%.

Synthèse des acides 15 et 16 par hydrogénolyse des esters benzyliques. Procédure générale

Une solution de lactame **12a-c**, **13a-c** (3 mmol) dans EtOH (60 mL) est agitée sous atmosphère de H_2 en présence de Pd/C (10 mg, 10%) pendant 12 h. Le mélange réactionnel est dilué dans Et_2O (100 mL) puis filtré sur celite®. Les solvants sont éliminés sous pression réduite et le résidu est dissous dans une solution saturée en NaHCO_3 (30 mL). La phase aqueuse est lavée à Et_2O (2×10 mL) puis acidifiée à l'aide d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH = 1 et extraite avec CH_2Cl_2 (3×20 mL). Les phases organiques regroupées sont lavées à la saumure, puis séchées (MgSO_4). Le solvant est éliminé sous pression réduite pour fournir les acides **15a-c**, **16a-c**.

(2*S,3*S**)-1-*tert*-Butyloxycarbonyl-4-methoxymethyl-2-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (15a)**

Solide amorphe, 646 mg (75%). RMN ^1H , δ (ppm): 1,12-1,26 (m, 3 H), 1,48 (s, 9 H), 3,04-3,09 (m, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 3,46-3,55 (m, 2 H), 3,72-3,80 (m, 1 H), 4,28-4,47 (m, 1 H), 9,70 (br. s, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 15,7 (CH₃), 28,0 (3 \times CH₃), 42,4 (CH), 44,2 (CH), 52,3 (CH), 59,2 (CH₃), 68,2 (CH₂), 83,5 (C), 149,2 (CO), 171,8 (CO), 174,1 (CO). Analyse: calc. pour C₁₃H₂₁NO₆: C 54,35; H 7,37; N, 4,88%. Trouvé: C 54,12; H 7,10; N 4,61%.

(2*S,3*R**)-1-*tert*-Butyloxycarbonyl-4-methoxymethyl-2-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (16a)**

Solide amorphe, 689 mg (80%). RMN ^1H , δ (ppm): 1,36-1,48 (m, 12 H), 2,70-2,80 (m, 1 H), 2,92-3,03 (m, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,48-3,78 (m, 2 H), 4,12-4,28 (m, 1 H), 8,34 (br. s, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 21,6 (CH₃), 27,9 (3 \times CH₃), 45,3 (CH), 46,9 (CH), 54,8 (CH), 59,0 (CH₃), 69,8 (CH₂), 83,5 (C), 149,5 (CO), 172,9 (CO), 175,8 (CO). Analyse: calc. pour C₁₃H₂₁NO₆: C 54,35; H 7,37; N, 4,88%. Trouvé: C 54,44; H 7,13; N 4,95%.

(2*S,3*S**)-1-*tert*-Butyloxycarbonyl-4-methoxymethyl-5-oxo-2-pentylpyrrolidine-3-carboxylic acid (15b)**

Solide amorphe, 855 mg (83%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,70-0,90 (m, 3 H), 1,10-1,70 (m, 6 H), 1,48 (s, 9 H), 1,68-1,85 (m, 2 H), 3,00-3,16 (m, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,40-3,80 (m, 3 H), 4,30-4,50 (m, 1 H), 7,45 (br. s, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,9 (CH₃), 22,4 (CH₂), 25,4 (CH₂), 27,9 (3 \times CH₃), 31,3 (CH₂), 31,9 (CH₂), 42,6 (CH), 45,0 (CH), 56,2 (CH), 59,1 (CH₃), 68,5 (CH₂), 83,4 (C), 149,4 (CO), 172,3 (CO), 174,0 (CO). Analyse: calc. pour C₁₇H₂₉NO₆: C 59,46; H 8,51; N, 4,08%. Trouvé: C 59,32; H 8,30; N 3,81%.

(2*S,3*R**)-1-*tert*-Butyloxycarbonyl-4-methoxymethyl-5-oxo-2-pentylpyrrolidine-3-carboxylic acid (16b)**

Solide amorphe, 814 mg (79%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,80-0,95 (m, 3 H), 1,15-1,50 (m, 6 H), 1,50 (s, 9 H), 1,67-1,92 (m, 2 H), 2,90-3,10 (m, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 3,50-3,80 (m, 3 H), 4,15-4,30 (m, 1 H), 7,17 (br. s, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,9 (CH₃), 22,5 (CH₂), 23,7 (CH₂), 28,0 (3 \times CH₃), 31,5 (CH₂), 34,2 (CH₂), 42,8 (CH), 47,2 (CH), 58,6 (CH), 59,1 (CH₃), 70,3 (CH₂), 83,4 (C), 149,5 (CO), 172,5 (CO), 177,0 (CO). Analyse: calc. pour C₁₇H₂₉NO₆: C 59,46; H 8,51; N, 4,08%. Trouvé: C 59,59; H 8,76; N 3,98%.

(2*S,3*S**)-1-*tert*-Butyloxycarbonyl-4-methoxymethyl-2-octyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (15c)**

Solide amorphe, 925 mg (80%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,83-0,87 (m, 3 H), 1,18-1,38 (m, 12 H), 1,52 (s, 9 H), 1,70-1,80 (m, 2 H), 3,13 (dt, 1 H, $J = 3,7, 11,7$ Hz), 3,32 (s, 3 H), 3,45-3,53 (m, 1 H), 3,59 (dd, 1 H, $J = 3,4, 9,7$ Hz), 3,78 (dd, 1 H, $J = 3,9, 11,7$ Hz), 4,43-4,49 (m, 1 H), 10,27 (br. s, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 14,0 (CH₃), 22,5 (CH₂), 25,7 (CH₂), 27,9 (3 \times CH₃), 29,1 (CH₂), 29,3 (CH₂), 29,7 (CH₂), 31,3 (CH₂), 31,7 (CH₂), 42,7 (CH), 45,0 (CH), 56,2 (CH), 59,0 (CH₃), 68,4 (CH₂), 83,4 (C), 149,4 (CO), 172,4 (CO), 174,2 (CO). Analyse: calc. pour C₂₀H₃₅NO₆: C 62,31; H 9,15; N, 3,47%. Trouvé: C 62,55; H 9,23; N 3,47%.

(2*S,3*R**)-1-*tert*-Butyloxycarbonyl-4-methoxymethyl-2-octyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (16c)**

Solide amorphe, 944 mg (86%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,80-0,84 (m, 3 H), 1,15-1,36 (m, 12 H), 1,48 (s, 9 H), 1,63-1,85 (m, 2 H), 2,91-2,95 (m, 1 H), 2,99-3,07 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,56 (dd, 1 H, $J = 3,7, 9,5$ Hz), 3,75 (dd, 1 H, $J = 4,4, 9,5$ Hz), 4,14-4,26 (m, 1 H), 9,86 (br. s, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 14,1 (CH_3), 22,6 (CH_2), 24,0 (CH_2), 28,0 ($3 \times \text{CH}_3$), 29,2 (CH_2), 29,3 (CH_2), 29,4 (CH_2), 31,8 (CH_2), 34,2 (CH_2), 42,9 (CH), 47,3 (CH), 58,8 (CH), 59,0 (CH_3), 70,3 (CH_2), 83,4 (C), 149,5 (CO), 172,7 (CO), 177,7 (CO). Analyse: calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NO}_6$: C 62,31; H 9,15; N 3,47%. Trouvé: C 62,44; H 9,16; N 3,79%.

Réduction des acides carboxyliques en alcools 17 et 18. Procédure générale

Une solution de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (4 mL, 4 mmol, 2 équiv, 1 M dans le THF) est ajoutée goutte à goutte à une solution de lactame **15a-c**, **16a-c** (2 mmol) dans le THF (30 mL) agitée sous Ar, à température ambiante. L'agitation est maintenue 12 h puis l'excès de borane est neutralisé par addition de MeOH (5 mL). Les solvants sont éliminés sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc-hexanes, 80:20).

(2*S,3*S**)-3-Hydroxymethyl-4-methoxymethyl-2-methyl-5-oxopyrrolidine-1-carboxylic acid 1-*tert*-butyl ester (17a)**

Huile, 273 mg (50%). RMN ^1H , δ (ppm): 1,10 (d, 3 H, $J = 6,6$ Hz), 1,42 (s, 9 H), 2,35-2,41 (m, 1 H), 2,50-2,53 (m, 1 H), 3,20-3,74 (m, 4 H), 3,28 (s, 3 H), 4,15-4,21 (m, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 14,3 (CH_3), 27,9 ($3 \times \text{CH}_3$), 43,1 (CH), 46,3 (CH), 53,7 (CH), 59,0 (CH_3), 61,4 (CH_2), 71,3 (CH_2), 82,8 (C), 149,4 (CO), 172,2 (CO). Analyse: calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: C 57,13; H 8,48; N 5,12%. Trouvé: C 56,97; H 8,62; N 5,33%.

(2*S,3*R**)-3-Hydroxymethyl-4-methoxymethyl-2-methyl-5-oxopyrrolidine-1-carboxylic acid 1-*tert*-butyl ester (18a)**

Huile, 300 mg (55%). RMN ^1H , δ (ppm): 1,43 (d, 3 H, $J = 6,1$ Hz), 1,66 (s, 9 H), 2,57-2,64 (m, 2 H), 3,25-3,73 (m, 4 H), 3,36 (s, 3 H), 3,78 (dd, 1 H, $J = 3,4, 9,3$ Hz). RMN ^{13}C , δ (ppm): 21,0 (CH_3), 28,0 ($3 \times \text{CH}_3$), 46,4 (CH), 48,2 (CH), 54,3 (CH), 59,1 (CH_3), 63,8 (CH_2), 72,0 (CH_2), 83,1 (C), 149,9 (CO), 172,9 (CO). Analyse: calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: C 57,13; H 8,48; N 5,12%. Trouvé: C 57,01; H 8,56; N 5,39%.

(2*S,3*S**)-3-Hydroxymethyl-4-methoxymethyl-5-oxo-2-pentylpyrrolidine-1-carboxylic acid 1-*tert*-butyl ester (17b)**

Huile, 376 mg (57%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,68-0,73 (m, 3 H), 1,07-1,32 (m, 7 H), 1,36 (s, 9 H), 1,50-1,62 (m, 1 H), 2,34-2,53 (m, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 3,27-3,39 (m, 1 H), 3,58-3,68 (m, 3 H), 4,08-4,14 (m, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,8 (CH_3), 22,4 (CH_2), 26,0 (CH_2), 27,8 ($3 \times \text{CH}_3$), 30,1 (CH_2), 32,0 (CH_2), 43,9 (CH), 46,8 (CH), 57,5 (CH), 58,9 (CH_3), 61,0 (CH_2), 71,3 (CH_2), 82,7 (C), 149,7 (CO), 172,8 (CO). Analyse: calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NO}_5$: C 61,98; H 9,48; N 4,25%. Trouvé: C 62,25; H 9,59; N 4,42%.

(2*S,3*R**)-3-Hydroxymethyl-4-methoxymethyl-5-oxo-2-pentylpyrrolidine-1-carboxylic acid 1-*tert*-butyl ester (18b)**

Huile, 395 mg (60%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,77-0,80 (m, 3 H), 1,10-1,32 (m, 6 H), 1,41 (s, 9 H), 1,60-1,68 (m, 2 H), 2,00-2,08 (m, 1 H), 2,52-2,57 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,36-3,55 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,9 (CH₃), 22,5 (CH₂), 23,8 (CH₂), 27,9 (3 \times CH₃), 31,6 (CH₂), 33,8 (CH₂), 41,5 (CH), 47,8 (CH), 58,5 (CH), 58,9 (CH₃), 64,4 (CH₂), 71,8 (CH₂), 82,8 (C), 149,8 (CO), 173,8 (CO). Analyse: calc. pour C₁₇H₃₁NO₅: C 61,98; H 9,48; N, 4,25%. Trouvé: C 61,70; H 9,37; N 4,12%.

(2*S,3*S**)-3-Hydroxymethyl-4-methoxymethyl-2-octyl-5-oxopyrrolidine-1-carboxylic acid 1-*tert*-butyl ester (17c)**

Huile, 342 mg (46%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,69-0,73 (m, 3 H), 1,00-1,60 (m, 14 H), 1,36 (s, 9 H), 2,30-2,56 (m, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 3,33-3,39 (m, 1 H), 3,52-3,68 (m, 3 H), 4,07-4,16 (m, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,9 (CH₃), 22,5 (CH₂), 26,4 (CH₂), 27,8 (3 \times CH₃), 29,0 (CH₂), 29,3 (CH₂), 29,9 (CH₂), 30,2 (CH₂), 31,7 (CH₂), 44,0 (CH), 46,8 (CH), 57,5 (CH), 58,9 (CH₃), 61,0 (CH₂), 71,4 (CH₂), 82,7 (C), 149,7 (CO), 172,7 (CO). Analyse: calc. pour C₂₀H₃₇NO₅: C 64,66; H 10,04; N, 3,77%. Trouvé: C 64,37; H 10,33; N 3,70%.

(2*S,3*R**)-3-Hydroxymethyl-4-methoxymethyl-2-octyl-5-oxopyrrolidine-1-carboxylic acid 1-*tert*-butyl ester (18c)**

Huile, 461 mg (62%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,84-0,88 (m, 3 H), 1,14-1,45 (m, 12 H), 1,51 (s, 9 H), 1,66-1,76 (m, 2 H), 2,03-2,16 (m, 1 H), 2,61-2,67 (m, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,46-3,55 (m, 2 H), 3,65-3,70 (m, 2 H), 3,77-3,81 (m, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 14,0 (CH₃), 22,5 (CH₂), 24,1 (CH₂), 27,9 (3 \times CH₃), 29,1 (CH₂), 29,4 (CH₂), 29,5 (CH₂), 30,2 (CH₂), 31,7 (CH₂), 41,3 (CH), 47,7 (CH), 58,5 (CH), 58,9 (CH₃), 64,2 (CH₂), 71,8 (CH₂), 82,8 (C), 149,8 (CO), 174,0 (CO). Analyse: calc. pour C₂₀H₃₇NO₅: C 64,66; H 10,04; N, 3,77%. Trouvé: C 64,84; H 10,16; N 3,54%.

Elimination par le DBU: synthèse des lactames 14a, 19a-c. Procédure générale

Une solution de lactame **13a**, **17a-c**, **18a-c** (1 mmol) et de DBU (12 mg, 0,8 mmol) dans le toluène (30 mL) est mise à reflux pendant 4 h. Après refroidissement, le solvant est éliminé sous pression réduite et le brut issu de la réaction de **13a**, **18a-c** est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc-hexanes, 30:70 pour **14a**; 50:50 pour **19a-c**).

2,4-Dimethyl-5-oxo-2,5-dihydropyrrole-1,3-dicarboxylic acid 3-benzyl ester 1-*tert*-butyl ester (14a)

Huile, 293 mg (85%). RMN ^1H , δ (ppm): 1,44 (d, 3 H, $J = 6,4$ Hz), 1,50 (s, 9 H), 2,09 (s, 3 H), 4,60-4,70 (m, 1 H), 5,18-5,30 (m, 2 H), 7,20-7,40 (m, 5 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 10,8 (CH₃), 18,4 (CH₃), 28,0 (3 \times CH₃), 56,5 (CH), 67,1 (CH₂), 83,3 (C), 128,4 (2 \times CH), 128,6 (CH), 128,7 (2 \times CH), 135,0 (C), 142,0 (C), 143,5 (C), 149,0 (CO), 162,7 (CO), 168,3 (CO). Analyse: calc. pour C₁₉H₂₃NO₅: C 66,07; H 6,71; N, 4,06%. Trouvé: C 66,39; H 6,54; N 3,84%.

(2*S,3*R**)-3-Hydroxymethyl-2-methyl-4-methylene-5-oxopyrrolidine-1-carboxylic acid 1-*tert*-butyl ester (19a)**

Huile, 126 mg (52%). RMN ^1H , δ (ppm): 1,25 (d, 3 H, $J = 6,4$ Hz), 1,47 (s, 9 H), 2,58 (t, 1 H, $J = 6,4$ Hz) 3,30-3,60 (m, 2 H), 3,75-3,82 (m, 1 H), 4,05-4,09 (m, 1 H), 5,51 (s, 1 H), 6,19 (s, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 21,5 (CH_3), 28,0 ($3 \times \text{CH}_3$), 46,4 (CH), 54,2 (CH), 64,6 (CH_2), 83,0 (C), 122,3 (CH_2), 140,1 (C) 150,3 (CO) 166,1 (CO). Analyse: calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C 59,73; H 7,94; N, 5,81%. Trouvé: C 59,88; H 7,76; N 5,69%.

(2*S,3*R**)-3-Hydroxymethyl-4-methylene-5-oxo-2-pentylpyrrolidine-1-carboxylic acid 1-*tert*-butyl ester (19b)**

Huile, 155 mg (52%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,74-0,90 (m, 3 H), 1,12-1,40 (m, 7 H), 1,49 (s, 9 H), 1,62-1,74 (m, 1 H), 2,71 (t, 1 H, $J = 6,7$ Hz), 3,47-3,59 (m, 2 H), 3,90-3,93 (m, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,9 (CH_3), 22,5 (CH_2), 24,4 (CH_2), 28,0 ($3 \times \text{CH}_3$), 31,6 (CH_2), 34,6 (CH_2), 44,0 (CH), 58,0 (CH), 65,1 (CH_2), 83,1 (C), 122,3 (CH_2), 140,4 (C) 150,4 (CO) 166,3 (CO). Analyse: calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: C 64,62; H 9,15; N, 4,71%. Trouvé: C 64,83; H 9,42; N 4,60%.

(2*S,3*R**)-3-Hydroxymethyl-4-methylene-2-octyl-5-oxopyrrolidine-1-carboxylic acid 1-*tert*-butyl ester (19c)**

Huile, 204 mg (60%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,73-0,78 (m, 3 H), 1,10-1,70 (m, 14 H), 1,42 (s, 9 H), 2,64-2,68 (m, 2 H), 3,24-3,55 (m, 2 H), 3,86-3,89 (m, 1 H), 5,47 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 14,0 (CH_3), 22,5 (CH_2), 24,6 (CH_2), 27,9 ($3 \times \text{CH}_3$), 29,1 (CH_2), 29,4 (CH_2), 31,6 (CH_2), 31,7 (CH_2), 34,7 (CH_2), 44,0 (CH), 58,0 (CH), 65,0 (CH_2), 82,9 (C), 122,2 (CH_2), 140,5 (C) 150,3 (CO) 166,5 (CO). Analyse: calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{NO}_4$: C 67,22; H 9,80; N, 4,13%. Trouvé: C 67,09; H 9,53; N 4,43%.

Déprotection de l'azote lactamique: synthèse des lactames *trans*-3a-c. Procédure générale

Une solution de lactame **19a-c** (1,2 mmol) dans CH_2Cl_2 (15 mL) contenant 3 gouttes de TFA est agitée pendant 45 min à température ambiante puis le solvant est éliminée sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc-hexanes, 80:20).

(4*R,5*S**)-4-Hydroxymethyl-5-methyl-3-methylenepyrrolidin-2-one (3a)**

Huile, 78 mg (46%). RMN ^1H , δ (ppm): 1,25 (d, 3 H, $J = 6,3$ Hz), 2,62-2,69 (m, 1 H), 3,24-3,44 (m, 1 H), 3,60-3,78 (m, 2 H), 4,40 (q, 1 H, $J = 6,3$ Hz), 5,51 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 7,55 (br. s, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 22,1 (CH_3), 48,3 (CH), 52,0 (CH), 63,7 (CH_2), 119,4 (CH_2), 140,2 (C), 171,2 (CO). Analyse: calc. pour $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$: C 59,56; H 7,85; N, 9,92%. Trouvé: C 59,36; H 7,90; N 10,03%.

(4*R,5*S**)-4-Hydroxymethyl-3-methylene-5-pentylpyrrolidin-2-one (3b)**

Huile, 130 mg (55%). RMN ^1H , δ (ppm): 0,84 (t, 3 H, $J = 6,3$ Hz), 1,18-1,52 (m, 8 H), 2,60-2,72 (m, 1 H), 3,46 (m, 1 H), 3,58-3,70 (m, 2 H), 4,02-4,11 (m, 1 H), 5,42 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 7,54 (br. s, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 13,9 (CH_3), 22,4 (CH_2), 25,0 (CH_2), 31,6 (CH_2), 36,7 (CH_2), 46,7 (CH), 55,2 (CH), 64,5 (CH_2), 118,5 (CH_2), 140,7 (C),

170,5 (CO). Analyse: calc. pour $C_{11}H_{19}NO_2$: C 66,97; H 9,71; N, 7,10%. Trouvé: C 67,22; H 9,86; N 7,39%.

(4*R,5*S**)-4-Hydroxymethyl -3-methylene-5-octylpyrrolidin-2-one (23c)**

Huile, 158 mg (55%). RMN 1H , δ (ppm): 0,80-0,85 (m, 3 H), 1,10-1,55 (m, 14 H), 2,62-2,70 (m, 1 H), 3,35-3,50 (m, 1 H), 3,50-3,68 (m, 2 H), 3,92 (br. s, 1 H), 5,39 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 7,71 (br. s, 1 H). RMN ^{13}C , δ (ppm): 14,1 (CH_3), 22,6 (CH_2), 25,5 (CH_2), 29,2 (CH_2), 29,4 (CH_2), 29,5 (CH_2), 31,8 (CH_2), 36,9 (CH_2), 46,9 (CH), 55,0 (CH), 64,6 (CH_2), 117,8 (CH_2), 141,1 (C), 170,5 (CO). Analyse: calc. pour $C_{14}H_{25}NO_2$: C 70,25; H 10,53; N, 5,85%. Trouvé: C 70,39; H 10,58; N 5,64%.

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 M. Dubois pour l'assistance technique.

RÉFÉRENCES

1. 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;
2. Liberge, G., Lebrun, S., Couture, A., Grandclaude, P.: Alternative and complementary synthetic approaches to β -carboxy- α -methylene- γ -butyrolactone ethyl esters, *Studii și Cercetări Științifice: Chimie și Inginerie Chimică, Biotehnologii, Industrie Alimentară*, **2011**, 12 (4), 323-340;
3. Liberge, G., Lebrun, S., Couture, A., Grandclaude, P.: A Convenient Synthesis of Functionalized α -Methylene- γ -butyrolactams, *Helvetica Chimica Acta*, **2011**, 94 (9), 1662-1670;
4. Kornet, M.J., Crider, A.M., Magarian, E.O.: Potential long-acting anticonvulsants. 2. Synthesis and activity of succinimides containing an alkylating group on nitrogen or at the 3 position, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1977**, 20 (9), 1210-1213;
5. Kornet, M.J.: Synthesis of α -methylenebutyrolactams as potential antitumor agents, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **1979**, 68 (3), 350-353;
6. Hoffmann, H.M.R., Rabe, J.: Synthesis and biological activity of α -methylene- γ -butyrolactones, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1985**, 27 (2), 94-110;
7. Ikuta, H., Shirota, H., Kobayashi, S., Yamagishi, Y., Yamada, K., Yamatsu, I., Katayama, K.: Synthesis and antiinflammatory activities of 3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzylidene)pyrrolidin-2-ones, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1987**, 30 (11), 1995-1998;
8. González, A.G., Silva, M.H., Padrón, J.I., León, F., Reyes, E., Álvarez-Mon, M., Pivel, J.P., Quintana, J., Estévez, F., Bermejo, J.: Synthesis and Antiproliferative Activity of a New Compound Containing an α -Methylene- γ -Lactone Group, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2002**, 45 (12), 2358-2361;
9. Steurer, S., Podlech, J.: Indium-induced addition of bromomethylacrylates to phthaloyl-protected amino aldehydes, *Synthesis*, **2002**, (7), 945-950;
10. Janecki, T., Błaszczak, E., Studzian, K., Janecka, A., Krajewska, U., Różalski, M.: Novel Synthesis, Cytotoxic Evaluation, and Structure-Activity Relationship Studies of a Series of α -Alkylidene- γ -lactones and Lactams, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2005**, 48 (10), 3516-3521;
11. Heilmann, J., Wasescha, M.R., Schmidt, T.J.: The influence of glutathione and cysteine levels on the cytotoxicity of helenanolide type sesquiterpene lactones against KB cells, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2001**, 9 (8), 2189-2194;

12. Mita, S., Kawashima, Y., Kato, S., Yoneda, K., Morishita, M.: Preparation of lactones and lactams with thymulin-like activity, *Jpn Pat. JP 05239045*, **1993** [*Chemical Abstracts*, **1994**, **120**: 191519];
13. Mechelke, M.F., Meyers, A.I.: An efficient, enantioselective synthesis of branched polyhydroxylated pyrrolidines, *Tetrahedron Letters*, **2000**, **41** (49), 9377-9381;
14. Gurjar, M.K., Bera, S., Joshi, R.R., Joshi, R.A.: Synthesis of rigid bicycloheterocyclic scaffolds from vince's lactam (enzymatic resolution of vince's lactam), *Heterocycles*, **2003**, **60** (10), 2293-2303;
15. Qiup, X.-L., Qing, F.-L.: Synthesis of 2',3'-dideoxy-2'-monofluoromethyl azanucleosides, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2005**, **13** (1), 277-283;
16. Felluga, F., Fermeglia, M., Ferrone, M., Pitacco, G., Pricl, S., Valentin, E.: Chemo-Enzymatic Synthesis and Determination of the Absolute Configuration of Both Enantiomers of Methyl *trans*-5-oxo-2-pentylpyrrolidine-3-carboxylate Precursors of the Aza Analogues of (+)- and (-)-Methylenolactocin, *Helvetica Chimica Acta*, **2002**, **85** (11), 4046-4054;
17. Bjorkquist, D.W., Bush, R.D., Ezra, F.S., Keough, T.W.: Cyclopolymerization and regioselective synthesis of vinyl itaconates, *Journal of Organic Chemistry*, **1986**, **51** (16), 3192-3196.