HAL
open science

Formation d'éthers d'énol par réaction de type Julia-Kocienski et leur conversion en spirocétals : application à la synthèse de la Broussonetine H et à la synthèse d'analogues du Bistramide A

Benjamin Bourdon

To cite this version:

Benjamin Bourdon. Formation d'éthers d'énol par réaction de type Julia- Kocienski et leur conversion en spirocétals : application à la synthèse de la Broussonetine H et à la synthèse d'analogues du Bistramide A. Autre. Université Claude Bernard - Lyon I, 2009. Français. NNT : 2009LYO10190 . tel-00654537

HAL Id: tel-00654537

https://theses.hal.science/tel-00654537v1

Submitted on 22 Dec 2011

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

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

N°190-2009 Année 2009

THÈSE DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

Délivrée par L'Université Claude Bernard – Lyon 1

École Doctorale de Chimie
Spécialité Chimie organique

Diplôme de doctorat
(arrêté du 7 août 2006)

Soutenue publiquement le 12 novembre 2009

par

M. BENJAMIN BOURDON

Formation d'éthers d'énol par réaction de type Julia-Kocienski et leur conversion en spirocétals : Application à la synthèse de la Broussonetine H et à la synthèse d'analogues du Bistramide A

Rapporteurs : Dr. Joëlle PRUNET
Pr. Arnaud HAUDRECHY
Examinateurs : Dr. Marie-Ève SINIBALDI-TROIN
Pr. Jean-Marc LANCELIN – Président de jury
Pr. Peter GOEKJIAN – Directeur de thèse
Dr. David GUEYRARD – Co-encadrant

Le hasard ne favorise que les esprits préparés

Louis Pasteur

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD – RYON 1

Président de l'Université	**M. le Professeur L. Collet**
Vice-président du Conseil Scientifique	M. le Professeur J-F. Mornex
Vice-président du Conseil d'Administration	M. le Professeur G. Annat
Vice-président du Conseil des Études et de la Vie Universitaire	M. le Professeur D. Simon
Secrétaire Général	M. G. Gay

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard	Directeur : M. le Professeur J. Etienne
Faculté de Médecine Lyon Sud – Charles Mérieux	Directeur : M. le Professeur F-N. Gilly
UFR d'Odontologie	Directeur : M. le Professeur D. Bourgeois
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : M. le Professeur F. Locher
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation	Directeur : M. le Professeur Y. Matillon
Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directeur : M. le Professeur P. Farge

COMPOSANTES SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. le Professeur F. Gieres
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. C. Collignon
Observatoire de Lyon	Directeur : M. B. Guiderdoni
Institut des Sciences et des Techniques de l'Ingénieur de Lyon	Directeur : M. le Professeur J. Lieto
Institut Universitaire de Technologie A	Directeur : M. le Professeur C. Coulet
Institut Universitaire de Technologie B	Directeur : M. le Professeur R. Lamartine
Institut de Science Financière et d'Assurance	Directeur : M. le Professeur J-C. Augros
Institut Universitaire de Formation des Maîtres	Directeur : M. R. Bernard

REMERCIEMENTS

Au delà du travail scientifique rapporté dans ce manuscrit, faire une thèse, c'est aussi un travail sur soi-même et sur son rapport aux autres : un travail sur soi-même car on prend conscience de l'intérêt de tout ce qu'on a appris et de l'étendue de tout ce qu'il nous reste à apprendre. Malgré le niveau atteint, il faut toujours garder en mémoire que, finalement, ce qu'on cherche (et trouve parfois) n'intéresse pas grand monde. On apprend de ce fait à se remettre en question chaque jour et puis on apprend quelles sont nos limites, tout en essayant toujours d'aller au-delà de nos doutes, de nos faiblesses et de nos capacités. Évidemment, rien de tout cela n'est possible sans les gens qui nous entourent : au labo, on apprend à travailler avec les autres, tout en essayant de se motiver pour son sujet, même s'il m'est souvent arrivé d'avoir envie de faire autre chose… Paradoxalement, en dehors du labo, il a toujours été difficile de penser à autre chose, de relativiser et de ne pas laisser son moral être influencé par les résultats obtenus (ou non) à la paillasse. Il faut pourtant apprendre à faire la part des choses, et à prendre le recul nécessaire pour juger soi-même son propre travail. La preuve la plus marquante est peut-être de réussir - après trois ans ! - à expliquer clairement à des non scientifiques, ce que j'ai bien pu faire de mes journées...

Ce travail a été réalisé au Laboratoire Chimie Organique 2 de l'Université Claude Bernard Lyon 1. J'exprime donc mes premiers remerciements au Professeur Peter Goekjian pour la confiance qu'il m'a accordée en me faisant travailler assez librement sur un tel sujet : "la synthèse totale de produits pas naturels"…

J'adresse également mes remerciements aux membres du jury, qui ont accepté et pris le temps de lire ce manuscrit afin de juger mon travail.

Je ne pourrais évidemment pas ne pas exprimer au Docteur David Gueyrard ma plus profonde reconnaissance : co-encadrant sur le papier, mais second directeur de thèse pour moi. Ton aide, tant sur le plan scientifique que pour le reste, moins scientifique (déménagements, vidange de pompe et autres bricolages). Merci pour cet enthousiasme permanent qui a su me donner l'envie et la motivation de poursuivre mon entreprise jusqu'au bout : "Sinon Benjamin, j'ai pensé à un autre truc…"

Je remercie Loïc, avec qui j'ai partagé le quotidien à la paillasse durant presque la totalité de ma thèse : merci d'avoir souvent choisi la playlist en fonction de ma présence ou de mon absence au labo. Si je n'avais qu'une chose à dire, ce serait : tu vois, finalement, on peut quand même travailler dans ces conditions… Je remercie également les autres gars du LCO2 : Cédric (qui l'aurait cru !!!) grâce à qui, j'ai appris à être patient, à parler de la pluie et du beau temps, etc.… Mais surtout les thésards actuels : Jojo, Pento et Samy. Les derniers temps de ma thèse ont été moins difficiles grâce à vous, donc merci, vraiment !

Je remercie aussi Miklos de Kiss (dit Mikloche de Quiche), qui a réalisé son stage de Master sur une partie de mon sujet et qui a également partagé nos paillasses quelques mois en 2008. L'année suivante, c'est Anthony Aimon qui a travaillé avec nous, et je le remercie pour sa sympathie et son bénévolat !

Ensuite, je remercie l'ensemble des personnels de l'UMR 5246, en particulier les membres du LCO2 (actuels ou anciens, permanents ou étudiants), avec qui j'ai partagé quelques instants au cours de ma thèse ; la liste est longue, mais tous ceux que j'ai croisés en RMN et dans les couloirs font partie des gens qui ont contribué à ce que je passe trois années (pas toujours faciles) dans la bonne humeur… avec une mention spéciale pour Lydie Ruiz qui m'a gentiment aidé à organiser mon séjour en Finlande... et la suite aussi !

Je remercie à ce propos la région Rhône-Alpes qui m'a permis, grâce à une bourse Explora' Doc de partir quelques mois à Helsinki dans le laboratoire du Professeur Yli-Kauhaluoma, partenaire du projet européen. C'est justement grâce à un programme de recherche européen que j'ai pu travailler dans d'aussi bonnes conditions. Je remercie donc l'Union Européenne ainsi que les autres partenaires de ce projet.

Pour les analyses, je remercie le service de masse : Denis Bouchu, Natali Henriques, ainsi que Christian Duchamp. Côté RMN, merci à l'équipe de Bernard Fenet.

Enfin, j'adresse mes remerciements les plus sincères à mes parents qui ont toujours été là pour me soutenir et m'encourager, mes proches ainsi que tous mes amis - chimistes ou non - qui m'ont, pendant ces trois années, permis de passer un peu de temps loin de la réaction de Julia et des spirocétals !!!

Merci enfin à ceux qui ont relu le manuscrit et vu la soutenance sans forcément comprendre grand chose (...) mais qui auront au moins fait semblant de suivre pour m'y faire croire jusqu'au bout !

À tous ceux qui ont fait preuve de présence et de patience …

NUMÉROTATION

Les composés issus de la littérature sont désignés en fonction du chapitre où ils apparaissent (**I-5**, **IV-12** par exemple). Les intermédiaires mécanistiques sont décrits par des chiffres romains en minuscules (**i**, **ii**, **iii**, etc.) et cette numérotation est réinitialisée pour chaque schéma. Enfin, les molécules préparées au cours de cette thèse sont référencées par une numérotation classique (**1**, **2**, etc.), qui se suit d'un chapitre à l'autre.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac : Acétyle
AE : Acétate d'éthyle
Alk : Alkyle
All : Allyle
Ar : Aryle
ATP : Adénosine triphosphate
9-BBN : 9-Borabicyclo[3.3.1]nonane
Bn : Benzyle
Boc ou *t*-Boc : *tert*-Butyloxycarbonyle
Btz : Benzo[*d*]thiazol-2-yle
n-Bu : *n*-Butyle
t-Bu : *tert*-Butyle
Bz : Benzoyle
cat. : Quantité catalytique
Cbz : Carboxybenzyle
CCM : Chromatographie sur Couche Mince
CI_{50} : Concentration inhibitrice à 50 %
CoA : Coenzyme A
cod : Cycloocta-1,5-diène
m-CPBA : Acide *m*-chloroperbenzoïque
Cp : Cyclopentadiényle
CSA : Acide camphresulfonique
Cv ou cv. : Conversion
Cy : Cyclohexyle
Cys : Cystéine
δ : Déplacement chimique, exprimé en partie par million (ppm)
Δ : Chauffage au reflux
DABAL-Me_3 : Triéthylènediamine bis(triméthylaluminium)

DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

dba : Dibenzylidèneacétone

DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène

DCM : Dichlorométhane

DHPC : (*S*)-(3,6-Dihydro-2*H*-pyran-2-yl)méthanol

DIAD : Azodicarboxylate de diisopropyle

DIPEA : *N*,*N*-Diisopropyléthylamine

DL_{50} : Dose létale à 50 %

DMAP : 4-*N*,*N*-Diméthylaminopyridine

DMDO : Diméthyldioxirane

DMDP : 2,5-Didésoxy-2,5-imino-D-mannitol

DME : 1,2-Diméthoxyéthane

DMF : *N*,*N*-Diméthylformamide

DMP : Periodinane de Dess-Martin

2,2-DMP : 2,2-Diméthoxypropane

DMPU : 1,3-Diméthyltétrahydro-(1*H*)- pyrimidin-2-one

DMSO : Sulfoxyde de diméthyle

DNJ : 1-Désoxynojirimycine

DPPA : Azoture de diphénylphosphoryle

dppf : 1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène

E ou E^+: Électrophile

E_{abs} : Énergie absolue

éq. : Équivalent

E_{rel} : Énergie relative

EP : Éther de pétrole

ESI : Ionisation par électrospray

Et : Éthyle

F : Point de fusion

Fmoc : 9-Fluorénylméthoxycarbonyle

GABA : Acide γ-aminobutyrique

GFP : "Green fluorescent protein" = Protéine fluorescente verte

Gp : Groupe protecteur

h : Heure

n-Hept : *n*-Heptyle

Het : Hétérocycle

n-Hex : *n*-Hexyle

HMDS : Hexaméthyldisilazane

HMPA : Hexaméthylphosphorotriamine

HMPT : Hexaméthylphosphoramide

HOMO : "Highest Occupied Molecular Orbital" Orbitale occupée de plus haute énergie

HRMS : Spectrométrie de masse haute résolution

Hz : Hertz

IC : Ionisation chimique

IDCT : Triflate de (dicollidine)iodonium

IE : Impact électronique

Imid. : Imidazole

IR : Infrarouge

J : Constante de couplage

LAH : Hydrure mixte d'aluminium et de lithium

LDA : Diisopropylamidure de lithium

LICKOR : Mélange équimolaire de *n*-Butyllithium et de *tert*-butanolate de potassium

Li/Na/KHMDS : Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium/sodium/potassium

LUMO : "Lowest Unoccupied Molecular Orbital" Orbitale vacante de plus basse énergie

M : Cation métallique/Métal

Me : Méthyle

Mes : Mésityle

MIM : *N*-Méthylimidazole

min. : Minute(s)

Ms : Mésyle

MW : "Microwave" = Micro-ondes

ν : Nombre d'onde

NHS : *N*-Hydroxysuccinimide

NIS : *N*-Iodosuccinimide

NMO : *N*-Oxyde de *N*-méthylmorpholine

NMP : *N*-Méthyl-2-pyrrolidone

nOe : "nuclear Overhauser effect" = effet nucléaire Overhauser

Nu ou Nu^- : Nucléophile

n-Oct : *n*-Octyle

Ⓟ : Unité phosphate

n-Pent : *n*-Pentyle

PCC : Chlorochromate de pyridinium

PDC : Dichromate de pyridinium

Ph : Phényle

Pht : Phtalimide

Piv : Pivaloyle

PKC : Protéine kinase C

PMB : *p*-Méthoxybenzyle

PMP : *p*-Méthoxyphényle

ppm : Partie par million

PPTS : *p*-Toluènesulfonate de pyridinium

i-Pr : *iso*-Propyle

Ptz : 1-Phényl-1*H*-tétrazol-5-yle

PyBOP : Hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium

Pyr : Pyridin-2-yle

Qté : Quantité

RCM : "Ring-Closing Metathesis" = Réaction de métathèse cyclisante

Rdt : Rendement

Red-Al : Hydrure mixte de bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium et de sodium

R*f* : Rapport frontal

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

sat. : Saturé

SM : Spectrométrie de masse

SNC : Système nerveux central

S_N2 : Substitution nucléophile bimoléculaire

Su : Succinimidyle

TA : Température ambiante

TBAB : Bromure de tétra-*n*-butylammonium

TBAF : Fluorure de tétra-*n*-butylammonium

TBAI : Iodure de tétra-*n*-butylammonium

TBS : *tert*-Butyldiméthylsilyle

TBDPS : *tert*-Butyldiphénylsilyle

TES : Triéthylsilyle

Tf : Triflyle = trifluorométhanesulfonyle

TFA : Acide trifluoroacétique

TFAA : Anhydride trifluoroacétique

THF : Tétrahydrofurane

THP : Tétrahydropyranyle

TIPS : Triisopropylsilyle

TM : Tamis moléculaire

TMEDA : *N*,*N*,*N*,*N*-Tétraméthyléthylènediamine

TMNO : *N*-Oxyde de triméthylamine

TMS : Triméthylsilyle

Tol : Tolyle

TOSMIC : Tosylméthylisonitrile

Tr : Trityle

Ts : Tosyle = *p*-toluènesulfonyle

SOMMAIRE

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD – LYON 1 1

REMERCIEMENTS 3

NUMÉROTATION 5

LISTE DES ABRÉVIATIONS 5

SOMMAIRE 9

INTRODUCTION GÉNÉRALE 17

CHAPITRE I : LA FONCTION ÉTHER D'ÉNOL - ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE 21

I / STRUCTURE DES ÉTHERS D'ÉNOL 21

I.1 STRUCTURE GÉOMÉTRIQUE 21

I.2 STRUCTURE ÉLECTRONIQUE 22

I.2.1 Planéarité n-σ-π 22

I.2.2 Densité électronique 23

I.2.3 Réactivité 24

II / SYNTHÈSE DES ÉTHERS D'ÉNOL 25

II.1 ACCÈS AUX ÉTHERS D'ÉNOL SILYLÉS : SUBSTITUTION DE L'OXYGÈNE 25

II.1.1 *Via* un énolate sous conditions cinétiques 25

II.1.2 *Via* un oxonium sous conditions cinétiques 27

II.1.3 Sous conditions thermodynamiques 29

II.1.4 Migration d'un triméthylsilyle 29

II.2 ACCÈS AUX ÉTHERS D'ÉNOL ALKYLÉS 31

II.2.1 Réductions et substitutions nucléophiles sur les carbones C_α et C_β 31

II.2.2 Migration des liaisons π 32

II.2.3 Transéthérifications : formation de la liaison C_α-O 33

II.2.4 Éliminations : formation de la liaison π C_α-C_β 34

II.3 MÉTHODES DÉRIVÉES DES OLÉFINATIONS : FORMATION DE LA LIAISON C_A=C_B 36

III / LES ÉTHERS D'ÉNOL CYCLIQUES 38

III.1 CAS GÉNÉRAL 38

III.1.1 Nomenclature 38

III.1.2 Les composés *endo* 39

III.1.3 Les composés *exo* 42

III.2 CAS PARTICULIER DES EXO-GLYCALS 42

III.2.1 Méthodes dérivées d'oléfinations 43

III.2.2 Réactions d'éliminations 46

III.2.3 Réarrangements 47
III.2.4 Addition nucléophile conjuguée 48
III.2.5 Isomérisation 49
III.2.6 Couplages catalysés par les métaux de transition 49
IV / CONTEXTE DE NOTRE TRAVAIL 49
IV.1 UNE NOUVELLE MÉTHODE DE SYNTHÈSE D'ÉTHERS D'ÉNOL 50
IV.2 UNE APPROCHE STÉRÉOSÉLECTIVE DES ÉTHERS D'ÉNOL 50

CHAPITRE II : LA RÉACTION DE JULIA-KOCIENSKI ET SON APPLICATION À LA SYNTHÈSE D'ÉTHERS D'ÉNOL 53

I / HISTORIQUE 53
I.1 LA RÉACTION DE JULIA-LYTHGOE (DITE CLASSIQUE) 53
I.1.1 Stéréosélectivité 54
I.1.2 Mécanisme 55
I.1.3 Limites 56
I.2 LA RÉACTION DE JULIA-KOCIENSKI (DITE MODIFIÉE) 57
I.2.1 Précédents 57
I.2.2 Mécanisme 58
I.2.3 Principaux hétérocycles utilisés 59
I.2.4 Stéréosélectivité de la réaction 63
II / APPLICATION À DES LACTONES : SYNTHÈSE D'ÉTHERS D'ÉNOL 65
II.1 ÉTAT DES LIEUX : SYNTHÈSE D'ÉTHERS D'ÉNOL 1,1-DISUBSTITUÉS 65
II.2 APPLICATION À LA SYNTHÈSE D'EXO-GLYCALS TRI- ET TÉTRASUBSTITUÉS 68
II.3 AMÉLIORATIONS À APPORTER 70
III / OPTIMISATION DE LA SYNTHÈSE D'*EXO*-GLYCALS ET D'ÉTHERS D'ÉNOL À PARTIR DE LACTONES 71
III.1 CHOIX ET PRÉPARATION DES SULFONES 71
III.2 INFLUENCE DE DIVERS PARAMÈTRES SUR LE RENDEMENT 72
III.2.1 Effets de solvant 74
III.2.2 Variations de température 74
III.2.3 Mode opératoire 75
III.2.4 Nature de la base 76
III.2.5 Additifs 77
III.2.6 Conclusion sur les conditions optimales de réaction 79
IV / VALIDATION DES CONDITIONS OPTIMISÉES SUR D'AUTRES SUBSTRATS 79
V / ÉTUDE DE LA STÉRÉOSÉLECTIVITÉ DE LA RÉACTION 83
V.1 ÉTUDE DE L'INFLUENCE DES PARAMÈTRES EXPÉRIMENTAUX 84
V.1.1 Influence de l'hétérocycle porté par la sulfone 84
V.1.2 Variation du solvant 85
V.1.3 Influence de la base 86
V.1.4 Utilisation d'additifs 87

V.2 DISCUSSION 89
V.2.1 Cas de la sulfone Btz 89
V.2.2 Cas de la sulfone Ptz 90
V.2.3 Cas de la sulfone Pyr 92
VI / CONCLUSIONS : CHAMP D'APPLICATION ET LIMITES DE CETTE MÉTHODE DE SYNTHÈSE D'ÉTHERS D'ÉNOL 94

CHAPITRE III : CYCLISATION DES ÉTHERS D'ÉNOL EN SPIROCÉTALS 99

I / UTILISATION DES ÉTHERS D'ÉNOL EN SYNTHÈSE ORGANIQUE 99
I.1 HYDROLYSE DES ÉTHERS D'ÉNOL 99
I.2 LA RÉACTION DE MUKAIYAMA 101
I.3 LES CYCLOADDITIONS 102
II / LE MOTIF SPIROCÉTAL 104
II.1 CONFORMATIONS DES SPIROCÉTALS 105
II.1.1 Spirocétals et effets anomères 105
II.1.2 Spirocétals cinétiques et thermodynamiques 107
II.2 SPIROCÉTALS ET COMPOSÉS NATURELS BIOACTIFS 108
II.2.1 Quelques exemples 108
II.2.2 Un motif pharmacophore ? 110
II.3 FORMATION DES SPIROCÉTALS DANS LA LITTÉRATURE 110
II.3.1 Cétalisation intramoléculaire 111
II.3.2 Transcétalisation 111
II.3.3 Cycloadditions 113
II.3.4 Spirocyclisation radicalaire 113
II.3.5 Conversion d'éthers d'énol en spirocétals : exemples 114
III / SPIROCYCLISATION SÉLECTIVE DES ÉTHERS D'ÉNOL 115
III.1 RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES 117
III.2 SYNTHÈSE DE SPIROCÉTALS SOUS CONDITIONS THERMODYNAMIQUES 118
III.3 SYNTHÈSE DE SPIROCÉTALS SOUS CONDITIONS CINÉTIQUES 120
III.4 CYCLISATION SUITE À L'ÉPOXYDATION 123
IV / CONCLUSIONS SUR LA SPIROCYCLISATION 124

CHAPITRE IV : PREMIÈRE APPLICATION : VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA BROUSSONETINE H 127

I / BROUSSONETINES ET BROUSSONETININES 127
I.1 LEUR ORIGINE 127
I.2 LEUR STRUCTURE 127
I.3 BIOSYNTHÈSE 129
I.4 ACTIVITÉ BIOLOGIQUE 130
I.5 SYNTHÈSES TOTALES 131

I.5.1 La Broussonetine H 132
I.5.2 La Broussonetine G 133
II / VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA BROUSSONETINE H 134
II.1 VOIE D'ACCÈS PROPOSÉE 134
II.2 RÉSULTATS ET DISCUSSIONS 135
II.2.1 Fragment spirocétal 135
II.2.2 Fragment iminosucre 136
II.2.3 Couplage des fragments 138
III / CONCLUSIONS 139

CHAPITRE V : SECONDE APPLICATION : COMPRENDRE LE MODE D'ACTION DU BISTRAMIDE A 143

I / LE BISTRAMIDE A : SYNTHÈSES TOTALES ET ACTIVITÉS 143
I.1 SYNTHÈSES TOTALES DU BISTRAMIDE A 145
I.2 ÉTUDES DU MODE D'ACTION DU BISTRAMIDE A 147
I.2.1 Bistramide A et protéines kinases C 147
I.2.2 Bistramide A et actine 149
I.3 RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITÉ DÉJÀ ÉTABLIES 150
I.4 ÉTUDE PROPOSÉE 152
II / LE BISTRAMIDE A : SYNTHÈSE D'ANALOGUES 153
II.1 UNE COLLABORATION ENTRE TROIS ÉQUIPES DE RECHERCHE 153
II.1.1 Le motif tétrahydropyrane 154
II.1.2 Le fragment central 155
II.1.3 Le motif spirocétal 156
II.2 ANALOGUES DU MOTIF SPIROCÉTAL 157
II.2.1 Analogue tri-*O*-benzylé 157
II.2.2 Analogue mono-*O*-benzylé-di-*O*-méthylé 159
II.2.3 Analogue mono-*O*-benzylé-mono-*O*-méthylé 161
II.2.4 Analogue mono-*O*-benzylé 164
II.2.5 Analogue nu 167
II.3 COUPLAGES DES FRAGMENTS 168
II.3.1 Mise au point des conditions de couplage 168
II.3.2 Choix des analogues à préparer 170
II.3.3 Synthèse des analogues 171
III / CONCLUSION 173

CONCLUSION GÉNÉRALE 177

PERSPECTIVES 179

PARTIE EXPÉRIMENTALE 183

BIBLIOGRAPHIE 229

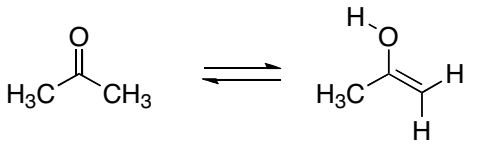
RÉSUMÉ 235

ABSTRACT 235

INTRODUCTION GÉNÉRALE

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Comme son nom l'indique, l'éther d'énol est un dérivé de l'énol, forme tautomère de tout composé carbonylé possédant au moins un atome d'hydrogène en α du carbonyle. Une tautomérie est la transformation entre deux espèces ne différant que par le déplacement d'un atome d'hydrogène d'un site de la molécule à un autre. On désigne ainsi par tautomérie céto-énolique l'équilibre établi entre un composé carbonylé présentant un hydrogène en α du carbonyle et l'énol correspondant (Schéma 0-1). Un tel dérivé carbonylé est qualifié d'énolisable : il peut conduire à la formation d'un énol.

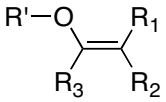


cétone
pKa = 19,0

énol
pKa = 10,9

Schéma 0-1 : Tautomérie de l'acétone dans l'eau à 25°C

On parlera d'éther d'énol dès lors que l'atome d'oxygène de l'énol sera substitué. Si ce substituant est un groupement alkyle, il s'agira d'un éther d'énol *O*-alkylé souvent désigné comme éther d'énol alkylé ou encore par abus de langage simplement éther d'énol ; en revanche, si l'on est en présence d'un substituant silylé on parlera évidemment d'éther d'énol *O*-silylé souvent simplifié en tant qu'éther d'énol silylé (Figure 0-1).



Si R' = Alkyle : éther d'énol *O*-alkylé

Si R' = $Si(R)_3$: éther d'énol *O*-silylé

Figure 0-1 : Éthers d'énol alkylés et silylés

En résumé, un éther d'énol est donc un composé possédant une double liaison carbone-carbone dont l'un des atomes est lié directement à un oxygène, celui-ci étant substitué par autre chose qu'un atome d'hydrogène.

De nombreuses réactions sont à la disposition des chimistes pour accéder à la fonction éther d'énol. Parmi elles, la plus couramment rencontrée, notamment pour les cas silylés, est la substitution de l'énolate obtenu après l'action d'une base sur une cétone ou un aldéhyde. Dans le but de faire varier la nature et le nombre des substituants, d'autres méthodes ont été développées, comme les réarrangements thermiques, les éliminations, les substitutions nucléophiles, les isomérisations et les éliminations. Certaines ont été directement adaptées à partir de la chimie des alcènes et consistent soit à réaliser des couplages catalysés par des métaux de transition soit à former la double liaison carbone-carbone par des méthodes de type oléfination.

Parmi les réactions d'oléfination, la réaction de Julia-Kocienski a déjà été identifiée au laboratoire comme étant capable de former des *exo*-glycals, cas particuliers d'éthers d'énol, obtenus en appliquant la réaction de Julia-Kocienski à les lactones dérivées de sucres. L'objectif des travaux relatés dans cette thèse est donc d'exemplifier cette méthode pour accéder à des *exo*-glycals et à des

éthers d'énol *exo*-cycliques diversement substitués. Ensuite, l'étude de la stéréosélectivité de la réaction sera menée en faisant varier différents paramètres expérimentaux. Les résultats alors obtenus permettront de proposer un mécanisme expliquant cette sélectivité.

Les éthers d'énol sont fréquemment rencontrés au cours de synthèses totales car ce sont des composés ayant une réactivité intéressante car modulable, laissant envisager de nombreuses applications. Pour notre part, nous nous intéresserons uniquement à la conversion de ces éthers d'énol en spirocétals. Différentes conditions décrites dans la littérature laissent entrevoir la possibilité de former soit le spirocétal le plus stable seul, soit un mélange quand des conditions cinétiques sont choisies. Nous étudierons donc la sélectivité de la spirocyclisation des éthers d'énol en fonction de conditions réactionnelles déjà décrites pour d'autres substrats.

Le choix de convertir ces éthers d'énol en spirocétal se justifie par l'abondance de ce motif dans la nature. En effet, de nombreuses molécules naturelles présentent une unité spirocétal. La valorisation de la méthode de synthèse de spirocétals développée au laboratoire sera dans un premier temps réalisée au travers de la synthèse totale de la Broussonetine H.

Parmi toutes les molécules naturelles comportant au moins un spirocétal, le Bistramide A présente une activité cytotoxique importante. Quelques études de relations structure-activité ont déjà été réalisées mais le mode d'action du Bistramide A reste encore mal expliqué et la synthèse d'analogues de cette molécule devrait permettre d'élucider la façon dont il intervient dans divers mécanismes cellulaires.

CHAPITRE I

LA FONCTION ÉTHER D'ÉNOL

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : LA FONCTION ÉTHER D'ÉNOL - ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

L'intérêt des éthers d'énol en chimie organique réside essentiellement dans leur réactivité qui en fait des intermédiaires de synthèse extrêmement intéressants. Pour cette raison, de nombreuses méthodes existent pour accéder à des éthers d'énol diversement substitués.[1] Après une brève description de la structure des éthers d'énol, les principales méthodes d'accès à cette fonction seront présentées, puis nous nous intéresserons aux composés cycliques dont font partie les *exo*-glycals.

I / Structure des éthers d'énol

Les éthers d'énol, centre de notre discussion, présentent une structure géométrique une structure électronique particulières du fait de la conjugaison de la double liaison carbone-carbone avec les doublets non liants de l'oxygène.[2] Pour simplifier le propos au cours de ce chapitre nous proposons une nomenclature arbitraire des atomes de cette fonction (Figure I-1) : C_α et C_β sont les carbones *sp*^{2} respectivement en α et en β de l'oxygène et C_O est le second carbone lié à l'oxygène.

Figure I-1 : Nomenclature des atomes engagés dans la fonction éther d'énol

I.1 Structure géométrique

Un éther d'énol présente globalement la structure plane d'un alcène du fait de la présence de la double liaison carbone-carbone. Comme nous le verrons dans le paragraphe I.2, cette planéarité est accentuée par la conjugaison de la double liaison avec les doublets non liants de l'oxygène. L'éther d'énol le plus simple est le méthylvinyléther : c'est donc celui-ci que nous allons étudier. On observe des angles de liaison de l'ordre de 120°, ainsi qu'une longueur de la double liaison carbone-carbone d'environ 1,33 Å. Les valeurs présentées dans la figure I-2 ont été obtenues par modélisation selon la méthode semi-empirique AM1 grâce au logiciel Spartan Pro.[3] Hormis les deux liaisons impliquant l'oxygène, les longueurs sont comparables. En revanche, l'angle δ formé par la liaison C_β=C_α-O est plus aigu de 6° que l'angle formé par la liaison C=C-C.

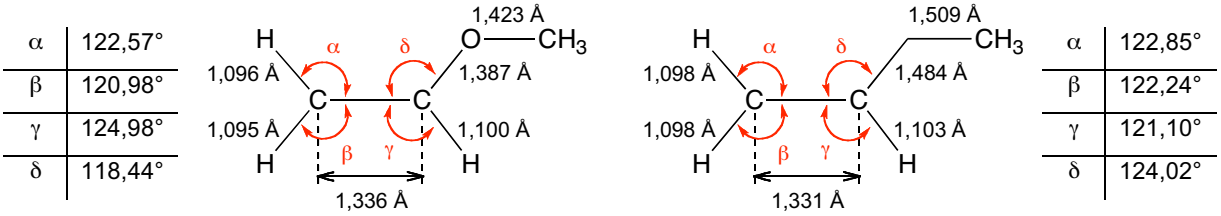


Figure I-2 : Paramètres géométriques du méthylvinyléther et du but-1-ène

La présence d'une double liaison dont les carbones sont diversement substitués peut entraîner, dès lors que les groupements R_1 et R_2 sont distincts, l'existence de diastéréoisomères de configuration, nommés *E* et *Z*. Cette nomenclature est établie selon le classement des substituants basé sur les règles de priorité de Cahn, Ingold et Prelog (Figure I-3).

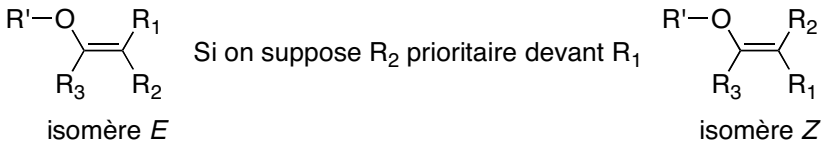


Figure I-3 : Configuration *E*/*Z* des éthers d'énol

Des synthèses stéréosélectives ou stéréospécifiques sont donc possibles, ce qui sera détaillé dans les sections II et III de ce chapitre, relatives aux méthodes de synthèse des éthers d'énol.

I.2 Structure électronique

Diverses définitions de la conjugaison ont été établies et si on considère qu'un composé est conjugué lorsque ses atomes présentent des orbitales atomiques *p* pouvant se recouvrir latéralement, permettant ainsi de fortes interactions entre au moins trois atomes contigus, alors les éthers d'énol correspondent à cette définition (Figure I-4). Plus précisément, ils appartiennent à la famille des systèmes dits "n-σ-π" : il existe un enchaînement entre un doublet non liant (n), appartenant ici à l'oxygène, une liaison simple (σ), ici entre l'oxygène et un carbone et une double liaison (π) entre les deux atomes de carbone. Il s'agit donc d'une configuration de type trois atomes à quatre électrons.

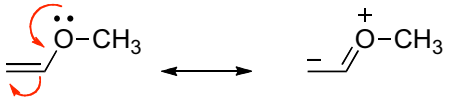
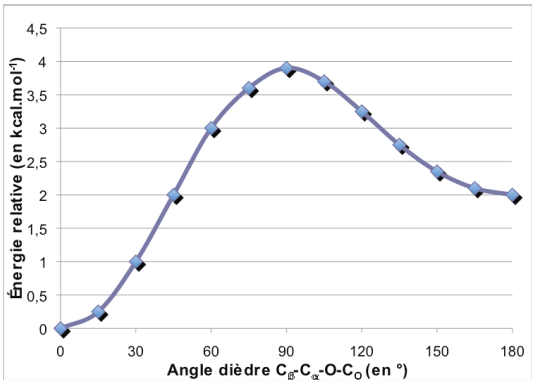
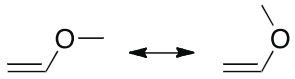


Figure I-4 : Formes mésomères limites du méthylvinyléther

I.2.1 Planéarité n-σ-π

Bien que la double liaison carbone-carbone soit responsable de la co-planéarité des quatre substituants de C_α et C_β, la première conséquence de la conjugaison est la co-planéarité du carbone C_O du fait du recouvrement des doublets n et π. La figure I-5 représente l'énergie relative calculée pour le méthylvinyléther en phase gazeuse en fonction de l'angle dièdre (C_β-C_α-O-C_O). Comme attendu, l'énergie est maximale lorsque l'angle dièdre est de 90° : la liaison O-C_O est alors orthogonale au plan de la double liaison carbone-carbone. À l'inverse deux minima locaux sont observés lorsque la liaison C_O-O est dans le plan. En conformation, s-*cis* (Figure I-5), l'énergie est la plus basse alors que la conformation s-*trans* n'est qu'un minimum local. Une explication plausible concerne un recouvrement partiel, en conformation s-*cis*, entre les orbitales non liantes de l'oxygène et l'orbitale σ * de la liaison C_α-O, appauvrie en électrons par la double liaison. Ces observations sont en accord avec les travaux de Huet[2] en 1981 : le méthylvinyléther est de préférence en conformation s-*cis* où le méthyle porté par l'oxygène est éclipsé par rapport à la double liaison C_α=C_β.





s-*trans* s-*cis*

Figure I-5 : Profil énergétique du méthylvinyléther en fonction de l'angle dièdre

Ces observations peuvent être perturbées par l'introduction de substituants sur C_α et C_β. Pour cette raison, nous avons calculé l'énergie relative des conformères pour chacun des diastéréoisomères du but-2-èn-2-ylméthyléther (Tableau I-1) : alors que l'isomère *Z* serait plutôt en conformation s-*trans*, l'isomère *E* serait majoritairement en conformation s-*cis* (Figure I-6). Dans l'isomère *Z*, les méthyles portés respectivement sur l'oxygène et sur le carbone C_β sont dans le même plan et présentent donc une interaction défavorable évidente due à une tension 1,3-allylique en conformation s-*cis* au profit d'une conformation s-*trans* avec un angle dièdre de 151°, conformation légèrement déformée par une tension 1,2-allylique. Exempt de telles interactions, l'isomère *E* sera naturellement plus stable en conformation s-*cis*. De plus, les calculs prédisent une préférence thermodynamique pour l'isomère *E*-s-*cis* de l'ordre de 1,9 kcal.mol^{-1} par rapport au *Z*-s-*trans*.

Z s-*trans* *E* s-*cis*

Figure I-6 : Conformations privilégiées du (*Z*)- et du (*E*)-2-but-2-ènylméthyléther

	E_{abs} (kcal.mol^{-1})	E_{rel} (kcal.mol^{-1})	E_{rel} (kcal.mol^{-1})	Angle dièdre
Isomère *Z*				
s-*trans*	-40,4261	0,00	1,87	151°
s-*cis*	-39,2785	1,15	3,02	40°
Isomère *E*				
s-*trans*	-40,0874	2,21	2,21	148°
s-*cis*	-42,2985	0,00	0,00	0°

Tableau I-1 : Énergie relative des stéréoisomères du 2-but-2-ènylméthyléther

I.2.2 Densité électronique

La seconde conséquence de la conjugaison est la délocalisation partielle qui entraîne une répartition électronique originale. Les densités électroniques calculées au niveau AM1[3] pour l'éthénol et pour le propène sont représentées sur la figure I-7. Pour l'alcène, on constate que la charge partielle est concentrée sur le carbone correspondant à C_β, alors que dans le cas du méthylvinyléther,

celle-ci est répartie presque équitablement entre ce même carbone et l'oxygène tandis que la charge ponctuelle sur le carbone C_α est quasi-nulle. Cette répartition reflète ainsi une ambivalence dans la densité électronique.

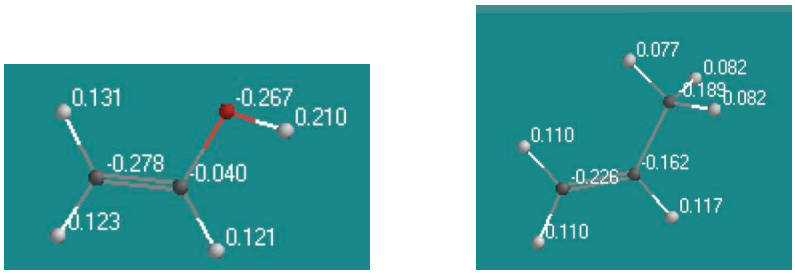
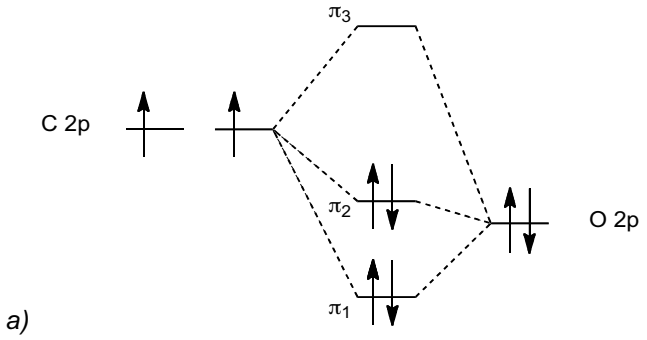


Figure I-7 : Charges ponctuelles de Mulliken calculées au niveau AM1[3]

I.2.3 Réactivité

Les densités électroniques calculées représentent la répartition de la charge négative sur la molécule ; néanmoins, les sites porteurs de la charge ne sont pas nécessairement les plus réactifs. Pour identifier les sites réactifs, il faut s'intéresser au calcul des coefficients HOMO et LUMO. La représentation des formes mésomères limites présentées dans la figure I-4 mène à supposer la présence de deux sites nucléophiles : l'un sur l'oxygène et l'autre sur le carbone C_β. Le carbone C_α constitue quant à lui un site potentiellement électrophile. On peut représenter la structure électronique de l'éther d'énol par la méthode de Hückel dans l'approximation des orbitales moléculaires (Figure I-8*a*). Chaque atome de carbone apporte un électron tandis que l'oxygène en fournit deux. La densité électronique plus forte sur l'oxygène place préférentiellement les électrons dans π_1, plus stable. À l'inverse, la paire d'électrons π_2 sera plutôt sur le carbone. Le résultat des calculs[3] des caractéristiques électroniques permet d'envisager la représentation des orbitales moléculaires de l'éthénol comme représenté dans la figure I-8*b* pour la HOMO π_2 et I-8*c* pour la LUMO π_3. La nucléophilie est souvent sous contrôle orbitalaire : un éther d'énol a donc un caractère nucléophile correspondant au HOMO π_2 situé principalement sur C_β. Quant à l'électrophilie, elle est représentée par π_3, trop haute en énergie pour intervenir dans les réactions habituelles mais qui laisse entrevoir une réactivité ultérieure. La densité électronique représentant la charge partielle correspond à la somme des coefficients de π_1 et π_2, justifiant les densités électroniques voisines observées pour O et C_β.



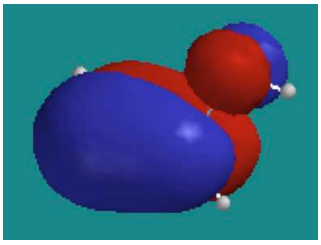
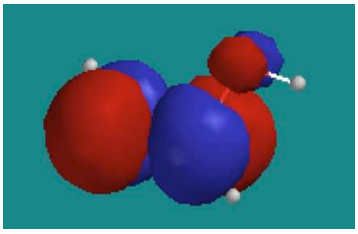
b)  c) 

Figure I-8 : Réactivité des éthers d'énol : HOMO et LUMO de l'éthénol[3]

II / Synthèse des éthers d'énol

Diverses approches ont été envisagées pour accéder à la fonction éther d'énol ; en effet, les liaisons C_α-C_β π, C_α-O σ, C-C_α σ ou encore C-C_β σ peuvent être formées par différentes méthodes. En outre, la double liaison C_α=C_β peut être créée simultanément. L'approche la plus répandue consiste à substituer l'oxygène, notamment pour créer une liaison O-Si si l'éther d'énol est silylé. Il est alors obtenu en profitant de l'enchaînement C_β-C_α-O déjà existant sur l'énol, sur l'énolate ou sur le tautomère carbonylé. Les autres approches sont plus couramment utilisées dans le cas des éthers d'énol alkylés et présentent certains avantages quant à la substitution de l'éther d'énol final.

En fonction de l'approche choisie, la synthèse peut présenter des problèmes de régiochimie et de stéréochimie. À partir d'une cétone non symétrique, deux énols régioisomères existent et les deux éthers d'énol correspondants peuvent finalement être préparés. De plus, la double liaison carbone-carbone implique l'existence de deux diastéréoisomères si les deux substituants de chacun des carbones sont distincts. Au cours de la présentation des diverses méthodes de synthèse des éthers d'énol, les régio- et stéréosélectivités seront discutées si leur étude présente un intérêt particulier.

II.1 Accès aux éthers d'énol silylés : substitution de l'oxygène

La substitution de l'oxygène, approche la plus courante, sert principalement à préparer des éthers d'énol silylés. Les deux alternatives sont la formation suivie de la silylation d'un énolate et la formation d'un oxonium suivie de l'élimination d'un proton sur C_β. D'autres réactions, telles que les réarrangements thermiques, peuvent également permettre de former la liaison O-Si.

II.1.1 *Via* un énolate sous conditions cinétiques

La synthèse d'éthers d'énol par *O*-silylation ou *O*-alkylation d'un énolate constitue la première méthode décrite[4] ; c'est également la plus largement développée. Il s'agit de former dans un premier temps l'énolate grâce à une base, telle que le LDA ou le *tert*-butanolate de potassium à basse température, ou encore grâce à l'hydrure de sodium au reflux du 1,2-diméthoxyéthane.[5] En fonction des conditions utilisées, l'énolate peut être formé sous conditions cinétiques ou thermodynamiques (Paragraphe II.1.3). Un électrophile est ensuite additionné à l'énolate ainsi préparé. Le choix de cet électrophile dépend évidemment du type d'éther d'énol que l'on désire obtenir.

Pour obtenir un éther d'énol silylé, la méthode de choix consiste à piéger l'anion énolate obtenu par un électrophile comme, par exemple, le chlorure de triméthylsilyle[6] (Schéma I-1). La force directrice de cette réaction met en jeu les forces de liaison : en effet, les liaisons entre silicium et

oxygène sont particulièrement fortes, ce qui explique la *O*-silylation exclusive par rapport à la *C*-silylation. Les conditions utilisant le LDA comme base sont des conditions cinétiques et le régioisomère obtenu est alors le moins substitué.

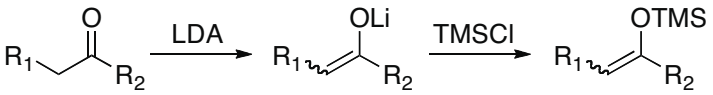


Schéma I-1 : Méthode générale d'obtention d'un éther d'énol silylé

La configuration du produit obtenu dépend elle aussi des conditions utilisées pour la préparation de l'énolate. Le LDA est classiquement utilisé et privilégie l'énolate de configuration *E* pour des raisons d'encombrement stérique.[7] Dans l'état de transition vers l'énolate *Z* (Figure I-9), l'encombrement stérique dû aux interactions 1,3-diaxiales entre le substituant R de l'azote et le substituant R_1 du carbonyle est plus important que celui entre les groupements R_1 et R_2 de la cétone. L'utilisation de LiHMDS inverse la sélectivité : ce sont dans ce cas les interactions entre R_1 et R_2 qui dominent par rapport à celles entre R et R_1, privilégiant de ce fait la formation de l'énolate *Z*.[8]

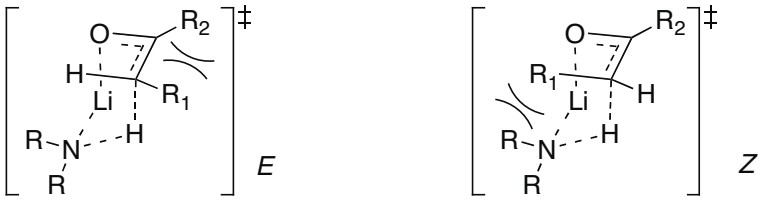


Figure I-9 : Stéréochimie de l'énolate

Pour former un éther d'énol alkylé, il faut utiliser une forme électrophile d'un groupement alkyle. Les halogénures d'alkyle sont utilisables mais le caractère ambivalent des énolates doit nous amener à être prudents : ils présentent en effet deux sites nucléophiles : l'un mou et l'autre dur. Il faut donc choisir convenablement l'électrophile.[9] L'iodure de méthyle, électrophile plutôt mou, réalisera préférentiellement la *C*-alkylation de l'énolate.[10,11] Le chlorure d'alkyle, réactif plus dur, donnera plutôt la *O*-alkylation. Cependant, ces chlorures d'alkyle sont souvent moins réactifs. La principale possibilité se limite alors à l'utilisation des sels de Meerwein (Schéma I-2). Les tétrafluoroborates de trialkyloxonium réagissent de préférence avec l'oxygène, site nucléophile dur. Ce sont ici les charges partielles et les interactions électrostatiques qui entrent en compte : afin de rendre prépondérante l'attaque électrophile sur l'oxygène, on préfèrera utiliser des énolates fortement dissociés, tels les énolates de potassium ou d'ammoniums quaternaires. La base utilisée ici est le *tert*-butanolate de potassium. Le réactif de Meerwein permet effectivement d'alkyler l'énolate mais la sélectivité entre la *O*-alkylation et la *C*-alkylation n'est pas totale : on obtient 85 % de produit *O*-alkylé et 15 % de *C*-alkylé.[12] Les énolates de potassium stabilisés peuvent aussi être alkylés par un chlorure d'alkyle[13] ou le sulfate de diméthyle.[14] L'utilisation de ces réactifs durs favorise de même la *O*-alkylation.

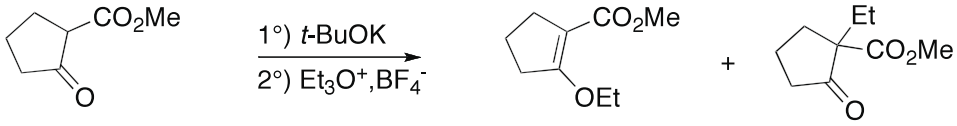


Schéma I-2 : Alkylation d'un énolate par un sel de Meerwein

Enfin, l'énolate peut être formé par addition conjuguée d'un réactif de Gilman. Après l'addition du nucléophile, l'énolate intermédiaire est piégé par un électrophile. Par exemple, Fleming[15,16] a publié de telles additions sur une ènone (Schéma I-3), bien que ses travaux n'aient pas porté directement sur l'accès à des éthers d'énol silylés. En présence de chlorure de triméthylsilyle, l'énolate de lithium intermédiaire est converti en éther d'énol silylé, isolable si les conditions d'hydrolyse sont contrôlées.

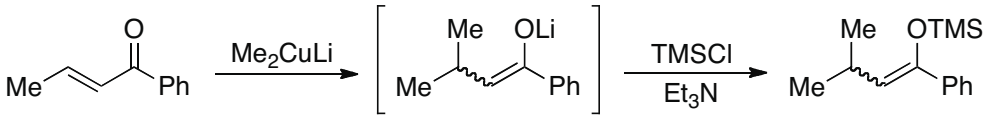


Schéma I-3 : Addition 1,4 du diméthylcuprate de lithium et accès à l'éther d'énol silylé

Un autre exemple utilise cette approche pour former un éther d'énol alkylé au cours de la synthèse du noyau polycyclique de la saudine.[17] Il s'agit de l'addition conjuguée sur une énone suivie de la *O*-alkylation de l'énolate intermédiaire (Schéma I-4). Alors que l'électrophile utilisé est l'iodure d'allyle, seul l'oxygène est alkylé ; il en va de même avec l'iodométhane. On peut alors supposer que l'énolate intermédiaire est stériquement trop encombré pour être *C*-alkylé.

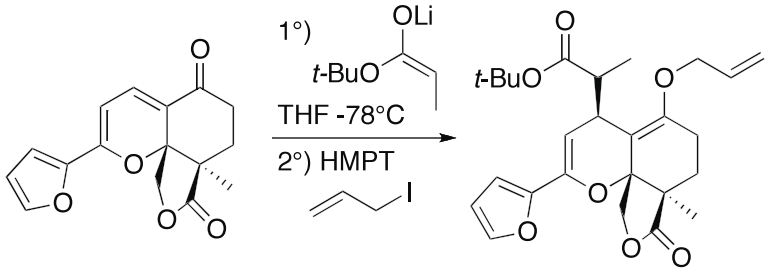


Schéma I-4 : Addition conjuguée et formation d'éther d'énol alkylé

Cette stratégie requiert d'abord l'addition d'un groupement carboné, alors qu'une simple réduction peut être préférable. L'addition 1,4 de triéthylsilane sur des dérivés carbonylés α,β-insaturés pour mener à des éthers d'énol fait partie d'une méthodologie étudiée par l'équipe d'Ojima[18] (Schéma I-5). Le tris(triphénylphosphine)chlororhodium – ou catalyseur de Wilkinson – s'est révélé être particulièrement efficace pour réaliser cette hydrosilylation dans des conditions douces : un seul équivalent de triéthylsilane, en présence de 0,5 mol % de catalyseur, suffit pour réaliser en quelques minutes à température ambiante l'addition régiosélective de façon exclusive. De plus, aucune isomérisation de la double liaison *endo*-cyclique n'a été observée. Cette réaction est applicable aussi bien aux cétones qu'aux aldéhydes avec des rendements supérieurs à 95 %. Elle est plus efficace que la réduction dans des conditions plus classiques, comme la réaction de Birch par exemple.[19]

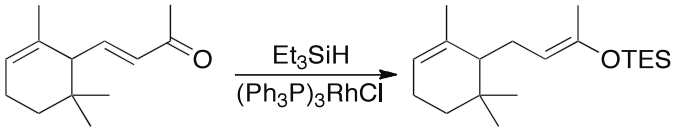


Schéma I-5 : Addition 1,4 des hydrosilanes

II.1.2 *Via* un oxonium sous conditions cinétiques

Par analogie avec la formation d'énols, on peut envisager de passer soit par un énolate pour ensuite substituer l'oxygène (catalyse basique) soit par la formation d'un oxonium, suivie du départ du

proton (catalyse acide). Dans le cas des éthers d'énol, cette approche se limite encore une fois aux cas silylés.[6,20] Le cas de la formation indirecte de l'oxonium à partir d'un acétal est traité en section II.2.4. Le carbonyle est d'abord silylé par le chlorure de triméthylsilyle puis, une fois le chlorure d'hydrogène piégé par la triéthylamine, la déprotonation est irréversible. Encore une fois, c'est la forte affinité du silicium pour l'atome d'oxygène qui va permettre la réaction. Danishefsky[20] a proposé de silyler la *trans*-4-méthoxybutèn-2-one. (Schéma I-6), notamment pour préparer un diène enrichi, alors difficilement accessible. Cette méthode est particulièrement intéressante dans le cas de composés sensibles aux conditions basiques fortes.

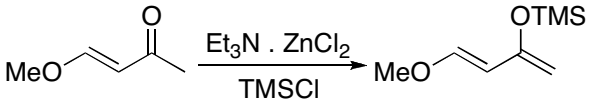


Schéma I-6 : Synthèse d'un éther d'énol sous conditions acides

D'autres conditions opératoires ont été développées une dizaine d'années plus tard, afin de former facilement les éthers d'énol silylés à partir de dérivés carbonylés. Il s'agit de faire intervenir, en présence de triéthylamine, l'iodure de triméthylsilyle généré *in situ* à partir de l'analogue chloré et d'iodure de sodium.[21] Ces conditions très douces ont été appliquées avec succès à des substrats stériquement encombrés. Jusqu'alors, de tels composés n'avaient pu être obtenus avec de si bons rendements (90 % pour l'exemple du Schéma I-7).

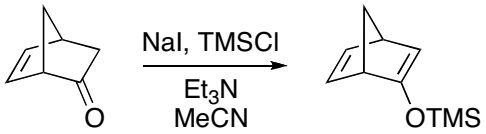


Schéma I-7 : Formation de l'éther d'énol de la (1*S*,4*S*)-bicyclo[2.2.1]hept-5-èn-2-one

Remplacer la triéthylamine par une amine plus ou moins encombrée permet de modifier régio- et stéréo- sélectivités. Ceci a amené les auteurs à conclure sur le passage par un état de transition fortement influencé par l'encombrement stérique, aussi bien sur le composé carbonylé que sur l'amine. Le passage par un oxonium comme intermédiaire est invoqué pour expliquer les résultats observés. Il s'agit d'un état de transition ouvert et le modèle habituellement proposé est semblable aux états de transition ouverts concernant les énolates de bore[1] (Schéma I-8). Pour expliquer ce résultat, on suppose que ce sont les interactions 1,2- et 1,3-allyliques qui entrent en jeu : le ratio *E*/*Z* dépend directement des interactions dans l'état de transition entre d'une part le TMS et le méthyle porté par C_β et d'autre part les deux méthyles. L'influence de la base est, quant à elle, attribuée aux interactions qui peuvent être observées avec le TMS lors de son approche. Par exemple, la butanone donne exclusivement l'éther d'énol *Z* avec la triéthylamine alors que la pyridine conduit à un mélange 85/15 en faveur de l'isomère *Z* à partir de la même cétone.[21]

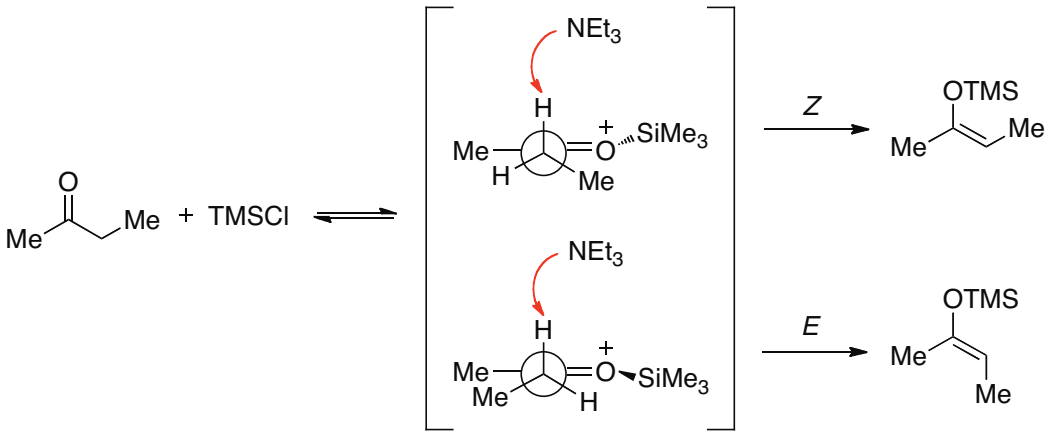


Schéma I-8 : Formation d'éthers d'énol *via* un état de transition ouvert

II.1.3 Sous conditions thermodynamiques

Pour préparer des éthers d'énol en utilisant une base moins forte que dans le cas des énolates et ainsi privilégier le régioisomère le plus substitué, il faut utiliser l'iodure de triméthylsilyle, cette fois en association avec l'hexaméthyldisilazane, pour conduire majoritairement au régioisomère le plus substitué dans un rapport de 9 / 1 (Schéma I-9). Des résultats similaires sont obtenus quand le chlorure de triméthylsilyle et la triéthylamine sont utilisés dans le DMF à 130°C pendant 66 heures, conditions thermodynamiques visant sans doute à isomériser le composé le moins substitué.[6]

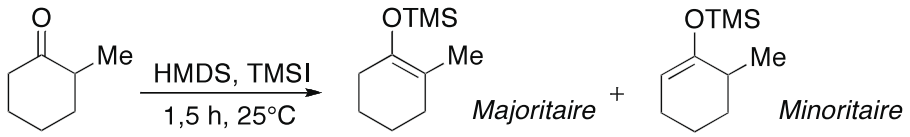


Schéma I-9 : Accès au régioisomère thermodynamique

Dans le cas de composés non cycliques, la stéréosélectivité dépend évidemment de la stabilité relative des produits : par exemple le *n*-heptanal donnera un mélange de 77 % d'éther d'énol *Z* et 23 % de l'isomère *E*.[22] La heptan-2-one donne quant à elle un mélange *E*/*Z* de 28/72, correspondant au mélange thermodynamique. Il est également possible de former l'énolate sous conditions thermodynamiques puis de le piéger avec le chlorotriméthylsilane : la sélectivité reflète alors approximativement la préférence thermodynamique de l'énolate. Par exemple, dans le cas de la pentan-3-one, l'énolate de lithium initialement formé dans des proportions cinétiques (87/13 en faveur de l'isomère *E*) peut être isomérisé dans des proportions thermodynamiques par l'addition de 0,2 équivalent de pentan-3-one pour inverser la sélectivité : l'isomère *Z* est, par cette méthode, obtenu majoritairement (16/84). En revanche, dans le cas d'un éther d'énol alkylé, sur la base des énergies relatives calculées et rapportées dans le Tableau I-1, si on formait le butèn-2-ylméthyléther dans de telles conditions, on obtiendrait majoritairement l'isomère *E* (96/4) (ΔE = 1,9 kcal.mol^{-1}).

II.1.4 Migration d'un triméthylsilyle

Le premier exemple publié de synthèse d'éthers d'énol par migration d'un triméthylsilyle l'a été par Brook.[23] Il consiste à engager des β-cétosilanes, obtenus par action du diazométhane sur des α-cétosilanes, dans des réactions de réarrangement thermique. Les auteurs suggèrent que la réaction

passe par un état de transition à quatre centres (Schéma I-10). Le chauffage peut être modéré (80 à 175°C selon les substrats) mais les temps de réaction sont longs (18 à 52 heures).

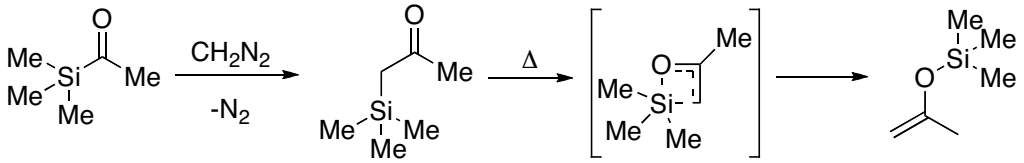


Schéma I-10 : Réarrangement de Brook des α-cétosilanes

Matsuda et ses collaborateurs[24] ont comparé quatre conditions de réaction en termes de rendement et de sélectivité *E/Z*. Les méthodes A et C sont retenues car elles sont complémentaires et les conditions employées sont efficaces avec des temps de réaction courts. La régiosélectivité observée ne dépend pas des conditions utilisées : dans tous les cas, la double liaison carbone-carbone se situe du côté où se trouvait le groupement triméthylsilyle (Schéma I-11).

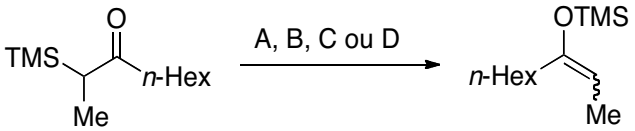


Schéma I-11 : Isomérisation des β-cétosilanes

	Conditions	Rdt	Ratio *E/Z*
A	**175°C, 15 min, sans solvant**	**96 %**	**93/7**
B	$(PPh_3)_3Rh(CO)H$, 105°C, 12h, C_6H_6	97 %	75/25
C	**10 mol % TMSOTf, HMDS, CH_2Cl_2, 0°C, 5 min**	**95 %**	**14/86**
D	5 mol % TMSI, HgI_2, HMDS, CH_2Cl_2, TA, 15 h	90 %	25/75

Tableau I-2 : Influence des conditions sur le rendement et la diastéréosélectivité

La décarboxylation thermique des β-cétoesters de triméthylsilyle est une méthode efficace pour accéder à des éthers d'énol silylés. En effet, Coates[25] rapporte en 1975 une synthèse régiospécifique des éthers d'énol par un réarrangement qu'il qualifie de silatropique, par analogie aux réarrangements dits sigmatropiques (Schéma I-12). Cette méthode propre et efficace reste limitée par la dureté des conditions et donc par la tolérance d'autres fonctions au réarrangement. L'accès aux substrats peut également être problématique.

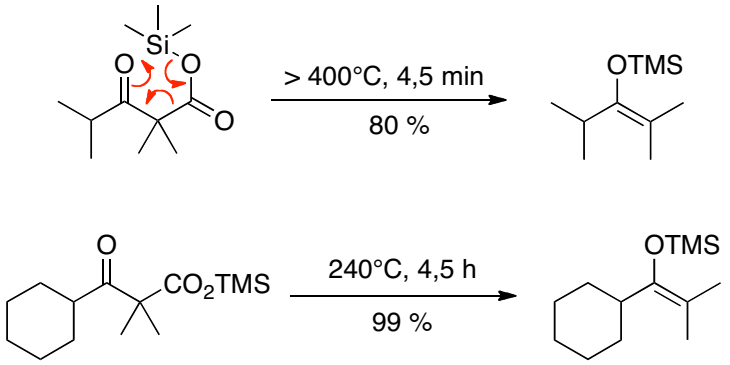


Schéma I-12 : Réarrangements silatropiques

II.2 Accès aux éthers d'énol alkylés

La synthèse d'éthers d'énol par formation des autres liaisons présente un intérêt certain puisqu'il est alors possible de varier plus largement le nombre et la nature des substituants sur la double liaison ou sur l'oxygène ; en particulier, la synthèse d'éthers d'énol alkylés devient plus facile alors que les méthodes précédemment décrites se limitent à des cas particuliers.

II.2.1 Réductions et substitutions nucléophiles sur les carbones C_α et C_β

La méthode développée par l'équipe de Moyano[26] en 1992 permet d'accéder aux éthers d'énol alkylés par réduction contrôlée des éthers d'ynol (Schéma I-13). Les éthers d'ynol sont préparés par deux alkylations successives : la première est celle d'un alcool par un propargyle et la seconde correspond à la *C*-alkylation de l'alcyne. Selon la nature du substituant R', l'éther d'ynol peut être obtenu dans certains cas en une seule étape : l'addition d'eau peut être remplacée par celle d'un iodure d'alkyle R'I pour accéder directement au précurseur. Il est possible de réduire partiellement la triple liaison en une double avec des rendements isolés d'environ 80 % quelle que soit la méthode utilisée. Il s'agit d'une synthèse diastéréosélective des éthers d'énol : en effet, l'hydrure d'aluminium et de lithium donnera préférentiellement l'éther d'énol de configuration *E* alors que l'hydrure de bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium et de sodium conduira au stéréoisomère de configuration *Z*. Les ratios *E*/*Z* sont supérieurs à 95/5 dans presque tous les cas.

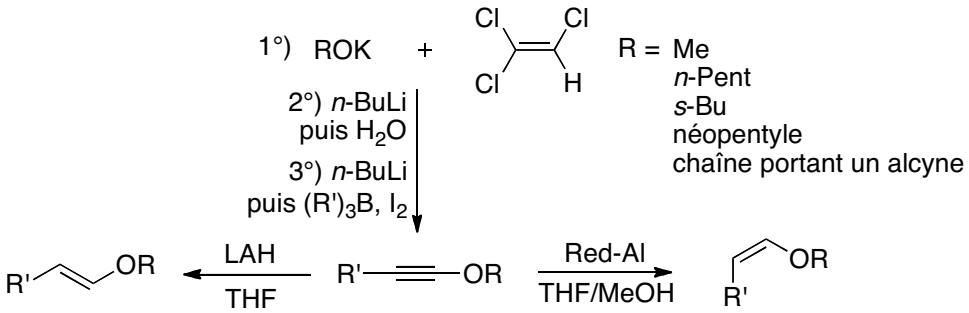


Schéma I-13 : Réduction des éthers d'ynol en éthers d'énol

La méthode présentée par le schéma I-14 consiste à former un α-alkoxyphosphonate d'énol par phosphorylation d'un énolate d'ester.[27] Le phosphonate est ensuite réduit dans des conditions de

Birch ou par hydrogénolyse pour conduire à l'éther d'énol substitué. La sélectivité est excellente en faveur du composé *Z*, si la substitution est réalisée par du lithium dans l'ammoniac liquide, contrairement à l'hydrogénolyse qui présente une sélectivité plus faible. Cette méthode permet d'obtenir, avec des rendements globaux corrects, une large variété d'éthers d'énol correspondants à des aldéhydes, dont les énolates sont difficilement accessibles.

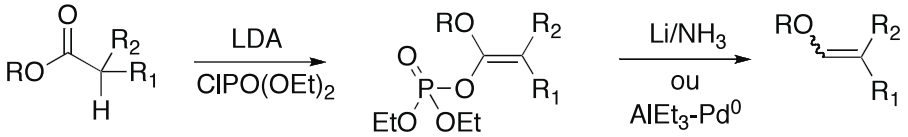


Schéma I-14 : Synthèse d'éthers d'énol à partir d'esters

La lithiation dirigée d'un éther d'énol sur le carbone C_α suivie d'une alkylation a été décrite par Baldwin[28] (Schéma I-15). Cette approche permet de varier facilement le substituant sur cette position et elle est applicable à des composés substitués sur le carbone C_β ainsi qu'à des méthylallènyléthers.

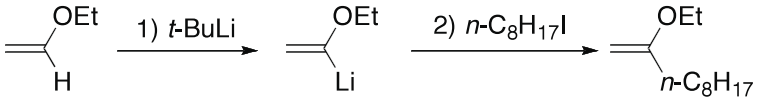


Schéma I-15 : Alkylation directe des éthers d'énol

Enfin, la substitution est envisageable sur le carbone C_β en passant par le produit bromé, accessible par alkoxybromation de l'éthylvinyléther.[29] Un échange halogène-métal suivi de l'addition d'un électrophile carboné rend possible la substitution de l'éther d'énol sur cette position (Schéma I-16). On peut de cette façon obtenir une grande variété d'éthers d'énol. De plus, les rendements globaux sont très bons, de 87 % à partir du menthol et 66 % à partir du bornéol. Enfin, le stéréoisomère de configuration *Z* est très majoritaire (*Z*/*E* > 9/1).

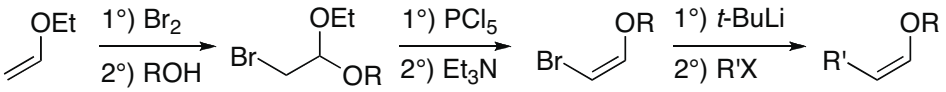


Schéma I-16 : Synthèse d'éthers d'énol *via* une bromation

II.2.2 Migration des liaisons π

Les alcools peuvent être allylés et il est possible d'isomériser un éther *O*-allylé en éther d'énol par le *tert*-butanolate de potassium, comme le suggère Langlois[30] (Schéma I-17). Les alcools alors utilisés sont chiraux et permettent de procéder ensuite à des cycloadditions stéréosélectives. L'éther d'énol formé dans ce cas est exclusivement de configuration *Z* ; les rendements sont variables.

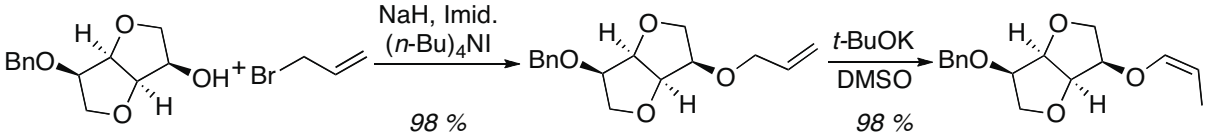


Schéma I-17 : Isomérisation des éthers allyliques en éthers d'énol

Si on désire obtenir autre chose qu'un substituant méthyle sur la double liaison, on peut envisager la variante présentée par le schéma I-18, permettant d'accéder à un éventail plus large

d'éthers d'énol[30] : il s'agit alors d'engager l'éther allylique dans une réaction tandem d'isomérisation / alkylation mais les rendements sont alors moyens.

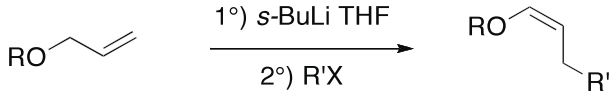


Schéma I-18 : Accès à des éthers d'énol autres que méthylés

Une autre méthode d'isomérisation des éthers allyliques en éthers d'énol utilise le catalyseur de Wilkinson : à partir d'éthers allylés du menthol, du décanol et du cholestérol, il est possible de préparer des éthers d'énol *O*-propènylés dans des conditions assez douces[31] (Schéma I-19). Les rendements sont bons et la stéréosélectivité est en faveur du *E*. Les catalyseurs à base de ruthénium donnent des résultats comparables.[32] On a ainsi deux méthodes complémentaires de synthèse d'éthers d'énol chiraux. L'obtention d'éthers d'énol plus que disubstitués n'est pas possible par cette voie.

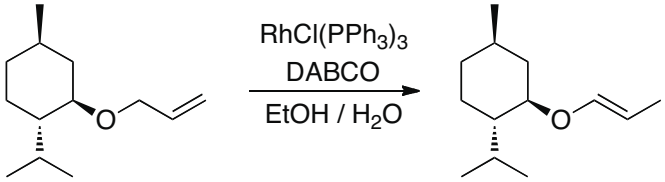


Schéma I-19 : Isomérisation grâce au catalyseur de Wilkinson

II.2.3 Transéthérifications : formation de la liaison C_α-O

La synthèse d'éthers d'énol par *O*-alkylation des énolates peut être problématique du fait de la réactivité ambivalente de ce nucléophile. Afin de varier le groupement alkyle sur l'oxygène, on peut envisager la possibilité de former plutôt la liaison C_α-O par transéthérification (Schéma I-20).

Schéma I-20 : Équilibre régissant les transéthérifications

Le premier exemple décrit date de 1957, lorsque Watanabe et Conlon[33] ont préparé des éthers d'énol par transéthérification catalysée par des sels de mercure. Les rendements sont plutôt moyens. L'essor des couplages catalysés par les métaux de transition a permis de développer de nouvelles réactions de transéthérification.

Une revue publiée en 2005 par l'équipe de Bolm[34] regroupe les différents couplages croisés utilisés pour accéder aux énamines, énamides et éthers d'énol. Les couplages à partir d'acétate de vinyle en présence d'iridium[35] permettent de préparer des vinyléthers mais les exemples les plus courants concernent les couplages pallado- ou cupro-catalysés. Dans des conditions classiques, la catalyse par le palladium a permis de varier la substitution des éthers d'énol : phénols, stéroïdes, 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucose… (Schéma I-21) Selon la nature du groupement R porté par le phénol, les rendements peuvent atteindre 98 %, comme pour le *p-tert*-butylphénol. À partir de triflates, on peut préparer par cette méthode des éthers d'énol *O*-arylés, *O*-alkylés ou des vinyléthers.

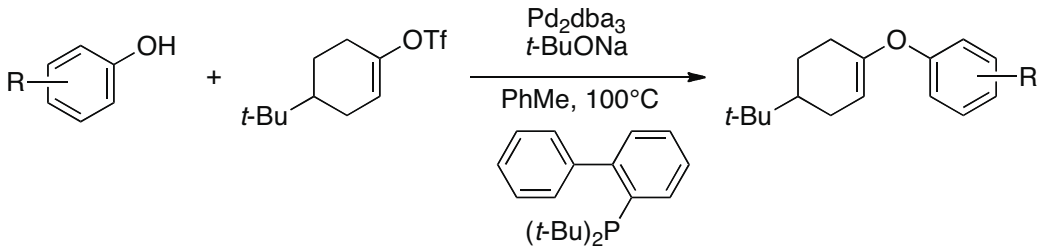


Schéma I-21 : Transéthérification par couplage pallado-catalysé

Les halogénures de vinyle (Schéma I-22), ou les vinylacides boroniques en milieu oxydant, donnent accès à des vinyléthers par une catalyse au cuivre.[34] L'alcool engagé peut être aliphatique, allylique, benzylique ou encore propargylique. Les groupements R_1 et R_2 sont des alkyles diversement ramifiés et cette réaction peut être menée sur des iodures ou des bromures de vinyle. Les rendements sont généralement bons, compris entre 55 à 76 %. Selon le même principe, les halogénures de vinyle réagissent avec le méthylate de sodium en présence de bromure de cuivre et de NMO.[36]

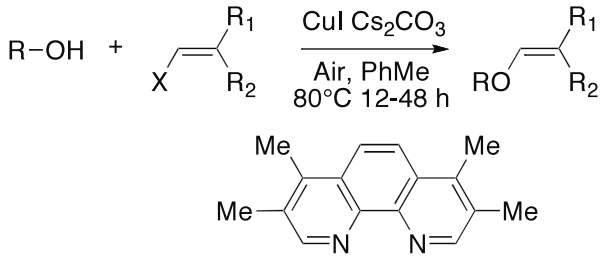


Schéma I-22 : Transéthérification par couplage cupro-catalysé

Enfin, la méthode décrite par l'équipe de Rollin[37] a été développée sur des sucres mais peut être appliquée à divers alcools : il s'agit de la substitution avec un alcoolate sur le 1,2-bis(phénylsulfonyl)éthylène suivie d'une désulfonylation réductrice dans des conditions classiques (Schéma I-23). Il est intéressant de noter que la configuration *E* ou *Z* de la double liaison de la disulfone de départ est conservée dans l'intermédiaire.

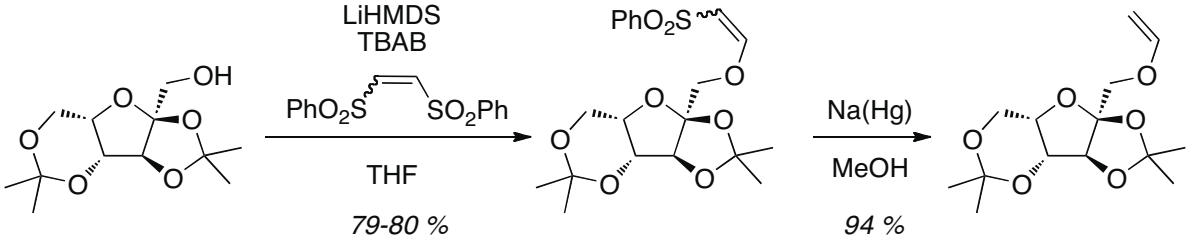


Schéma I-23 : Synthèse d'un éther d'énol par *O*-vinylation

II.2.4 Éliminations : formation de la liaison π C_α-C_β

Comme la synthèse d'alcènes est possible par déshydratation d'un alcool ou par élimination d'halogénure d'hydrogène, les éthers d'énol peuvent être préparés par des méthodes analogues. On distingue les méthodes d'élimination sur le carbone C_β de celles où le groupement partant est sur le carbone C_α.

Une méthode originale permet de passer d'un vinylsilane à un éther d'énol avec rétention de configuration de la double liaison. Cette rétention est le résultat d'une *cis*-dihydroxylation suivie d'une

élimination *anti* (Schéma I-24) : l'éther d'énol est obtenu de façon stéréospécifique avec un rendement global de 51 %.[38] Le rendement varie selon la nature des groupements alkyles substituant la double liaison. Cette méthode est limitée par l'accès au substrat, et ne permet d'obtenir que des éthers d'énol disubstitués mais la spécificité en faveur de l'isomère *Z* est totale.

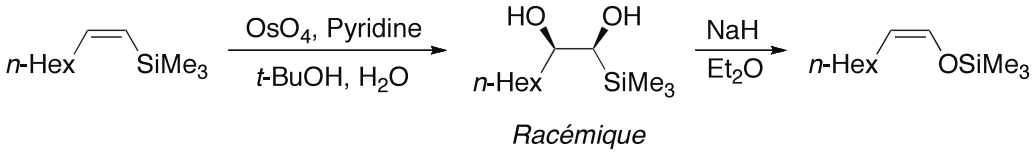


Schéma I-24 : Synthèse stéréocontrôlée d'un éther d'énol Z à partir d'un vinylsilane

Les dérivés séléniés sont également de bons candidats à l'élimination. Une méthode de synthèse d'éthers d'énol à partir de β-alkoxy sélénoxydes a été proposée en 1993 par l'équipe de Tiecco[39] (Schéma I-25). L'élimination réalisée en conditions basiques permet de former la double liaison carbone-carbone. On voit clairement la principale limite de cette méthode : l'éther d'énol ne sera formé que si le sélénide est sur un carbone primaire. Si il n'est pas terminal, l'élimination se fera exclusivement dans le sens de la formation du β-alkoxyalcène qui peut cependant être isomérisé.

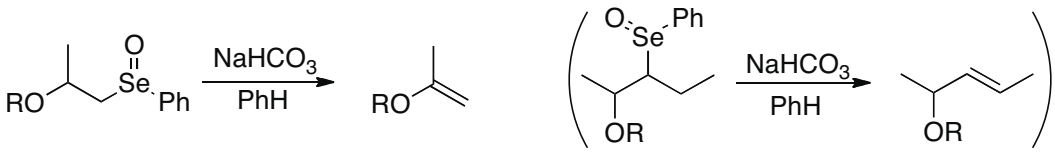


Schéma I-25 : Conversion de sélénoxydes en éthers d'énol

Les éliminations menant aux éthers d'énol concernent surtout la perte d'un substituant par le carbone C_α à partir de cétals ou d'hémicétals. Dès 1979, Barbot et Miginiac[40] observent la formation d'un sous-produit éther d'énol alors qu'ils cherchent à transformer un acétal en éther substitué, par l'intermédiaire d'organoaluminiques. De ce fait, ils ont mis au point une méthode de préparation des éthers d'énol à partir d'acétals grâce au chlorure d'aluminium (Schéma I-26). Plusieurs méthodes ont ensuite été développées avec différents acides de Lewis. Les travaux de Miller[41] proposent d'utiliser l'iodure de triméthylsilyle et l'hexaméthyldisilazane et ceux de Gassman[42,43] montrent l'efficacité du triflate de triméthylsilyle, en présence de *N*,*N*-diisopropyléthylamine, pour convertir des diméthylcétals en éthers d'énol. Les rendements sont bons dans les deux cas. De façon générale, si l'élimination est menée sur des acétals, les rendements risquent d'être plus faibles car les produits obtenus sont susceptibles de polymériser.

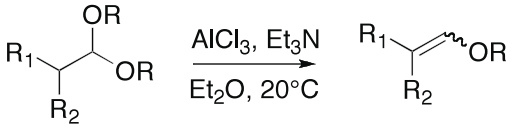


Schéma I-26 : Élimination en présence de chlorure d'aluminium

L'élimination peut se faire sur des acétals mixtes[44] obtenus à partir d'éthylvinyléther et de l'alcool correspondant. ; on réalise globalement une transéthérification (Schéma I-27).

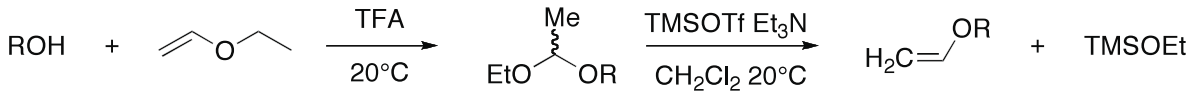


Schéma I-27 : Élimination à partir d'acétals mixtes

Une dernière voie d'accès aux éthers d'énol par élimination fait intervenir un mélange équimolaire de *n*-butyllithium et de *tert*-butanolate de potassium,[45] mélange également connu sous le nom de LICKOR. Selon le nombre d'équivalents de superbase utilisés, il est possible d'obtenir soit l'éther d'énol résultant de l'élimination simple soit son analogue substitué par un électrophile E (Schéma I-28). Le cétal est converti exclusivement en éther d'énol de configuration *E*. Bien qu'intéressante, cette méthode est limitée aux éthers d'énol arylés.

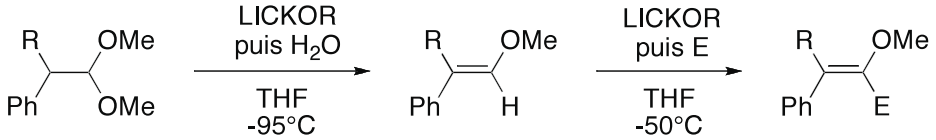


Schéma I-28 : Préparation d'éthers d'énol à partir d'hémiacétals en présence de LICKOR

L'élimination à partir de cétals et d'acétals permet d'envisager l'obtention d'éthers d'énol à partir de dérivés carbonylés par une séquence en deux étapes : la première consiste à former le cétal ou l'acétal et la seconde à éliminer une mole d'alcool. On évite ainsi les conditions fortement basiques à l'exception du traitement par LICKOR (Schéma I-28).

II.3 Méthodes dérivées des oléfinations : Formation de la liaison C_α=C_β

Puisque les éthers d'énol présentent une double liaison carbone-carbone, on peut espérer appliquer des conditions classiques d'oléfination pour accéder à cette fonction.

Tout d'abord, la transformation de cétones et d'aldéhydes en vinyléther par une réaction de Horner est possible à partir d'un oxyde de phosphine α-alkoxyméthylé par exemple (Schéma I-29). Ce type de formation d'éthers d'énol a été décrit pour la première fois en 1977.[46] La grande diversité envisageable pour les substituants, tant sur le dérivé carbonylé que sur le phosphonate, permet de préparer de nombreux éthers d'énol. De plus, l'élimination est spécifique : chacun des diastéréoisomères du produit d'addition va conduire à un éther d'énol stéréochimiquement pur ; si la séparation des intermédiaires est possible, on peut obtenir séparément chacun des deux éthers d'énol. Les rendements varient de 70 % à 87 % pour la première étape et de 57 à 88 % pour la seconde. Si l'on doit également tenir compte des résultats très variables pour la synthèse de l'oxyde de phosphine, les rendements globaux deviennent rapidement moyens, nous incitant donc à considérer d'autres méthodes. La réaction de Wittig correspondante est surtout limitée aux aldéhydes et sera développée lors de l'étude de la réactivité des éthers d'énol (Chapitre III, Section I).

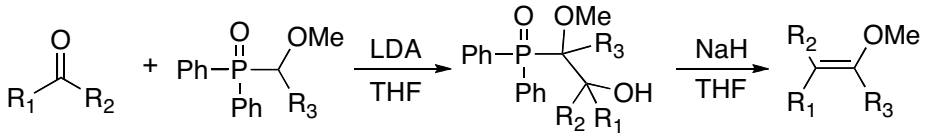


Schéma I-29 : Synthèse d'éthers d'énol par réaction de Horner

Des éthers d'énol ont été préparés par réaction de Julia-Kocienski sur des α-alkoxysulfones (Schéma I-30). Les conditions optimisées par Berthelette[47] et son équipe ont conduit à une méthode efficace, tolérante vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels et compatible avec des dérivés carbonylés énolisables. La sélectivité est variable selon les substrats, n'excédant pas 74/26 en faveur du *E*. La sulfone est obtenue par une séquence substitution/oxydation à partir d'un chlorométhyléther.

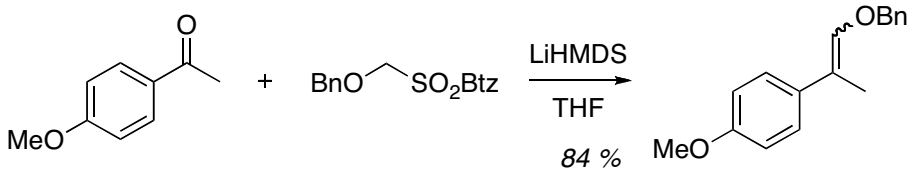


Schéma I-30 : Synthèse d'éthers d'énol par réaction de Julia-Kocienski

Dans un ester, la présence de l'atome d'oxygène diminue fortement la réactivité du carbonyle. Malgré cela, plusieurs méthodes sont efficaces pour la synthèse d'éthers d'énol. Le réactif de Tebbe sur des esters conduit aux éthers d'énol avec de très bons rendements. Evans et Grubbs[48] présentent en 1980 plusieurs exemples de méthylènation d'esters dont celui du schéma I-31.

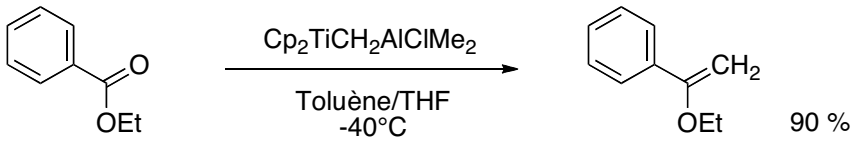


Schéma I-31 : Conversion d'un ester en éther d'énol grâce au réactif de Tebbe

Le second exemple d'oléfination d'esters qui a permis de préparer des éthers d'énol est une adaptation de la réaction de Takai.[49] Il s'agit ici de faire réagir un réactif obtenu à partir d'un dibromoalcane, de zinc, de chlorure de titane (IV) et de *N*,*N*,*N*,*N*-tétraméthyléthylènediamine (Schéma I-32). Les conditions douces de réaction et la possibilité d'avoir facilement différents esters et dibromoalcènes permettent de préparer de nombreux éthers d'énol par cette méthode. Les rendements sont généralement bons (50 à 96 %) et une excellente sélectivité en faveur du composé *Z* est observée (9:1 en moyenne). En revanche, rendement et sélectivité sont sensibles à l'encombrement stérique. *A contrario*, la méthylènation ne donne pas de bons résultats.

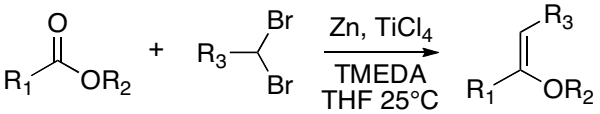


Schéma I-32 : Conversion d'esters en éthers d'énol selon Takai

La dernière possibilité pour la synthèse d'éthers d'énol est de réaliser une transoléfination. La réaction de métathèse est une des réactions les plus couramment utilisées en synthèse multi-étapes lorsqu'il s'agit de créer une double liaison carbone-carbone. À partir d'un éther d'énol 1,1-disubstitué et d'un alcène lui aussi 1,1-disubstitué, la formation d'éthers d'énol doit être réalisable. Peu

d'exemples sont décrits à ce jour, mais les résultats publiés par Nakagawa et son équipe[50] permettent d'accéder efficacement à la fonction éther d'énol (Schéma I-33). Cette méthodologie fonctionne aussi bien sur les éthers d'énol alkylés que silylés et les rendements sont excellents.

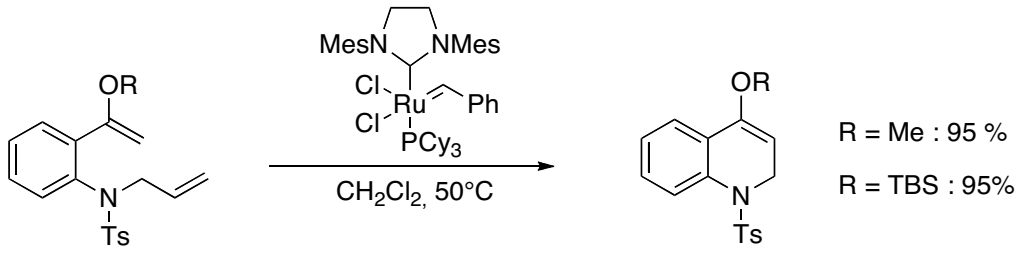


Schéma I-33 : Synthèse d'éthers d'énol par réaction de métathèse

Les synthèses d'éthers d'énol par l'application des réactions d'oléfination brièvement décrites ici seront davantage développées dans la section suivante. Les éthers d'énol constituent une classe de composés variés qui peuvent être davantage substitués, comme le sont les acétals de cétène (Figure I-10), ou les éthers d'énol cycliques. L'accès et la réactivité des acétals de cétène sont voisins de ce que nous venons de voir au sujet des éthers d'énol alors que l'étude des composés cycliques présente plus d'intérêt dans notre contexte particulier.

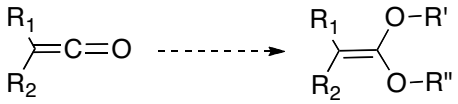


Figure I-10 : Les acétals de cétène

III / Les éthers d'énol cycliques

Les éthers d'énol présentent un intérêt certain du fait de leur réactivité (Chapitre III). Comme toute fonction en chimie organique, la version cyclique permet d'accéder à des structures plus complexes souvent présentes dans les composés d'origine naturelle. Les éthers d'énol peuvent être *endo*- ou *exo*-cycliques ; chacune de ces classes a ses propres méthodes de synthèse et nous allons voir que de nombreuses réactions existent pour accéder à de tels éthers d'énol.

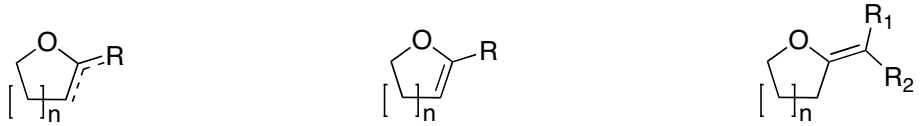
III.1 Cas général

La plupart des méthodes présentées dans la section II relative à la synthèse des éthers d'énol alkylés peuvent être réalisées en version intramoléculaire pour inclure l'oxygène de la fonction éther d'énol dans un cycle. Des méthodes plus spécifiques ont été développées mais avant de les présenter, il nous faut décrire ce que sont les éthers d'énol que nous qualifions de cycliques.

III.1.1 Nomenclature

Dans notre cas, nous désignerons par cyclique tout éther d'énol dont l'oxygène est engagé dans un cycle (Figure I-11). On exclut ainsi les éthers d'énol dérivés de la cyclohexanone, assimilés aux éthers d'énol décrits précédemment. Les composés dits *endo*-cycliques sont ceux qui intègrent la double liaison C_α=C_β au cycle ; la fonction éther d'énol est ainsi totalement engagée dans le cycle. Les

composés *exo*-cycliques sont en revanche ceux dont la double liaison C_α=C_β est *exo*-cyclique alors que les liaisons carbone-oxygène C_α–O et C_O-O ainsi que la liaison C_α-C font partie du cycle.



éther d'énol cyclique — *endo*-cyclique — *exo*-cyclique

Figure I-11 : Nomenclature des éthers d'énol cycliques

Hormis certaines réactions déjà décrites qui peuvent être réalisées de façon intramoléculaire, plusieurs voies de synthèses ont été développées plus spécifiquement pour la synthèse de ces classes particulières d'éthers d'énol.

III.1.2 Les composés *endo*

L'accès aux éthers d'énol *endo*-cycliques consiste souvent à former la liaison C_α=C_β de façon intramoléculaire, c'est-à-dire par fermeture de cycle

Parmi les méthodes de formation de cycles insaturés, la plus répandue est sans doute la réaction de fermeture de cycle par métathèse (RCM). L'application de cette méthode suppose un substrat possédant à la fois une fonction éther d'énol et un alcène terminal (Figure I-12).

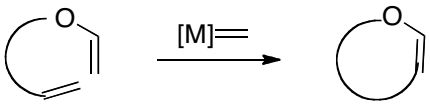


Figure I-12 : Principe de la synthèse d'éthers d'énol par RCM

Des éthers d'énol *endo*-cycliques ont pour la première fois été préparés selon ce principe par Fu et Grubbs[51] en 1994. Du fait de la sensibilité de cette fonction aux conditions acides, les auteurs ont choisi les catalyseurs respectivement de Grubbs I et de Schrock en raison de leur faible acidité au sens de Lewis (Figure I-13).

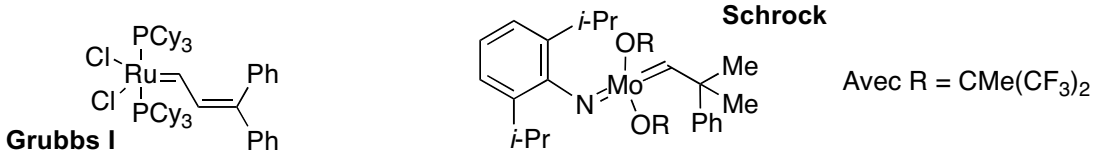


Figure I-13 : Catalyseurs retenus pour la synthèse d'éthers d'énol *endo*-cycliques

Des éthers d'énol *endo*-cycliques ont été synthétisés par RCM[52] : le méthylène *exo*-glycal, obtenu par élimination (Section III.2.2) est engagé dans une transoléfination intramoléculaire par métathèse en présence du catalyseur de Grubbs I (Schéma I-34). De tels polycycles fusionnés ont également été préparés grâce à cette réaction par Clark.[53]

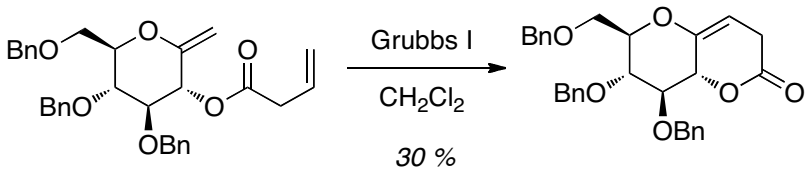


Schéma I-34 : Synthèse d'un éther d'énol *endo*-cyclique à partir d'un *exo*-glycal

Ces réactions de métathèse cyclisante nécessitent d'être déjà en possession d'un éther d'énol. Pour éviter l'étape de préparation de l'éther d'énol, à partir d'un ester par exemple, l'équipe de Nicolaou a proposé en 1996 de réaliser la synthèse d'un éther d'énol cyclique directement à partir d'un ester porteur d'une double liaison carbone-carbone.[54] L'utilisation du réactif de Tebbe permet dans un premier temps la méthylènation du carbonyle ; ensuite, ce même réactif active l'alcène vis-à-vis de la métathèse, comme représenté par le schéma I-35.

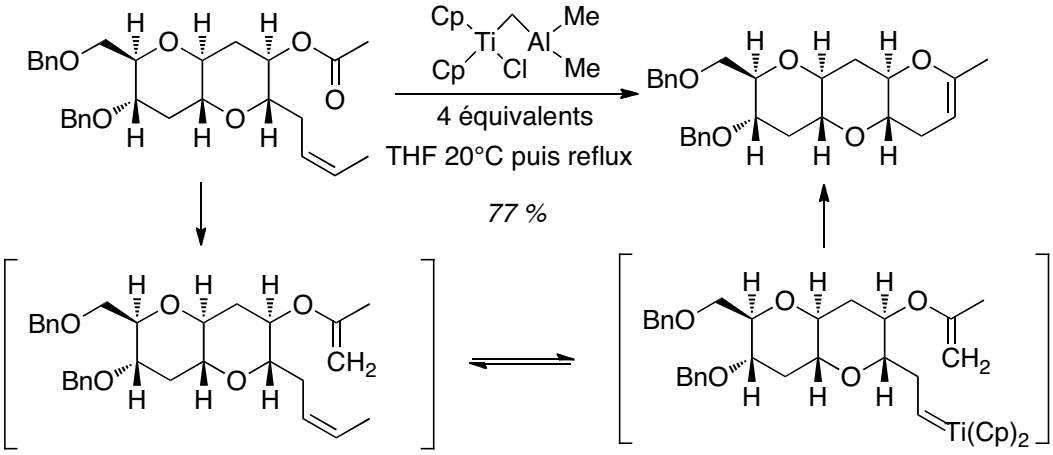


Schéma I-35 : Obtention d'un éther d'énol à partir d'un ester grâce au réactif de Tebbe

Les alcynes hydroxylés sont de bons précurseurs d'éthers d'énol cycliques. En effet, ils cyclisent en une seule étape, dans différentes conditions. Tout d'abord, en 1993, McDonald et ses collaborateurs[55] ont préparé des furanes et dihydrofuranes diversement substitués grâce à un complexe métallique carbonylé, réputé se coordiner facilement aux triples liaisons carbone-carbone (Schéma I-36). En fonction du substrat choisi, il peut être nécessaire de remplacer le molybdène par d'autres métaux, comme le tungstène par exemple, pour obtenir de meilleurs rendements.

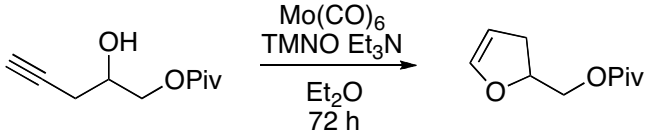


Schéma I-36 : Cycloisomérisation des alcynes β-hydroxylés en éthers d'énol *endo*-cycliques

Les alcynols peuvent être engagés, sous la forme de β-iodovinylsulfones, dans des cyclisations en milieu basique.[56] Après une première étape de transformation de l'alcynol en β-iodo-ε-hydroxyvinylsulfone, celle-ci est cyclisée en milieu basique pour former exclusivement le composé *endo* (Schéma I-37). Le rendement est limité, ne dépassant pas 42 % sur deux étapes.

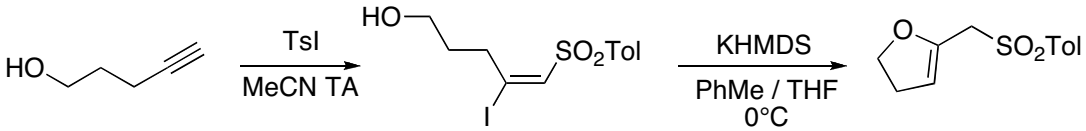


Schéma I-37 : Cyclisation d'un alcynol en éther d'énol

L'iodocyclisation permet de préparer des dihydrofuranes substitués par *O*-alkylation intramoléculaire, avec des rendements de 70 à 95 %.[57] Il s'agit ici d'ioder un composé 1,3-dicarbonylé substitué en position 2 par une chaîne insaturée : la cyclisation se produit alors spontanément

(Schéma I-38). La régiosélectivité en faveur du furane est totale avec le diiode tandis que l'obtention du pyrane est possible avec le *N*-bromosuccinimide.[58] Les conditions de réactions sont douces mais l'accès aux substrats (composé 1,3-dicarbonylé pour l'accès au furane et cétone γ,δ-insaturée pour l'accès au pyrane) est une limitation non négligeable. Le produit obtenu peut être diversement fonctionnalisé, ce qui peut être utile dans le cadre de la synthèse de composés naturels ou de furanes fortement substitués.

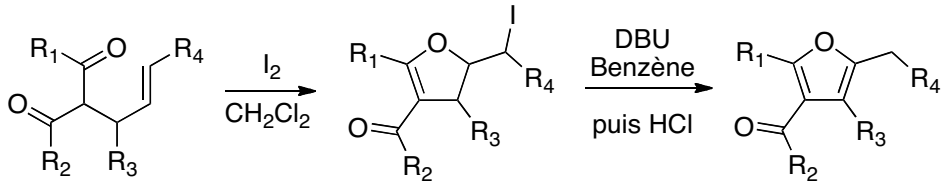


Schéma I-38 : Iodocyclisation en dihydrofurane

Une approche semblable est la carbocyclisation d'un dérivé 1,3,5-tricarbonylé sur un composé dibromé.[59] On réalise d'abord une *C*-alkylation puis une *O*-alkylation. Les rendements sont souvent élevés (87 à 100 %) et si le dérivé carbonylé initial est cyclique, on peut facilement obtenir des bicycles fusionnés (Schéma I-39). De tels composés peuvent ensuite être diversement fonctionnalisés pour donner différents dihydrofuranes disubstitués. On peut ainsi obtenir un dihydropyrane fonctionnalisé dans des conditions douces.

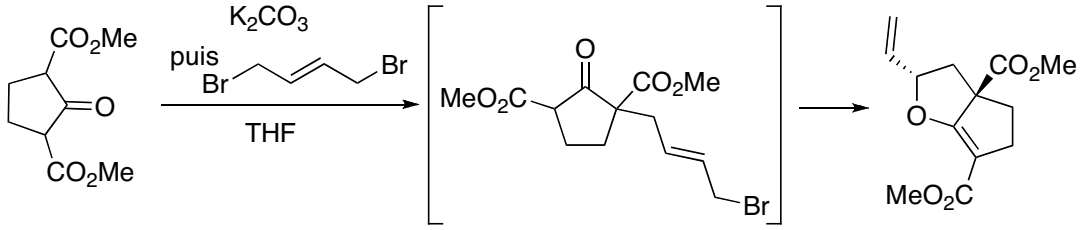


Schéma I-39 : Cycloalkylation tandem de composés à méthylène activé

Il est possible de réaliser la transposition oxydante d'un 3,6-dihydro-2*H*-pyrane pour le transformer en un éther d'énol. C'est ce qui a été publié en 1999 par Schmidt.[60] Il s'agit d'une époxydation suivie du traitement de l'époxyde obtenu en milieu basique (Schéma I-40). L'approche est intéressante bien que le champ d'application soit restreint. Alternativement, l'isomérisation de la double liaison en 1,2-dihydro-4*H*-pyrane peut se faire directement après une métathèse cyclisante grâce au catalyseur de Grubbs I.[61]

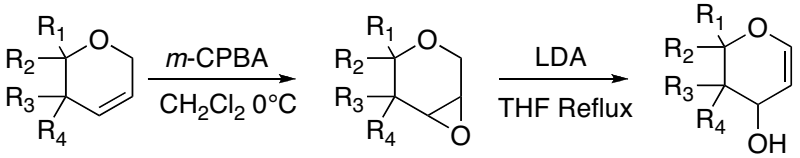


Schéma I-40 : Synthèse d'éther d'énol *endo*-cyclique β-hydroxylé

Enfin, les réactions de Wittig et assimilées, comme par exemple la réaction de Wadsworth-Emmons, ont permis de préparer des éthers d'énol *endo*-cycliques à partir d'α-alkoxyphosphonoacétates.[62] Nous développerons davantage cette méthode d'oléfination lors de l'étude de la synthèse d'*exo*-glycals.

III.1.3 Les composés *exo*

L'accès aux éthers d'énol *exo*-cyclique se fait souvent par les mêmes réactions que celles développées pour la synthèse en série acyclique. Nous ne nous attarderons donc pas, nous contentant de donner deux exemples d'application. D'autres réactions parmi lesquelles celle utilisant le réactif de Tebbe seront présentées dans le cas des *exo*-glycals.

L'élimination à partir d'hydroxyméthylsélénoxydes, déjà décrite dans le paragraphe II.2.4, a permis de réaliser la synthèse de plusieurs éthers d'énol *exo*-méthylène.[39] La figure I-14 présente quelques exemples des composés obtenus par cette méthode.

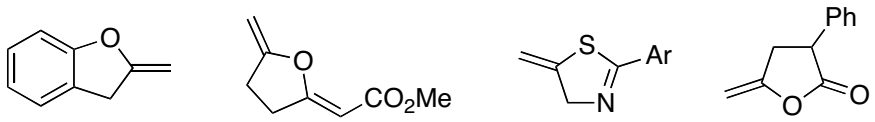


Figure I-14 : Éthers d'énol *exo* méthylène obtenus à partir de sélénides

La réaction décrite par Takai sur les esters[49] a été appliquée à des lactones, pour accéder à des éthers d'énol *exo*-cycliques mais les rendements peuvent être fortement limités par la formation d'un produit d'ouverture, comme le montre le schéma I-41.

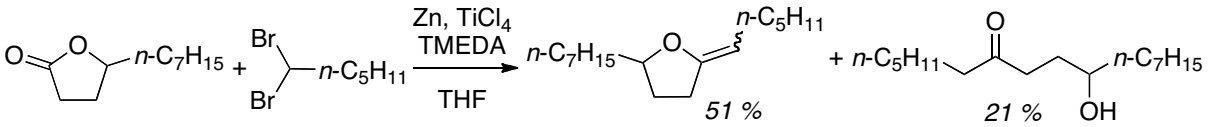


Schéma I-41 : Conversion d'une lactone en éther d'énol *exo* cyclique selon Takai

C'est justement la sensibilité des substrats mais surtout des espèces intermédiaires pour donner des formes ouvertes qui constitue le principal problème de la synthèse d'éthers d'énol à partir de lactones. De nombreux efforts ont été réalisés pour développer la synthèse d'*exo*-glycals puisque les lactones dérivées des sucres sont réputées être plus stables.

III.2 Cas particulier des exo-glycals

Dans notre cas, nous ne nous intéressons qu'aux *exo*-glycals dont la double liaison carbone-carbone *exo*-cyclique implique le carbone anomérique. Leur préparation se fait par des méthodes dérivées d'oléfination, par élimination et grâce à divers réarrangements.

À ce jour, l'intérêt que les *exo*-glycals suscitent en synthèse se justifie par leur potentiel en tant qu'inhibiteur mais aussi par le fait que ce sont des précurseurs importants pour la synthèse des *C*-glycosides. Ces derniers sont des sucres dont l'oxygène anomérique est remplacé par un méthylène. Cette substitution s'avère très utile dans les études biologiques du fait de la stabilité des *C*-glycosides vis-à-vis de l'hydrolyse et en particulier de l'hydrolyse enzymatique. Ces composés sont ainsi considérés comme des analogues non hydrolysables des *O*-glycosides. Ce sont donc de potentiels modulateurs d'enzymes impliquant des sucres comme les glycosidases et les glycosyltransférases. Pourtant, *O*- et *C*-glycosides semblent avoir des affinités comparables lorsqu'il s'agit de se lier à des lectines spécifiques.[63] Le potentiel bioactif de ces composés n'a pu être observé dans la plupart des cas que suite à la synthèse du composé *C*-glycosidique. En effet, peu de composés naturels présentent une sous-unité *C*-glycosidique. Les seuls connus et étudiés à ce jour

sont des flavonoïdes, comme par exemple les Chrysomycines A et B ainsi que les Gilvocarcines V et M par exemple (Figure I-15).

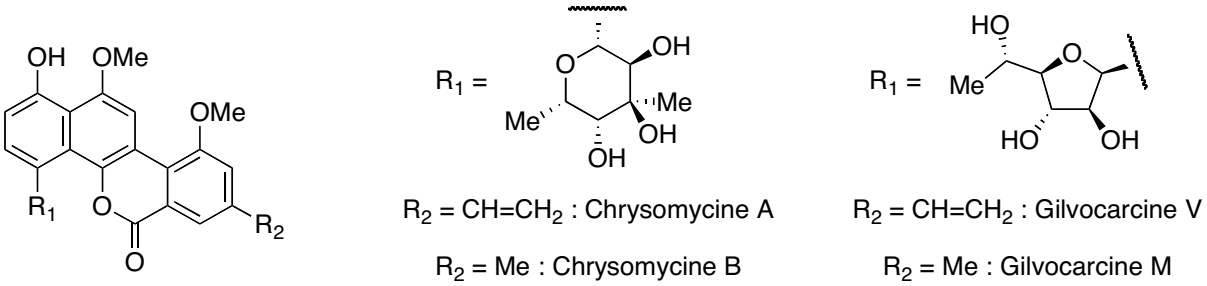


Figure I-15 : Chrysomycines et Gilvocarcines

La synthèse de *C*-glycosides peut se faire de différentes manières à partir d'*exo*-glycals. La réactivité des *exo*-glycals en fait des précurseurs de choix pour la synthèse de composés relativement complexes. Par exemple, la synthèse de *C*-glycosylsulfones par addition radicalaire d'acide thioacétique sur le méthylène *exo*-glycal, suivie de la formation d'un thioéther puis oxydation, permet d'obtenir efficacement des nucléotides potentiels inhibiteurs de glycosyltransférases[64] (Schéma I-42).

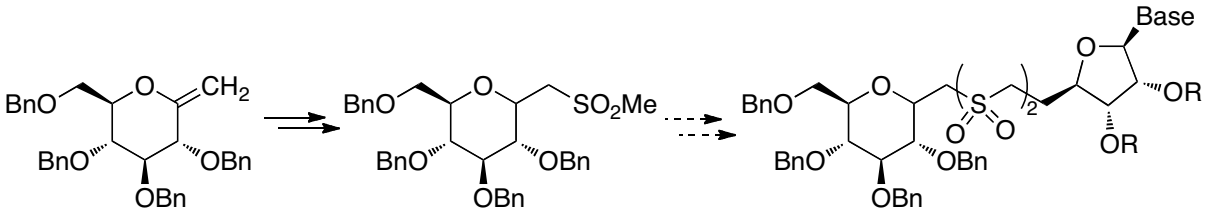


Schéma I-42 : *C*-glycosylsulfone et nucléotides associés

Outre l'intérêt qu'ils suscitent en tant que glycomimétiques, les *C*-glycosides sont aussi des intermédiaires clés dans la synthèse totale de molécules bioactives intéressantes. Citons par exemple le motif bis(tétrahydropyrane) fusionné rencontré dans de nombreux composés marins. L'équipe de Langlois[65] en a proposé une synthèse originale (Schéma I-43) à partir d'un *C*-glycoside, lui-même obtenu à partir d'un *exo*-glycal par réarrangement de Claisen Ireland.

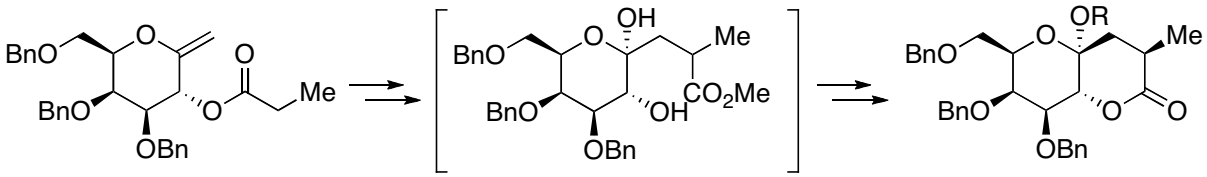


Schéma I-43 : Intérêt des *exo*-glycals et des *C*-glycosides en synthèse multi-étapes

III.2.1 Méthodes dérivées d'oléfinations

Pour obtenir des *exo*-glycals 1,1-disubstitués, la méthode de choix est l'utilisation du réactif de Tebbe[66] sur des lactones (Schéma I-44). Rapportée pour la première fois en 1984 par l'équipe de Wilcox,[67] la conversion de lactones en *exo*-glycals a ensuite été décrite un peu plus en détails par RajanBabu et Reddy.[68] Cette réaction a pu se faire aussi bien sur des lactones benzylées que silylées, et les rendements obtenus sont bons, variant de 60 à 80 % selon la nature de R.

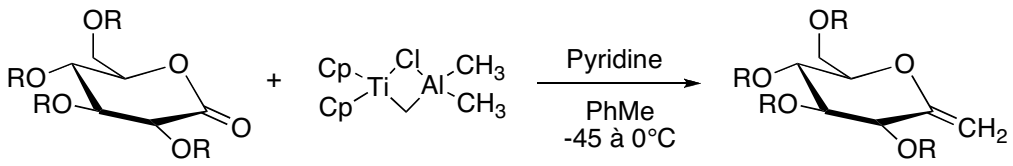


Schéma I-44 : Méthylénation des lactones par le réactif de Tebbe

Du fait de l'instabilité du complexe de titane et d'aluminium, une méthode alternative[69] a été développée avec le réactif de Petasis. Appliquée à des lactones dérivées de sucres, elle a donné des résultats comparables aux premiers travaux (Schéma I-45). Le diméthyltitanocène (IV) est bien plus facile à manipuler. Bien que nécessitant une température plus élevée, cette méthode donne des résultats tout à fait satisfaisants pour conduire à l'*exo*-glycal avec des rendements de 64 à 89 % sur de nombreuses lactones, qu'elles soient de type furanose ou pyranose et quel que soit le sucre initial. Enfin, elle est compatible avec les protections sous la forme d'éthers benzyliques ou d'acétonides.

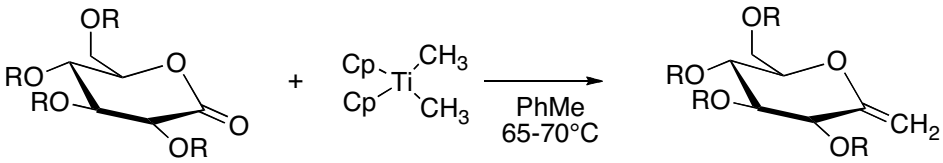


Schéma I-45 : Amélioration apportée par l'utilisation du réactif de Petasis

Bien qu'efficaces, ces deux réactifs ne permettent d'accéder qu'aux *exo*-glycals de type méthylène. Il faut donc envisager d'autres méthodes, et celle qui a donné lieu au plus grand nombre de publications est l'application de la réaction de Wittig à des lactones.

Dès 1984, l'équipe de Chapleur[70] s'est intéressée à la conversion du carbonyle d'une lactone en dichloroéther d'énol. Les meilleurs résultats ont été obtenus par l'utilisation combinée de tétrachlorure de carbone et de tris(diméthylamino)phosphine (HMPA). Cette méthode relativement douce est compatible avec différents groupements protecteurs dont les acétonides, les éthers silylés et des groupements sensibles, tels les mésylates et peut se produire avec d'excellents rendements (92 % pour le schéma I-46). Le mécanisme n'est pas totalement élucidé mais l'ylure est l'espèce réactive, ce qui permet de qualifier cette transformation de réaction de Wittig. La présence d'acétates, qui entrent alors en compétition avec la lactone, peut diminuer les rendements. De plus, les groupements silylés semblent être sensibles à ces conditions.

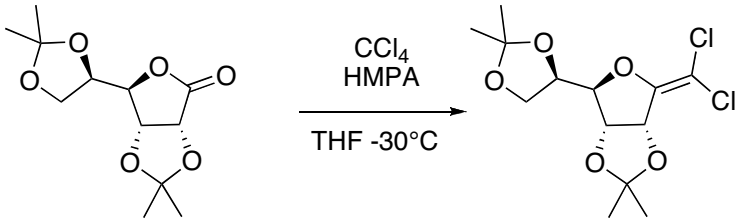


Schéma I-46 : Synthèse de dichloroéthers d'énol à partir de lactones

Afin de varier les possibilités de fonctionnalisations ultérieures, la même équipe[71] a développé une méthode de formation d'éthers d'énol dibromés. Dans ce cas, un sel de phosphonium monobromé est utilisé comme précurseur. Bien que quatre équivalents de sels soient nécessaires, on peut considérer cette méthode comme particulièrement efficace : en effet, le produit est obtenu avec 87 % de rendement après seulement 30 minutes de reflux (Schéma I-47). Alors que les groupements

acétates sont bien tolérés, les groupements benzylés donnent des rendements médiocres de l'ordre de 30 %.

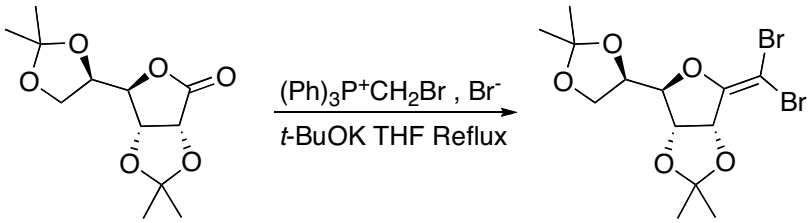


Schéma I-47 : Accès au composé dibromé

Il est surprenant d'obtenir alors la double liaison dibromée : on s'attendrait en effet à réaliser l'éther d'énol monobromé. Le mécanisme alors proposé[71] suggère la formation *in situ* d'un ylure de phosphonium dibromé (Schéma I-48).

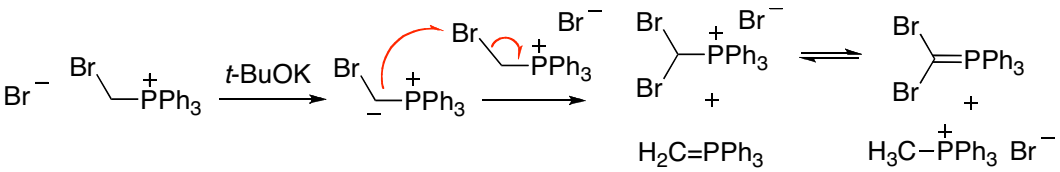


Schéma I-48 : Mécanisme expliquant la dibromooléfination

Les lactones et esters sont généralement peu réactifs dans les réactions de type Wittig. Néanmoins, de telles oléfinations du carbone anomérique laissent envisager la possibilité d'introduire un début de chaîne carbonée en utilisant d'autres ylures stabilisés, par exemple le méthoxycarbonylméthylène(triphényl)phosphorane (Schéma I-49). C'est encore une fois Chapleur[72] qui a publié ces résultats. Une faible sélectivité *E/Z* est observée (de 1:1 à 3:1), et les rendements varient de 27 à 90 %. Ils sont généralement plus faibles quand un ester (acétate ou benzoate) protège l'un des hydroxyles. Les conditions, nécessitant un chauffage en tube scellé, ne sont pas applicables à de nombreux substrats.

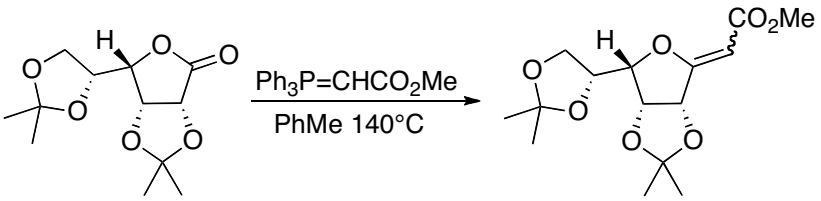


Schéma I-49 : Oléfination des lactones par la réaction de Wittig

Enfin, le dérivé phosphoré peut être porté par le sucre.[73] Dans ce cas, la présence d'un bon groupement partant en C_2 mène à l'élimination pour donner l'*endo*-glycal (Schéma I-50). Dans ces cas de Wittig inverse, les rendements varient de 62 à 70 % selon l'aldéhyde utilisé ; les sélectivités sont variables, et trop peu d'exemples ont été réalisés pour en proposer une rationalisation.

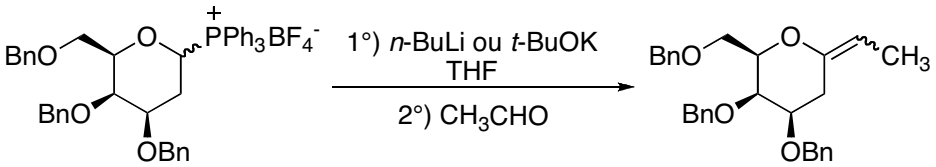


Schéma I-50 : Formation d'*exo*-glycals par réaction de Wittig

III.2.2 Réactions d'éliminations

Tout comme pour la synthèse des éthers d'énol "classiques", les *exo*-glycals peuvent être formés par élimination à partir de substrats variés : iodés, sélénoxydes ou encore esters β-bromés.

La méthode la plus efficace semble être celle concernant la déshydrohalogénation de composés présentant un groupement iodométhyle sur la position anomérique (Schéma I-51). L'iode semble favoriser une conformation de type $^1C_4$ au détriment de la conformation $^4C_1$ usuelle. Comme l'ont décrit Martin et Xie,[74] il suffit de chauffer en présence de DBU pour obtenir l'*exo*-glycal avec un très bon rendement. Les sucres insaturés précurseurs sont facilement accessibles et permettent donc une large variation de la configuration des centres asymétriques.

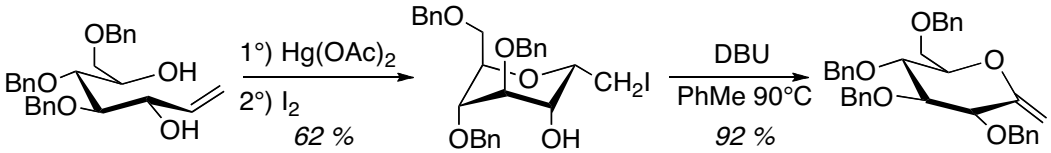


Schéma I-51 : Synthèse puis élimination d'un iodométhylglucoside

Pour préparer des *exo*-glycals dont la double liaison est davantage substituée, plusieurs méthodes existent, parmi lesquelles celle développée par Praly[75] en 1997. Un sucre dihalogéné est d'abord soumis à une allylation en conditions radicalaires puis l'élimination en milieu basique se fait avec de bons rendements (Schéma I-52).

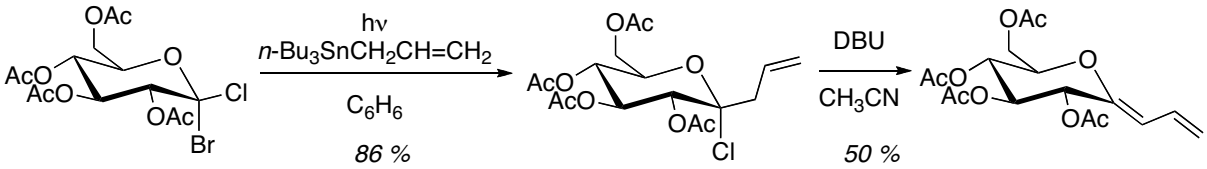


Schéma I-52 : Synthèse d'*exo*-glycals conjugués à partir d'un sucre dihalogéné

De façon très semblable, Yang et son équipe[76,77] ont montré qu'il est possible de réaliser des additions nucléophiles sur des lactones, pour obtenir, après déshydratation de l'adduit, l'*exo*-glycal correspondant. Après addition 1,2, le produit obtenu est déshydraté dans un mélange d'anhydride trifluoroacétique et de pyridine. On obtient alors un *exo*-glycal trisubstitué avec 60 à 65 % de rendement à partir de la lactone (Schéma I-53). Cette méthode permet donc une conversion efficace des lactones en *exo*-glycals substitués, exclusivement de configuration *Z*.

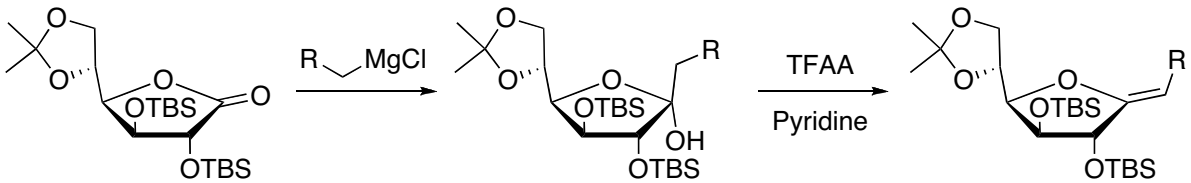


Schéma I-53 : Addition d'un organomagnésien puis déshydratation

Enfin, l'élimination peut être réalisée dans les conditions de Fischer-Zach. Dans des conditions d'élimination réductrice, il est possible de convertir des sucres fonctionnalisés en *exo*-glycals correspondants.[78] Cette méthode produit un mélange d'*endo*- et d'*exo*-glycals dont les proportions dépendent essentiellement de la nature du substituant en position 2 (11 % d'*endo*-glycal

dans l'exemple du schéma I-54) : si c'est un meilleur groupe partant que celui porté par la position *exo*-cyclique, la formation de l'*endo*-glycal sera privilégiée.

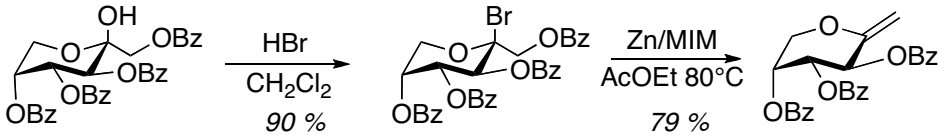


Schéma I-54 : Synthèse d'*exo*-glycals par la méthode de Fischer et Zach

Tout comme nous l'avons déjà vu, les sélénoxydes peuvent facilement donner des réactions d'élimination. Cette stratégie a été appliquée à la synthèse d'*exo*-glycals[79] (Schéma I-55) par oxydation de dérivés séléniés puis élimination en milieu basique.

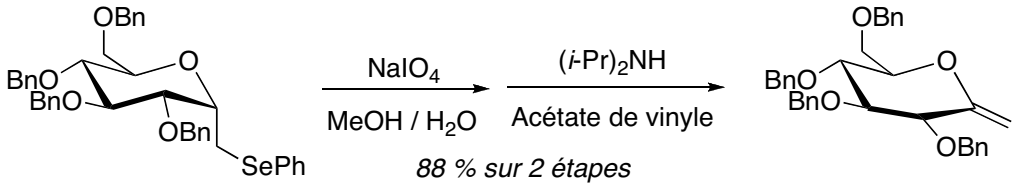


Schéma I-55 : Oxydation – élimination des sélénides

III.2.3 Réarrangements

Parmi tous les réarrangements possibles pour préparer des *exo*-glycals, le plus connu est certainement celui de Ramberg-Bäcklund. Développé dès 1998 par Taylor[80] et Franck[81] pour accéder à des *exo*-glycals, il s'agit de préparer un thioglycoside qui est ensuite oxydé. La sulfone traitée en milieu basique en présence d'un composé halogéné peut donner le réarrangement. Au cours de l'exemple présenté par le schéma I-56, le méthylène *exo*-glycal est obtenu à partir de la méthylsulfone dérivée du 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-glucose avec un rendement de 72 %. Une étude ultérieure[82] a permis d'élargir la famille des exo-glycals obtenus ainsi en faisant varier le sucre et les substituants de la sulfone. Les rendements sont généralement très bons, jusqu'à 94 %, mais la sélectivité *E/Z* reste variable. Plus récemment, Zhu[83] et son équipe ont proposé de préparer des chlorométhylthioéthers de glycosyle afin d'améliorer le rendement global de la séquence menant du thiol à l'*exo*-glycal. Ainsi, après oxydation en sulfone avec un rendement quantitatif, le réarrangement de Ramberg-Bäcklund se produit de façon efficace à température ambiante.

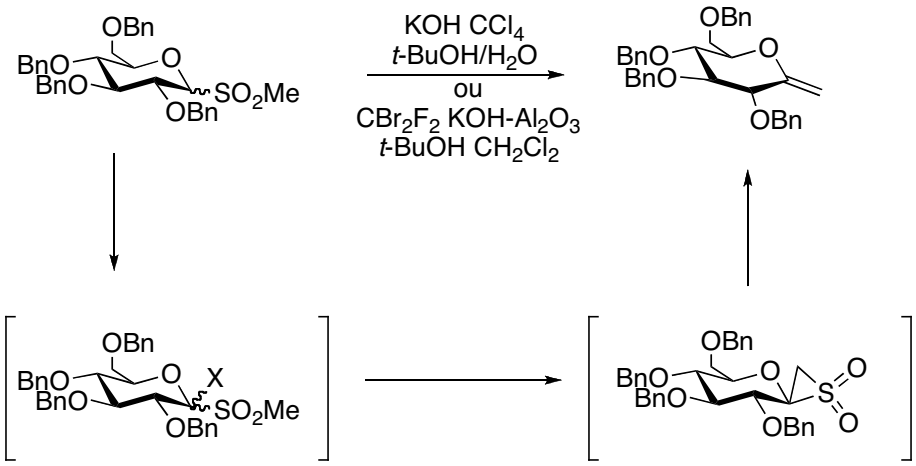


Schéma I-56 : Réarrangement de Ramberg-Bäcklund

Moins connue, la stratégie basée sur la réaction de Bamford-Stevens consiste à soumettre des tosylhydrazones à des conditions basiques pour former des alcènes. Appliquée à des cyanosucres par l'équipe de Somsák,[84] cette méthode a permis d'obtenir différents *exo*-glycals avec des rendements de 72 à 86 %. Il s'agit de générer, en milieu basique, un carbène qui va se réarranger par migration de l'hydrogène (Schéma I-57). Une fois encore, cette méthode est limitée à la synthèse de méthylène *exo*-glycals.

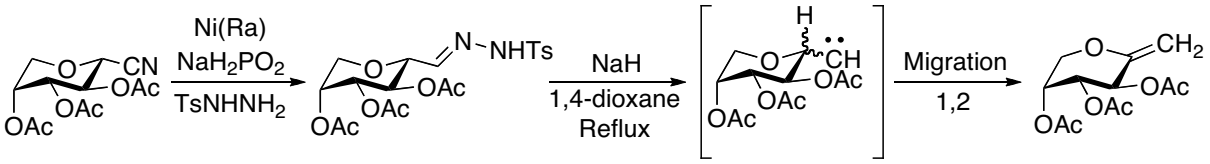


Schéma I-57 : Utilisation de la réaction de Bamford-Stevens pour la synthèse d'*exo*-glycals

III.2.4 Addition nucléophile conjuguée

Un cas isolé, mais original, suit le même principe que la formation d'éthers d'énol par addition conjuguée. À partir d'un *C*-glycoside présentant un vinyle en position anomérique, un oxonium α,β-insaturé est généré *in situ* par déshydratation puis attaque du nucléophile.[85] On obtient dans ce cas l'*exo*-glycal trisubstitué avec un excellent rendement (Schéma I-58). Les différents nucléophiles utilisés donnent des résultats satisfaisants. Les modifications de configuration sur le sucre n'empêchent pas son bon déroulement. Dans le cas des allyltriméthylsilanes ou des éthers d'énol utilisés, on obtient uniquement le produit d'addition 1,4 avec une sélectivité totale en faveur du diastéréoisomère *Z*.

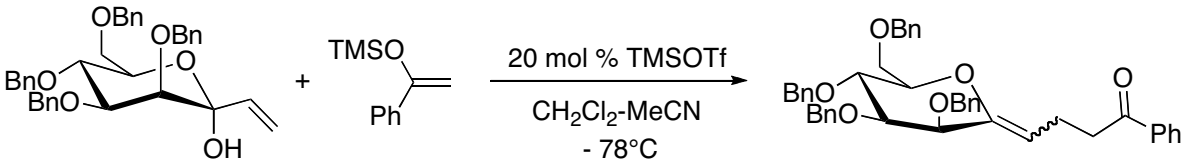


Schéma I-58 : Addition nucléophile conjuguée sur un vinylglycoside

III.2.5 Isomérisation

Les éthers d'énol peuvent être préparés par isomérisation de composés *O*-allylés (Paragraphe II.2.2). Il a donc été envisagé de préparer des *exo*-glycals selon le même principe. Il s'agit ici de procéder à l'isomérisation d'allyl-*C*-glycosides en position anomérique en utilisant l'hexafluorophosphate de (cycloocta-1,5-diène)bis(méthyldiphénylphosphine)iridium (I)[86] (Schéma I-59). Les conditions ont dû être optimisées car si le temps de réaction n'est pas suffisant, on recueille essentiellement l'intermédiaire *E*-vinylé. De même, si le substrat comporte au moins un groupement acétate, l'*exo*-glycal ne sera pas obtenu, mais ce sera le produit intermédiaire qui sera isolé. En revanche, les autres groupements protecteurs, comme des éthers silylés, des acétonides ou des éthers benzylés, tolèrent bien ces conditions, qui sont très douces.

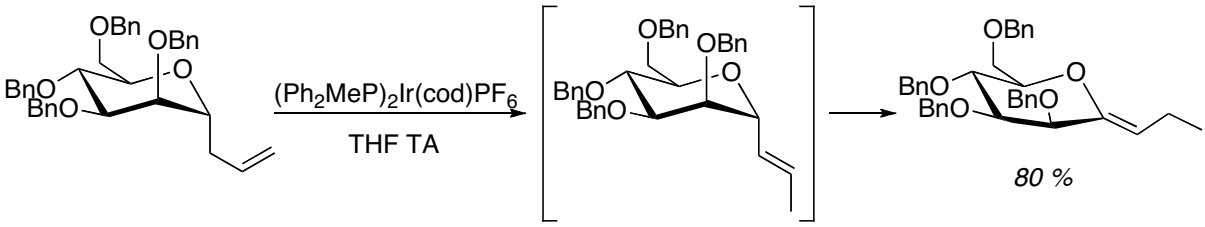


Schéma I-59 : Isomérisation des *C*-glycosides en *exo*-glycals

III.2.6 Couplages catalysés par les métaux de transition

Le couplage de Stille permet de convertir des iodovinylglycosides en *exo*-glycals substitués. Cette approche[87] suppose d'être déjà en possession d'un méthylène *exo*-glycal mais elle aboutit à des *exo*-glycals trisubstitués par iodation puis couplage de Stille (Schéma I-60). La méthode est efficace : les rendements sont compris entre 65 et 91 %. Les variations du dérivé stanné, du groupement protecteur, ou encore de la nature du sucre n'altèrent pas cette efficacité. En revanche, si le dérivé iodé est remplacé par son équivalent bromé, la conversion est nulle. La configuration *Z* de l'intermédiaire est conservée. Ces couplages sont plus efficaces que ceux publiés par la même équipe[88] en 2002. Ils avaient alors engagé les même substrats, iodés ou bromés, dans des couplages de Suzuki avec divers acides boroniques mais avec des rendements moyens, variant de 39 à 72 %.

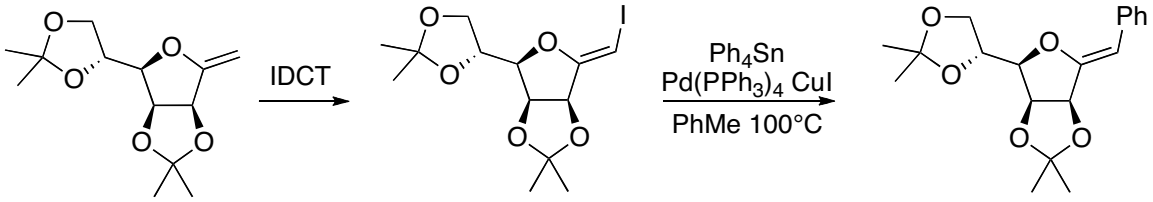


Schéma I-60 : Synthèse d'*exo*-glycals par couplage de Stille

IV / Contexte de notre travail

Comme nous venons de le voir en détail, de nombreuses méthodes existent déjà pour préparer des éthers d'énol et on peut s'interroger sur l'intérêt de développer une méthode supplémentaire.

IV.1 Une nouvelle méthode de synthèse d'éthers d'énol

Les différentes approches de la fonction éther d'énol présentent presque toutes les mêmes limites. Les éthers d'énol silylés constituent une classe à part aussi bien au niveau de leur préparation que de leur réactivité. La synthèse des éthers d'énol alkylés peut difficilement se faire sur les mêmes bases que celle des éthers d'énol silylés. De plus, les éthers d'énol silylés sont facilement hydrolysés pour redonner le dérivé carbonylé correspondant alors que les éthers d'énol alkylés sont plus stables et leur utilisation permet d'envisager de nombreuses applications en synthèse multi-étapes.

Les méthodes décrites pour former des éthers d'énols *O*-alkylés existent et sont efficaces pour la synthèse d'éthers d'énol *O*-méthylés ou *O*-éthylés. De même, les vinyléthers d'énol sont facilement accessibles mais la variation des substituants de la double liaison reste limitée. L'accès aux éthers d'énol cycliques est possible mais nécessite souvent un éther d'énol simple puisqu'il s'agit dans la plupart des cas de substituer l'éther d'énol *a posteriori* ou bien de procéder à une transéthérification. Les limites sont donc les mêmes que pour préparer des éthers d'énol *O*-alkylés.

Une nouvelle méthode de synthèse des éthers d'énol qui serait à la fois efficace et tolérante vis-à-vis de fonctions sensibles serait un outil intéressant en synthèse organique. Elle doit également se faire à partir de composés qui, si ils ne sont pas disponibles chez les fournisseurs des produits chimiques, doivent être facilement accessibles.

IV.2 Une approche stéréosélective des éthers d'énol

Les éthers d'énol peuvent exister selon leurs substituants sous la forme de deux diastéréoisomères *E* et *Z*. Si on décide d'accéder aux éthers d'énol par formation de la liaison carbone-carbone, il sera évidemment intéressant de la créer de façon stéréosélective. De nombreuses méthodes existent pour synthétiser des alcènes en contrôlant la configuration de la double liaison formée. Ces méthodes peuvent être complémentaires : hydrogénation d'alcynes, oléfination de Wittig et réactions assimilées, réactions de métathèses… L'oléfination de Julia-Kocienski peut permettre d'atteindre ce but puisque, comme nous le verrons en introduction du chapitre suivant, les alcènes *E* et *Z* peuvent être obtenus sélectivement à partir d'un même dérivé carbonylé si les conditions de la réaction sont convenablement choisies.

CHAPITRE II

LA RÉACTION DE JULIA-KOCIENSKI

APPLICATION À LA SYNTHÈSE

D'ÉTHERS D'ÉNOL

CHAPITRE II : LA RÉACTION DE JULIA-KOCIENSKI ET SON APPLICATION À LA SYNTHÈSE D'ÉTHERS D'ÉNOL

Parmi les méthodes pour former une double liaison carbone-carbone, les réactions de Julia sont de celles permettant d'imaginer la plus grande variété de produits en termes de substitution puisqu'il suffit de varier les substrats, ce qui, bien souvent, n'altère pas la réactivité de façon disproportionnée. Un exemple déjà cité[47] rapporte la formation d'éthers d'énol par une réaction de Julia-Kocienski entre une cétone et une α-alkoxysulfone. Par contre, aucun exemple n'a été décrit en utilisant des esters dans le rôle du dérivé carbonylé. Pourtant, David Gueyrard[89] a récemment mis au point au laboratoire une synthèse d'éthers d'énol à partir de lactones dérivées de sucres. Suite à ses travaux, il nous a fallu étudier cette réaction de façon approfondie : après un état des lieux, nous présenterons le travail réalisé pour en faire une méthode générale de synthèse d'éthers d'énol *exo*-cycliques puis l'étude de la diastéréosélectivité nous permettra de développer des conditions favorisant l'un ou l'autre des diastéréoisomères et de proposer une rationalisation mécanistique.

I / Historique

La première synthèse d'alcènes par addition d'une phénylsulfone métallée sur une cétone ou un aldéhyde, suivie d'une β–élimination réductrice remonte à 1973, date à laquelle Marc Julia a publié cette méthode. [90] Une vingtaine d'années plus tard, en 1991, son frère, Sylvestre Julia, a apporté une modification sur la sulfone afin de faciliter l'accès à diverses oléfines substituées.[91]

I.1 La réaction de Julia-Lythgoe (dite classique)

Marc Julia et Jean-Marc Paris[90] rapportent en 1973 la première obtention efficace d'oléfines substituées à partir de vinylsulfones. La séquence réactionnelle (Schéma II-1) commence par la lithiation à basse température d'une phénylsulfone **II-1** grâce au diisopropylamidure de lithium. L'anion ainsi formé réalise une addition nucléophile sur un aldéhyde et l'intermédiaire piégé sous la forme d'un mésylate **II-3** est engagé dans une élimination réductrice à l'amalgame de mercure pour donner l'alcène **II-4** avec des rendements globaux de l'ordre de 80 %. Par la suite, l'importante contribution de Basil Lythgoe à l'étude et au développement de cette réaction a conduit la communauté des chimistes à associer son nom à celui de Marc Julia pour désigner cette nouvelle réaction : la réaction de Julia-Lythgoe.

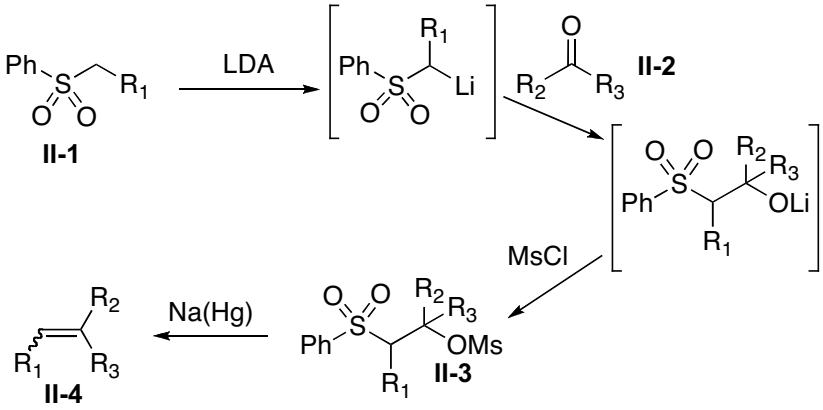


Schéma II-1 : La réaction de Julia-Lythgoe

Les sulfones, souvent plus faciles à manipuler que les dérivés phosphorés nécessaires aux réactions de Wittig, sont facilement accessibles à partir de l'halogénure d'alkyle correspondant par substitution nucléophile puis oxydation du thioéther. De plus, cette méthode tolère une grande variation des substituants aussi bien sur la sulfone **II-1** que sur le dérivé carbonylé **II-2** et permet ainsi de préparer des oléfines diversement substituées.

La préparation d'oléfines tri- et tétrasubstituées peut être plus difficile dans les conditions d'origine.[92] En effet, lorsque le dérivé carbonylé est une cétone, l'adduit est difficilement obtenu du fait d'une plus grande facilité pour réaliser la rétroaddition. Pour contourner ce problème, il est plus efficace d'utiliser une sulfone α,α-dialkylée et un aldéhyde dans le cas d'un alcène trisubstitué. Quant à la formation d'oléfines tétrasubstituées, le problème peut être surmonté en traitant directement la β-hydroxysulfone à l'amalgame de sodium.

I.1.1 Stéréosélectivité

Cette réaction présente un intérêt majeur en synthèse organique : sa forte sélectivité en faveur de l'alcène *E*.[93] Elle est donc complémentaire des méthodes connues jusqu'alors, notamment l'oléfination de Wittig et l'hydrogénation d'alcynes, qui conduisent préférentiellement au composé de configuration *Z*. Lythgoe et Kocienski[94] ont étudié en 1978 l'influence des substituants portés aussi bien par la sulfone que par l'aldéhyde sur la stéréosélectivité de la réaction. Il semble que la présence de groupements en α des sites réactifs accentue la diastéréosélectivité de la réaction (Figure II-1). Une chaîne linéaire induit une sélectivité plutôt faible en faveur de l'isomère *E* (80/20), alors que la présence de chaînes ramifiées conduit exclusivement à l'isomère *E*.

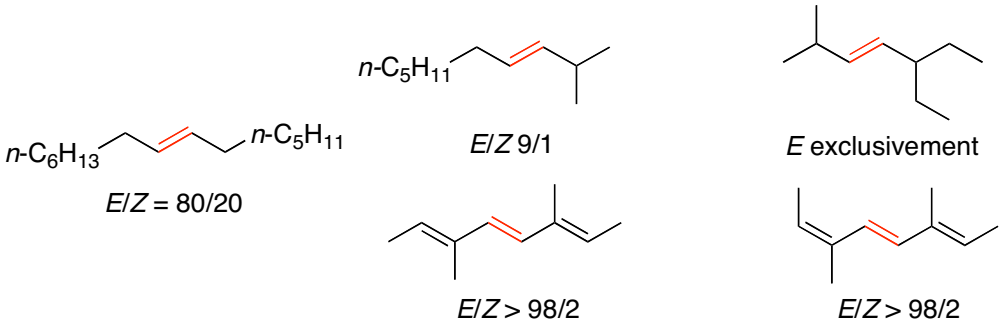


Figure II-1 : Influence de la substitution sur la sélectivité

Les travaux rapportés dans cet article ont également montré que la synthèse de diènes conjugués est possible par une réaction de Julia sur un aldéhyde α,β-insaturé. La configuration des doubles liaisons carbone-carbone présentes aussi bien sur la sulfone que l'aldéhyde n'est pas altérée par les conditions de réaction. L'accès à des diènes et triènes a été valorisé par exemple lors de la synthèse de la vitamine D_4 par Lythgoe et Kocienski.[95] De configuration *E*, l'alcène est obtenu par la réaction de Julia-Lythgoe entre la sulfone **II-5** et l'aldéhyde conjugué **II-6** (Schéma II-2). L'élimination est réalisée sur la β-acétoxysulfone **II-7** car, dans ce cas particulier, celle sur le produit benzoylé a mené à l'isomérisation partielle de la double liaison initiale de l'aldéhyde. L'utilisation du chlorure d'acétyle à la place du chlorure de benzoyle a permis d'éviter la formation de ce sous-produit et l'élimination réductrice donne alors uniquement la vitamine D_4. Ces résultats montrent que les conditions optimales sont à adapter selon les substrats engagés.

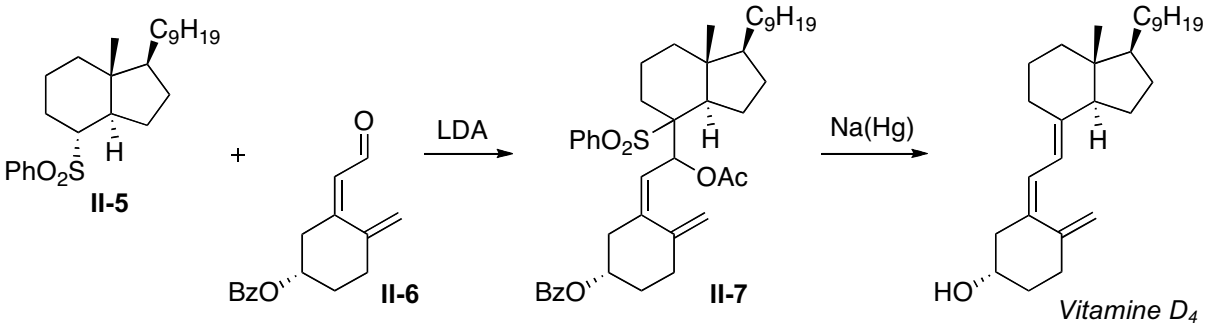


Schéma II-2 : Accès à la vitamine D_4 par réaction de Julia

I.1.2 Mécanisme

La description du mécanisme de la réaction de Julia-Lythgoe permet de justifier la sélectivité observée et les différents constats faits sur l'optimisation des conditions.

La première étape dans le mécanisme nécessite la déprotonation en α de l'atome de soufre. Le pKa a été mesuré à 29 pour la méthylphénylsulfone dans le DMSO.[96] Alors que le LDA (pKa ~ 36) a été utilisé par Julia, la base la plus couramment utilisée actuellement est le *n*-butyllithium, dont le pKa est de 53. La charge de l'anion de la sulfone est délocalisée et le contre-ion lithium peut être soit sur le carbone soit sur un oxygène. Les anions lithiés ont fait l'objet de plusieurs études, et dans le cas de tels carbanions en α d'une sulfone, les calculs laissent présager une géométrie intermédiaire entre sp^2 et sp^3. La différence d'énergie entre la forme pyramidale et la forme plane de l'anion est de 0,57 kcal.mol^{-1}. Schreiber[97] propose comme structure la plus proche de la réalité celle représentée par la figure II-2 : le passage rapide de la forme énolate à la forme carbanion lui fait suggérer une structure moyenne où le lithium est réparti entre les oxygènes et le carbone liés au soufre.

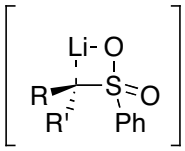


Figure II-2 : Structure de l'anion proposée par Schreiber[97]

La stéréosélectivité au cours de l'addition de cet anion sur les carbonyles est plutôt faible et présente peu d'intérêt car elle n'influe pas sur la configuration de l'alcène final. Par contre, si la

température n'est pas rigoureusement contrôlée, on risque d'observer la rétroaddition[90] : on régénère après hydrolyse les deux réactifs engagés initialement.

L'élimination réductrice se fait selon un transfert mono-électronique du sodium vers l'adduit **II-8** (Schéma II-3). Le transfert s'effectue d'abord sur la fonction phénylsulfone. L'élimination d'un phénylsulfinate génère ensuite le radical **ii** qui capte un second électron auprès d'un autre atome de sodium. L'anion **iii** ainsi formé perd rapidement l'acétate pour fournir l'alcène. L'amalgame de sodium peut convertir directement l'hydroxysulfone en alcène mais les rendements sont améliorés si l'hydroxyle est activé sous la forme d'un groupement partant. Initialement utilisés, les mésylates, comme les tosylates, s'avèrent être particulièrement sensibles à la dégradation. Les esters, tels que les acétates et benzoates, représentent donc un compromis satisfaisant : faciles à former *in situ*, ils donnent de bons rendements d'élimination. Selon les travaux de Keck,[98] l'élimination réductrice en présence de diiodure de samarium pourrait se faire *via* une vinylsulfone obtenue par élimination à partir de l'adduit.

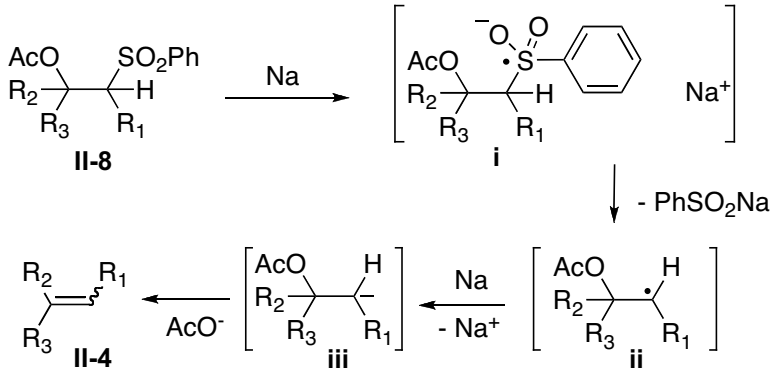


Schéma II-3 : Mécanisme proposé pour l'élimination réductrice[92,94]

L'élimination réductrice donne, indépendamment de la stéréochimie de l'adduit, l'oléfine la moins encombrée, néanmoins cinétique.[93] La stéréosélectivité de la réaction de Julia-Lythgoe ne dépend ainsi que de l'élimination : le passage par un radical entraîne en effet la perte de l'intégrité stéréochimique de l'adduit. La sélectivité dépend donc de l'élimination où les interactions *gauche* défavorisent l'isomère *Z*. On imagine facilement un état de transition de l'élimination "tôt" proche de l'anion. L'élimination au diiodure de samarium[98] conduit également préférentiellement à l'isomère de configuration *E*, bien que la sélectivité soit un peu moins bonne qu'avec l'amalgame de sodium. La réaction de Julia-Lythgoe favorise donc systématiquement l'alcène le moins encombré.

I.1.3 Limites

La réaction de Julia-Lythgoe est une méthode efficace et stéréosélective de synthèse d'alcènes qui figure parmi les méthodes classiques de la chimie organique. Elle présente néanmoins quelques inconvénients mineurs qui l'ont finalement rendue moins utilisée qu'elle n'aurait du l'être.

Tout d'abord, trois étapes distinctes sont nécessaires pour aboutir à l'oléfination du dérivé carbonylé. Bien qu'elles puissent être enchaînées sans purifier chacun des intermédiaires, le rendement est en général meilleur si l'adduit est isolé avant d'être acétylé. De plus, dans le cas de composés énolisables, tels que le *n*-heptanal, les rendements sont faibles voire nuls du fait de la

compétition entre l'énolisation du carbonyle et la déprotonation de la sulfone. Une alternative proposée est le remplacement du dérivé lithié par un organomagnésien.[93]

La dernière étape nécessite du mercure, ce qui est un inconvénient tant au niveau de la manipulation en elle-même qu'au niveau de son traitement et de l'élimination des déchets. Si les produits synthétisés le sont à des fins de tests biologiques, la possible contamination de l'échantillon par des traces de ce métal lourd rend l'utilisation de cette méthode rédhibitoire. De plus, la préparation de la sulfone, bien qu'efficace, se fait à partir du thiophénol, qu'il est désagréable de manipuler du fait de sa puissante odeur et de sa toxicité.

La réaction de Julia-Lythgoe permet dans la plupart des cas d'obtenir de façon hautement sélective l'alcène *E*. Cependant, les sélectivités peuvent diminuer si les substituants de la double liaison formée ne sont que moyennement encombrés, notamment en positions α et α'. De plus, l'isomère *Z* n'est pas accessible de façon majoritaire par cette méthode.

I.2 La réaction de Julia-Kocienski (dite modifiée)

Sylvestre Julia et Philip Kocienski ont apporté des modifications aboutissant à une variante qui a résolu un certain nombre des inconvénients de la réaction de Julia-Lythgoe. L'application devient générale et il est alors possible d'obtenir sélectivement chacun des deux diastéréoisomères.

I.2.1 Précédents

La première utilisation d'une sulfone autre qu'une phénylsulfone remonte à 1990. Kende et Mendoza[99] ont préparé des 1-méthylimidazol-2-ylsulfones **II-10** dans des conditions douces à partir du 2-mercapto-1-méthylimidazole, produit solide et inodore. Ces sulfones sont alors engagées dans une réaction de Julia-Lythgoe pour former les β-hydroxysulfones **II-11** qui sont réduites en alcène **II-12** correspondant (Schéma II-4). Les conditions expérimentales sont semblables à celles proposées pour la réaction de Julia classique : après addition nucléophile de l'anion métallé, la β–hydroxysulfone est engagée dans l'élimination réductrice au diiodure de samarium pour conduire à l'oléfine avec de bons rendements et toujours une très bonne sélectivité en faveur du dérivé *E*.

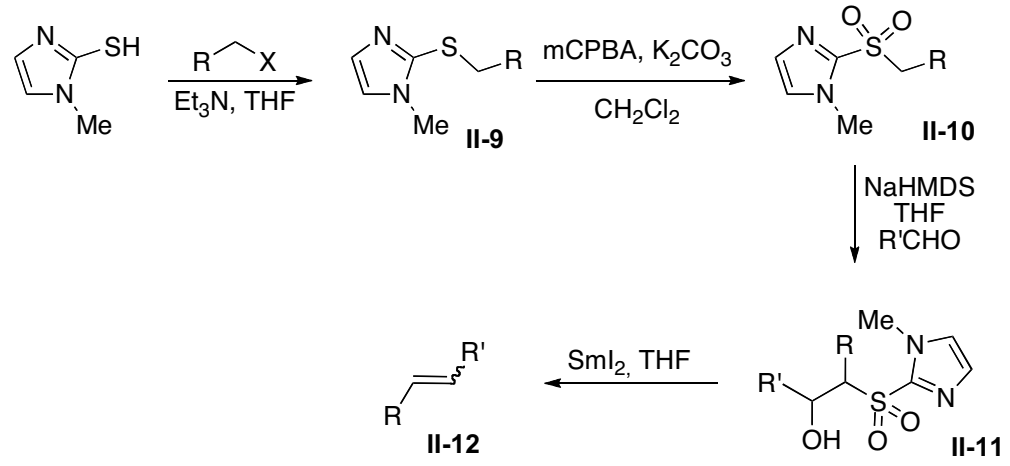


Schéma II-4 : Réaction de Julia sur une 2-méthylimidazolylsulfone

C'est suite à des travaux nécessitant la préparation de benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfones pour accéder à divers acides sulfiniques que Sylvestre Julia et son équipe[91] ont étudié, en 1991, la réactivité des anions lithiés correspondants, dont l'addition aux aldéhydes. Les 2-alkylsulfonylbenzo[*d*]thiazoles ont en effet depuis longtemps[100] montré leurs propriétés électrophiles permettant de substituer le motif alkylsulfonyle par un nucléophile de façon *ipso* sur l'hétérocycle (Schéma II-5). Il devient ainsi possible de préparer des benzo[*d*]thiazoles 2-substitués **II-14** et des acides alkylsulfiniques.

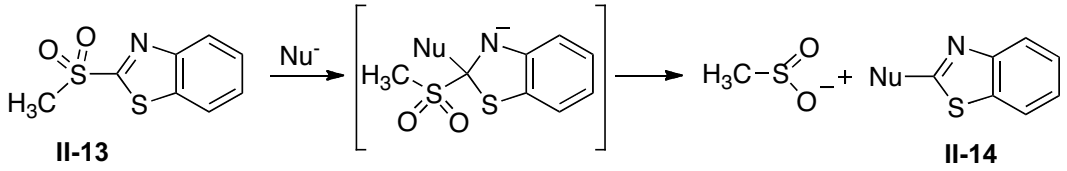


Schéma II-5 : Préparation de sulfinates par substitution nucléophile

Sylvestre Julia et son équipe ont anticipé que la formation ultérieure d'un sulfinate peut permettre l'élimination réductrice directement sur l'adduit β-hydroxysulfone. De plus, l'alcoolate résultant de l'addition peut jouer le rôle du nucléophile nécessaire à la substitution *ipso* intramoléculaire de l'hétérocycle. Ils observent en effet qu'au cours de la réaction de la benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfone lithiée avec un aldéhyde, ce n'est pas le produit d'addition qui est obtenu après traitement, mais l'oléfine correspondant au produit de la réaction de Julia-Lythgoe.

On qualifie parfois cette réaction de Julia-*one pot* : en effet, une fois la base additionnée, le milieu est traité puis purifié et le produit alors isolé est l'alcène. Aucun traitement intermédiaire n'est nécessaire. Une nouvelle voie d'accès à des alcènes en une seule étape à partir de sulfones a ainsi été découverte, contournant certains inconvénients de la réaction de Julia-Lythgoe.

I.2.2 Mécanisme

Alors que l'addition du lithien sur le carbonyle se fait de la même façon que dans le cas de phénylsulfones, le mécanisme de l'élimination est différent[91] (Schéma II-6). L'anion lithié **i** est obtenu par action d'une base forte, initialement le diisopropylamidure de lithium, sur la sulfone **II-15**. Les bis(triméthylsilyl)amidures de lithium, de potassium ou encore de sodium, sont désormais plus souvent utilisés. Le nucléophile ainsi formé s'additionne sur le dérivé carbonylé. Par contre, ici, l'adduit **ii** subit un réarrangement de Smiles[101] qui consiste en une spirocyclisation intramoléculaire, suivie d'une ouverture dans l'autre sens. Globalement, on observe un transfert du benzo[*d*]thiazole de l'atome de soufre vers l'oxygène du dérivé carbonylé. Ce réarrangement conduit à la formation d'un sulfinate de lithium **iv** capable d'éliminer facilement une molécule de dioxyde de soufre et l'anion lithié de la benzo[*d*]thiazol-2-one **II-16**. L'alcène **II-12** est formé de façon irréversible : on suppose que l'élimination du dioxyde de soufre est la force motrice entropique de cette élimination. La présence sur la sulfone d'un hétérocycle capable de donner une substitution nucléophile *ipso* modifie ainsi le cours et l'issue de la réaction.

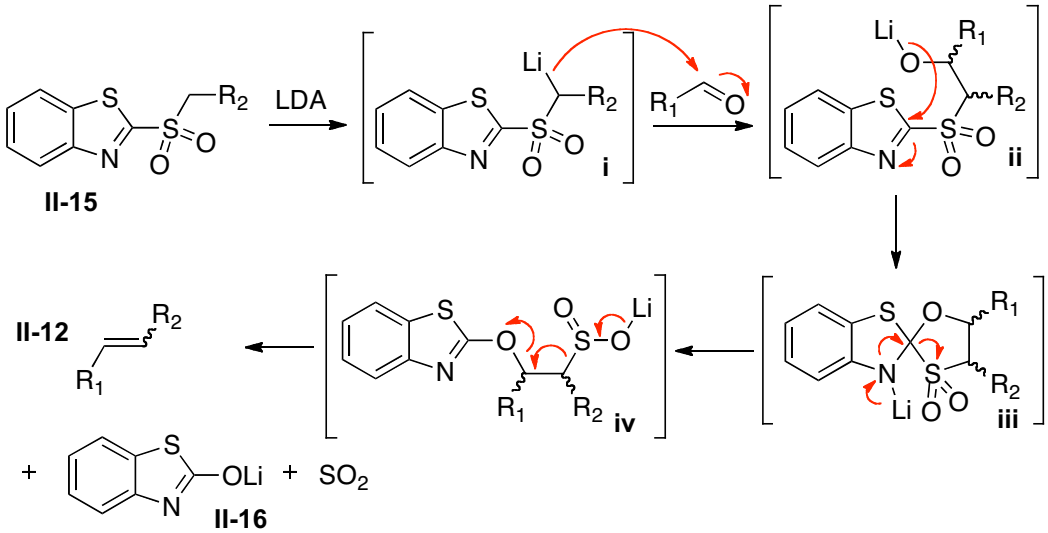


Schéma II-6 : Mécanisme de la réaction de Julia-Kocienski[91]

En 1999, Paul Blakemore[102] rapporte avoir observé au cours de sa thèse que, dans le cas de la sulfone **II-17** décrite par Kende,[99] si on laisse le milieu revenir à température ambiante, l'oléfine **II-18** est formée, mais en faible quantité (Schéma II-7). Il justifie alors ce résultat par la faible électrophilie de l'hétérocycle, peu propice au réarrangement de Smiles. Comme le soufre est moins donneur par effet mésomère que l'azote, le carbone en position 2 du benzo[*d*]thiazole est bien plus électrophile que celui en position 2 de l'imidazole, permetttant donc des substitutions *ipso* plus efficaces. D'autres hétérocycles ont été testés pour définir leur réactivité propre et l'intérêt éventuel qu'ils peuvent représenter.

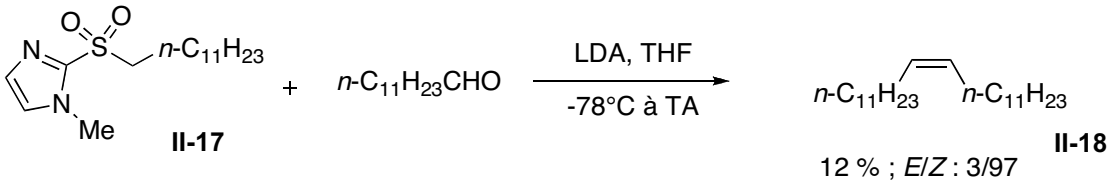
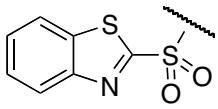


Schéma II-7 : Première obtention de l'oléfine en une seule étape

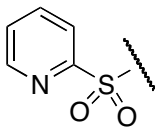
I.2.3 Principaux hétérocycles utilisés

Nous venons de voir que l'hétérocycle joue un rôle crucial du fait des différences de réactivité induites par la présence d'hétéroatomes. Ces variations influent sur le rendement mais aussi et surtout sur la diastéréosélectivité.[102] En effet, on peut se risquer à faire une analogie avec les oléfinations de Wittig : alors que la nature du dérivé phosphoré modifie l'étape limitante de la cinétique pour donner préférentiellement l'un ou l'autre des alcènes, l'utilisation de divers hétérocycles modifie de même l'étape limitante de la cinétique et donc privilégie ou non l'un des isomères. À ce jour, quatre principaux hétérocycles sont utilisés dans la réaction de Julia-Kocienski (Figure II-3). Hormis le cas particulier de la 1-*tert*-butyl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfone que nous détaillerons plus loin, ces sulfones sont préparées à partir de thiols commerciaux plus faciles à manipuler que le thiophénol : il s'agit en effet de solides non odorants. Les sulfones sont obtenues par la même séquence à deux étapes sur un dérivé halogéné ou tosylé : après la substitution du nucléofuge par le thiolate, le thioéther est oxydé

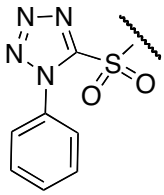
en sulfone par divers agents oxydants, comme le permanganate de potassium, l'acide *m*-chloroperbenzoïque, le peroxyde d'hydrogène ou l'oxone.



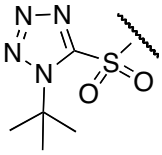
Benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfone



Pyridin-2-ylsulfone



1-Phényl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfone



1-*tert*-Butyl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfone

Figure II-3 : Principaux hétérocycles utilisés

a) Le motif benzo[d]thiazol-2-yle

Les benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfones, que nous noterons en abrégé SO_2Btz, ont été les premières utilisées pour de telles synthèses d'alcènes. Elles figuraient d'ailleurs dans la publication originale de Sylvestre Julia. Facilement accessibles par *S*-alkylation du 2-mercaptobenzo[*d*]thiazole puis oxydation (Schéma II-8), ces composés sont les plus répandus dans les réactions de Julia-Kocienski.

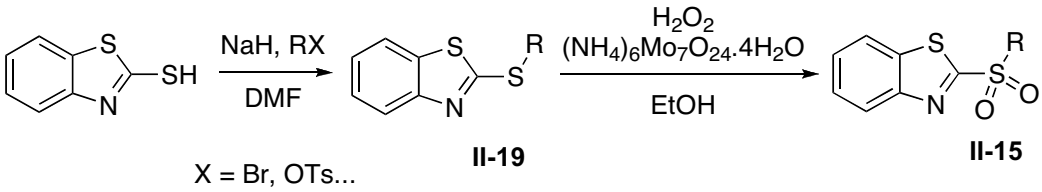


Schéma II-8 : Synthèse des benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfones

Elles présentent toutefois un inconvénient : le carbone *ipso* peut subir l'addition de l'anion lithié pour ensuite expulser une unité sulfinate (Schéma II-9). Cette autocondensation est fréquemment observée sur les sulfones faiblement encombrées. Ce phénomène peut se produire quel que soit l'ordre d'addition : que la base soit additionnée à la sulfone ou que la sulfone soit additionnée sur la base. Pour contourner ce problème, il est d'usage de procéder selon la méthode dite de Barbier : basée sur l'hypothèse selon laquelle l'addition du nucléophile sur le carbonyle est plus rapide que la substitution *ipso*, elle suggère d'additionner la base à une solution de dérivé carbonylé et de sulfone dans le solvant. L'anion **i** s'additionne ainsi dès sa formation sur le dérivé carbonylé. On désigne par prémétallation, la procédure au cours de laquelle l'anion lithié est préparé préalablement à l'ajout de l'électrophile. Dans le cas où la prémétallation est indispensable, on considère que cette réaction parasite n'est pas majoritaire et la quantité de sulfone ainsi perdue reste négligeable.

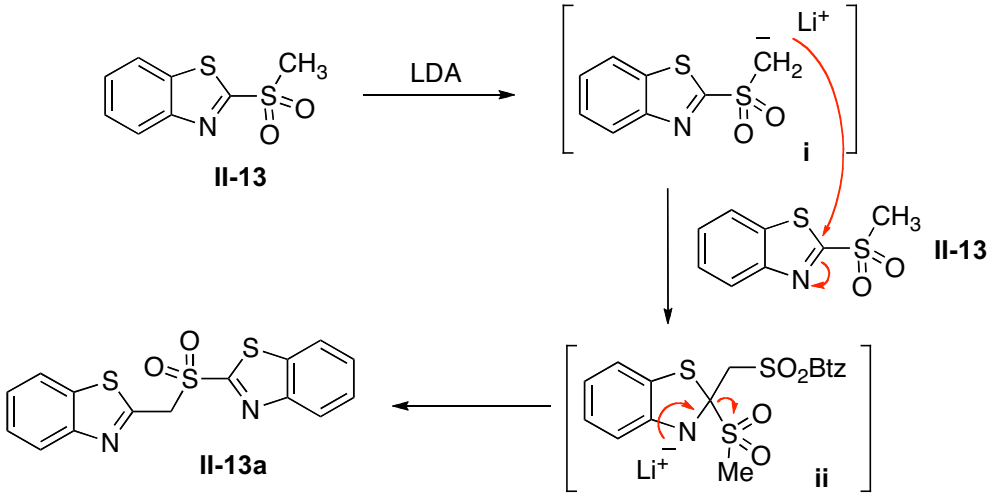


Schéma II-9 : Auto-condensation de la méthylbenzo[*d*]thiazol-2-ylsulfone

La stéréosélectivité constatée avec cet hétérocycle est limitée, en faveur de l'isomère *E*. Cet aspect sera plutôt développé dans le paragraphe consacré à la stéréosélectivité de la réaction.

b) Le motif pyridin-2-yle

Préparées à partir de la 2-mercaptopyridine (Schéma II-10), les pyridin-2-ylsulfones que nous abrégeons en tant que SO_2Pyr, ont été décrites brièvement par Sylvestre Julia.[103] Moins susceptibles à la substitution *ipso*, du fait de leur faible réactivité, leur capacité limitée à procéder au réarrangement de Smiles peut s'avérer problématique ; les intermédiaires β-hydroxysulfones sont d'ailleurs faciles à isoler. Les rendements pour obtenir les oléfines sont souvent moins bons mais ces sulfones suscitent un intérêt certain car elles donnent préférentiellement l'isomère *Z*. En particulier, Charette et son équipe[104] l'ont fréquemment utilisée au cours de synthèses totales et pour la synthèse de *E*,*Z*-diènes.

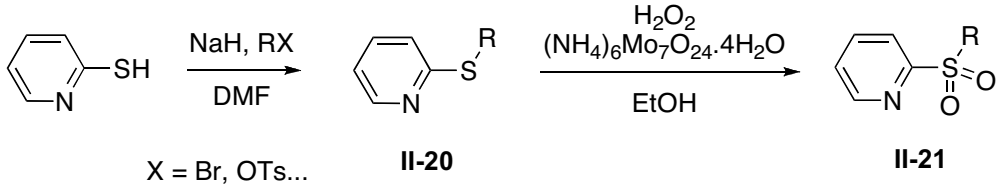


Schéma II-10 : Synthèse des pyridin-2-ylsulfones

c) Le motif 1-phényl-1H-tétrazol-5-yle

Décrites pour la première fois dans des réactions de Julia-Kocienski en 1998 par l'équipe de Kocienski,[105] les 1-phényl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfones, ou SO_2Ptz, constituent une alternative intéressante à leurs analogues benzo[*d*]thiazol-2-yles. Leur préparation est aussi simple puisque le 5-mercapto-1-phényl-1*H*-tétrazole est disponible commercialement (Schéma II-11). Ces sulfones sont moins susceptibles de s'autocondenser, sans pour autant être moins réactives. Leur stéréosélectivité en faveur de l'alcène *E* a été largement exemplifiée[102] et l'utilisation combinée avec le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium dans le THF permet d'avoir presque exclusivement cet isomère. On a donc une sélectivité inverse par rapport au noyau pyridyle, ce qui permet d'envisager une synthèse stéréosélective d'alcènes : selon l'hétérocycle porté par la sulfone, on privilégiera l'un ou l'autre des isomères.

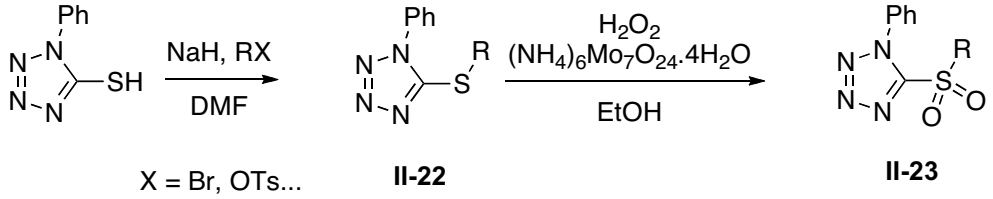


Schéma II-11 : Synthèse des 1-phényl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfones

d) Le motif 1-tert-butyl-1H-tétrazol-5-yle

Le dernier exemple présenté ici est moins souvent utilisé. Il s'agit des 1-*tert*-butyl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfones. Le thiol correspondant doit être préparé par réaction entre l'azoture de sodium et l'isothiocyanate de *tert*-butyle[106] (Schéma II-12).

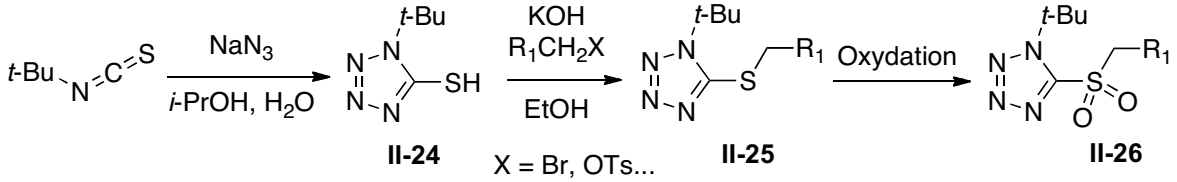
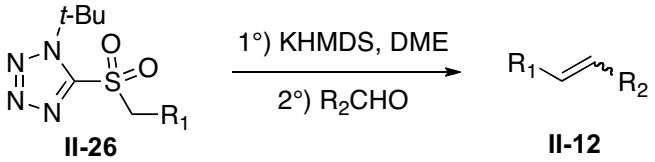


Schéma II-12 : Accès aux 1-*tert*-butyl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfones

Dans le cas où la sulfone substituée par un benzo[*d*]thiazol-2-yle est trop sensible à la substitution *ipso*, les dérivés du 1*H*-tétrazole sont intéressants : en encombrant stériquement la position 1 par la présence d'un *tert*-butyle, le carbone électrophile en position 5 devient moins accessible. L'autocondensation est particulièrement défavorisée. Contrairement à son analogue arylé, c'est le substituant R de la sulfone **II-26** qui va déterminer la sélectivité[106] (Schéma II-13).

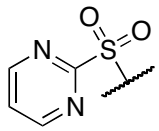


	R_1	R_2	Rdt	*E*/*Z*
1	*n*-C_4H_9	*c*-C_6H_{11}	88 %	89/11
2	*n*-C_4H_9	Ph	80 %	79/21
3	Ph	*n*-C_9H_{19}	95 %	<1/99
4	H_2C=CH	*n*-C_9H_{19}	60 %	4/96

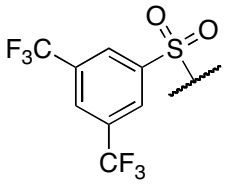
Schéma II-13 : Sélectivité avec la 1-phényl-1H-tétrazol-5-ylsulfone

e) Autres hétérocycles

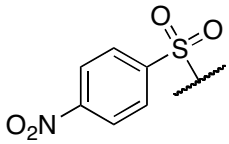
Trois autres sulfones ont été étudiées : les pyrimidin-2-ylsulfones,[103] les 3,5-bis(trifluorométhyl)phénylsulfones[107] ainsi que les 4-nitrophénylsulfones[108] (Figure II-4). Moins souvent utilisées, elles prouvent que l'utilisation de phényles appauvris en électrons est intéressante puisque dans ce cas, le carbone portant la sulfone est encore plus électrophile, permettant facilement le réarrangement de Smiles nécessaire au bon déroulement de la réaction. Du fait du nombre limité d'applications publiées à leur sujet, ces sulfones ne seront pas davantage décrites ici.



Pyrimidin-2-ylsulfone



3,5-Bis(trifluorométhyl) phénylsulfone



4-Nitrophénylsulfone

Figure II-4 : Autres hétérocycles développés pour la réaction de Julia-Kocienski

I.2.4 Stéréosélectivité de la réaction

Se déroulant en une seule étape à la paillasse, la réaction de Julia-Kocienski est en fait complexe car plusieurs étapes mécanistiques se produisent et de nombreux paramètres tels que la nature de l'hétérocycle et le contre-ion de la base peuvent influencer ce mécanisme, privilégiant l'une ou l'autre des configurations de l'oléfine ainsi synthétisée.[109] Le schéma II-14 permet d'expliquer la sélectivité observée avec les benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfones mais l'explication avec les autres hétérocycles repose sur les mêmes principes.

La première étape est l'addition de la sulfone sur le carbonyle de l'aldéhyde ou de la cétone. Cette addition, potentiellement réversible, conduit à deux diastéréoisomères $\mathbf{a_1}$ et $\mathbf{s_1}$, chacun de ces adduits pouvant réagir selon un réarrangement de Smiles. Une fois le réarrangement réalisé, l'élimination finale est stéréospécifique, les deux substituants à éliminer se plaçant en antipériplanaire. Si l'addition de l'anion de la sulfone sur le carbonyle est irréversible, le ratio *E*/*Z* sera directement lié au rapport k_{anti}/k_{syn}. En revanche, si cette première étape est réversible, la sélectivité dépendra de l'ensemble des constantes de vitesse impliquées c'est-à-dire k_{anti}, k_{-anti}, k_{syn}, k_{-syn}, k_1, k_{-1}, k_2, k_{-2}, k_3 et k_4. Dans le cas où les constantes de vitesse des rétroadditions et des éliminations sont significativement plus élevées que k_1 et k_2, les proportions relatives des deux isomères dépendront uniquement du rapport k_1/k_2, favorisant l'isomère *Z* à cause de l'interaction éclipsée dans l'état de transition menant vers $\mathbf{a_3}$. Finalement, si l'étape d'élimination réductrice du dioxyde de soufre est plus lente que le réarrangement de Smiles, l'élimination devient l'étape limitante de la cinétique et la sélectivité dépendra du rapport k_3/k_4, en faveur de la configuration *E*, encore une fois à condition que ces deux constantes soient significativement moins élevées que toutes les autres.

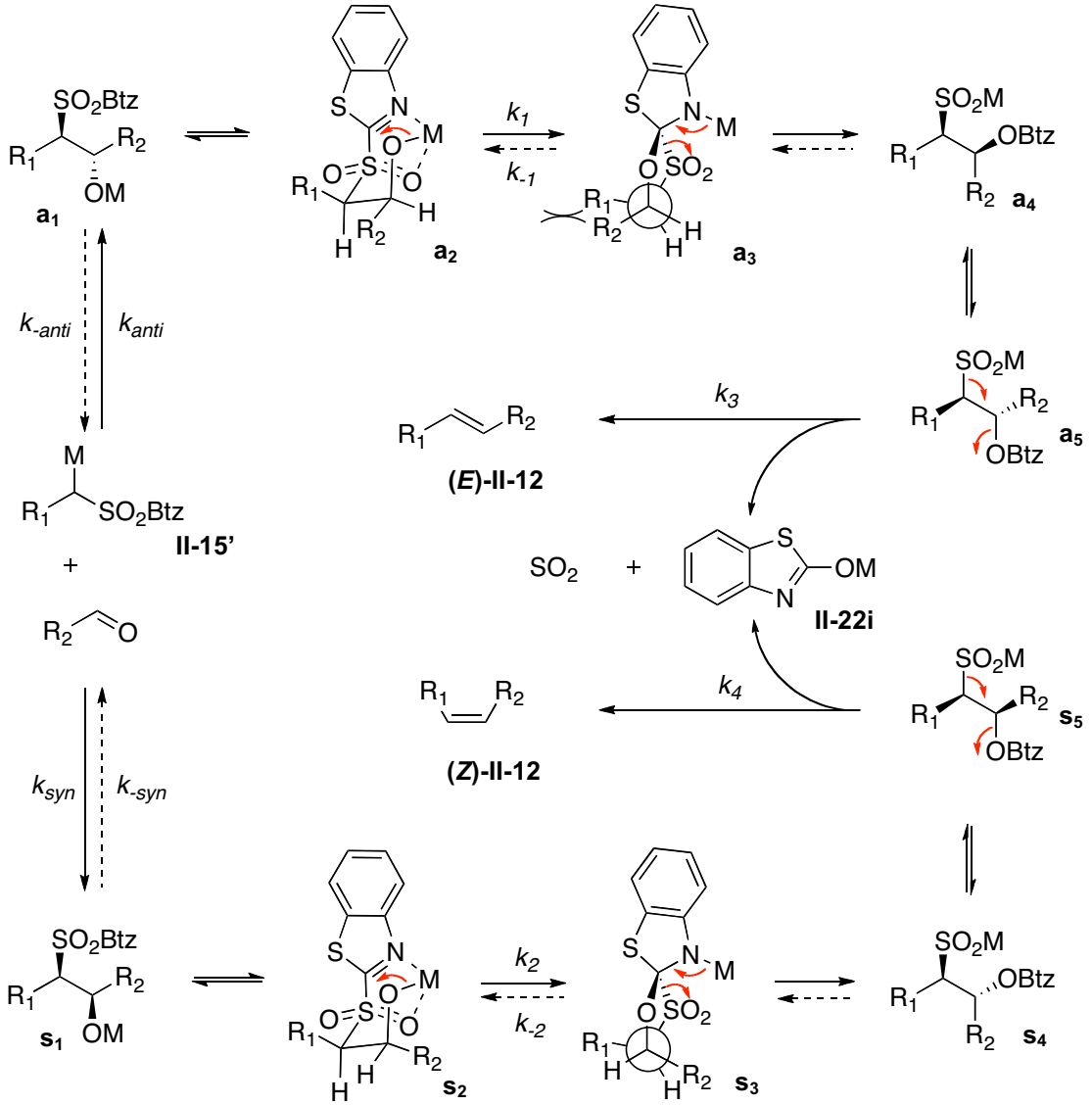


Schéma II-14 : Mécanisme et sélectivités de la réaction de Julia-Kocienski (d'après Aïssa[109])

L'effet dominant de l'hétéroaryle porté par la sulfone ainsi que les faibles sélectivités observées au cours de la réaction de Julia-Lythgoe militent contre l'étape d'addition de la sulfone lithiée sur l'aldéhyde comme contrôlant la sélectivité, bien que cette addition intervienne dans certains cas.[109] L'utilisation d'hétérocycles plus électrophiles favorise un réarrangement rapide par rapport à l'élimination : celle-ci devient alors l'étape limitante de la cinétique, ce qui se traduit par une sélectivité en faveur de l'isomère *E*. Des hétérocycles moins électrophiles tels que le 2-pyridyle ou le 2-méthylimidazolyle mèneront à un réarrangement de Smiles limitant de la cinétique et donc à une sélectivité *Z*. Néanmoins, les substituants portés par chaque substrat ainsi que les conditions expérimentales peuvent stabiliser ou déstabiliser l'un des intermédiaires, modifiant ainsi la cinétique de chacune des étapes du processus. Ainsi, dans le cas des 1-*tert*-butyl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfones, la nature du substituant va influencer la stabilisation des intermédiaires et ainsi définir l'étape limitante de la cinétique pour inverser la sélectivité, comme dans le cas de la réaction de Wittig. Nous verrons donc l'influence de différents paramètres expérimentaux au cours de notre étude puis nous proposerons un modèle dans le but de rationnaliser nos observations.

II / Application à des lactones : synthèse d'éthers d'énol

Alors qu'elle est très efficace pour obtenir des alcènes à partir de cétones ou d'aldéhydes, la réaction de Julia-Kocienski n'est *a priori* pas applicable à la conversion d'esters en éthers d'énol. Au contraire, plusieurs exemples montrent que la fonction ester est compatible avec les conditions de la réaction : par exemple, lors de la synthèse du *ent*-bengamide E, l'ester méthylique reste intact alors que la fonction aldéhyde réagit avec la sulfone lithiée pour conduire à l'oléfine **II-29**[110] (Schéma II-15).

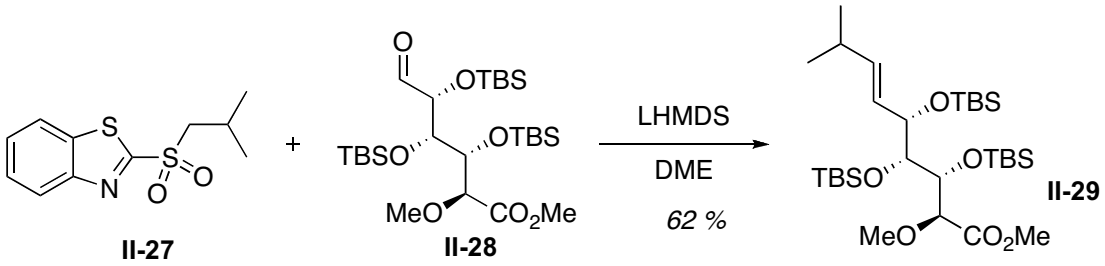


Schéma II-15 : Compatibilité d'un ester avec la réaction de Julia-Kocienski

Un autre exemple montre la bonne tolérance relative d'une lactone vis-à-vis des conditions basiques nécessaires pour réaliser une réaction de Julia-Kocienski : il s'agit d'une étape de la synthèse d'une styryllactone[111] au cours de laquelle la lactone hydroxylée **II-30** est engagée dans une oxydation de Dess-Martin ; l'aldéhyde formé est directement utilisé pour la préparation de la styryllactone **II-32** (Schéma II-16). Le rendement est limité à 40 % sur deux étapes mais l'oléfination se produit effectivement sur l'aldéhyde alors que la lactone est encore présente sur le composé final.

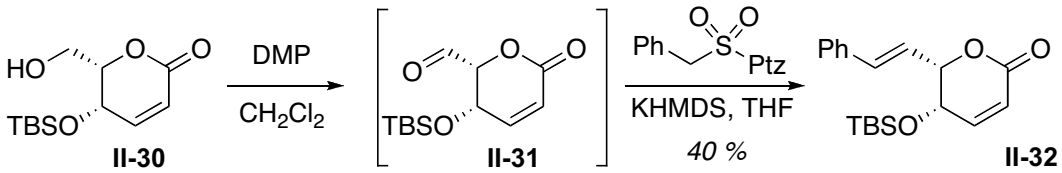


Schéma II-16 : Compatibilité d'une lactone avec la réaction de Julia-Kocienski

La réaction d'une sulfone lithiée sur une lactone ne serait pas formellement une réaction de Julia-Kocienski : elle présente certes des similitudes mais des différences fondamentales la distingue. Bien que cette réaction consiste à former une double liaison carbone-carbone par addition d'une sulfone lithiée sur un carbonyle, le fait que ce carbonyle appartienne à une lactone implique deux différences importantes. D'une part, la fonction formée n'est plus un alcène mais un éther d'énol. D'autre part, le mécanisme est modifié : l'addition de la sulfone lithiée sur la lactone mène à la forme hémicétal cyclique d'une β-cétosulfone ayant pour principale conséquence la modification de la réactivité et de la stéréosélectivité.

II.1 État des lieux : synthèse d'éthers d'énol 1,1-disubstitués

C'est en 2005 que David Gueyrard[89] a publié la première synthèse d'*exo*-glycals utilisant des réactifs de Julia-Kocienski sur des lactones dérivées de sucres. La synthèse des méthylène *exo*-glycals par cette voie présente un intérêt particulier en raison de leurs propriétés biologiques et de leur réactivité particulière. Cette réaction constitue un complément intéressant aux méthodes existantes. L'utilisation du réactif de Tebbe demande des conditions particulièrement anhydres et représente un

coût non négligeable. Les réactions de Wittig et assimilées nécessitent la présence d'un groupement électroattracteur ou un dihalogénoalcène, limitant de façon importante leur champ d'application. En ce qui concerne le réarrangement de Ramberg-Bäcklund, l'accès en plusieurs étapes aux sulfones doublement fonctionnalisées peut être un frein à son utilisation.

La formation d'éthers d'énol de cette façon représentait un véritable challenge car une lactone est moins électrophile qu'un aldéhyde ou une cétone ; l'addition est donc moins favorable. De plus, comme noté précédemment, l'intermédiaire n'est plus une β-hydroxysulfone mais un hémiacétal susceptible de s'ouvrir avec d'éventuelles modifications du parcours réactionnel vers une série d'équilibres plus ou moins productifs.

D'un point de vue expérimental, dans les conditions usuelles de la réaction de Julia-Kocienski (LiHMDS dans le THF), les rendements sont faibles voire nuls : seuls les produits de départ sont partiellement récupérés. Il a donc fallu modifier les conditions de la réaction.[89] Une observation-clé a suggéré que ces résultats ne sont pas dus à une faible réactivité de la lactone : les suivis par CCM montrent à basse température la disparition des substrats au profit de la formation de manière assez propre de l'adduit α-hétéroarylsulfone hémiacétal. Lorsqu'on laisse la réaction revenir à température ambiante, on observe une rétroaddition qui redonne après traitement la lactone et la sulfone initialement engagées (Schéma II-17). L'absence de produit attendu est la conséquence d'une faible réactivité de l'adduit au cours du réarrangement de Smiles qui précède l'élimination.

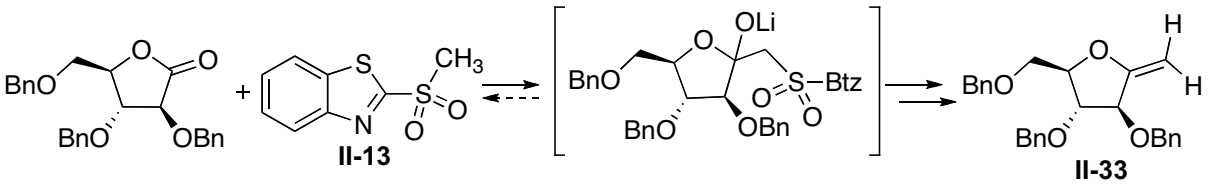


Schéma II-17 : Synthèse de méthylène exo-glycals et rétroaddition

Le choix des conditions basiques doit permettre de valider cette hypothèse. En effet, l'utilisation de bases de sodium ou de potassium n'a donné ni l'éther d'énol ni l'adduit. On suppose alors que l'effet fortement coordinant du lithium est nécessaire à l'addition de la sulfone lithiée du fait de la faible électrophilie de la lactone. En revanche, la liaison oxygène-lithium est trop forte pour permettre le réarrangement de Smiles. Il a donc fallu mettre au point une nouvelle procédure permettant d'achever la synthèse de l'*exo*-glycal **II-33**, en isolant l'hémiacétal après neutralisation du milieu à basse température et en utilisant ensuite une seconde base mieux adaptée pour le réarrangement. Il s'agissait donc de déterminer les meilleures conditions pour réaliser le réarrangement de Smiles et l'élimination finale. Dans un premier temps, l'utilisation d'hydroxyde de sodium a conduit majoritairement à la rétroaddition mais le rendement de l'*exo*-glycal isolé était néanmoins de 21 %. En revanche, l'utilisation de DBU dans le THF a permis d'augmenter de façon significative le rendement, passant alors à 66 % à partir de la lactone. Il est donc nécessaire de procéder en deux étapes pour atteindre les éthers d'énol 1,1-disubstitués attendus car l'adduit peut être trop stable pour que l'élimination soit spontanée.

Une fois la méthode mise au point, elle a été appliquée à de nombreuses lactones dérivées de sucres afin d'exemplifier la méthode, conduisant chacune à un nouveau méthylène *exo*-glycal (Figure II-5). Tous ces composés ont été obtenus selon le protocole suivant : lactone et sulfone en solution

dans le THF sont refroidies à -78°C pour l'addition lente du LiHMDS puis le milieu est neutralisé par l'addition d'acide acétique. Après extractions, lavages, séchage et évaporation, le résidu est repris dans du THF et traité au DBU ; on obtient l'*exo*-glycal après purification. La succession des deux traitements basiques est efficace et reproductible.

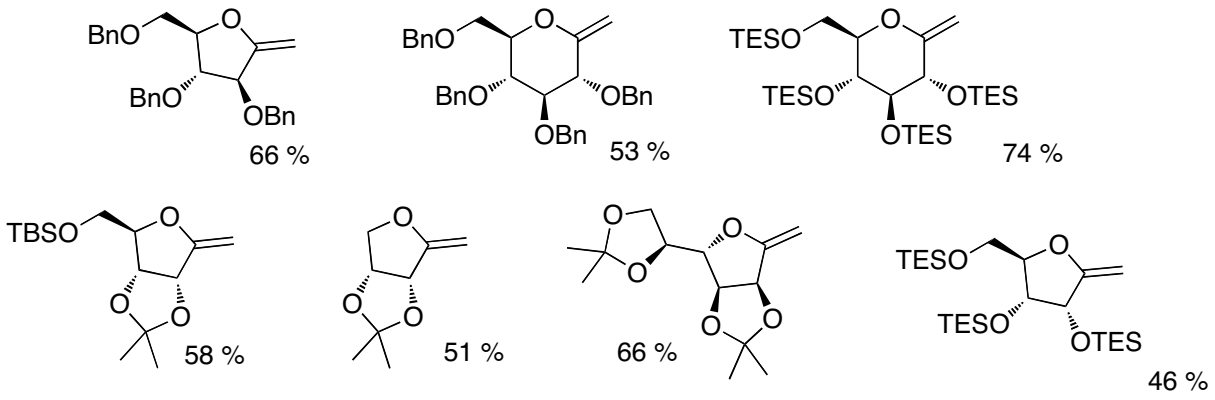


Figure II-5 : Synthèse de divers méthylène *exo*-glycals (cf. Schéma II-17)

Sur la base du constat selon lequel l'élimination n'est pas spontanée, deux applications ont été développées à partir de l'intermédiaire β-hydroxysulfone pour préparer autre chose que des *exo*-glycals. La première[112] consiste à préparer des sulfones vinyliques *C*-glycosylées. Après avoir réalisé l'addition nucléophile telle qu'elle a été décrite précédemment, le brut, au lieu d'être placé en conditions d'élimination, c'est-à-dire dans le THF en présence de DBU, est placé dans des conditions de déshydratation.[76,77] On forme alors, grâce à huit équivalents d'anhydride trifluoroacétique et vingt de pyridine, la sulfone vinylique **II-34**. Celle-ci est convertie, en milieu basique, en *endo*-glycal **II-35** par migration de la double liaison puis substitution *ipso* (Schéma II-18). L'iodure de méthyle utilisé peut être remplacé par d'autres électrophiles, ce qui laisse envisager une grande variété dans la substitution du glycal. On peut aussi procéder à une désulfuration, ou à d'autres fonctionnalisations pour élargir la variété des produits que l'on peut espérer obtenir par cette méthode.

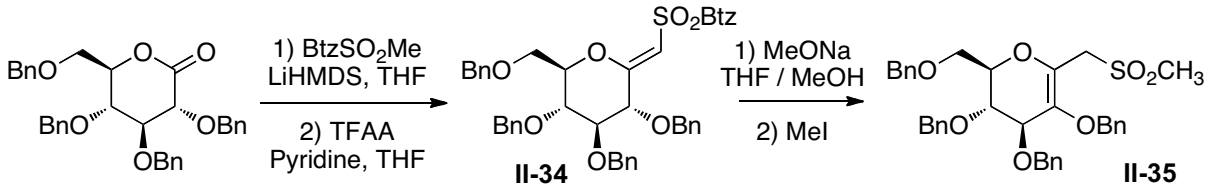


Schéma II-18 : Accès à des endo-glycals via la formation de sulfones vinyliques

La seconde application[113] a été développée à partir de la même α-hétéroarylsulfone vinylique **II-34**. Cette fois, elle est engagée dans une réaction de Julia-Kocienski afin de former un diène semi-cyclique. Dans le cas du dérivé tétra-*O*-benzyl-D-glucose, le produit attendu n'est pas isolé malgré la disparition totale de la sulfone vinylique initiale ; le bis éther d'énol tétrasubstitué attendu est sans doute trop peu stable car extrêmement riche en électrons. Pour contourner ce problème, la réaction est réalisée en série 2-désoxy-D-*arabino*-hexopyranose. On obtient alors dans ce cas le diène semi-cyclique **II-38** avec un rendement de 72 % (Schéma II-19). Cette méthode a permis d'obtenir différents diènes à partir d'aldéhydes aromatiques uniquement. En effet, dès lors que l'aldéhyde engagé est énolisable, les rendements chutent. Ceci s'explique par la probable compétition entre l'énolisation de

l'aldéhyde et la déprotonation de la sulfone : le pKa d'une sulfone se situe en moyenne autour de 30-32, celui de l'acétaldéhyde est estimé aux alentours de 17.[96]

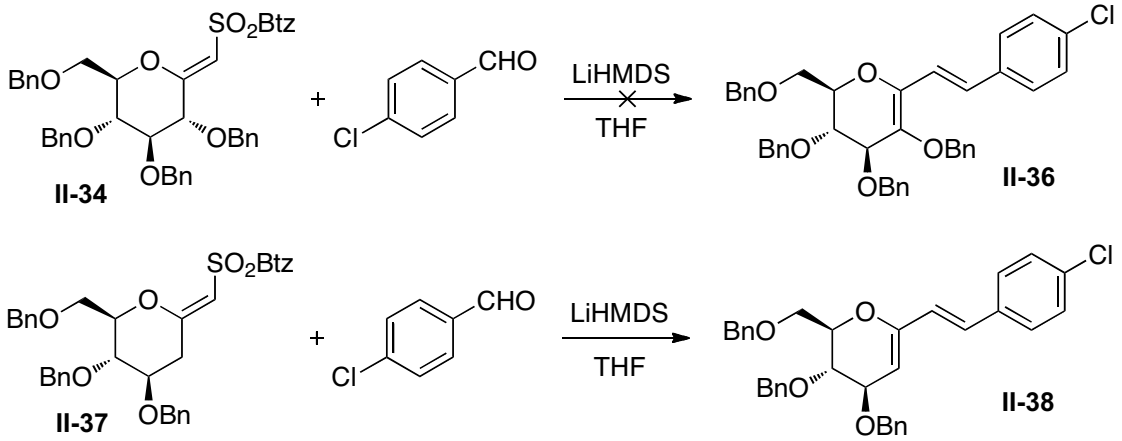


Schéma II-19 : Synthèse de diènes semi-cycliques

La méthode est donc robuste pour accéder à des éthers d'énol 1,1-disubstitués et elle permet de préparer des diènes semi-cycliques et des *endo*-glycals. Le réactif de Tebbe reste très efficace, mais la facilité de préparation et de manipulation de la méthylbenzo[*d*]thiazol-2-ylsulfone peut faire de cette nouvelle réaction une méthode concurrente. Il a par contre paru utile d'essayer de préparer de la même façon des *exo*-glycals tri- et tétrasubstitués, beaucoup moins accessibles.

II.2 Application à la synthèse d'exo-glycals tri- et tétrasubstitués

Alors que la synthèse de méthylène *exo*-glycals à partir de lactones est possible par des réactifs de Julia-Kocienski, il reste à montrer qu'elle est applicable à des substrats plus complexes, tels que des sulfones davantage substituées, pour préparer des éthers d'énol *exo*-cycliques fortement substitués qui ne seraient accessibles ni avec le réactif de Tebbe ni avec des réactifs de Wittig stabilisés.

Lorsque cette thèse a débuté en 2006, malgré la méthodologie et ses deux applications publiées, il était nécessaire de généraliser cette stratégie d'accès aux *exo*-glycals. Pour cela, nous nous sommes proposés d'élargir la nature des substrats engagés et d'améliorer les rendements. Nous avons donc mis les tétra-*O*-benzyl-D-gluconolactone et tri-*O*-benzyl-D-arabinonolactone en réaction avec les sulfones portant un substituant éthyle, cyclopentyle, *iso*-propyle, *n*-heptyle, 1,3-butadiènyle mais aussi un bras oxygéné.[114] Les lactones sont préparées par oxydation des sucres protégés correspondants, les sulfones sont obtenues par la séquence substitution – oxydation réalisée à partir du dérivé bromé ou tosylé, avec de bons rendements sur deux étapes (Schéma II-20).

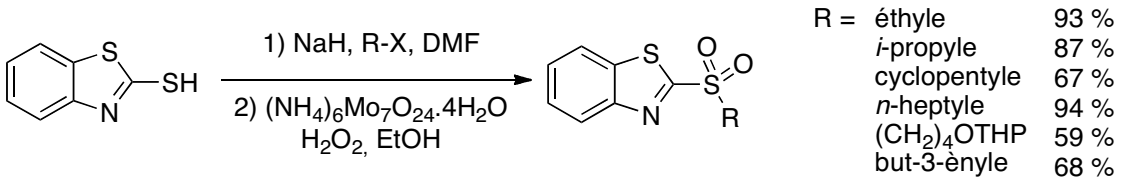


Schéma II-20 : Préparation des diverses sulfones

La réaction fonctionne aussi avec des sulfones substituées (Tableau II-1), les rendements variant de 28 à 77 %. À sulfone équivalente, les rendements sont meilleurs dans le cas de la lactone furanose. On obtient, dans tous les cas où c'est possible, un mélange de diastéréoisomères *Z* et *E* ; cet aspect sera largement discuté plus tard. Malgré des rendements occasionnellement médiocres, notre méthodologie se place malgré tout comme une des rares synthèses générales d'*exo*-glycals. La formation de l'*exo*-glycal se fait sans altérer la chaîne fonctionnalisée. Ces résultats sont satisfaisants car la possibilité d'accéder à des *exo*-glycals tri- et tétrasubstitués laisse envisager de nombreuses applications. Cependant, les rendements limités en série D-glucose nous amènent à débuter une étude systématique pour améliorer les résultats observés.

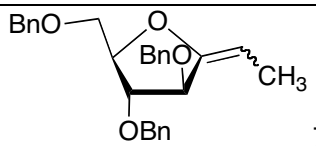
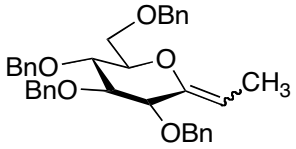
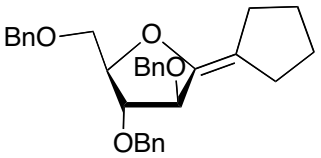
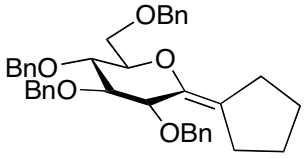
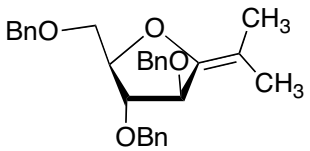
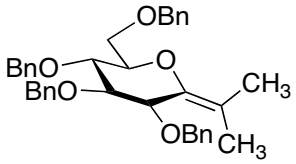
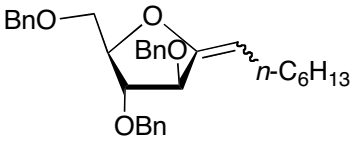
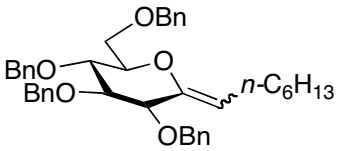
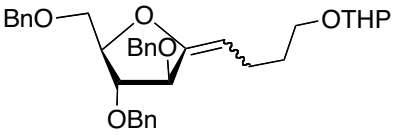
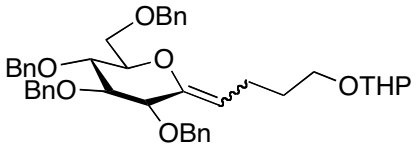
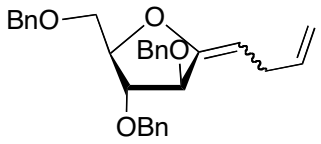
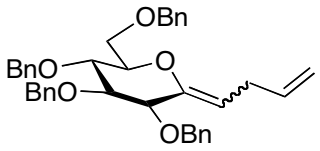
Entrée	En série D-*arabino*	En série D-*gluco*
1	 77 %	 62 %
2	 61 %	 28 %
3	 60 %	 35 %
4	 63 %	 33 %
5	 63 %	 49 %
6	 64 %	 33 %

Tableau II-1 : Synthèse d'*exo*-glycals substitués[114]

Par contre, la réaction semble être limitée aux lactones : les esters n'ont à ce jour pas donné de résultats satisfaisants (Schéma II-21).

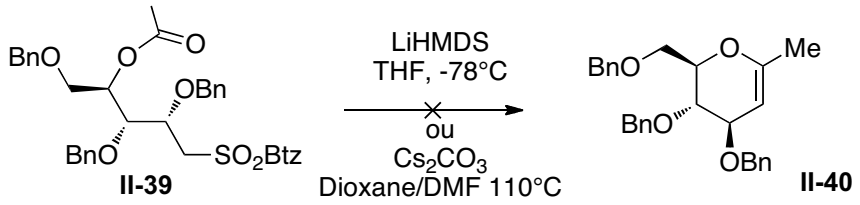


Schéma II-21 : Tentative de cyclisation par réaction de Julia-Kocienski sur un ester

Une explication envisageable pour l'absence de réactivité des esters repose sur les deux conformations possibles pour un ester donné : l'une *cis* et l'autre *trans* (Figure II-6).

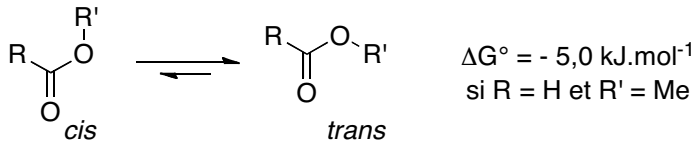


Figure II-6 : Conformation des esters

À partir du moment où l'oxygène est substitué, même par un éthyle ou un méthyle, le conformère *trans* l'emporte car il est le plus stable.[115] La différence d'énergie entre les deux formes est trop élevée pour permettre de déterminer un ratio *cis/trans*. En revanche, dans le cas d'une lactone à cinq ou six chaînons, seule la conformation *cis* est possible et puisqu'elle est moins stable, elle est certainement plus réactive et donc plus encline à subir l'addition d'un nucléophile. On suppose donc pour cette raison que la réaction de Julia-Kocienski est applicable à des lactones, bien qu'elle soit moins rapide que sur un aldéhyde ou une cétone.

II.3 Améliorations à apporter

Nous venons de décrire une méthode qui fonctionne mais dont les rendements sont très variables en fonction des substrats. Il semble intéressant d'étudier davantage cette nouvelle réaction. Pour cela, nous devons travailler à différents niveaux :

- Les cas donnant des rendements moyens montrent la nécessité d'optimiser les conditions expérimentales. En particulier, les dérivés tri- et tétrasubstitués peuvent être engagés ultérieurement dans la synthèse multi-étapes de composés plus complexes, naturels ou non. Il est donc important d'améliorer le rendement de cette étape-clef.
- Avec les sulfones portant une chaîne oxygénée, les rendements sont peu reproductibles et semblent parfois dépendre de paramètres peu maîtrisables, telle l'origine des réactifs. Nous devons donc déterminer des conditions permettant d'obtenir le produit avec un rendement fiable.
- L'étude de la sélectivité (en faveur de l'un ou l'autre des isomères) en fonction de divers paramètres, comme le solvant, la température, l'utilisation d'additifs et l'hétérocycle porté par la sulfone, nous permettra de proposer une synthèse diastéréosélective des *exo*-glycals pour laquelle nous formulerons des hypothèses quant au mécanisme de la réaction.
- L'extension de cette méthode à des lactones non dérivées de sucres permettra de la généraliser à la préparation d'éthers d'énol *exo*-cycliques. Nous verrons de cette manière l'influence de la taille et du degré de substitution du cycle sur la réactivité de la lactone engagée.

- L'utilisation de divers groupements protecteurs nous donnera accès aux limites et à la tolérance de certaines fonctions vis-à-vis de cette réaction.
- Enfin, l'utilisation de sulfones fortement fonctionnalisées pourra permettre de synthétiser des molécules complexes, comme certains composés naturels. Nous validerons ainsi la méthode développée comme un réel outil en synthèse multi-étapes.

Les études de sélectivité n'ont de sens que si les rendements sont corrects ; c'est pourquoi nous procèderons d'abord à l'optimisation de la réaction pour qu'elle soit efficace et robuste, puis nous en étudierons la diastéréosélectivité.

III / Optimisation de la synthèse d'*exo*-glycals et d'éthers d'énol à partir de lactones

Alors même que la nature des substrats varie peu, les rendements observés, parfois faibles, nous ont amené à procéder à une optimisation plus poussée que celle initialement proposée.

III.1 Choix et préparation des sulfones

Outre la validation de notre méthode sur des substrats sensibles, la structure de la sulfone doit permettre les applications ultérieures envisagées. Puisque notre but est, comme nous le développerons dans le chapitre suivant, de synthétiser des éthers d'énol pour ensuite les convertir en [6.6]-spirocétals, il nous a fallu choisir la substrat adéquat (Schéma II-22), celui-ci devant répondre à plusieurs critères : pouvoir former un cycle à six atomes dont un oxygène, être précurseur d'une chaîne alkyle par l'intermédiaire d'une fonction alcool, et être protégé par un groupement suffisamment stable pour résister aux différentes étapes de fonctionnalisation mais pouvant être retiré dans des conditions plutôt douces. De plus, pour éviter toute complication due à la possibilité de conduire à plusieurs diastéréoisomères, on préfèrera un composé énantiopur.

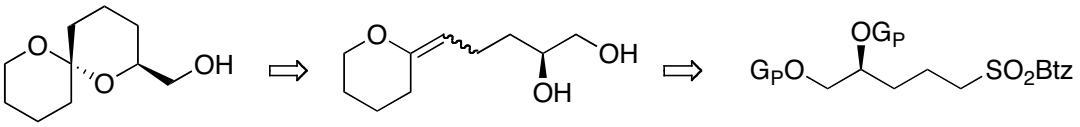


Schéma II-22 : Choix de la sulfone

Nous nous proposons donc de préparer le (*S*)-2-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]décan-2-yl)propylsulfonyl)benzo[*d*]thiazole **3** à partir du 1,2:5,6-di-*O*-cyclohexylidène-D-mannitol **II-41** (Schéma II-23). Ces travaux ont été développés en 2006 par Matthieu Corbet, alors étudiant en M2. Les trois premières étapes menant au (*S*)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]décan-2-yl)propan-1-ol **II-42** ont été décrites pour la synthèse du (*R,R*)-Spiket[116] : après coupure oxydante du sucre par le periodate de sodium en milieu basique, l'aldéhyde est engagé *in situ* dans une oléfination de Wadsworth-Emmons. Après hydrogénation de la double liaison puis réduction de l'ester, l'alcool obtenu doit être converti en thioéther **2**, *via* le tosylate **1**. Enfin, la sulfone **3** est obtenue par oxydation grâce au peroxyde d'hydrogène en présence d'une quantité catalytique d'heptamolybdate d'ammonium. On peut toutefois noter que la réaction de Mitsunobu[117] utilisant le 2-mercaptobenzo[*d*]thiazole comme nucléophile a été

essayée mais le produit ainsi obtenu est difficilement séparable des sous-produits, même après oxydation. Les rendements s'en trouvent alors fortement limités.

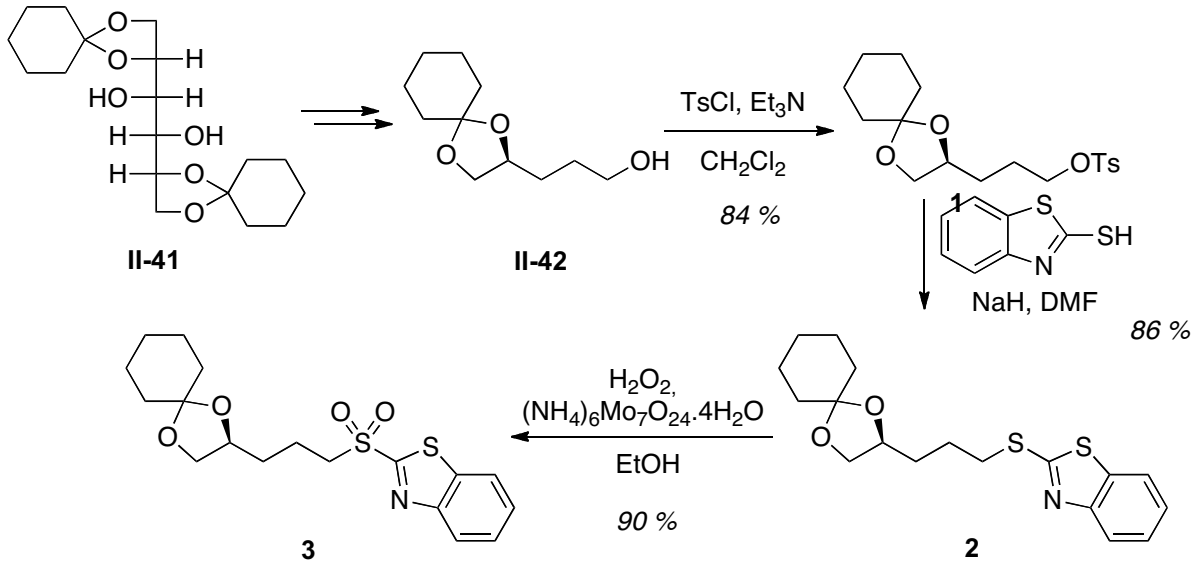


Schéma II-23 : Synthèse de la sulfone

Les sulfones **5** et **7** sont obtenues de la même façon à partir des thiols correspondants pour former les sulfures respectifs **4** et **6** à partir du tosylate **1** (Schéma II-24).

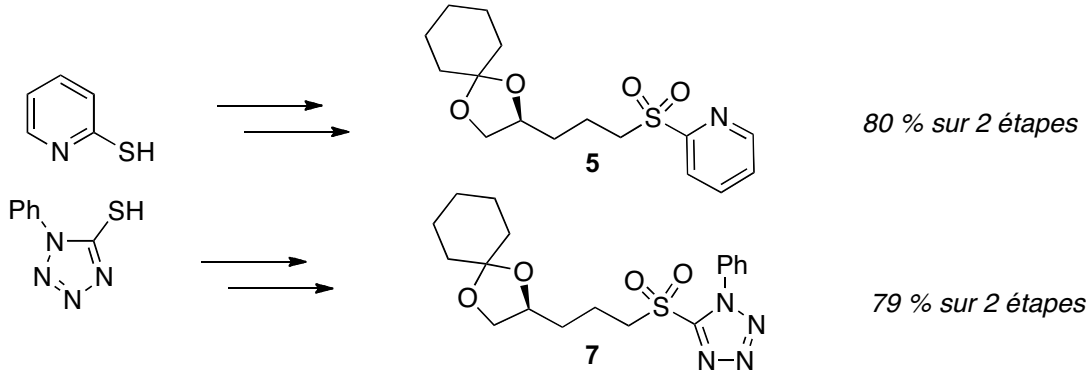


Schéma II-24 : Accès aux sulfones Pyr et Ptz

Nous disposons ainsi de trois nouvelles sulfones qui diffèrent uniquement par la nature de l'hétérocycle. Les sulfones initialement utilisées par David Gueyrard seront également utilisées pour vérifier le champ d'application de nos conditions optimisées.

III.2 Influence de divers paramètres sur le rendement

La méthode développée par David Gueyrard a nécessité quelques études afin d'optimiser les rendements. En effet, en particulier au cours de la réaction avec la sulfone **3** (Schéma II-25), étudiée par Matthieu Corbet puis par moi-même, ceux-ci étaient difficilement reproductibles, variant de 10 à 60 %. Ce manque de reproductibiltié pose un sérieux problème lorsqu'il s'agit de l'étape-clef d'une synthèse multi-étapes. Nous avons donc observé l'influence de divers paramètres tels que le solvant, la base utilisée, la température et l'utilisation de différents additifs sur le rendement. Nous avons choisi d'optimiser précisément cette réaction car la lactone, facilement accessible à partir du 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal, nous permet de nous affranchir des éventuels effets stériques et électroniques

générés par la présence d'un substituant en C_2. De plus, la sulfone fortement fonctionnalisée est celle qui donnait les résultats les moins reproductibles.

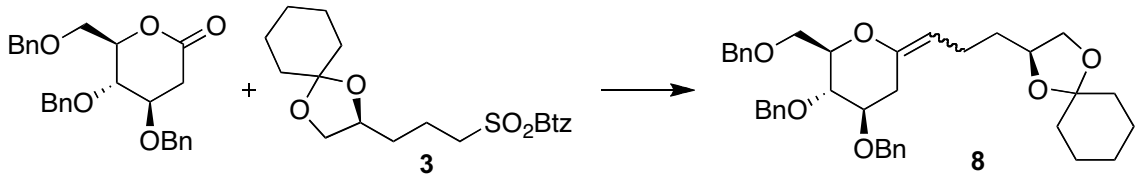


Schéma II-25 : Réaction choisie pour l'optimisation

Afin de lever tout doute quant à la dégradation des réactifs dans les conditions de la réaction, nous avons testé la stabilité de la sulfone et de la lactone considérées en présence d'un excès de bis(triméthylsilyl)amidure de lithium. En particulier, nous nous attendions à ce que la sulfone donne une autocondensation puisque ce phénomène est fréquemment décrit dans la littérature. Deux équivalents de base sont additionnés à la sulfone, en solution, sous argon et à -78°C, dans du THF distillé ; après 90 minutes d'agitation à cette température, l'addition d'eau deutériée conduit à la modification du signal RMN du CH_2 voisin de la sulfone : on a déprotoné puis deutérié. En revanche, quand c'est la lactone qui est placée en présence de la base, on observe la dégradation complète du substrat, mais l'analyse RMN du résidu n'a pu donner plus d'informations à ce sujet. On suppose que des éliminations successives donnent naissance à des produits mal définis. La décomposition de la lactone est cependant évitée lorsque la sulfone est présente dans le milieu : la déprotonation de la sulfone et son addition sur la lactone sont donc plus rapides que la dégradation de la lactone.

D'autre part, les CCM réalisées au cours des purifications sur colonne nous ont donné une autre indication : les produits formés sont sensibles à l'acidité de la silice, puisqu'une tache apparaît parfois à un rapport frontal faible : les rendements isolés semblent dépendre critiquement de la stabilité de l'éther d'énol en question. Nous avons donc suspecté une faible stabilité de l'éther d'énol ainsi que la déprotection éventuelle du cyclohexylidène. Nous avons alors décidé de purifier systématiquement nos éthers d'énol sur alumine basique.

Le suivi par CCM rend compte d'une conversion incomplète dès la première étape d'addition de l'anion sur le carbonyle. Lors de la seconde étape, lorsque le DBU est additionné pour procéder à l'élimination, l'intermédiaire formé disparaît complètement au profit des éthers d'énol. Nous avons donc concentré nos efforts d'optimisation sur la première étape puisqu'elle semble être celle qui limite le rendement. Tous les essais menés dans les paragraphes suivants ont été réalisés en variant autour des conditions initialement utilisées par David Gueyrard : à 1 équivalent de 2-désoxy-3,4,6-tri-*O*-benzyl-D-*arabino*-hexonolactone et 1,2 équivalents de sulfone **3** en solution sous argon dans du THF anhydre sont additionnés, à -78°C, 2,4 équivalents de LiHMDS ; après 30 à 45 minutes d'agitation, le milieu est neutralisé par 3 équivalents d'acide acétique. Après traitement aqueux, le brut est repris dans le THF et 2 équivalents de DBU sont ajoutés. La purification sur alumine basique donne les *exo*-glycals **8** avec un rendement qui peut varier de 10 à 60 %, typiquement de 30-35 %. La valeur de 34 %, la plus souvent obtenue, est utilisée en référence dans les études qui suivent.

III.2.1 Effets de solvant

Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer explicitement l'influence du solvant sur le rendement de la réaction de Julia-Kocienski. Les travaux menés avec différents solvants ne concernent que l'étude du ratio *E/Z*. La capacité de coordination d'un solvant augmentant avec sa polarité, on suppose qu'un solvant polaire donnera de meilleurs rendements pour la réaction de Julia-Kocienski car la formation de paires d'ions sera moins défavorisée au cours du réarrangement de Smiles. Ce raisonnement laisse penser que le DME, solvant chélatant, sera un meilleur solvant.

L'effet dans notre cas est plus difficile à prédire. Lors de la première synthèse de méthylène *exo*-glycals par utilisation de réactifs de Julia-Kocienski,[89] la comparaison menée entre le toluène et le THF avait montré une très faible conversion des réactifs dans le toluène. Mais des modifications simultanées de la température et du mode d'addition ont rendu difficile l'attribution de ce faible rendement au seul changement de solvant.

Par ordre de polarité croissante, nous avons voulu comparer le toluène, l'éther diéthylique, le 1,2-diméthoxyéthane, le tétrahydrofurane et le *N*,*N*-diméthylformamide (Tableau II-2). Dans chaque cas, l'étape d'élimination au DBU est réalisée dans le THF.

Solvant	Toluène	Et_2O	DME	THF	THF/DME (1:1)	THF/DMF (1:1)
ε_0[118]	*2,38*	*4,20*	*7,20*	*7,58*	-	*(DMF : 36,71)*
Rdt	11%	Cv nulle	12%	34%[a]	14%	Cv nulle

[a] *: Rendement-type*

Tableau II-2 : Solvants, constantes diélectriques[118] et effet sur le rendement

Parmi les solvants utilisés pour l'addition de l'anion, le THF est celui qui donne le résultat le plus satisfaisant. Le toluène a bien solubilisé les réactifs mais seulement 11 % d'*exo*-glycals ont été isolés. Le rendement décevant obtenu dans le 1,2-diméthoxyéthane s'explique par la faible solubilité des réactifs dans ce solvant en dessous de -50°C. Nous avons alors essayé d'utiliser un mélange équi-volumique de THF et de DME afin d'augmenter cette solubilité mais le résultat obtenu est comparable. Enfin, l'utilisation d'éther diéthylique ou bien d'un mélange THF/DMF n'a rien donné puisque les réactifs n'étaient pas solubles, même à température ambiante. Le DMF n'a pu être utilisé seul puisque son point de fusion se situe à environ -60°C.

Grâce à ces expériences, nous avons montré que le THF est le meilleur solvant pour cette réaction, bien qu'il ne soit pas le plus polaire. Il permet de bien solubiliser les réactifs sans trop influencer l'acidité du lithium au sens de Lewis. En effet, par rapport à la réaction de Julia-Kocienski, l'effet supposé du lithium sur la stabilité de l'adduit semble dominer dans le rendement de l'addition. Nous validons ainsi l'utilisation du THF pour les études suivantes.

III.2.2 Variations de température

Nous avons déjà vu que la température joue un rôle crucial : elle doit être rigoureusement contrôlée d'une part pour éviter la rétroaddition, et d'autre part pour minimiser l'énolisation du dérivé carbonylé au profit de la déprotonation de la sulfone. Les réactions de Julia-Kocienski jusqu'alors

décrites se déroulent à -78°C, -60°C ou -40°C. L'anion lithié peut être relativement instable si la température n'est pas suffisamment basse. Il convient donc d'additionner la base à -78°C, et lentement, l'exothermicité de la réaction risquant d'augmenter la température du milieu réactionnel. Cet anion peut cependant être difficile à former. La remontée en température peut conduire soit à la rétroaddition, soit à la formation de l'alcène. Il semble donc que la température optimale de réaction soit à ajuster en fonction des substrats.

Puisque nous avons observé à plusieurs reprises que la réaction n'est pas complète à -78°C, nous avons supposé qu'il ne s'agissait pas de la température optimale pour réaliser à la fois la déprotonation de la sulfone et l'addition du carbanion sur le carbonyle. C'est pourquoi nous avons fait varier la nature du bain dans lequel était plongé le milieu réactionnel (Tableau II-3).

Bain	-78°C	-100°C	-40°C ($CO_{2\,(s)}$)	-40°C ($N_{2\,(l)}$)	-78°C à TA	-40°C à TA
Rdt	34%[a]	33%	29%	22%	Cv nulle	Cv nulle

[a] : *Rendement-type*

Tableau II-3 : Influence de la nature du bain refroidissant

Le rendement ne dépasse 34 % pour aucune température constante testée. Que la température soit constante à -100°C ou à -40°C, rien ne va dans le sens d'une augmentation du rendement. Nous avons alors essayé d'opérer à différentes températures selon les étapes de la réaction : l'addition de la base faite à -78°C est suivie d'une remontée à 0°C dans le but de permettre la lithiation complète de la sulfone. L'addition de la lactone est alors réalisée à -78°C. Toutes ces précautions n'ont montré aucune amélioration. Dans le cas où cette même procédure est appliquée mais en refroidissant seulement à -40°C, aucun produit de la réaction n'est isolé. On suppose que les produits formés sont instables à température ambiante dans un milieu aussi basique et sont donc immédiatement décomposés.

La température idéale semble devoir rester constante à -78°C tout au long de la réaction, de l'addition de la base à l'hydrolyse. La réaction est rapide à cette température : en effet, les suivis CCM ont montré qu'elle n'évoluait plus 20 minutes après l'addition du LiHMDS. Nous avons ensuite étudié l'influence du mode d'addition de la base.

III.2.3 Mode opératoire

Nous avons déjà abordé le phénomène d'autocondensation et nous avons vérifié la stabilité de la sulfone dans des conditions basiques. D'un autre côté, la lactone est également sensible aux conditions basiques de la réaction. Les faibles rendements observés jusqu'alors sont donc peut-être dus à une dégradation partielle de ce composé dans le milieu. On se propose donc de suivre l'évolution du rendement en fonction de l'ordre d'addition des réactifs (Tableau II-4).

Plusieurs protocoles sont décrits pour la réaction de Julia-Kocienski. La méthode de Barbier utilisée jusqu'ici consiste à additionner la base sur un mélange de lactone et de sulfone. La variante où l'addition de la base se fait au pousse-seringue permet de ne pas être en présence d'un excès de base libre, la déprotonation de la sulfone devant se faire au fur et à mesure. La prémétallation consiste en l'addition de la base sur la sulfone, suivie de l'ajout de la lactone : on prend le risque de

réaliser la substitution *ipso* mais la dégradation de la lactone en conditions basiques est ainsi limitée. La méthode de Barbier inverse correspond à l'addition d'une solution contenant la sulfone et la lactone sur la base diluée dans du THF et refroidie à -78°C.

Procédure	Barbier [a]	Barbier [b]	Prémétallation	Barbier inverse
Rdt	34%[c]	< 5%	0%	22%

[a] L'addition de la base se fait goutte à goutte, sur 10 minutes. [b] La base est ajoutée lentement, sur 75 minutes, à l'aide d'un pousse-seringue. [c] Rendement-type.

Tableau II-4 : Influence du mode d'addition des réactifs

Cette fois encore, la méthode de Barbier reste la méthode de choix pour préparer des *exo*-glycals à partir d'une lactone et d'une sulfone. Seule la méthode de Barbier inverse a donné l'*exo*-glycal avec un rendement suffisant pour caractériser le produit formé, mais il n'est que de 22 %, nettement inférieur à celui obtenu avec la procédure classique de Barbier. On exclut donc une compétition de l'énolisation de la lactone comme étant responsable des faibles rendements.

III.2.4 Nature de la base

Partant du constat selon lequel la conversion n'est pas totale dans notre cas, il semble crucial de choisir convenablement la base, d'une part car la première étape de déprotonation est indispensable et d'autre part car toutes les espèces intermédiaires sont des anions : le contre-ion, qui provient de la base utilisée, a évidemment son importance. En effet, en fonction de son association à l'anion, ce dernier sera plus ou moins apte à réagir avec l'électrophile et plus ou moins stabilisé. De plus, l'étude menée sur la quantité idéale de base va nous aider à mieux comprendre le comportement de cette réaction.

Le diisopropylamidure de lithium était utilisé initialement dans les réactions de Julia-Kocienski.[91] À ce jour, les bis(triméthylsilyl)amidures de lithium, de sodium ou encore de potassium sont les bases de choix.[102] Pour la synthèse des *exo*-glycals,[89] LDA et KHMDS ont été testés sans succès mais la variation simultanée d'autres paramètres avait compliqué l'interprétation des effets observés. Nous avons donc comparé l'action des quatre bases principalement utilisées, dans des conditions similaires (Tableau II-5).

Base	LDA[a] (2,5 éq.)	KHMDS[b] (2,4 éq.)	NaHMDS[b] (2,4 éq.)	LiHMDS[b] (2,4 éq.)	LiHMDS[a] (2,4 éq.)
Rdt	Cv nulle	Décomposition	< 5 %	34 %[c]	22 %

[a] Préparé *in situ*. [b] Utilisé tel que reçu. [c] Rendement-type

Tableau II-5 : Influence de la nature de la base

Seul le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium permet d'obtenir le produit attendu. En effet, le lithium semble seul capable d'activer suffisamment la lactone vis-à-vis de l'addition de la sulfone. Ce résultat peut être expliqué par analogie avec l'activité relative des borohydrures de lithium, de sodium et de potassium au cours de la réduction des carbonyles[119] : le borohydrure de potassium réduit facilement les aldéhydes mais difficilement les cétones et pas du tout les esters. Le borohydrure de

sodium réduit aldéhydes et cétones sans problème mais ne réduit pas les esters. Enfin, le borohydrure de lithium réduit facilement esters et lactones, même à basse température.

L'étude de l'influence de la quantité de base est réalisée sur le LiHMDS puisqu'il s'agit de la seule qui a donné lieu à la formation de l'*exo*-glycal, après traitement au DBU, en quantité suffisante pour observer d'éventuelles évolutions du rendement. Des essais supplémentaires ont été réalisés en faisant varier le nombre d'équivalents de base (Tableau II-6).

Qté	1,2	2,0	2,2	2,4	3,0
Rdt	< 5 %	29 %	14 %	34 %[a]	11 %

[a] : Rendement-type

Tableau II-6 : Influence de la quantité de base

Alors qu'il semble clairement indispensable d'avoir un excès de LiHMDS dans le milieu, un excès trop important, à partir de 3 équivalents, nuit au bon déroulement de la réaction, entraînant peut-être sur la lactone l'élimination d'un benzyle ou favorisant l'ouverture des intermédiaires hémiacétals. En revanche, un excès trop faible, typiquement 1,2 équivalent, limite davantage le rendement. Il faut donc trouver un compromis, c'est-à-dire utiliser entre 2 et 2,5 équivalents de base.

Malgré ces efforts, aucune amélioration n'a été apportée jusqu'ici par rapport aux conditions d'origine. Nous avons de plus constaté une mauvaise reproductibilité des résultats : pour trois essais identiques réalisés à plusieurs semaines d'intervalle avec 2,4 équivalents de LiHMDS, les rendements observés ont été de 34, 20 et 17 %. De même, les rendements obtenus lorsque 2 équivalents de base étaient engagés varient autour des mêmes valeurs. Un essai rapporté par Matthieu Corbet à 59 %, n'ayant jamais été égalé mais laissant espérer une possible amélioration, nous a fait mettre en cause la solution de LiHMDS : suivant le lot et le fournisseur utilisé, les résultats étaient très variables et donc peu fiables.

Les observations réalisées sur la nature du contre-ion et les quantités de base nécessaires nous amènent à nous poser la question suivante : l'effet du nombre d'équivalents sur le rendement est-il dû à l'effet sur la déprotonation ou est-ce qu'un excès de base est nécessaire seulement pour la présence accrue du cation complexant le carbonyle ? De plus, l'effet du lot de base ne reflèterait-t-il pas des quantités variables de sels dans les différentes préparations ? On note en effet le mauvais résultat obtenu avec le LiHMDS fraîchement préparé. Pour répondre à cette question et toujours en espérant augmenter significativement les rendements, nous allons étudier l'addition de divers additifs.

III.2.5 Additifs

Dans tous les cas précédemment décrits, 60 à 70 % de la sulfone engagée sont récupérés. Il a donc fallu trouver un moyen d'augmenter la réactivité de nos composés. Il nous a semblé judicieux d'utiliser un acide de Lewis qui, par complexation avec le carbonyle de la lactone, renforcerait le caractère électrophile de ce partenaire de la réaction. Le rôle de l'acide de Lewis peut être double : en plus d'activer le carbonyle vis-à-vis de l'addition du nucléophile, il peut également stabiliser l'adduit. Cette deuxième hypothèse est renforcée par le constat fait selon lequel la réaction fonctionne mieux en présence d'un excès de LiHMDS.

Nous avons donc cherché à améliorer la réaction en apportant un excès d'ions lithium sans augmenter la quantité de base. Initialement utilisés comme additifs pour améliorer la sélectivité lors de la formation d'énolates de cétones,[120,121] des sels de lithium, dont le chlorure de lithium, ont permis d'améliorer légèrement les rendements lors de réactions de Julia-Kocienski.[103] Puisqu'il a déjà été décrit que les rendements varient considérablement selon le nombre d'équivalents utilisés, il a été indispensable d'étudier l'influence de la quantité d'additif sur le rendement (Tableau II-7).

Qté	Nulle	Cat [a]	2 éq. [a]	2 éq. [b]	2 éq. [c]
Rdt	29 %	28 %	29 %	***84 %***	*57 %*

[a] Utlisé sans précautions particulières. [b] Séché par chauffage sous vide.
[c] Séché par chauffage sous vide mais utilisé après quelques jours.

Tableau II-7 : Effet du chlorure de lithium sur le rendement

Le rendement augmente nettement quand le chlorure de lithium est rigoureusement anhydre. Malheureusement, nous avons également constaté que la réaction est très sensible à la qualité du chlorure de lithium : pourtant stocké avec précautions, ce sel particulièrement hygroscopique doit être utilisé rapidement sous peine d'obtenir les éthers d'énol avec un rendement peu reproductible.

Bien que le chlorure de lithium se soit montré efficace et correspondant à nos attentes au sujet de l'augmentation des rendements, les contraintes que représente son utilisation en milieu parfaitement anhydre nous ont incités à chercher une alternative plus facile à mettre en œuvre. Nous avons cependant prouvé que la réaction développée est réalisable avec de très bons rendements. Au cours de ces essais, nous avons observé que l'addition de chlorure de lithium limite la formation de l'*exo*-glycal au cours de la première étape : le suivi par CCM montre en effet la formation de l'adduit alors qu'il n'est pas visible dans notre cas 'classique'. C'est seulement après l'addition du DBU que l'on voit clairement cet intermédiaire disparaître au profit des *exo*-glycals.

Nous avons donc tenté d'utiliser des additifs moins susceptibles de s'hydrater ou au moins plus faciles à sécher. C'est le cas notamment du chlorure de triméthylsilyle et de l'éthérate de trifluorure de bore.[122] On peut donc envisager l'addition de nombreux acides de Lewis, à partir du moment où ils ont déjà montré un caractère oxophile certain. C'est pour cette raison que, comme précédemment, la stabilité de la lactone vis-à-vis de ces additifs a été vérifiée préalablement à leur utilisation. Après deux heures d'agitation à -78°C en présence de 6 équivalents d'additif, la lactone est toujours présente, ce qui nous permet d'étudier l'influence de ces additifs. Tous les essais regroupés dans le tableau II-8 ont été réalisés dans le THF, à -78°C, sur 1 équivalent de lactone et 1,2 équivalent de sulfone avec 2 équivalents de LiHMDS. Les rendements indiqués sont les rendements en *exo*-glycals isolés après traitement au DBU et purification sur colonne

Additif	Aucun	TMSCl [a]	Imidazole	$ZnCl_2$ [b]	$MgBr_2.Et_2O$ [b]	$BF_3.Et_2O$
Qté	-	2 équiv	2 équiv	2 équiv	2 équiv	1 équiv
Rdt	29 %	< 5 %	Décomposition	29 %	28 %	**74 %**

[a] Fraîchement distillé. [b] Séché par chauffage sous vide.

Tableau II-8 : Influence de divers additifs sur le rendement

Le résultat est sans appel : alors que le produit n'est pas isolé dans les cas du chlorure de triméthylsilyle et de l'imidazole, le chlorure de zinc et le bromure de magnésium, pourtant séchés, ne donnent au mieux que des rendements comparables à la réaction réalisée sans additif. En revanche, l'éthérate de trifluorure de bore est très efficace sans nécessiter de précautions particulières et offre des rendements reproductibles. Cet additif s'avère donc être une excellente alternative au chlorure de lithium, trop contraignant dans notre cas.

III.2.6 Conclusion sur les conditions optimales de réaction

En résumé, les conditions que nous retenons pour la suite de nos travaux sont les suivantes : l'addition de 2 équivalents de LiHMDS, à -78°C, sur 1 équivalent de lactone et 1,2 équivalent de sulfone en solution dans le THF, en présence de 1 équivalent de $BF_3.Et_2O$ permet de préparer les *exo*-glycals, après élimination réalisée dans le THF grâce à 2 équivalents de DBU, avec un rendement reproductible de 74 %. L'ordre d'addition semble ne pas avoir d'importance ; nous procédons tout de même toujours de la même façon : l'acide de Lewis est additionné à température ambiante sur la sulfone et la lactone en solution sous argon dans le THF puis le milieu est refroidi à -78°C pour l'ajout de la base. La quantité de base optimale avait été déterminée pour 2,4 équivalents de LiHMDS par rapport à la lactone, mais avec le trifluorure de bore, aucune différence n'a été observée entre 2 et 2,4 équivalents de base. Notre méthode, désormais efficace et robuste a ensuite été appliquée à divers substrats afin d'élargir la synthèse d'*exo*-glycals aux éthers d'énol.

IV / Validation des conditions optimisées sur d'autres substrats

Ces conditions ayant été optimisées pour une réaction bien particulière, nous avons voulu vérifier qu'elles étaient applicables à d'autres substrats difficiles. Nous avons étudié la réaction de la 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-gluconolactone avec plusieurs sulfones choisies pour mener à des éthers d'énol tri- et tétrasubstitués (Schéma II-26), par des chaînes alkyles ou des chaînes oxygénées.[114] Nous espérons ainsi confirmer la tolérance de tels groupements vis-à-vis de cette réaction.

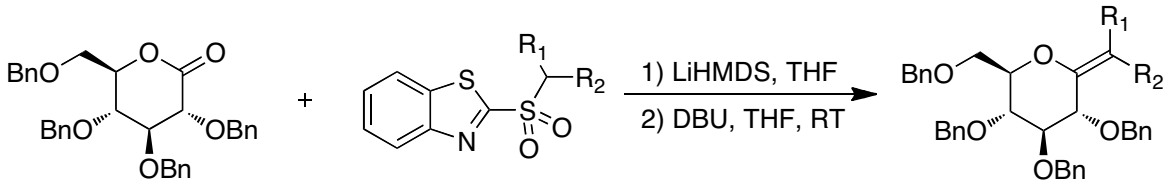
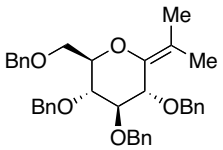


Schéma II-26 : Synthèse d'*exo*-glycals à partir d'une D-gluconolactone

Entrée	R_1	R_2	Additif	Produit	Rdt
1			Aucun		35%
2	$-CH_3$	$-CH_3$	*LiCl*		*18%*
3			**$BF_3.Et_2O$**		**76%**

4			Aucun		28%
5	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_2-CH_2-$	*LiCl*		*18%*
6			**$BF_3.Et_2O$**		**60%**
7			Aucun		33%
8	H	Butèn-3-yl-	*LiCl*		*41%*
9			**$BF_3.Et_2O$**		**44%**
10			Aucun		31%
11	H		*LiCl*		*31%*
12			**$BF_3.Et_2O$**	**9**	**73%**

Tableau II-9 : Validation des conditions optimisées

Les résultats obtenus sans additif ont déjà été publiés concernant la synthèse d'*exo*-glycals tri- et tétra-substitués.[114] La comparaison avec ceux obtenus en présence de chlorure de lithium d'une part et d'éthérate de trifluorure de bore d'autre part fait apparaître très nettement l'intérêt de l'utilisation du second pour augmenter les rendements. Le chlorure de lithium donne des résultats variables. En effet, dans le cas du 2-*iso*-propylsulfonylbenzo[*d*]thiazole, la réaction fonctionne mieux sans chlorure de lithium. Ce résultat surprenant est attribuable au caractère fortement hygroscopique du sel de lithium ou à la faible stabilité de l'éther d'énol en présence de ce sel.

Nous avons ensuite fait varier les lactones dans le but de définir les éventuelles limites de la méthode développée au laboratoire sur des lactones dérivées de sucres. Pour vérifier que la configuration en C_2 n'a pas d'influence sur le déroulement de la réaction, la 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-mannonolactone a été testée et a donné des rendements comparables (Schéma II-27). L'*exo*-glycal est obtenu dans ce cas avec un rendement de 83 %, contre seulement 30 % en présence de 2 équivalents de chlorure de lithium, la réaction sans additif n'ayant pas été testée dans ce cas. La présence et la stéréochimie d'un groupement en position 2 n'influence donc pas la réaction.

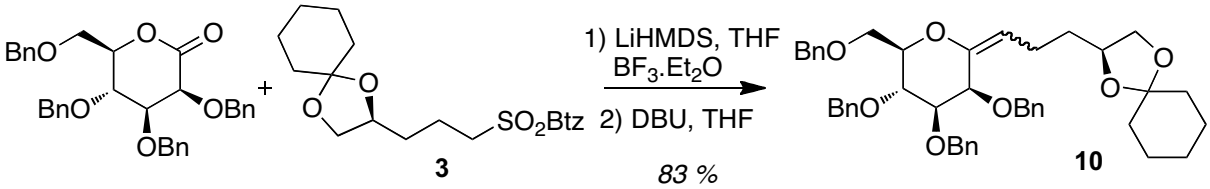


Schéma II-27 : En série D-*manno*

La formation d'*exo*-glycals n'est pas limitée aux pyranosides : en effet, dès les premiers travaux, la 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-arabinonolactone réagissait dans ces conditions, donnant même de meilleurs rendements. Cette fois, le produit attendu est obtenu avec 65 % de rendement (Schéma II-28).

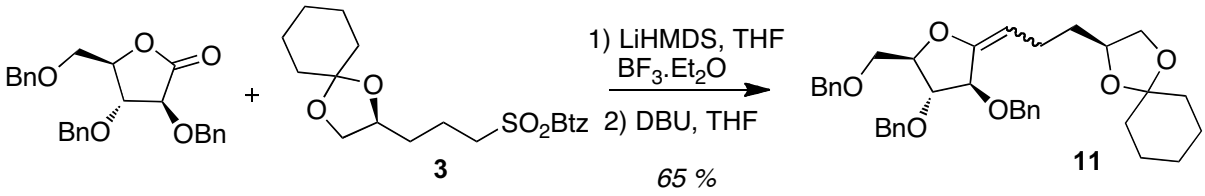


Schéma II-28 : En série D-*arabino*

Dans une seconde vague d'élargissement du champ d'application de notre méthodologie, nous avons tenté de préparer, non plus des *exo*-glycals mais des éthers d'énol à partir de diverses lactones que nous avions en notre possession. À partir de la D-gluconolactone, le retrait du substituant en position 2 ne perturbe pas la formation de l'*exo*-glycal. Il nous a paru intéressant de retirer un par un les substituants du sucre pour déterminer la tolérance de notre méthode au degré de substitution de la lactone.

Les lactones **12**, substituée en positions 4 et 5, et **14**, monosubstituée en 5, ont été engagées dans les mêmes conditions de réactions. La synthèse de ces lactones originales sera développée dans le chapitre V relatif à la synthèse d'analogues du Bistramide A. L'éther d'énol 5,6-disubstitué **13** a été obtenu avec un rendement de 76 %, comparable aux résultats précédents (Schéma II-29).

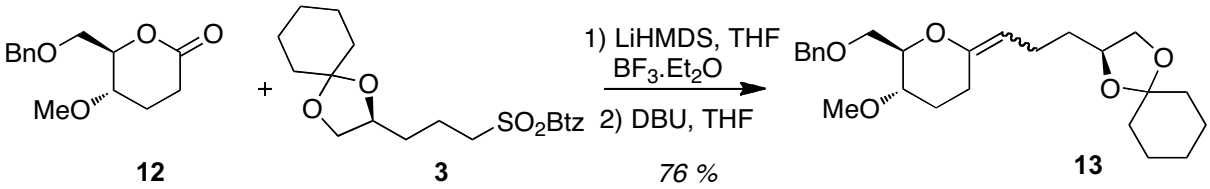


Schéma II-29 : Synthèse d'un éther d'énol à partir d'une lactone 5,6-disubstituée

L'analogue monosubstitué est lui obtenu avec un rendement de 55 %, plus faible (Schéma II-30). On peut supposer que moins la lactone est substituée, plus elle sera susceptible à l'ouverture en milieu basique tout comme l'adduit intermédiaire, d'autant plus en présence d'un acide de Lewis.

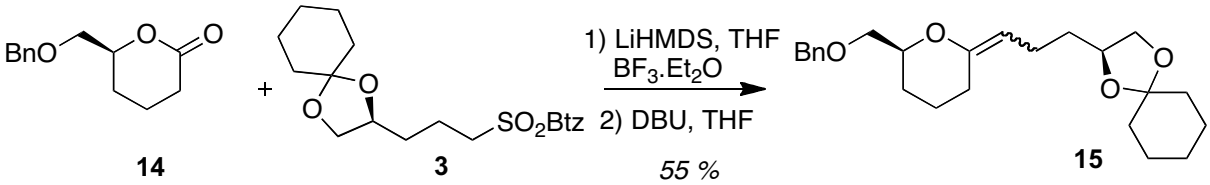


Schéma II-30 : Synthèse d'un éther d'énol à partir d'une lactone mono-substituée

Il ne nous reste plus qu'à tester le cas extrême de la δ-valérolactone : en effet, ne possédant aucun substituant, elle devrait être encore plus sensible aux conditions basiques. Elle permet pourtant d'accéder efficacement à l'éther d'énol **16** correspondant (Schéma II-31).

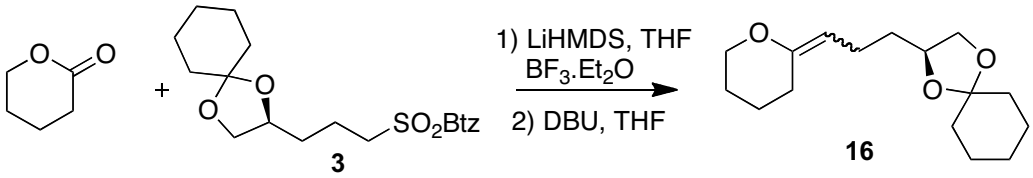


Schéma II-31 : Synthèse d'un éther d'énol à partir de la δ-valérolactone

Donnant dans un premier temps des rendements médiocres, la réaction a fait l'objet d'une rapide optimisation (Tableau II-10). Tout comme dans les cas précédents, nous nous sommes interrogés sur la stabilité du produit formé, non seulement vis-à-vis de l'acide acétique, mais aussi compte tenu des conditions de réaction.

Entrée	Additif	Hydrolyse	Rendement	DBU
1	LiCl	AcOH	36 %	Avec
2	LiCl	H_2O	31 %	Sans
3	$BF_3.Et_2O$	H_2O	**60 %**	Sans
4	$BF_3.Et_2O$	H_2O	42 %	Avec

Tableau II-10 : Optimisation de la réaction avec la δ-valérolactone

On note ici que la seconde étape habituellement réalisée au DBU n'est pas nécessaire : le rendement est nettement meilleur lorsque l'acide de Lewis utilisé est l'éthérate de trifluorure de bore. Bien que la différence entre les entrées 1 et 2 ne soit pas significative, il semble plus raisonnable de ne pas réaliser l'hydrolyse à l'acide acétique mais à l'eau afin d'éviter toute dégradation prématurée de l'éther d'énol formé.

Le cyclopentadécanolide, lactone macrocyclique à quinze chaînons, n'a malheureusement donné en aucun cas l'éther d'énol espéré (Schéma II-32). En effet, lactone et sulfone ont été récupérées intégralement, et ce quelles que soient les conditions de réactions essayées. Une explication raisonnable est que la taille assez grande du cycle lui confère une certaine flexibilité ; la principale conséquence est que la fonction ester n'est plus contrainte en conformation *cis* et est donc plus stable, moins réactive.

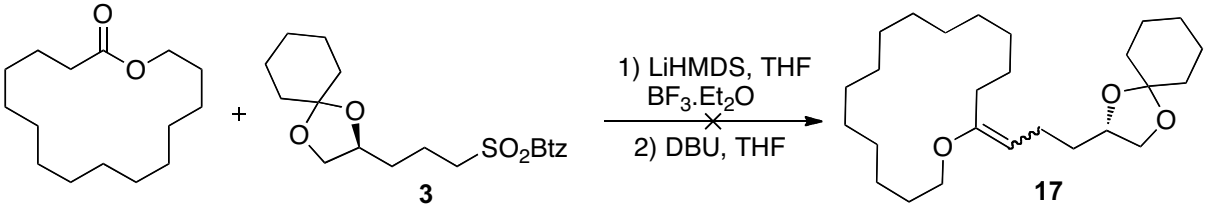


Schéma II-32 : Essai sur le cyclopentadécanolide

L'inclusion de l'unité ester dans un cycle à six chaînons doit nous affranchir du problème précédent, attribué à la conformation de l'ester. Pourtant, la 3-isochromanone n'a montré aucune conversion (Schéma II-33). Cette fois-ci, l'absence de réactivité serait due à l'extrême facilité de la 3-isochromanone pour s'énoliser.

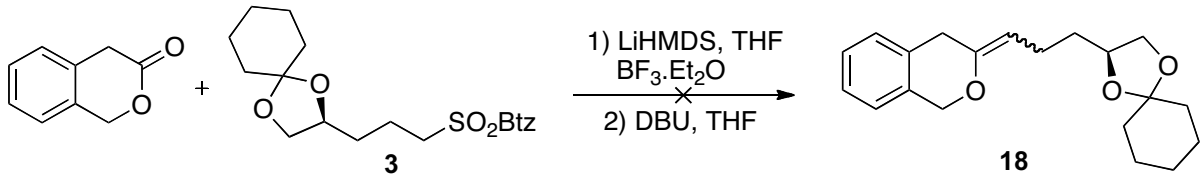


Schéma II-33 : Essai sur la 3-isochromanone

La γ-phényl-γ-butyrolactone réagit pour donner une faible proportion d'éther d'énol. Bien que détecté en spectrométrie de masse, le produit attendu n'a pu être isolé. Ayant supposé que le traitement à l'acide acétique pouvait être à l'origine de ce résultat décevant, la réaction a été lancée

dans les mêmes conditions, mais arrêtée par l'addition d'eau. On ne recueille cette fois pas de produit, la sulfone est récupérée, et la lactone dégradée (Schéma II-34). La présence du groupe phényle rend peut-être l'ouverture de l'intermédiaire hémiacétal plus favorable.

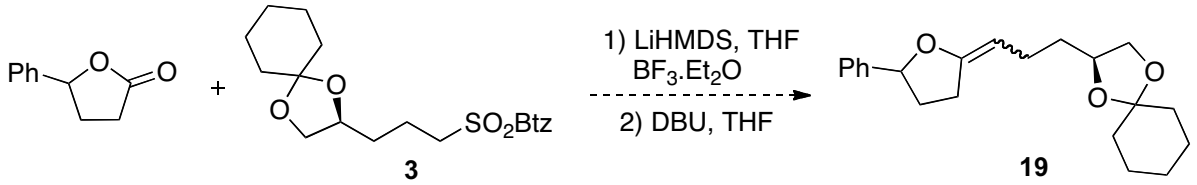


Schéma II-34 : Essai sur la γ-phényl-γ-butyrolactone

Nous avons enfin noté que les lactones présentant un groupement silylé sont particulièrement sensibles à l'utilisation d'un acide de Lewis. En effet, alors que la 2,3,4,6-tétra-*O*-triéthylsilyl-D-gluconolactone donnait les meilleurs résultats lorsque David Gueyrard a décrit la synthèse de méthylène *exo*-glycals avec 74 % de rendement, dans notre cas, nous observons la décomposition de la lactone engagée, sans aucune formation de l'*exo*-glycal attendu, que l'additif utilisé soit l'éthérate de trifluorure de bore ou le chlorure de lithium (Schéma II-35). Nous supposons que cela est dû à la présence de groupements silylés puisque le résultat est comparable pour la lactone monosilylée (Schéma II-36). Les rendements sont limités à 30 % quand un acide de Lewis est ajouté au mélange. Sans acide de Lewis, la conversion ne dépasse pas 5 % ; le rendement n'a pu être amélioré, même après modification des conditions d'hydrolyse et d'élimination.

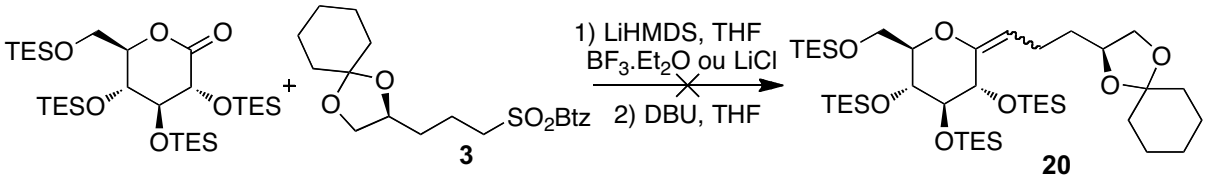


Schéma II-35 : Cas de la tétra-*O*-(triéthylsilyl)lactone

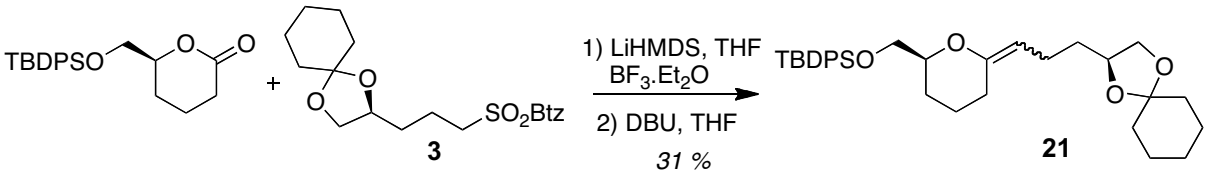


Schéma II-36 : Cas de la lactone mono-*O*-silylée

Nous ne nous sommes jusqu'à maintenant intéressés qu'au rendement. Puisqu'une double liaison carbone-carbone est créée au cours de cette réaction, deux diastéréoisomères peuvent être obtenus dès lors que les deux substituants du carbone *exo*-cyclique sont différents.

V / Étude de la stéréosélectivité de la réaction

La formation, au cours d'une même réaction, de deux produits diastéréoisomères, même si il est possible de les séparer, reste un problème puisque si un seul des isomères est intéressant, le rendement se trouve limité par la formation du second isomère. Il est donc important de pouvoir préparer préférentiellement, voire même exclusivement, celui désiré.

Parmi les méthodes précédemment décrites permettant d'accéder à des *exo*-glycals tri- ou tétrasubstitués, le réarrangement de Ramberg-Bäcklund présente une forte sélectivité en faveur de

l'isomère *Z*.[81] À partir du 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-thioglucoside et du 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-thiomannoside, les ratios *Z/E* sont respectivement de 91/9 et 95/5. En ce qui concerne les réactions de Wittig et Wittig-Horner, il suffit de varier la nature du composé phosphoré pour obtenir sélectivement l'un des deux isomères. Cependant, cette sélectivité dépend fortement des substituants portés par la phosphine. Par exemple, alors que l'utilisation de la triphénylphosphine agit légèrement en faveur du composé *E*, de 61/39 à 75/25,[72] la tri-*n*-butylphosphine permet d'obtenir le *Z* avec une meilleure sélectivité, allant de 87/13 à 97/3, comme l'ont prouvé les travaux publiés par Wyatt en 2003.[123] Quant à la diastéréosélectivité de la réaction de Julia-Kocienski, il est bien connu qu'elle peut être facilement inversée en faisant varier certains paramètres.[102,109] Principalement, la nature de l'hétérocycle aromatique porté par la sulfone permet de favoriser l'un ou l'autre des isomères en modifiant l'étape limitante de la cinétique**.** Néanmoins, le solvant, la base et l'utilisation d'additifs peuvent aussi jouer un rôle dans la sélectivité, éventuellement en modifiant cette étape limitante.

V.1 Étude de l'influence des paramètres expérimentaux

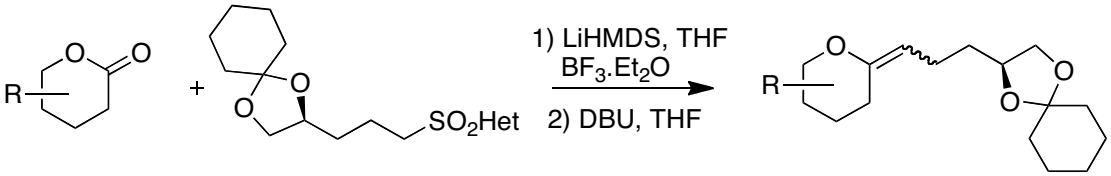
Puisque nous avons développé une synthèse efficace d'éthers d'énol, nous nous sommes naturellement demandé si cette méthode présentait ou non le même type de sélectivité que la réaction de Julia-Kocienski. Il est donc utile d'observer comment chacun des paramètres influence la sélectivité de cette réaction avant de discuter les résultats observés dans notre cas. Cette étude a pu être menée en partie grâce aux travaux de Miklos de Kiss, étudiant de M2 en 2008. Les ratios rapportés dans cette étude ont été déterminés, après purification sur colonne, par analyse RMN : en effet, bien que les deux isomères puissent être isolés pour être caractérisés séparément, il est plus fiable de récupérer le mélange des deux pour l'analyse des proportions.

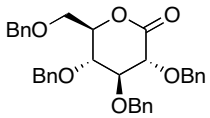
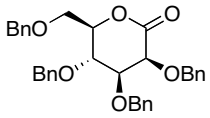
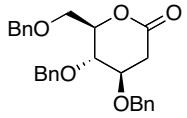
V.1.1 Influence de l'hétérocycle porté par la sulfone

La réaction de Julia-Kocienski permet d'obtenir sélectivement les alcènes *E* et *Z* selon l'hétérocycle utilisé.[102,109] Alors que les benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfones présentent une sélectivité moyenne en faveur de l'alcène *E*, les 1-phényl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfones donneront de façon très majoritaire ce même isomère. En revanche, l'isomère *Z* sera le produit majoritaire quand la sulfone utilisée est substituée par un motif pyridin-2-yle. Nous avons donc testé ces trois hétérocycles pour vérifier si les mêmes sélectivités sont observées (Tableau II-11).

Alors que la sulfone Pyr privilégie dans notre cas fortement l'éther d'énol de configuration *E*, la sulfone Ptz donne majoritairement l'isomère *Z*. Ces résultats, apparemment en opposition avec la réaction de Julia-Kocienski, s'expliquent par la présence de l'oxygène qui inverse la nomenclature. Comme attendu, la benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfone donne une faible sélectivité : le diastéréoisomère *E* est systématiquement majoritaire, mais les sélectivités restent comprises entre 60/40 et 65/35. En revanche, avec les deux autres hétérocycles, les sélectivités peuvent être excellentes selon les substrats utilisés. La pyridin-2-ylsulfone et la 1-phényl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfone présentent des sélectivités complémentaires. Globalement, les sélectivités dépendent du substrat de façon significative : de seulement 34/66 lors de la réaction entre la 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-gluconolactone et la sulfone Ptz, elle est supérieure à 5/95 quand la lactone engagée est la 2-désoxy-D-*arabino*-

hexonolactone. Malheureusement, les réactions réalisées avec le noyau pyridin-2-yle ont conduit à l'épimérisation en position C_2 de la lactone. Cela ne concerne évidemment pas la 2-désoxy-D-*arabino*-hexonolactone mais lorsque la lactone utilisée est la 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-gluconolactone ou la 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-mannonolactone, l'éther d'énol obtenu est exclusivement de configuration *E* mais les spectres RMN, identiques, montrent la présence d'un mélange de deux éthers d'énol dont la double liaison est de configuration *E* mais possédant respectivement les configurations D-*manno* (~ 10 %) et D-*gluco* (~ 90 %). Cette épimérisation sera plus longuement discutée dans le paragraphe V.2.3.



Entrée	Lactone	Acide de Lewis	Sulfone	*E/Z*
1		$BF_3.Et_2O$ (1 equiv.)	Btz	65/35
2		$BF_3.Et_2O$ (1 equiv.)	Ptz	34/66
3		$BF_3.Et_2O$ (1 equiv.)	Pyr	**> 95/5***
4		$BF_3.Et_2O$ (1 equiv.)	Btz	62/38
5		$BF_3.Et_2O$ (1 equiv.)	Ptz	28/72
6		$BF_3.Et_2O$ (1 equiv.)	Pyr	**> 95/5***
7		$BF_3.Et_2O$ (1 equiv.)	Btz	60/40
8		$BF_3.Et_2O$ (1 equiv.)	Ptz	**< 5/95**
9		$BF_3.Et_2O$ (1 equiv.)	Pyr	71/29

* On obtient un mélange D-*gluco*/D-*manno* 90/10

Tableau II-11 : Diastéréosélectivité en fonction de l'hétérocycle

L'application de ces observations en série furanose a été réalisée sur la 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-arabinonolactone. Avec la sulfone Btz, le rendement isolé est de 74 % et on obtient majoritairement l'isomère *E* (79/21) : la sélectivité est plutôt bonne. On obtient des résultats similaires avec la sulfone Ptz, aussi bien en terme de rendement que de sélectivité. En revanche, l'élimination avec la pyridine n'est pas possible. L'obtention de l'isomère *Z* est à réaliser. La différence de comportement entre les lactones pyranose et furanose est certainement à attribuer à la plus grande flexibilité conformationnelle des intermédiaires.

V.1.2 Variation du solvant

Dans la réaction de Julia-Kocienski, on observe généralement une meilleure diastéréosélectivité dans un solvant polaire (Schéma II-37 et tableau II-12). Alors que le toluène et l'éther donnent des sélectivités nulles, les réactions menées dans le THF ou le DME ont lieu avec des sélectivités

supérieures à 65/35.[105] On suppose qu'un solvant polaire accélère le réarrangement de Smiles, favorisant ainsi le stéréoisomère *E* au stade de l'élimination.

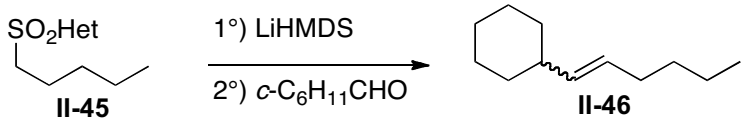


Schéma II-37 : Réaction utilisée pour étudier l'influence du solvant[105]

Solvant	Toluène	Et_2O	THF	DME
Het = Btz	50/50	49/51	66/34	70/30
Het = Ptz	51/49	61/39	69/31	72/28

Tableau II-12 : Évolution du ratio *E/Z* en fonction du solvant

Dans notre cas, étant donnés les faibles rendements obtenus quand la première étape est effectuée dans d'autres solvants que le THF, nous n'avons pas étudié l'influence de ce paramètre sur la sélectivité. Nous avons tout de même observé que le ratio *E*/*Z* dans le THF de 51/49 évolue peu lorsque la réaction est réalisée dans un mélange 1:1 de THF et de DME : il est alors de 47/53. Les sélectivités dans les réactions déjà menées n'apportent que peu d'informations.

L'élimination se faisant ici au cours d'une deuxième étape, ce sont logiquement les conditions de cette deuxième étape qui doivent permettre de modifier la sélectivité. Nous avons étudié l'influence du solvant sur cette sélectivité (Tableau II-13). La première étape a lieu entre la 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-gluconolactone et la sulfone Ptz **7** en présence d'éthérate de trifluorure de bore. Les ratios *E*/*Z* ont été calculés par intégration du triplet correspondant au proton éthylénique des éthers d'énol : celui de l'isomère *E* est à 5,16 ppm alors que celui du *Z* n'est qu'à 4,93 ppm.

Solvant	Toluène	DCM	THF	DME	DMF
E/Z	45/55	39/61	44/56	45/55	30/70

Tableau II-13 : Influence du solvant d'élimination sur la sélectivité

Aucune relation évidente ne se manifeste. On note une légère influence du dichlorométhane qui semble augmenter la sélectivité en faveur de l'isomère *Z* et du DMF, plus importante.

V.1.3 Influence de la base

Dans la réaction de Julia-Kocienski, ce n'est pas tant la base que le contre-ion qui va modifier les ratios *E/Z* : en effet, de la nature du cation va directement dépendre son association ou sa dissociation à la base. Ce phénomène a également été étudié par Kocienski et son équipe.[105]

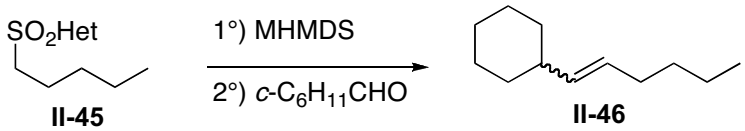


Schéma II-38 : Réaction étudiée pour l'influence du contre-ion de la base[105]

Entrée	Solvant	Métal	Het = Btz	Het = Ptz
1		Li	66/34	69/31
2	THF	Na	62/38	73/27
3		K	54/46	97/3

4		Li	70/30	72/28
5	DME	Na	75/25	89/11
6		K	76/24	99/1

Tableau II-14 : Évolution du ratio *E/Z* en fonction du contre-ion de la base

La variation du métal n'influe presque pas sur la sélectivité quand la réaction est réalisée sur la benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfone ; en revanche, plus le cation est gros, et donc la paire dissociée, plus la sélectivité due à la 1-phényl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfone est exaltée.

Dans notre cas, les rendements corrects sont conditionnés par l'utilisation du bis(triméthylsilyl)amidure de lithium, comme nous l'avons montré précédemment. Nous n'avons donc pas étudié les modifications de sélectivité en fonction du contre-ion choisi au cours de l'addition. L'étude de l'influence de la base utilisée au cours de l'élimination est plus intéressante. Quelques essais réalisés sur la 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-mannonolactone et la sulfone Pyr en présence d'éthérate de trifluorure de bore ont montré une influence notable sur la sélectivité mais une étude plus poussée s'avère nécessaire puisque la réaction s'accompagne d'une épimérisation qui complique l'interprétation des résultats (Sections V.1.5.b et V.2.3).

Base	KHMDS	Cs_2CO_3	K_2CO_3	DBU
E/*Z*	60/40	57/43	62/38	95/5

Tableau II-15 : Influence de la base utilisée pour l'élimination sur la sélectivité

L'influence de la base a également été étudiée dans le cas de la sulfone Ptz avec la 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-gluconolactone. Parmi les trois bases utilisées (Tableau II-16), aucune n'a montré un effet significatif en faveur de l'un ou l'autre des isomères.

Base	DBU	Cs_2CO_3	KHMDS
E/*Z*	41/59	46/54	47/53

Tableau II-16 : Influence de la base utilisée pour l'élimination sur la sélectivité

V.1.4 Utilisation d'additifs

L'addition d'un acide de Lewis a permis d'augmenter les rendements de façon significative. De nombreuses réactions ont été développées grâce à des additifs mais leur potentiel ne se limite pas à cette seule amélioration : en effet, il est possible de rendre une réaction totalement chimio-, régio- ou même stéréosélective en additionnant simplement un sel, un chélatant, ou tout autre additif.

Alors que le bromure de lithium était supposé augmenter la sélectivité, l'équipe de Sylvestre Julia[103] a constaté une augmentation du rendement dans certains cas sans aucune modification de la diastéréosélectivité. Bien qu'ils aient été utilisés pour l'énolisation de cétones, nous nous sommes intéressés aux sels de lithium qui ont montré une excellente sélectivité en faveur de l'éther d'énol de configuration *E* lors des travaux de Collum.[120]

Les résultats obtenus montrent que l'utilisation d'un acide de Lewis, seul ou combiné, favorise systématiquement l'isomère *E* mais que l'effet est très limité (Tableau II-17). En effet, la sélectivité observée ne dépasse pas 77/23 ; elle peut être simplement attribuée à l'unité benzo[*d*]thiazol-2-yle portée par la sulfone. Nous avons cependant observé expérimentalement des comportements

différents lors de l'élimination selon les conditions utilisées pour la première étape : sans additif ou en présence de chlorure de lithium, l'addition du DBU colore le milieu mais sans qu'aucun trouble ne se forme. En revanche, lorsque l'additif utilisé est l'éthérate de trifluorure de bore, l'addition du DBU provoque un trouble important puis des dépôts solides sont observés sur les parois du ballon.

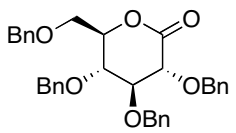
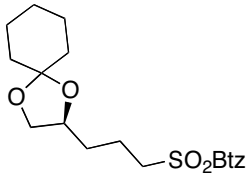
Entrée	Lactone	Sulfone	Additif	*E/Z*
1			Aucun	51/49
2			$BF_3.Et_2O$ (1 éq.)	77/23
3			LiCl (2 éq.)	73/27
4			$ZnCl_2$ (2 éq.)	69/31
5			$BF_3.Et_2O$ (2 éq.) + LiCl (1 éq.)	68/32

Tableau II-17 : Additifs et sélectivité *E/Z*

Les meilleures sélectivités peuvent résulter de la combinaison de plusieurs paramètres.[102,109] Comme nous venons de le constater, la sélectivité *E/Z* dépend fortement de la sulfone utilisée mais les résultats observés varient également selon la lactone engagée. Nous avons donc étudié la variation du ratio *E*/*Z* selon l'additif utilisé au cours de l'addition en fonction de la lactone et de l'hétérocycle. Aucune différence particulière n'a été observée entre les cas où l'additif est le chlorure de lithium et ceux avec l'éthérate de trifluorure de bore. Ce résultat est logique étant donné que l'élimination se fait dans la deuxième étape ; les petites variations observées dans la plupart des cas peuvent être attribuées à des différences dans le degré d'élimination au cours de la première étape.

Entrée	Lactone	Sulfone	Additif	*E/Z*
1	Glucono-	Btz	LiCl (2 éq.)	73/27
2	Glucono-	Btz	$BF_3.Et_2O$ (1 éq.)	65/35
3	Mannono-	Btz	LiCl (2 éq.)	65/35
4	Mannono-	Btz	$BF_3.Et_2O$ (1 éq.)	62/38
5	**Glucono-**	**Ptz**	**LiCl (2 éq.)**	**< 5/95 ?**
6	Glucono-	Ptz	$BF_3.Et_2O$ (1 éq.)	34/66
7	Mannono-	Ptz	LiCl (2 éq.)	30/70
8	Mannono-	Ptz	$BF_3.Et_2O$ (1 éq.)	28/72

Tableau II-18 : Influence de la configuration absolue en α du carbonyle

À notre grande surprise, dans le cas de la D-gluconolactone avec la sulfone Ptz en présence de chlorure de lithium, nous avons, à une occasion, constaté une excellente sélectivité, de l'ordre de 95/5 en faveur de l'isomère *Z*. Malheureusement, ce résultat n'a pu être reproduit. Une deuxième étude de l'effet du solvant et de la base au cours de l'élimination, alors que la première étape se produit en présence de chlorure de lithium, donne des sélectivités semblables à celle présentées dans les tableaux II-13 et II-16, obtenues après l'utilisation d'éthérate de trifluorure de bore.

V.2 Discussion

Les sulfones Pyr et Ptz présentent une sélectivité complémentaire, ce qui est en accord avec ce qui était déjà connu concernant la réaction de Julia-Kocienski. Des modèles ont déjà été décrits et discutés dans le but de justifier selon les cas la formation majoritaire de l'un ou l'autre des diastéréoisomères.[109] Nous proposons à notre tour une explication mécanistique de la formation préférentielle d'un isomère en fonction de l'hétérocycle présenté par la sulfone. Ces mécanismes sont des modèles rationnels qui n'ont pas vocation à être prouvés, la réalité étant certainement plus complexe, mais qui peuvent nous guider dans l'interprétation de l'influence des divers paramètres. Les modèles proposés dans la suite de la discussion interviennent après l'hydrolyse de l'intermédiaire α-hétéroaryl-β-hydroxysulfone. Nous postulons ici que la sélectivité de l'addition et la stéréochimie de l'adduit ne sont pas responsables de l'issue de la réaction puisque que dans notre cas, l'épimérisation de la fonction hémiacétal est obligatoirement rapide. Il s'agit donc de l'étape d'élimination réalisée grâce à une base, bien souvent le DBU, *via* une substitution *ipso* pour provoquer le réarrangement de Smiles suivi de l'élimination d'une molécule de dioxyde de soufre. Chaque hétérocycle conduit à un cas particulier du fait de l'encombrement qu'il représente : nous détaillons donc la sélectivité de chaque sulfone au cas par cas.

V.2.1 Cas de la sulfone Btz

À première vue, le mécanisme proposé par le schéma II-39 ne privilégie pas fortement l'un ou l'autre des diastéréoisomères. Dans les conditions basiques de la réaction, la position anomérique est déprotonée, ce qui rend les échanges rapides entre les adduits hémicétals **i** et **iv** d'une part et **vii** et **x** d'autre part. Par conséquent, la stéréochimie relative de cet adduit n'est pas conservée du fait du passage de l'un à l'autre par la forme ouverte. Ce point diffère de la réaction de Julia-Kocienski puisque dans le cas où la sulfone s'additionne sur un aldéhyde ou une cétone, la stéréochimie de l'adduit peut influencer la sélectivité de la formation de l'oléfine. On comprend cependant pourquoi l'isomère *E* est légèrement prédominant : l'intermédiaire **v** présente effectivement une gène stérique entre le groupement R et le benzyle de la position C_2 du sucre mais l'intermédiaire **iii** est plus encombré lors de l'élimination pour la même raison. Les deux étapes étant de vitesses comparables, la sélectivité est faible et variable.

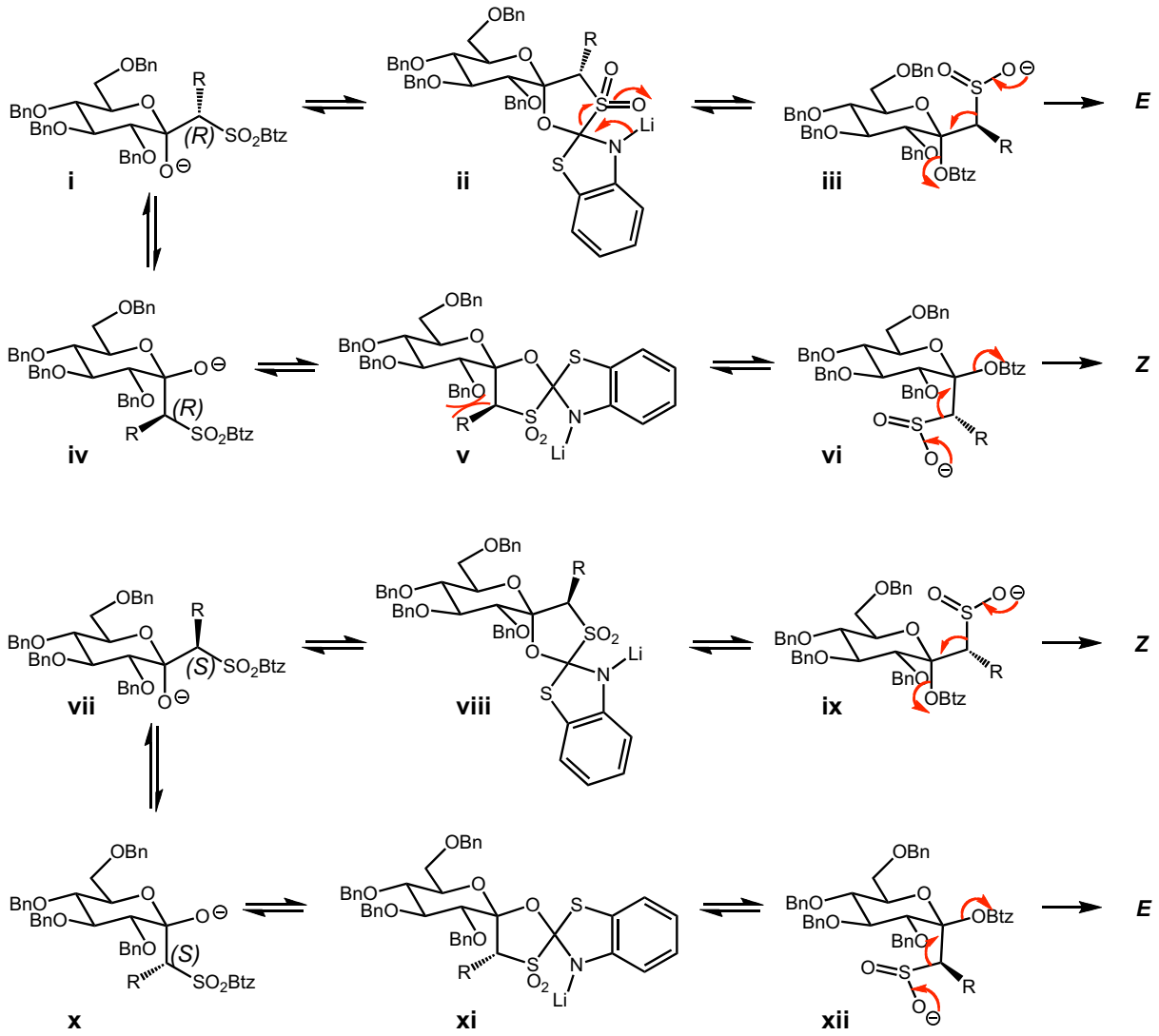


Schéma II-39 : Mécanisme proposé pour les benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfones

V.2.2 Cas de la sulfone Ptz

Quand la sulfone Ptz est utilisée, la tendance est préférentiellement en faveur de l'isomère *Z*. Les proportions relatives sont cependant aussi variables : 34/66 dans le cas de la D-gluconolactone, 28/72 avec la D-mannonolactone et finalement 5/95 en série 2-désoxygénée. Lorsque la sulfone Ptz est utilisée en présence de deux équivalents de chlorure de lithium, on observe une sélectivité de 5/95 en faveur de l'isomère *Z*. Cependant, les difficultés rencontrées pour reproduire ces résultats en termes de rendement et de sélectivité, nous ont poussés à privilégier l'utilisation d'éthérate de trifluorure de bore comme additif. Ces résultats suggèrent néanmoins la possibilité d'améliorer la sélectivité.

Lorsque l'hétérocycle porté par la sulfone est le 1-phényl-1*H*-tétrazol-5-yle, la substitution *ipso* est rapide ; l'étape limitante de la cinétique est par conséquent l'élimination du SO_2 et du 1-phényl-1*H*-tétrazol-5-ol (Schéma II-40). Les deux résidus à éliminer doivent se positionner en *anti* l'un de l'autre. L'état de transition présente alors une interaction gauche entre le groupement R et la liaison C_1-C_2

dans les intermédiaires **iii** et **xii**. Ces intermédiaires sont défavorisés au profit des intermédiaires **vi** et **ix** : ces deux espèces conduisant toutes deux à l'isomère *Z*, celui-ci sera le produit majoritaire.

Ce modèle prédirait ainsi que la sélectivité serait meilleure quand un substituant est présent sur la position C_2 de la lactone, mais c'est au contraire en série 2-désoxy-D-*arabino* que la sélectivité est optimale en faveur du *Z* (Tableau II-19). Ce résultat peut être justifié par le fait que la présence d'un groupement en C_2 est susceptible de ralentir le réarrangement de Smiles. Ce cas devient alors semblable à celui de la sulfone Btz. Si la lactone est désoxygénée en C_2, l'interaction *gauche* est suffisante pour favoriser fortement l'isomère *Z* du fait de la rigidité de l'état de transition : le substituant R serait en position pseudo axiale. On prédit ainsi qu'un hétérocycle plus électrophile donnerait de meilleurs résultats pour le glucose. On peut aussi envisager d'activer l'espèce spiranique grâce à un acide de Lewis non oxophile afin d'augmenter la réactivité de l'intermédiaire et élargir la forte sélectivité observée en série 2-désoxy aux autres lactones. Bien que très limité, l'effet du solvant de l'élimination va dans le sens escompté : un solvant plus solvatant du cation, tel le DMF, accélèrerait le réarrangement et donnerait des sélectivités légèrement meilleures.

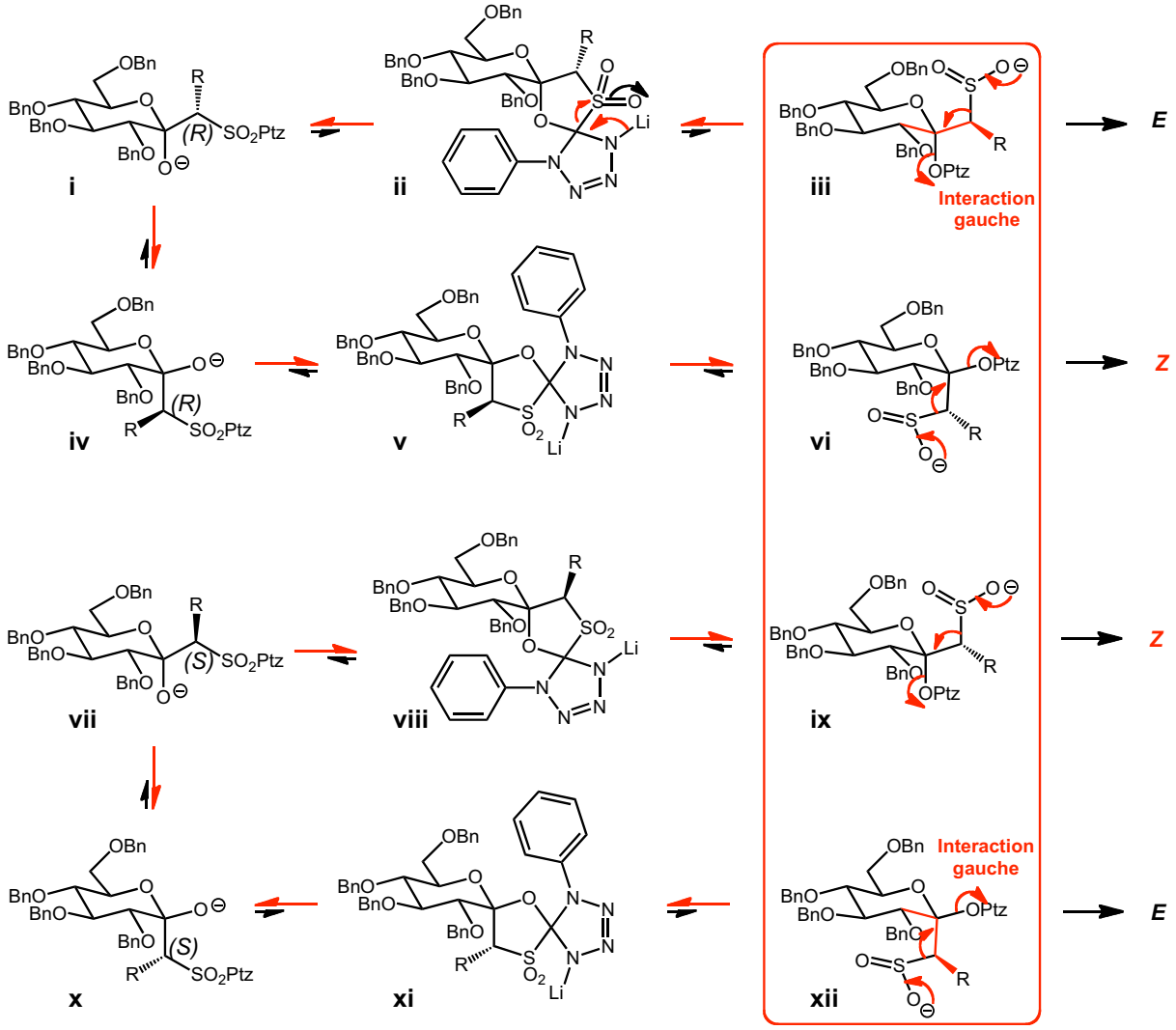


Schéma II-40 : Mécanisme proposé pour les 1-phényl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfones

V.2.3 Cas de la sulfone Pyr

En totale opposition avec la sulfone Ptz, la sulfone Pyr donne d'excellentes sélectivités envers l'isomère *E* en séries D-*manno* et D-*gluco* alors qu'avec la lactone désoxygénée en position C_2, le ratio *E/Z* n'est que de 71/29. En comparaison avec l'explication donnée suite au schéma II-40, du fait du caractère électrophile moindre du carbone *ipso*, la substitution est plus lente que l'élimination et c'est la formation du complexe de Meisenheimer spiranique lors du réarrangement de Smiles qui va être responsable de la sélectivité observée (Schéma II-41). Dans ce cas, ce sont les intermédiaires **v** et **viii** qui sont déstabilisés par des interactions gauche entre le groupement R et la position C_2. Ce sont donc logiquement les intermédiaires **ii** et **xi**, menant à l'isomère *E* qui sont favorisés.

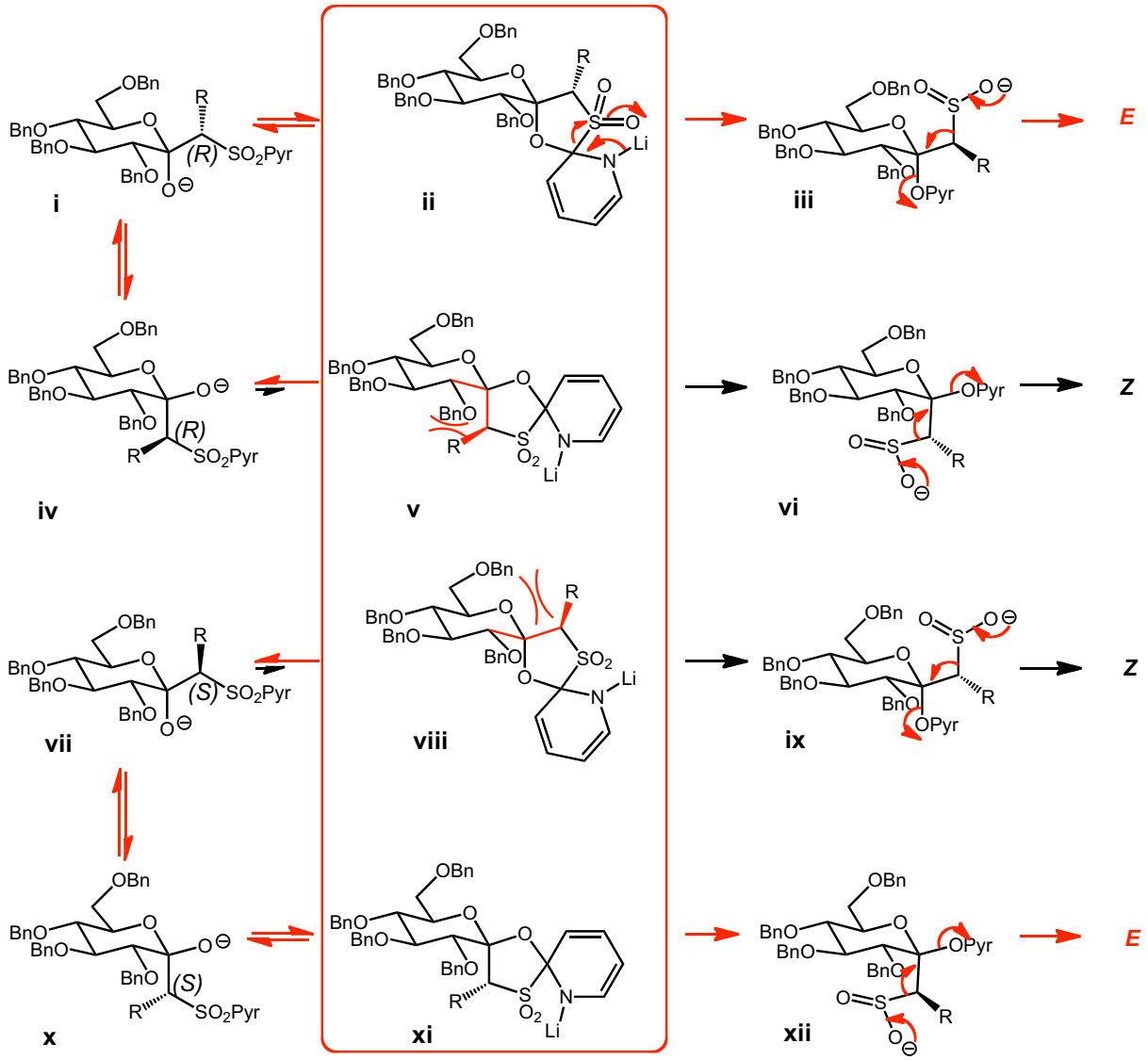


Schéma II-41 : Mécanisme proposé pour les pyridin-2-ylsulfones

Malheureusement, ce même substituant donne un résultat surprenant : que la lactone utilisée dérive de la série D-*gluco* ou D-*manno*, les *exo*-glycals obtenus le sont sous la forme d'épimères dans des proportions identiques : 90 % présentent la configuration D-*gluco* et 10 % la configuration D-*manno*. Le schéma II-42 propose un mécanisme pour expliquer ce phénomène à partir de la 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-mannonolactone. La faible électrophilie du carbone dans le cas du pyridyle ralentit

fortement la substitution *ipso* par rapport aux autres sulfones. Les espèces **i**, **iv**, **vii** et **x** ont donc une durée de vie plus longue et il n'est pas surprenant que la forme ouverte existe. C'est justement par cette forme que peut se produire l'épimérisation : après ouverture, la refermeture du cycle pyranique se fera de façon à privilégier la chaise la plus stable, c'est-à-dire celle présentant tous les substituants en équatorial : il s'agit de la configuration du D-glucose.

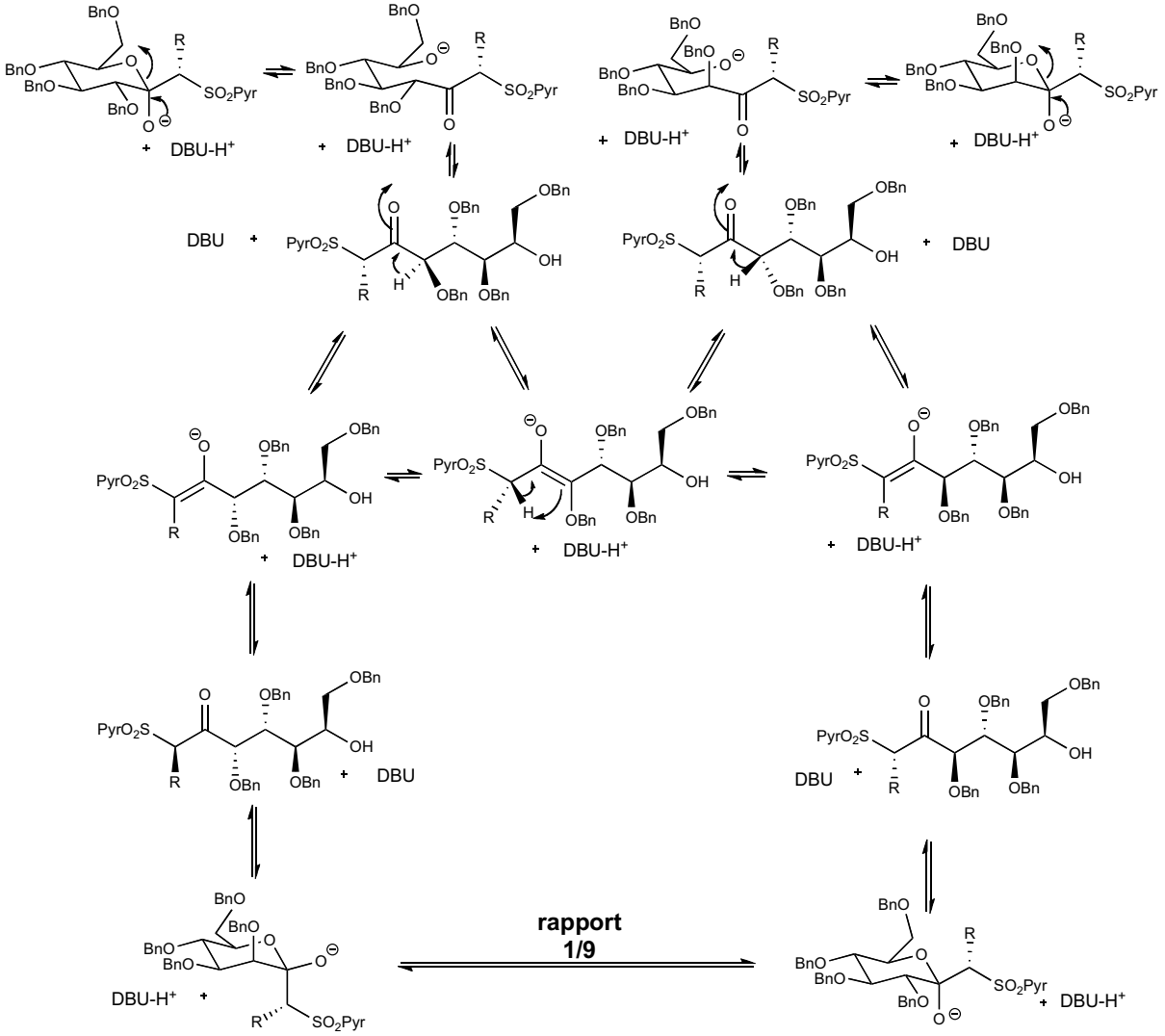


Schéma II-42 : Mécanisme proposé pour l'épimérisation observée en C_2

Partant du constat selon lequel le DBU n'est pas adapté pour procéder à l'élimination sans épimérisation, d'autres bases ont été testées lors de la seconde étape (Tableau II-19). La première étape, réalisée sur la lactone D-*manno*, n'est pas modifiée.

Base	KHMDS (2 éq.)	Et_3N (2 éq.)	Cs_2CO_3 (2 éq.)	K_2CO_3 (2 éq.)
Température	TA	40°C	40°C	40°C
Rdt	17 %	Cv nulle	44 %	36 %
E/*Z*	60/40	-	57/43	62/38
Man/Glu	84/16	-	58/42	50/50

Tableau II-19 : Bases d'élimination et épimérisation

Grâce à ces essais, nous avons pu diminuer la proportion de produit épimérisé : lorsque la base utilisée est le KHMDS, seulement 16 % du produit de configuration D-*gluco* sont formés mais le rendement chute à 17 % et la sélectivité *E*/*Z* est décevante. Alors que la triéthylamine ne donne aucun *exo*-glycal que ce soit à température ambiante ou à 40°C, il est nécessaire de chauffer à 40°C pour que le carbonate de césium et le carbonate de potassium donnent chacun de l'*exo*-glycal. Ici aussi la sélectivité est médiocre bien que les rendements soient un peu meilleurs. La corrélation entre le niveau d'épimérisation et la sélectivité est cohérente avec l'hypothèse mécanistique : l'accélération du réarrangement de Smiles pour limiter l'épimérisation se fait au détriment de la sélectivité *Z* qui nécessite que cette étape soit limitante de la cinétique. Pour l'instant, nous n'avons pas de solution à ce problème et le stéréoisomère *Z* du mannose reste inaccessible.

VI / Conclusions : champ d'application et limites de cette méthode de synthèse d'éthers d'énol

Les travaux initiés par David Gueyrard en 2005 ont permis de développer une méthode efficace d'éthers d'énol *exo*-cycliques en appliquant la réaction de Julia-Kocienski à des lactones.

Dans un premier temps illustrée par de nombreux exemples dans un cadre de glycochimie, la méthode a permis de préparer des *exo*-glycals tri- et tétrasubstitués avec des rendements satisfaisants. La faible reproductibilité des rendements dans certains cas nous a poussés à réaliser une étude d'optimisation : l'évolution du rendement en fonction de différentes paramètres a été longuement étudiée pour aboutir à un résultat majeur : un additif est nécessaire et le chlorure de lithium est celui qui a semblé avoir l'effet le plus significatif. Cependant, le caractère fortement hygroscopique de ce sel nous a incités à privilégier l'utilisation de l'éthérate de trifluorure de bore. Un peu moins efficace, il permet cependant une excellente reproductibilité conduisant systématiquement aux *exo*-glycals visés avec des rendements supérieurs à 75 %.

L'obtention de rendements corrects pour cette réaction nous a encouragés à étudier davantage cette réaction et en particulier sa stéréosélectivité. Cette fois encore de nombreux paramètres ont été modifiés pour en observer l'incidence sur le ratio *E*/*Z*. Le principal résultat est que la nature de l'hétérocycle influence fortement la sélectivité : le motif pyridin-2-yle privilégiera l'*exo*-glycal de configuration *E* alors que le 1-phényl-1*H*-tétrazol-5-yle va conduire de préférence à l'*exo*-glycal *Z*. Ceci reflète que c'est bien la vitesse relative de l'élimination et de la substitution *ipso* qui sont responsables de la sélectivité observée. On peut modifier ces vitesses en utilisant divers hétérocycles mais l'étude de l'influence du solvant et d'éventuels additifs au cours de l'élimination est indispensable pour améliorer le résultat. La sélectivité obtenue avec le pyridin-2-yle est à nuancer car l'épimérisation observée en C_2 ne permet pas à ce jour d'obtenir sélectivement le composé *Z* : les épimères ne sont pas séparables. Il faut donc identifier des conditions optimales pour ralentir l'épimérisation du centre adjacent à l'hémicétal intermédiaire plutôt que d'accélérer le réarrangement de Smiles. Les conditions dans lesquelles a lieu l'élimination doivent être davantage étudiées : en effet, les conclusions sont un peu surprenantes : l'addition de chlorure de lithium n'empêche pas l'élimination, contrairement à ce qu'on aurait attendu. De plus, ni le solvant ni la base ne semblent avoir d'effet sur la sélectivité, ce qui est en contradiction avec les résultats observés lors de réactions de Julia-Kocienski.

Afin d'inscrire notre méthode dans un cadre de synthèse multi-étapes et pour la valoriser comme réel outil en chimie organique, nous avons testés différentes lactones. À notre plus grande surprise, la réaction est également efficace sur des lactones peu substituées et même sur la δ-valérolactone, lactone à six chaînons la plus simple qui soit, conduisant ainsi non plus à des *exo*-glycals mais à des éthers d'énol *exo*-cycliques. La réaction n'ayant pas été concluante sur la 3-isochromanone et sur le cyclopentadécanolide, il semble qu'une certaine taille de cycle et donc une certaine conformation soient indispensables pour que la réaction se déroule correctement.

Toujours dans le même objectif de mettre en valeur notre méthode, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'éthers d'énol *exo*-cycliques substitués sur le carbone *exo*-cyclique par une chaîne portant un bras oxygéné protégé. Nous avons dans un premier temps constaté que les conditions de la réaction laissent ce groupement fonctionnel intact. Le but est de déprotéger puis cycliser ce bras afin d'accéder à des spirocétals diversement substitués. Ces motifs font partie de nombreuses molécules naturelles, présentant pour la plupart des activités biologiques intéressantes. Nous espérons ainsi développer et appliquer une nouvelle stratégie de synthèse des spirocétals.

CHAPITRE III

CYCLISATION DES ÉTHERS D'ÉNOL

EN SPIROCÉTALS

CHAPITRE III : CYCLISATION DES ÉTHERS D'ÉNOL EN SPIROCÉTALS

Une fois en possession d'une méthode efficace de synthèse d'éthers d'énol *exo*-cycliques, nous avons voulu valoriser cette méthodologie en utilisant ces composés comme des intermédiaires vers la synthèse de spirocétals. Pour mieux comprendre notre approche, nous présenterons ici des exemples représentatifs de la réactivité des éthers d'énol en synthèse multi-étapes, puis nous étudierons leur conversion en spirocétals, structures couramment rencontrées dans la nature, et particulièrement dans des molécules naturellement bioactives.

I / Utilisation des éthers d'énol en synthèse organique

Du fait de leur structure électronique particulière, les éthers d'énol sont d'excellents accepteurs d'électrophiles, phénomène expliqué au chapitre I (Figure I-5) et justifié par la présence de l'oxygène qui enrichit électroniquement la double liaison. Une fois l'addition de l'électrophile réalisée, la délocalisation possible de la charge sur l'oxygène, sous la forme d'un oxonium, favorise ce type de réaction. En revanche, après l'addition de l'électrophile, la réactivité des éthers d'énol est inversée : ils deviennent alors fortement susceptibles aux additions nucléophiles. Cette propriété est la base de la réactivité de la fonction éther d'énol (Schéma III-1). Les réactions d'additions sur les éthers d'énol sont donc courantes ; ils sont pour cette même raison sensibles à l'hydrolyse, en particulier en milieu acide. On forme en effet en milieu acide une espèce particulièrement électrophile qui peut alors subir l'addition de divers nucléophiles.

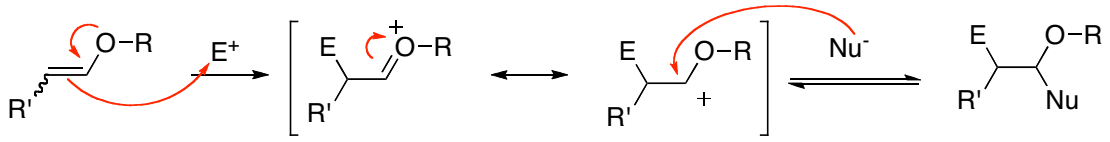


Schéma III-1 : Réactivité des éthers d'énol

La richesse de la réactivité des éthers d'énol en a fait des intermédiaires couramment utilisés, particulièrement en chimie organique. En nous appuyant sur quelques exemples tirés de synthèses totales, nous donnons un aperçu de l'intérêt de ces composés, sans pour autant prétendre présenter une bibliographie exhaustive.

I.1 Hydrolyse des éthers d'énol

Si l'espèce électrophile est un proton et le nucléophile est l'eau, on peut observer l'hydrolyse de l'éther d'énol en dérivé carbonylé, via la formation de l'hémiacétal ou de l'hémicétal. Par exemple, les furanes **III-1** peuvent s'ouvrir en milieu acide pour conduire à la formation de dérivés 1,4-dicarbonylés **III-2**. Le schéma III-2 montre la synthèse de composés 1,4-dicarbonylés fonctionnalisés, possible à la seule condition de pouvoir disposer d'un furane convenablement substitué.

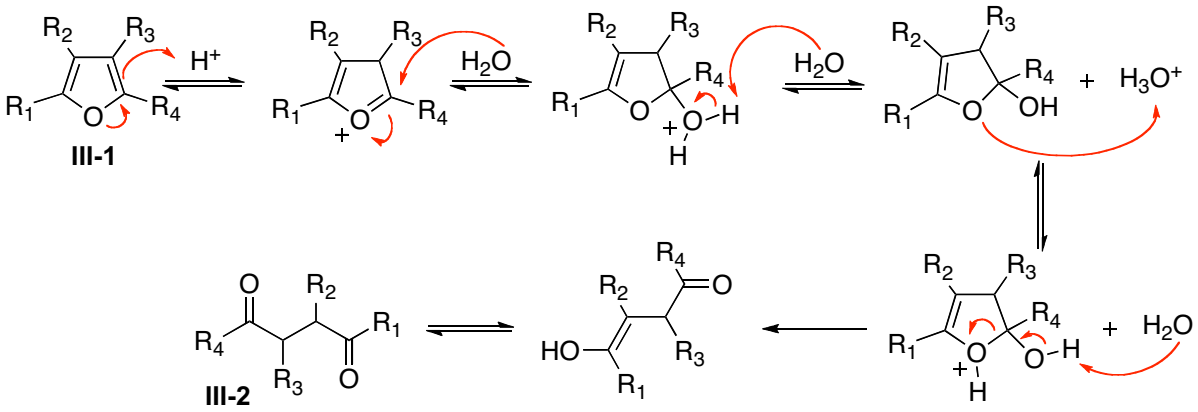


Schéma III-2 : Hydrolyse de furanes en composés 1,4-dicarbonylés

Une illustration intéressante de cette réactivité concerne la synthèse de la *cis*-jasmone réalisée par Büchi et Wüest en 1966[124] (Schéma III-3). L'alkylation du furane **III-3** via sa lithiation permet de le fonctionnaliser avant son hydrolyse en undéc-8-èn-2,5-dione **III-5**. Une catalyse basique permet de finalement le convertir en *cis*-jasmone par cyclisation.

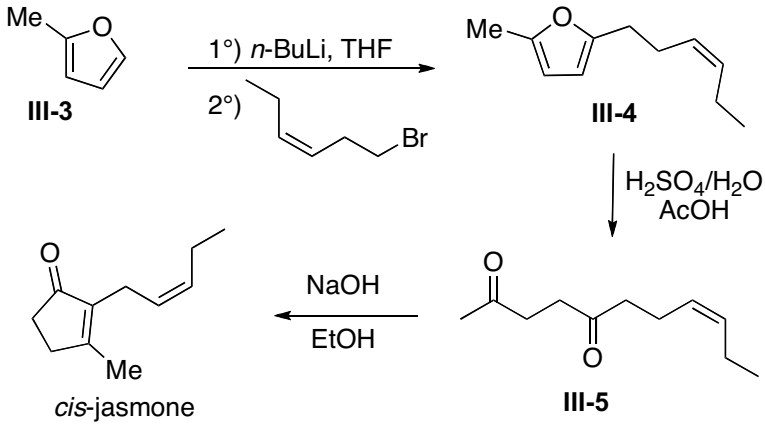


Schéma III-3 : Alkylation du 2-méthylfurane au cours de la synthèse de la *cis*-jasmone

L'application la plus répandue de l'hydrolyse des éthers d'énol correspond certainement à l'homologation d'un aldéhyde. En effet, la réaction de Wittig réalisée à partir de la base conjuguée du chlorure de (méthoxyméthyl)triphénylphosphonium suivie d'une hydrolyse permet de former l'homologue de l'aldéhyde initial.[125] L'éther d'énol peut être isolé et caractérisé en tant que tel ou bien directement engagé dans l'hydrolyse (Schéma III-4).

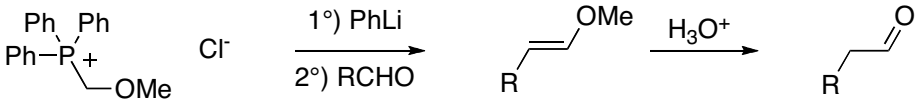


Schéma III-4 : Homologation des aldéhydes

Cette stratégie a été utilisée par Corey[126] au cours de la synthèse totale de l'Helminthosporal (Schéma III-5). La cétone **III-6** est engagée dans une réaction de Wittig et l'éther d'énol **III-7** hydrolysé en aldéhyde qui est protégé in situ sous la forme d'un acétal **III-8**.

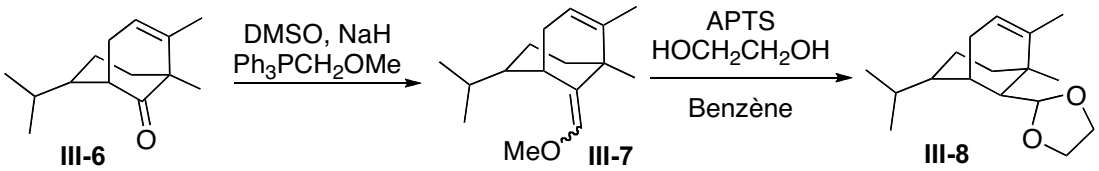


Schéma III-5 : Synthèse de l'Helminthosporal *via* un éther d'énol

Moins couramment utilisée, l'hydrolyse basique des éthers d'énol silylés peut permettre de libérer la fonction carbonylée comme cela a déjà été décrit par Ojima[18] après hydrosilylation d'un dérivé carbonylé insaturé. Les méthodes alors utilisées, qu'elles emploient le carbonate de potassium ou l'hydrogénocarbonate de sodium, dans un mélange acétone-méthanol-eau, sont plutôt douces et permettent d'accéder à des dérivés carbonylés présentant une insaturation sans observer d'isomérisation.

I.2 La réaction de Mukaiyama

L'intérêt des éthers d'énol, notamment silylés, repose essentiellement sur la réaction de Mukaiyama : puisque ce sont d'excellents nucléophiles, les éthers d'énol peuvent facilement s'additionner sur les électrophiles que sont les carbonyles. La réaction de Mukaiyama est une aldolisation au cours de laquelle l'addition d'un éther d'énol silylé sur un aldéhyde se fait en présence d'un acide de Lewis comme par exemple le tétrachlorure de titane (IV)[127] (Schéma III-6). L'aldéhyde doit en effet être souvent activé par complexation avec un acide de Lewis pour permettre l'addition du nucléophile, ce qui s'explique par la nucléophilie moindre de l'éther d'énol silylé par rapport aux énolates de lithium ou de bore. Pour être réellement efficace, cet additif doit être utilisé en quantité stœchiométrique. Les rendements sont également sensiblement améliorés quand la réaction est réalisée à -78°C plutôt qu'à température ambiante. On obtient la β-hydroxycyclohexanone **III-11** avec un rendement de 92 %.

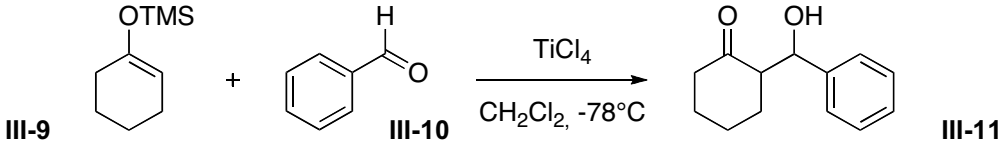


Schéma III-6 : Aldolisation de Mukaiyama

Cette aldolisation est largement utilisée en synthèse totale puisqu'elle présente de très bonnes sélectivités. Par exemple, au cours de la synthèse d'un fragment du Dolabelide C[128] (Schéma III-7), la réaction de Mukaiyama a permis de réaliser le couplage de l'éther d'énol **III-13** sur l'aldéhyde **III-12** avec un rendement de 93 % et une diastéréosélectivité de 82/18 en faveur du composé *anti*.

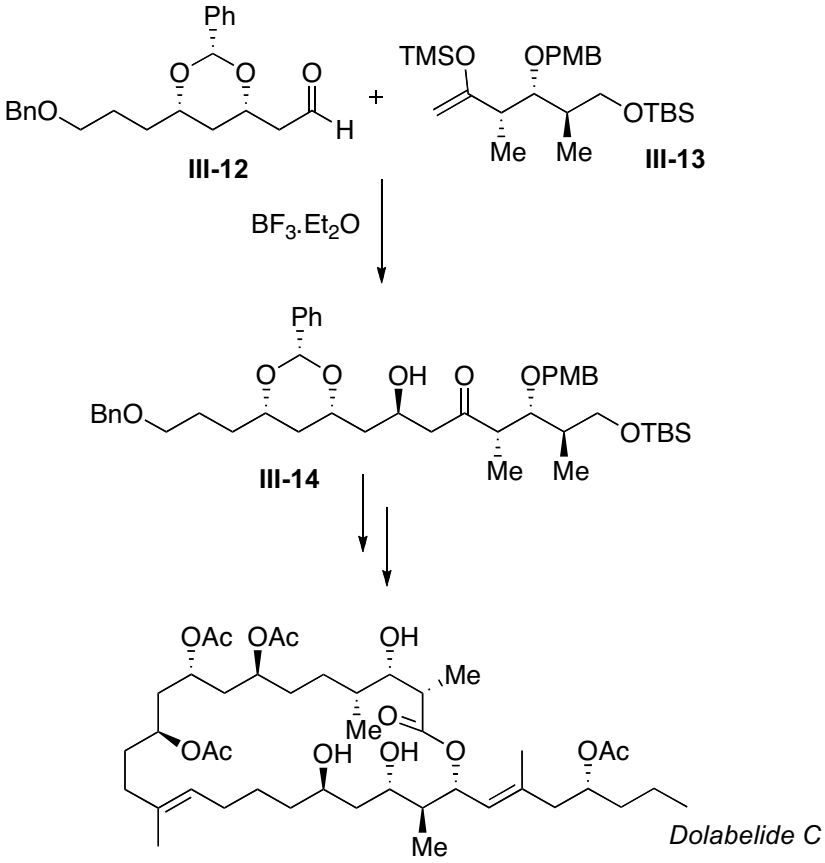


Schéma III-7 : Aldolisation de Mukaiyama vers la synthèse du Dolabelide C

Très largement utilisée en synthèse organique, cette méthode est presque toujours utilisée sur des éthers d'énol silylés alors qu'elle est applicable aux éthers d'énol alkylés[129] et aux acétals de cétène.[130]

I.3 Les cycloadditions

Les éthers d'énol peuvent souvent être utilisés dans des réactions de Diels-Alder en tant que diénophiles ou en tant que diène s'ils sont conjugués à une double, voire triple liaison. Comme nous l'avons abordé lors de la synthèse des éthers d'énol dans des conditions acides (Chapitre I, II.1.2), Danishefsky a préparé le diène **III-15** enrichi pour l'utiliser dans la réaction de Diels-Alder.[20] De tels substrats présentent en effet un double intérêt : d'une part, la présence du groupement alkoxy, mésomère donneur, en position 1 ou 3 du butadiène permet d'augmenter considérablement la réactivité vis-à-vis du diène par rapport au 1,3-butadiène. D'autre part, une fois la cycloaddition réalisée, une fonctionnalisation ultérieure est possible. Divers diènophiles appauvris ont été testés : l'acétylènedicarboxylate de diméthyle, l'anhydride maléique, et la *p*-benzoquinone (Schéma III-8).

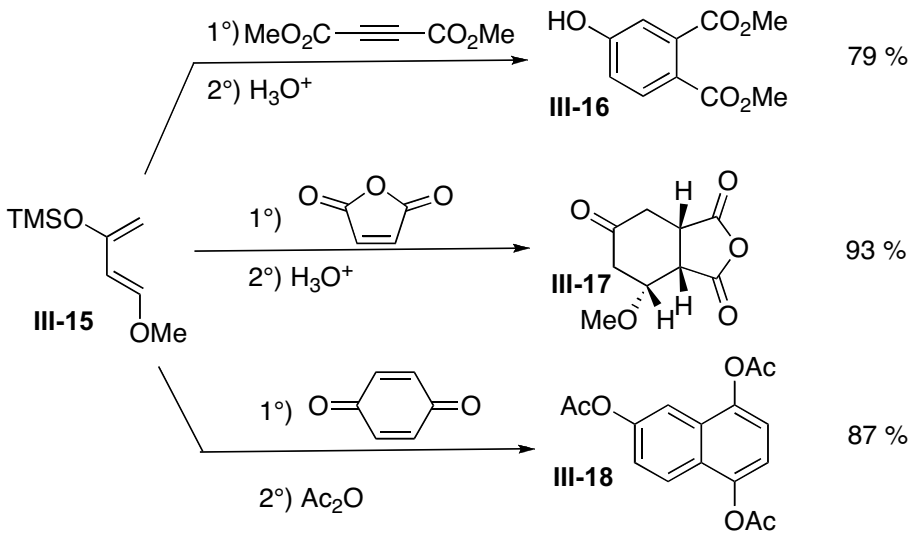


Schéma III-8 : *trans*-1-Méthoxy-3-triméthylsilyloxy-1,3-butadiène et réactions de Diels-Alder

L'encombrement stérique des *exo*-glycals est influent dans les réactions de Diels-Alder. L'exemple le plus surprenant est celui décrit par Martin et Xie.[74] Ils ont en effet observé la dimérisation spontanée d'un 2-céto-1-*C*-méthylène-hexopyranose (Schéma III-9). La demande est ici inverse puisque le diènophile que constitue la double liaison *exo*-cyclique est enrichi et l'énone est appauvrie.

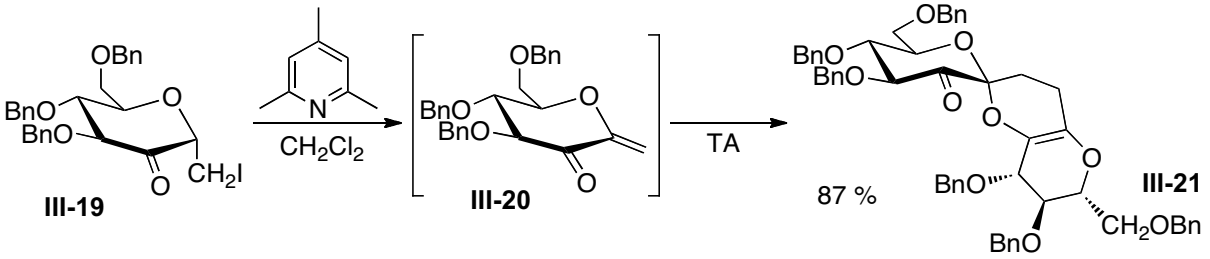


Schéma III-9 : Hétéro Diels-Alder et dimérisation d'un *exo*-glycal

Les cycles spiraniques sont également accessibles par cycloaddition 1,3-dipolaire. Alors que les travaux de l'équipe de Chapleur publiés en 2005[131] relatent l'addition de nitrones sur des *exo*-glycals activés, ceux de Praly, un an plus tard,[132] ne nécessitent pas de groupement électroattracteur sur l'*exo*-glycal et l'addition de l'oxyde de nitrile se fait à température ambiante (Schéma III-10). La méthode de Praly présente en outre l'avantage d'être régio- et stéréosélective. Les composés ainsi préparés sont de potentiels modulateurs de glycosyltransférases et la variation des hétérocycles ajoutés permet bien souvent d'étudier leur influence sur l'activité biologique observée.

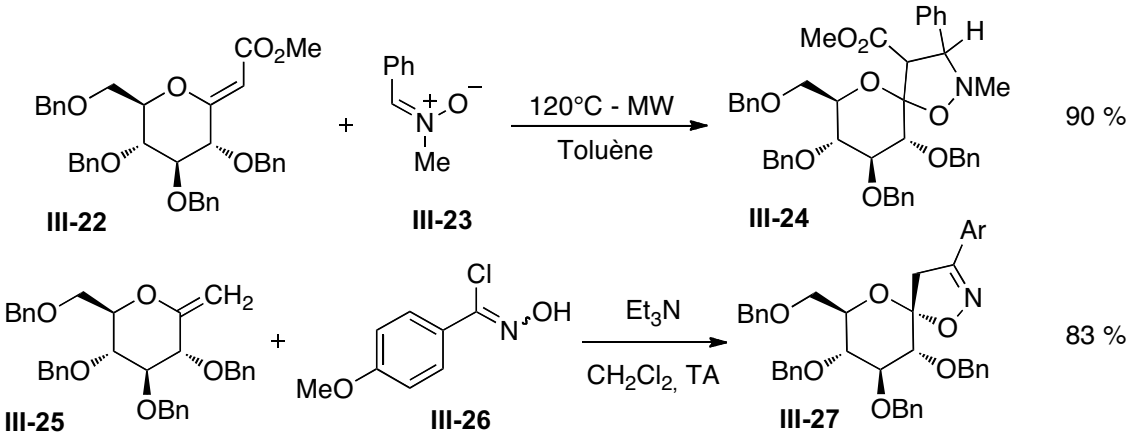
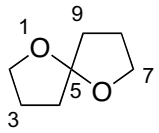


Schéma III-10 : *Exo*-glycals et cycloadditions [3+2]

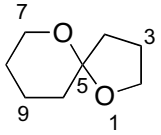
Malgré les méthodes rapidement présentées ici, l'aspect de la réactivité des éthers d'énol qui nous intéresse le plus concerne la facilité qu'ils ont à subir l'addition d'un nucléophile en milieu acide. En effet, l'oxonium alors formé est un excellent électrophile, capable de subir l'addition d'eau, d'un alcool ou de tout autre nucléophile qui serait présent dans le milieu. Parmi toutes ces applications jouant sur la réactivité des éthers d'énol, nous avons choisi de nous focaliser sur l'addition d'un nucléophile présent sur la chaîne *exo*-cyclique pour former, par cyclisation, des motifs 1,7-dioxaspiro[5.5]undécanyles, spirocétals déjà bien connus dans la littérature.

II / Le motif spirocétal

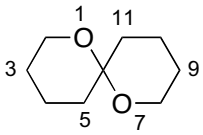
Nous avons développé une méthode de synthèse d'éthers d'énol *exo*-cycliques. Afin de valoriser cette méthodologie, nous nous sommes tournés vers leur conversion en spirocétals pour envisager la synthèse totale de produits naturels. En effet, de nombreuses molécules naturelles présentent au moins une sous-unité de type spirocétal. On désigne par spirocétal toute espèce spirocyclique dans laquelle le carbone spiranique est lié à deux atomes d'oxygène, chacun appartenant à un cycle. Les exemples les plus couramment rencontrés (Figure III-1) sont les 1,6-dioxaspiro[4.4]nonanes, ou [5.5]-spirocétals, les 1,6-dioxaspiro[4.5]décanes, ou [5.6]-spirocétals, et enfin les 1,7-dioxaspiro[5.5]undécanes, ou [6.6]-spirocétals. Leur nomenclature suit les règles définies par l'IUPAC : en particulier, la numérotation des atomes du bicycle spiro doit se faire de façon à attribuer aux atomes d'oxygène les plus petites valeurs possibles.



1,6-dioxaspiro[4.4]nonane



1,6-dioxaspiro[4.5]décane



1,7-dioxaspiro[5.5]undécane

Figure III-1 : Exemples de spirocétals

Compte tenu de la présence d'un carbone spiranique entre deux cycles oxygénés, les conformations et configurations privilégiées dépendent à la fois d'effets stériques et électroniques. Nous verrons quelques exemples de produits naturels présentant au moins un motif spirocétal puis nous nous interrogerons sur le potentiel effet pharmacophore de ces sous-unités. Enfin, les

spirocétals thermodynamiques sont bien connus à ce jour alors que leurs analogues cinétiques ne peuvent pas être spécifiquement préparés. Nous étudierons la possibilité d'accéder sélectivement à l'un ou l'autre à partir de nos éthers d'énol.

II.1 Conformations des spirocétals

En série cyclohexane, la conformation privilégiée est uniquement établie sur la base des interactions stériques : en effet, afin de minimiser les interactions 1,3-diaxiales au sein des cycles, les substituants les plus encombrants seront préférentiellement placés en position équatoriale. L'introduction d'un oxygène dans chaque cycle introduit d'importantes modifications électroniques qui vont perturber conformations et configurations des deux cycles.

II.1.1 Spirocétals et effets anomères

L'effet anomère, classiquement observé en glycochimie, désigne la tendance que présente un substituant électronégatif en position anomère à se placer préférentiellement en position axiale. Comme deux oxygènes sont liés au carbone anomérique, les interactions électroniques entre les deux hétéroatomes prédominent. Ce phénomène s'explique par l'interaction stabilisante existant entre un doublet non liant de l'oxygène du cycle et l'orbitale antiliante σ^* de la liaison carbone-oxygène *exo*-cyclique. Le recouvrement n'est efficace que lorsque l'un des doublets non liants de l'oxygène inclus dans le cycle est en position antipériplanaire par rapport à la liaison. Réciproquement, on observe un effet *exo*-anomère lorsque le recouvrement se fait entre un doublet non liant de l'oxygène anomérique et l'orbitale antiliante σ^* de la liaison carbone-oxygène *endo*-cyclique : on parle donc par extension d'effet anomère dès lors que la configuration antipériplanaire est observée, ayant pour principale conséquence de permettre un recouvrement efficace. L'effet anomère participe à la stabilisation du cycle considéré à hauteur de 1,4 à 2,4 kcal.mol^{-1} par interaction. Afin d'illustrer et éclaircir ces propos, intéressons-nous à un acétal simple, comme l'a fait Deslongchamps[133] en 1981 (Schéma III-11). En appliquant les principes précédemment décrits, les conformères A_1 et A_3 présentent chacun deux effets anomères, alors que les conformères A_2, E_1 et E_2 n'en présentent qu'un. Le conformère E_3 quant à lui n'en présente aucun et sera donc fortement défavorisé. Le conformère A_1 est privilégié au détriment de A_3 qui présente des interactions stériques entre R et le carbone C_2. Les constatations faites sur ce modèle nous donnent un aperçu du raisonnement à utiliser, mais il est plus intéressant de le développer directement sur les [6.6]-spirocétals.

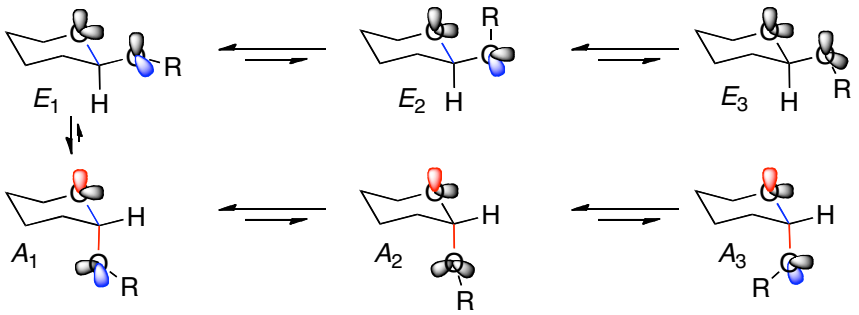


Schéma III-11 : Effet anomère dans les 2-alkoxytétrahydropyranes

Intéressons-nous justement au cas du 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane, composé achiral (Figure III-2). Trois conformations sont possibles (*a*, *b*, et *c*), possédant respectivement deux, un et aucun effet anomère, correspondant chacun à un arrangement antipériplanaire entre un doublet non liant d'un oxygène et une liaison carbone-oxygène. De plus, dans le conformère *a*, chaque oxygène se trouve en position axiale, confirmant l'existence d'un double effet anomère. Les calculs réalisés pour quantifier les énergies relatives de chacun de ces conformères ont montré que l'espèce *a* était bien la plus stable, les conformères *b* et *c* présentant respectivement des énergies supérieures de 2,4 et 4,8 kcal.mol^{-1}. Ces énergies tiennent compte à la fois des effets anomères et des interactions stériques possibles comme les interactions gauche observées. Deslongchamps et son équipe en déduisent alors que le 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane existe essentiellement sous la forme du conformère *a*. Ces résultats sont fiables tant qu'aucun substituant n'est présent sur un cycle. En revanche, l'introduction d'au moins un substituant sur la structure est susceptible de remettre en cause ces observations, en particulier si un substituant plutôt encombrant se retrouve en position axiale.

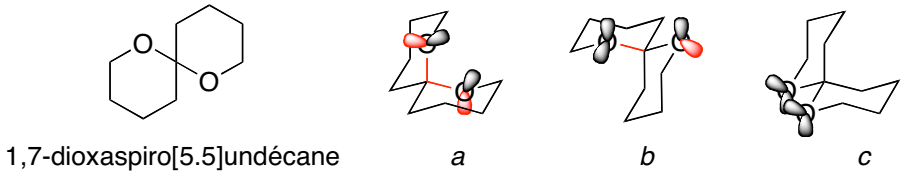


Figure III-2 : Conformations du 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane

En effet, dans le cas des spirocétals substitués, l'encombrement stérique ou les éventuelles liaisons hydrogène intramoléculaires influencent la conformation du spirocétal. La plus stable est alors déterminée de façon à présenter le moins d'interactions stériques défavorables et le maximum d'effets anomères.[134] Considérons par exemple le cas du diastéréoisomère (2*R*, 6*S*, 8*S*) du [6.6]-spirocétal **III-28** (Schéma III-12). Parmi les quatre conformations possibles, celle ne présentant aucun effet anomère et un groupement en position axiale sera fortement défavorisée. Le choix se fera donc entre les trois restantes : on constate ici que le spirocétal anomérique nécessite de placer un substituant en axial et l'autre en équatorial. Selon la nature du groupement en axial, cette conformation peut être défavorisée au profit d'une des conformations ne présentant qu'un effet anomère mais ayant les deux groupements en équatorial.

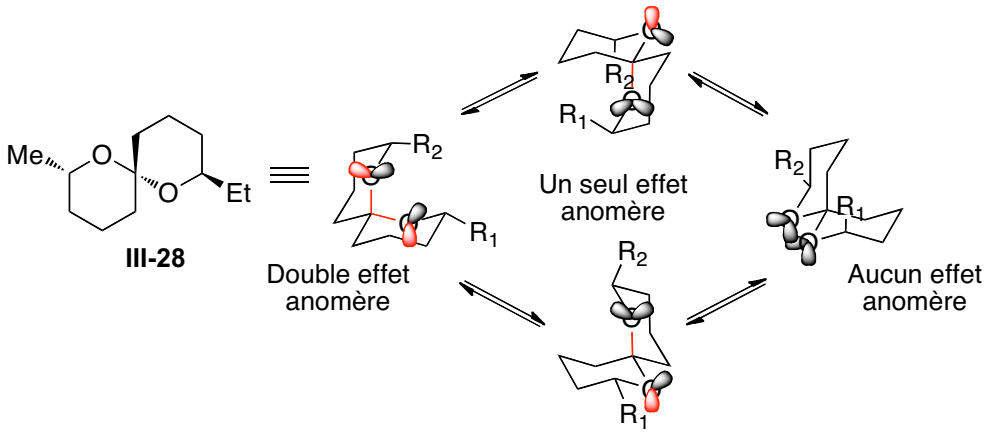


Schéma III-12 : Effets anomères dans un 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane 2,8-disubstitué

On désigne par spirocétal anomérique celui présentant le maximum d'effets anomères possibles. Toutes les autres conformations sont qualifiées de non anomériques, sans qu'aucune distinction ne soit faite entre celles ne présentant aucun effet anomère et celles en présentant au moins un.

II.1.2 Spirocétals cinétiques et thermodynamiques

Dès lors que le spirocétal considéré est substitué, deux configurations relatives sont possibles, chacune pouvant exister sous quatre conformations distinctes. Bien qu'un de ces isomères soit thermodynamiquement privilégié, il est intéressant de savoir si l'équilibre peut être évité sous certaines conditions quel sera le spirocétal obtenu sous conditions cinétiques. De plus, quelles proportions relatives peut-on attendre dans de telles circonstances ?

La désignation d'un spirocétal en tant que thermodynamique ou cinétique doit être utilisée avec précaution : en effet, un composé non anomérique peut être le produit thermodynamique d'une réaction. Le nombre et la nature des substituants sur chacun des deux cycles participent aux effets électroniques et stériques, que ceux-ci soient stabilisants ou déstabilisants. De plus, le diastéréoisomère thermodynamiquement plus stable peut aussi être le plus favorable sous conditions cinétiques. Les caractéristiques thermodynamiques et cinétiques sont dépendantes du substrat et il n'est pas possible de prédire de façon générale quel sera le produit cinétique et quel sera le produit thermodynamique.

Dans les cas simples, comme celui du 2-méthyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane, l'équipe de Deslongchamps[133,135] a étudié les diastéréoisomères (2*S*,6*R*) et (2*S*,6*S*) (Figure III-3). Ils sont interconvertibles sous conditions acides par ouverture – refermeture de l'acétal. L'étude conformationnelle de chacun de ces isomères permet de déterminer les conformères prédominants grâce au calcul des énergies relatives. Cette méthode a mis en évidence la meilleure stabilité de l'isomère (2*S*,6*R*) par rapport au (2*S*,6*S*) : alors que le premier existe sous la forme d'un seul conformère, le second présente deux conformères d'énergie comparable, mais supérieure à celle de l'isomère (2*S*,6*R*). Ces résultats les ont amenés à supposer que seul l'isomère (2*S*,6*R*) serait obtenu sous contrôle thermodynamique. L'étude de l'équilibre par RMN tend à prouver que l'isomérisation a lieu mais l'équilibre est totalement déplacé dans le sens de la formation de l'isomère (2*S*,6*R*). On le désigne donc naturellement en tant que spirocétal thermodynamique. L'autre isomère, souvent qualifié par opposition de spirocétal cinétique, n'est pas du tout observé sous ces conditions, et la préparation de tels spirocétals est un défi.

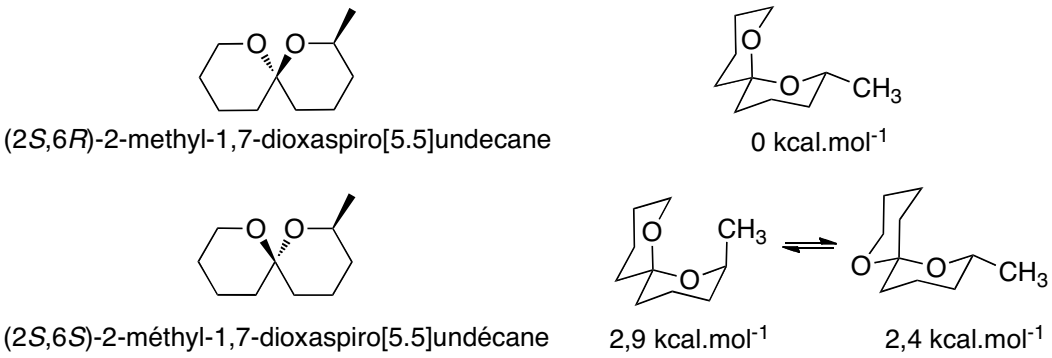


Figure III-3 : Conformations et configurations du 2-méthyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane

De façon plus générale, il est difficile de prédire pour chaque spirocétal différemment substitué lequel sera le cinétique et lequel sera le thermodynamique. Il faut pour cela déterminer, pour chaque diastéréoisomère quelles sont les conformations et les états de transition privilégiés. La confrontation de ces états de transition ou de ces conformations permettra de déterminer le diastéréoisomère cinétique ou le thermodynamique, respectivement. Tandis que les conformations peuvent être analysées sur la base de la structure du produit, les états de transition dépendent bien sûr de la réaction particulière utilisée pour produire le spirocétal. Des exemples particuliers seront présentés dans le cas de la cyclisation des éthers d'énol.

II.2 Spirocétals et composés naturels bioactifs

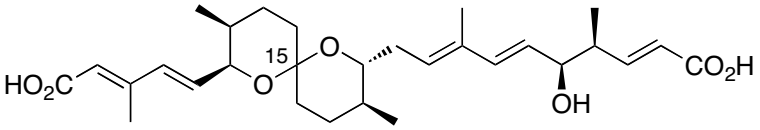
Les motifs spirocétals sont présents dans de nombreux composés naturels avec diverses tailles de cycles et différentes configurations ; en particulier, il n'est pas impossible de trouver dans des molécules naturelles des spirocétals non anomériques. Dans ce cas, il se trouve souvent un substituant en position équatoriale qui est responsable de la relative stabilité de cette conformation. De plus, d'éventuelles liaisons hydrogène intramoléculaires peuvent améliorer davantage la stabilité du bicycle, justifiant alors l'existence de spirocétals non anomériques naturels.

II.2.1 Quelques exemples

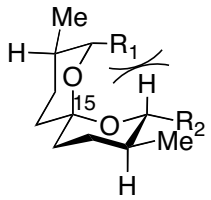
Comme nous l'avons vu, le spirocétal anomérique n'est pas nécessairement le plus stable : des interactions stériques peuvent effectivement déstabiliser le conformère anomérique au profit d'un conformère non anomérique. La nature a fourni de nombreux composés présentant une unité spirocétal dont la conformation dépend à la fois des effets électroniques et de l'encombrement des substituants.[134,136]

Les phéromones d'insectes ont été les premières molécules étudiées comportant des [5.6]- ou des [6.6]-spirocétals. Ces composés sont souvent relativement simples, ne présentant que un ou deux substituants de longueur limitée, qu'il s'agisse d'une chaîne alkylée ou hydroxylée. De nombreuses autres espèces sont également capables de synthétiser des molécules complexes possédant au moins une unité spirocétal. Par exemple, les spirofongines A et B sont deux molécules extraites à partir de souches d'une bactérie : *Streptomyces violaceusniger* Tü 4113. Ce sont des diastéréoisomères (Figure III-4). La spirofongine A présente deux effets anomères mais la gène stérique induite par l'orientation du groupement R_1, axial, en direction du second cycle déstabilise

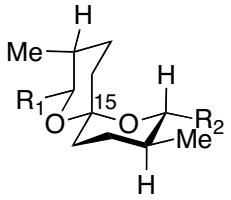
cette configuration. La spirofongine B présente, elle, un seul effet anomère mais la position des substituants minimise les interactions stériques. L'extrait obtenu à partir des bactéries contient 80 % de spirofongine A (spirocétal 15*R) et* 20 % de B (spirocétal 15*S*) alors que le mélange formé en conditions thermodynamiques contient 60 % du spirocétal anomérique et 40 % du non-anomérique.



Spirofongines A et B



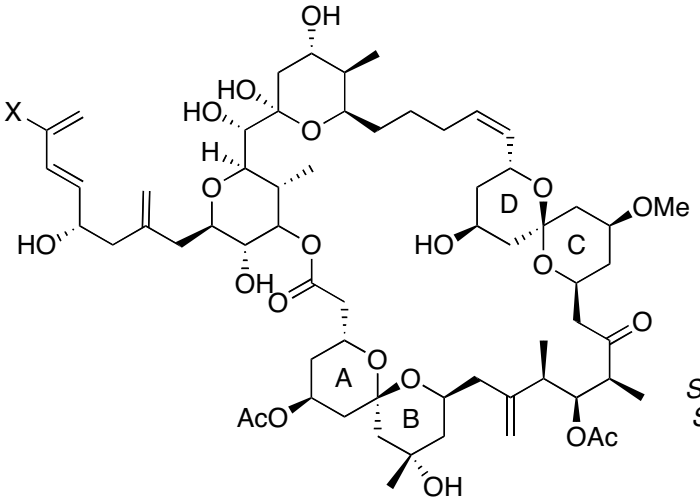
Spirofongines A : 15R



Spirofongines B : 15S

Figure III-4 : Spirofongines A et B

Les molécules comportant un spirocétal sont souvent plus complexes quand ils sont d'origine marine et possèdent fréquemment une activité cytotoxique importante. Le cas des spongistatines (altohyrtines) est intéressant : ces composés extraits d'une éponge de l'océan Indien présentent deux [6.6]-spirocétals (Figure III-5). Alors que deux effets anomères sont observés dans le spirocétal AB, le spirocétal CD n'en présente qu'un : on est alors en présence, au sein de la même molécule, d'un spirocétal anomérique et d'un spirocétal non anomérique. La stabilisation de ce dernier serait due à la fois à une liaison hydrogène intramoléculaire, mais aussi aux contraintes conformationnelles générées par la structure macrocyclique, favorisant dans ce cas la configuration non anomérique. Du fait de leur structure particulière et de leur fort potentiel bioactif, les spongistatines ont fait l'objet de plusieurs synthèses et d'études poussées sur le lien entre l'activité observée et le structure de ce composé. Les spirocétals ont été soupçonnés être responsables en partie de cette activité.



Spongistatine 1 = Altohyrtine A : X = Cl
Spongistatine 2 = Altohyrtine C: X = H
Altohyrtine B : X = Br

Figure III-5 : Spongistatines et Altohyrtines

II.2.2 Un motif pharmacophore ?

L'activité des spongistatines a été attribuée aux spirocétals par l'équipe de Uckun.[137] Ces composés ont été décrits comme agents de dépolymérisation de la tubuline ; l'étude détaillée de la structure cristallographique de cette protéine a permis d'identifier le site de liaison potentiel de la spongistatine. Une seule poche de liaison semble susceptible d'accueillir ce macrolide. Les travaux de modélisation alors réalisés ont établi que les deux unités spirocétals sont en contact étroit avec la protéine grâce à des interactions avec les parois de la poche de liaison. Uckun et ses collaborateurs ont donc proposé d'utiliser le SPIKET-P1 (Figure III-6) pour mimer l'activité de la spongistatine 1. Les études de docking ont prédit que ce dérivé pourrait se lier à la tubuline dans la poche de liaison précédemment identifiée, à la fois par des interactions hydrophobes favorables et des liaisons de type Van der Waals. Il n'est pas surprenant que cette structure possède une activité biologique puisque de nombreuses substances actives comme des phéromones d'insecte, des antibiotiques ou de potentiels agents anticancéreux extraits de champignons, de bactéries ou des règnes animal et végétal sont des spirocétals faiblement et relativement simplement substitués.

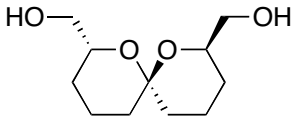


Figure III-6 : SPIKET-P1

Cependant, dans les molécules complexes, l'attribution de l'activité au seul motif spirocétal n'est pas évidente car d'autres pharmacophores peuvent être présents.

II.3 Formation des spirocétals dans la littérature

Le motif spirocétal peut être construit selon plusieurs stratégies.[134,136,138] (Schéma III-13). Par exemple, les deux cycles peuvent être créés simultanément à partir d'une cétone dihydroxylée par cétalisation intramoléculaire (**a**). Les deux cycles peuvent également être construits successivement (**b** et **c**) après fonctionnalisation adéquate du premier cycle formé. Enfin, l'addition [4+2] entre un éther d'énol et une ènone est envisageable (**d**).

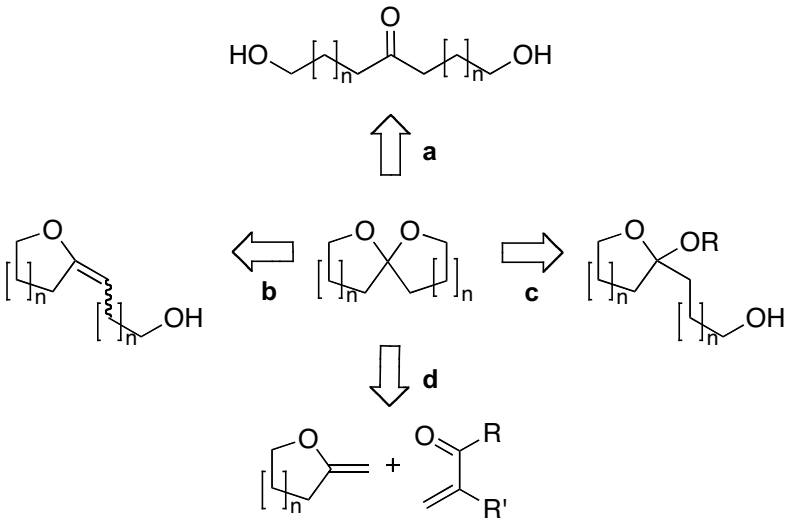


Schéma III-13 : Synthèse des spirocétals

II.3.1 Cétalisation intramoléculaire

La cétalisation intramoléculaire est certainement la méthode de spirocyclisation la plus couramment utilisée. Elle consiste à former le cétal en milieu acide à partir d'une cétone dihydroxylée. Cette dernière cyclise spontanément dès lors que les fonctions hydroxyles ne sont pas protégées et que le squelette carboné est flexible. Ce sont souvent des groupements acido-labiles qui sont déprotégés juste avant la cyclisation et l'utilisation de conditions acides favorise le produit thermodynamique. Outre les synthèses du Bistramide A qui seront décrites au cours du chapitre V, l'exemple de la synthèse du spirocétal terminal de la dinophysistoxine 2 est tout à fait représentatif[139] (Schéma III-14). Après déprotection de l'éther *p*-méthoxybenzylique, il suffit de déprotéger l'éther silylé en milieu acide pour provoquer la formation du spirocétal. Il apparaît clairement que le spirocétal formé est tout autant fonctionnalisé que l'est son précurseur linéaire. De nombreuses synthèses totales reproduisent cette séquence réactionnelle déprotection – cyclisation. Outre les éthers silylés, les éthers benzylés sont couramment utilisés et c'est dans ce cas la libération de l'un ou des deux alcools par débenzylation qui va induire la cyclisation. De même, l'hydrogénation peut également réduire les éventuelles insaturations localisées entre le carbonyle et les hydroxyles. Ces insaturations peuvent résulter d'oléfination par exemple. Tant qu'elles restent présentes, la cyclisation est impossible à cause de contraintes géométriques mais une fois réduites, la chaîne redevient suffisamment flexible pour permettre la cyclisation. Cette cétalisation intramoléculaire est la seule permettant de former les deux cycles en une seule étape. D'autres méthodes permettant de créer successivement les deux cycles ont été décrites puis appliquées en synthèse totale.

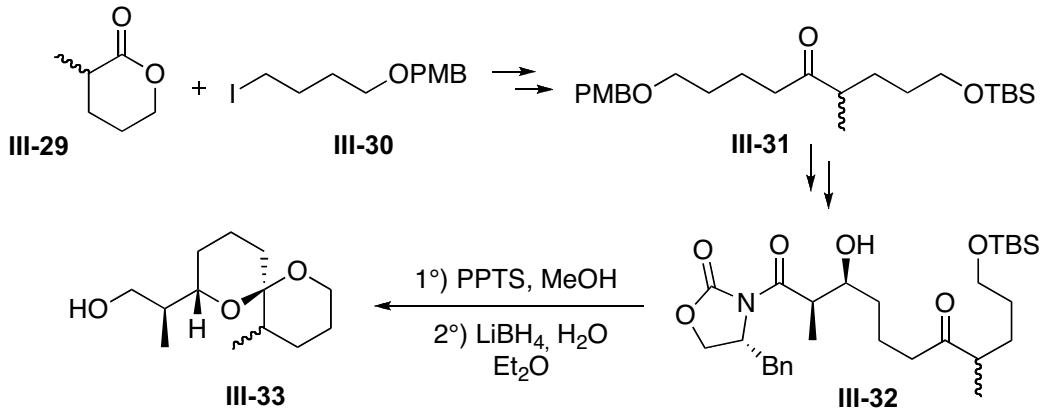


Schéma III-14 : Accès au spirocétal de la dinophysistoxine 2

II.3.2 Transcétalisation

Une méthode apparentée est la transcétalisation intramoléculaire réalisée sur un tétrahydropyrane portant en position 2 ou 6 un groupement alkoxy. C'est de cette manière que Panek a formé le motif spirocétal du Bistramide A au cours de la synthèse totale de ce composé.[140] Un autre exemple intéressant a été publié par Pihko en 2004 lors de la synthèse du motif spirocétal de certaines pectenotoxines.[141] Ces composés d'origine marine constituent une famille de molécules présentant chacune deux spirocétals : toutes possèdent un [5.5]-spirocétal ; le second est un [6.5]-spirocétal pour les pectenotoxines 1 à 7 ou un [6.6]-spirocétal pour les pectenotoxines 8 à 10. Les travaux de cette équipe finlandaise, rapportés dans le cadre de la synthèse du [6.5]-spirocétal,

permettent de réaliser la spirocyclisation cinétiquement contrôlée, pourtant opérée en milieu acide suite à l'activation de l'acétal *p*-méthoxybenzylique (Schéma III-15).

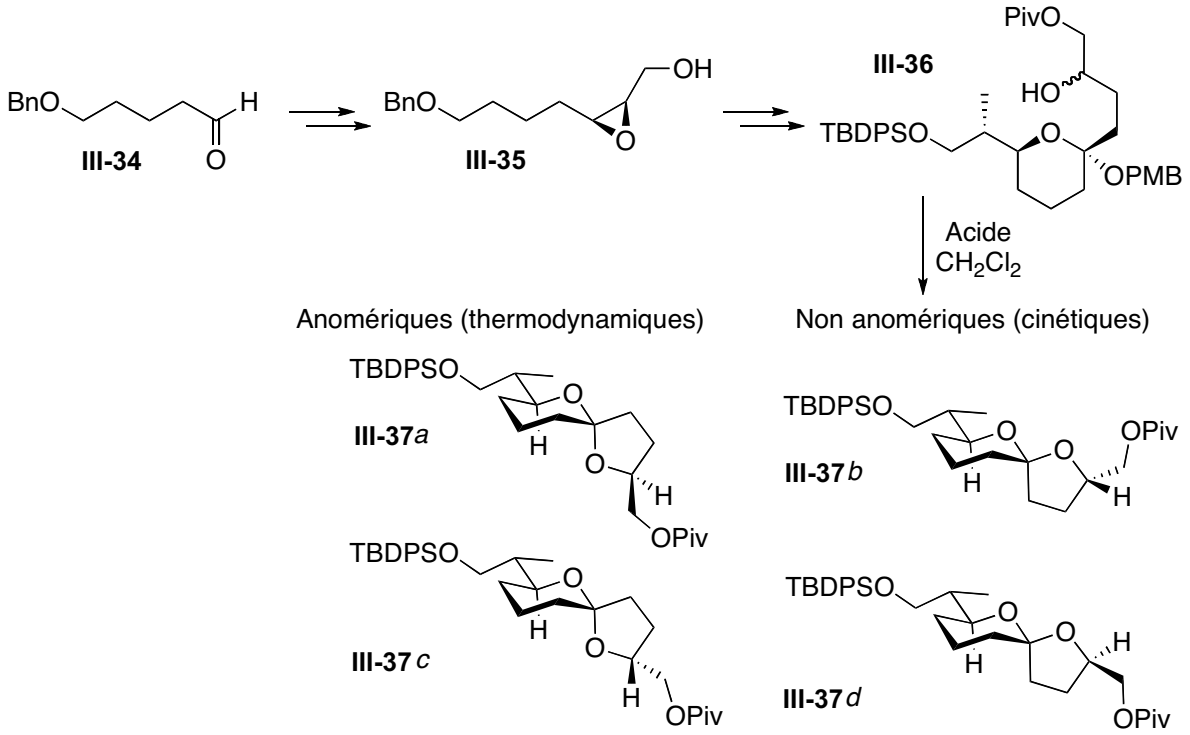


Schéma III-15 : Accès au spirocétal des pectenotoxines 1 à 7

Différents acides ont été testés lors de la cyclisation, chacun conduisant à un mélange particulier d'isomères (Tableau III-1).

Entrée	Acide	Temps	*a* (%)	*b* (%)	*c* (%)	*d* (%)
1	PPTS	10 min.	53	27	18	2
2	APTS	10 min.	51	28	21	-
3	APTS	90 min.	70	<2	30	-
4	$ClCH_2CO_2H$	4 h	29	47	22	2
5	HCOOH	4 h	29	43	28	-
6	AcOH	6 h	34	40	26	-
7	AcOH	21 h	65	<2	35	-

Tableau III-1 : Proportions relatives des différents spirocétals III-37

Un acide fort, tel l'APTS, donne rapidement un mélange de trois produits : les deux isomères thermodynamiques et un seul cinétique. Si le temps de réaction est allongé, ce dernier s'isomérise au profit des produits thermodynamiques. Lorsque des acides plus faibles sont utilisés, on observe de plus grandes proportions du composé cinétique *b*. Le mieux adapté pour cette réaction semble être l'acide chloracétique qui fournit 47 % de ce composé après quatre heures de réaction. Ces résultats sont intéressants puisque les pectenotoxines se différencient à la fois par la variation d'un substituant, mais aussi par la configuration absolue du carbone spiranique.

Cet exemple prouve l'importance de pouvoir disposer d'une voie d'accès à des spirocétals non thermodynamiques car ils sont présents dans certains composés naturels.

II.3.3 Cycloadditions

La cycloaddition est une méthode courante d'accès aux composés cycliques. Quelques exemples ont été décrits pour accéder à des spirocétals substitués. Parmi eux, la réaction d'hétéro Diels-Alder a permis de préparer un spirocétal précurseur de la (-)-reveromycine A[142] (Schéma III-16). Le produit ici obtenu est un 1,7-dioxaspiro[5.5]undec-2-ène qui peut ensuite être réduit ou bien fonctionnalisé. Pour conduire à la reveromycine A, il subit en effet une hydroboration, permettant d'augmenter sa substitution.

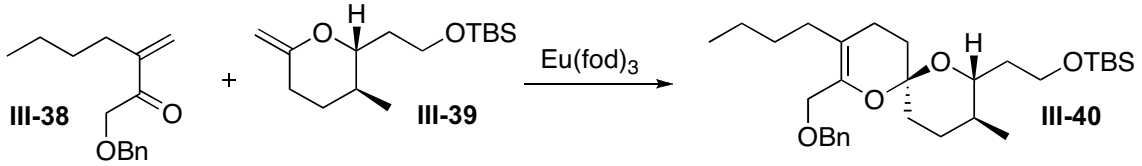


Schéma III-16 : Synthèse d'un spirocétal par hétéro Diels-Alder

D'autres exemples de cycloaddition [4+2] permettent d'accéder à des spirocétals.[143] Réalisée entre un 1,3-dihydroisobenzofurane et un composé aromatique dihydroxylé (Schéma III-17), cette méthode spécifique est intéressante car le couplage de tels composés est difficile par d'autres méthodes. Plusieurs composés naturels présentant une structure de type spiro[chroman-2,1'(3'*H*)-isobenzofurane] parmi lesquels la paecilospirone (Figure III-7) pourraient être obtenus par cette approche.

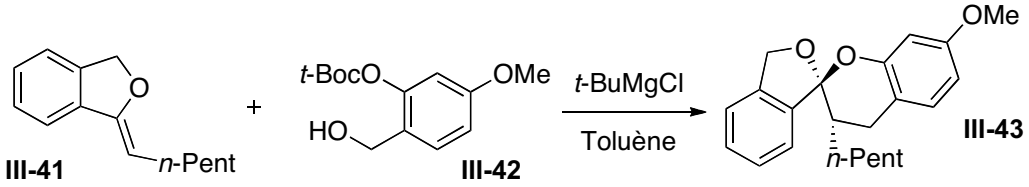


Schéma III-17 : Synthèse d'un spirocétal complexe par cycloaddition [4+2]

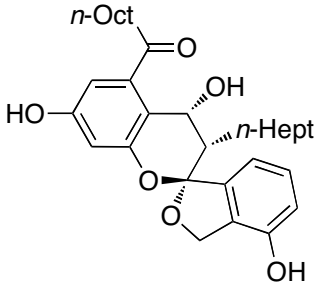


Figure III-7 : Paecilospirone

Ces molécules complexes peuvent ainsi être préparées grâce à des éthers d'énol *exo*-cycliques. Les composés présentant cette fonction sont effectivement d'excellents précurseurs de spirocétals.

II.3.4 Spirocyclisation radicalaire

Enfin, une méthode originale a été développée à partir de dérivés de pyranose *O*-allylés en position anomère : ils permettent en effet de préparer des spirocétals dans des conditions radicalaires. L'équipe de Sinaÿ[144] a ainsi préparé des spirocétals fortement substitués à partir de sucres avec

conservation de la configuration du carbone anomérique (Schéma III-18). Seul le spirocétal **III-46** est obtenu et l'explication de la sélectivité repose sur un mode de cyclisation 5-*exo*-trig.

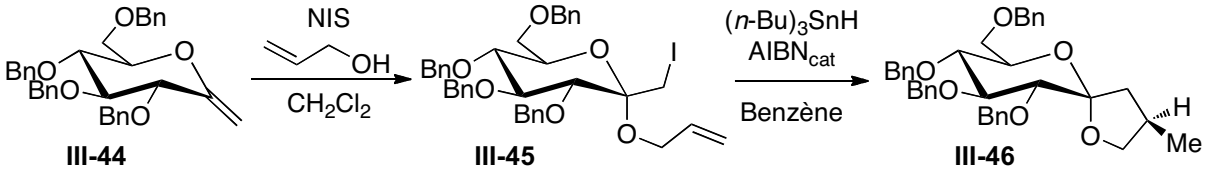


Schéma III-18 : Accès à des spirocétals par voie radicalaire

II.3.5 Conversion d'éthers d'énol en spirocétals : exemples

Afin de valoriser l'intérêt des éthers d'énol *exo*-cycliques qu'il a préparé par des réactions apparentées à des oléfinations de Wittig, Ley[145] a décrit en 1984 leur conversion en spirocétals correspondant à des phéromones d'insectes (Schéma III-19). Les conditions alors utilisées ne peuvent conduire qu'à l'obtention des isomères les plus stables.

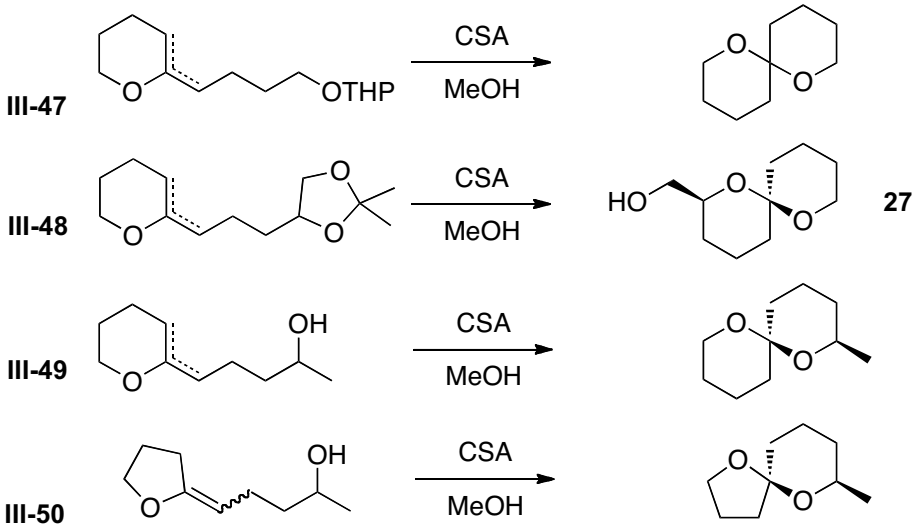


Schéma III-19 : Synthèse de spirocétals en conditions thermodynamiques

Les *exo*-glycals peuvent eux aussi cycliser sous la forme de spirocétals dès lors qu'ils sont convenablement substitués et placés en conditions acides comme l'a fait par exemple l'équipe de Yang[76] (Schéma III-20).

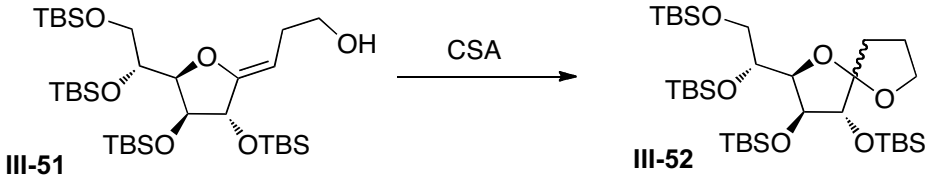


Schéma III-20 : Conversion d'un *exo*-glycal en spirocétal

Quelques équipes ont fait preuve d'originalité pour mettre au point des méthodes d'accès aux spirocétals par des routes semblables. Parmi elles, la synthèse du Tonghaosu et de l'un de ses analogues par Wu et son équipe[146] permet de convertir des furanes 2,5 disubstitués en spirocétals originaux (Schéma III-21). Il se produit une cyclisation et une déshydratation concomitantes, permettant ainsi de former un spirocétal dont l'un des cycles est à la fois insaturé et porteur d'un méthylène de façon à présenter à nouveau une fonction éther. Ce composé, bien que naturel, peut

faire l'objet de diverses variations et fonctionnalisations pour conduire rapidement et efficacement à des produits d'intérêt biologique.

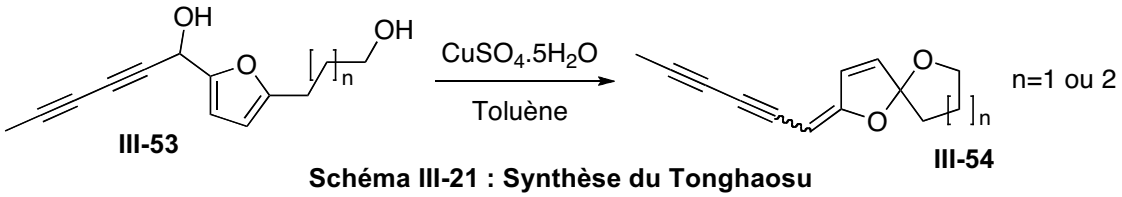


Schéma III-21 : Synthèse du Tonghaosu

En résumé, la très grande majorité des spirocétals est formée par cétalisation intramoléculaire ou par addition intramoléculaire d'un alcool sur un éther d'énol *endo*- ou *exo*-cyclique. La première méthode étant très souvent réalisée dans des conditions acides, elle mène presque toujours exclusivement au composé thermodynamique. Pour accéder à des composés moins stables, des conditions plutôt cinétiques seront nécessaires, et c'est l'addition aux éthers d'énol qui offre le plus de possibilités.

III / Spirocyclisation sélective des éthers d'énol

La plupart des travaux concernant la synthèse stéréosélective de spirocétals repose sur les travaux publiés en 1992 par l'équipe de Deslongchamps relatifs à la cyclisation d'hydroxyéthers d'énol.[135] Le but de ces travaux était de situer l'état de transition de la cyclisation sur le chemin réactionnel pour mieux expliquer les sélectivités observées. Afin de dissocier cyclisation cinétique et cyclisation thermodynamique, deux acides ont été utilisés : l'acide acétique dans le premier cas et l'acide trifluoroacétique dans le second, le solvant étant systématiquement le benzène deutérié. Alors que l'utilisation de l'acide trifluoroacétique conduit exclusivement à la formation du spirocétal anomérique avec un rendement quantitatif, celle de l'acide acétique fournit un mélange de ce dernier et de l'isomère présentant un seul effet anomère (Schéma III-22). Si ce mélange est placé deux heures en présence d'acide trifluoroacétique, seul le produit thermodynamique est obtenu. Il est donc possible de convertir le produit cinétique en son isomère thermodynamique à condition d'utiliser un milieu acide suffisamment fort. De ce fait, la préparation de spirocétals cinétiques doit se faire avec précaution puisque ce type de produit semble instable. Ces résultats confirment les prédictions faites à partir du calcul des énergies relatives des conformères (Figure III-4) : le produit thermodynamique présente la conformation la plus stable du fait du cumul de deux effets anomères et le seul substituant présent est équatorial. Si d'autres substituants sont présents sur d'autres positions et plus particulièrement si ils sont encombrants, la conformation privilégiée peut être différente. Pour rationaliser les résultats obtenus en présence d'acide d'acétique, il faut se souvenir que dans ces conditions, les proportions relatives des produits ne dépendent pas de leur stabilité relative mais de la différence d'énergie entre les états de transition correspondants.

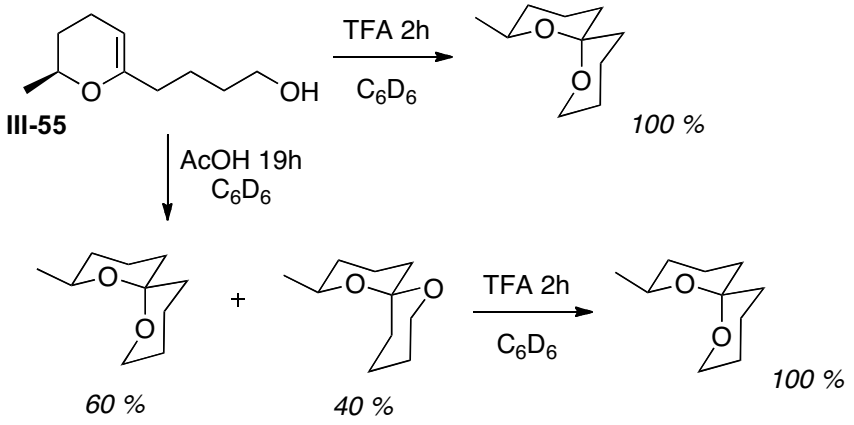


Schéma III-22 : Cyclisation cinétique et cyclisation thermodynamique

La cyclisation a lieu car la protonation de l'éther donne un oxonium électrophile, espèce pouvant exister sous deux conformations (Schéma III-23). Parmi ces conformations, celle présentant le méthyle en position pseudo équatoriale est évidemment favorisée. L'oxygène de la chaîne latérale va donc pouvoir s'additionner sur cette espèce. C'est justement l'étude de l'attaque du nucléophile qui permet de comprendre les sélectivités observées. Pour chaque conformation demi-chaise de l'oxonium, deux attaques sont possibles selon la face par laquelle approche le nucléophile. L'approche pseudo axiale sur la conformation *a* et sur la conformation *b* de façon pseudo axiale conduisent à des pseudo chaises, respectivement **vi** et **vii**. À l'inverse, les approches pseudo équatoriales sur *a* et sur *b* conduisent à un état de transition de type bateau croisé, respectivement **v** et **viii**. Les deux voies menant aux intermédiaires bateaux croisés sont équivalentes en termes d'interactions électroniques, la différence résidant dans l'orientation du méthyle respectivement en position pseudo équatoriale et en position pseudo axiale. De même, les deux chaises **vi** et **vii** ne sont différenciées que par l'orientation du méthyle. À partir de ces constats, si on suppose que l'état de transition est tardif, donc proche des spirocétals finaux, les formes bateaux croisés sont fortement défavorisées ainsi que la pseudo chaise **vii** où le méthyle est en position axiale. Seul l'isomère **x** devrait être observé, ce qui est en opposition avec les observations expérimentales. *A contrario*, dans le cas d'un état de transition précoce, l'oxonium *b* est défavorisé puisque le méthyle est en position pseudo axiale. Les deux voies décrites à partir de l'oxonium *a* présentent des encombrements relativement faibles et les deux stéréoisomères peuvent être observés. De façon générale, la formation du spirocétal le moins stable est donc expliquée par une sélectivité faible due à un état de transition précoce lors de la cyclisation. À l'inverse, un état de transition tardif est influencé par des effets électroniques, privilégiant alors la formation du même composé que celui obtenu dans les conditions thermodynamiques.

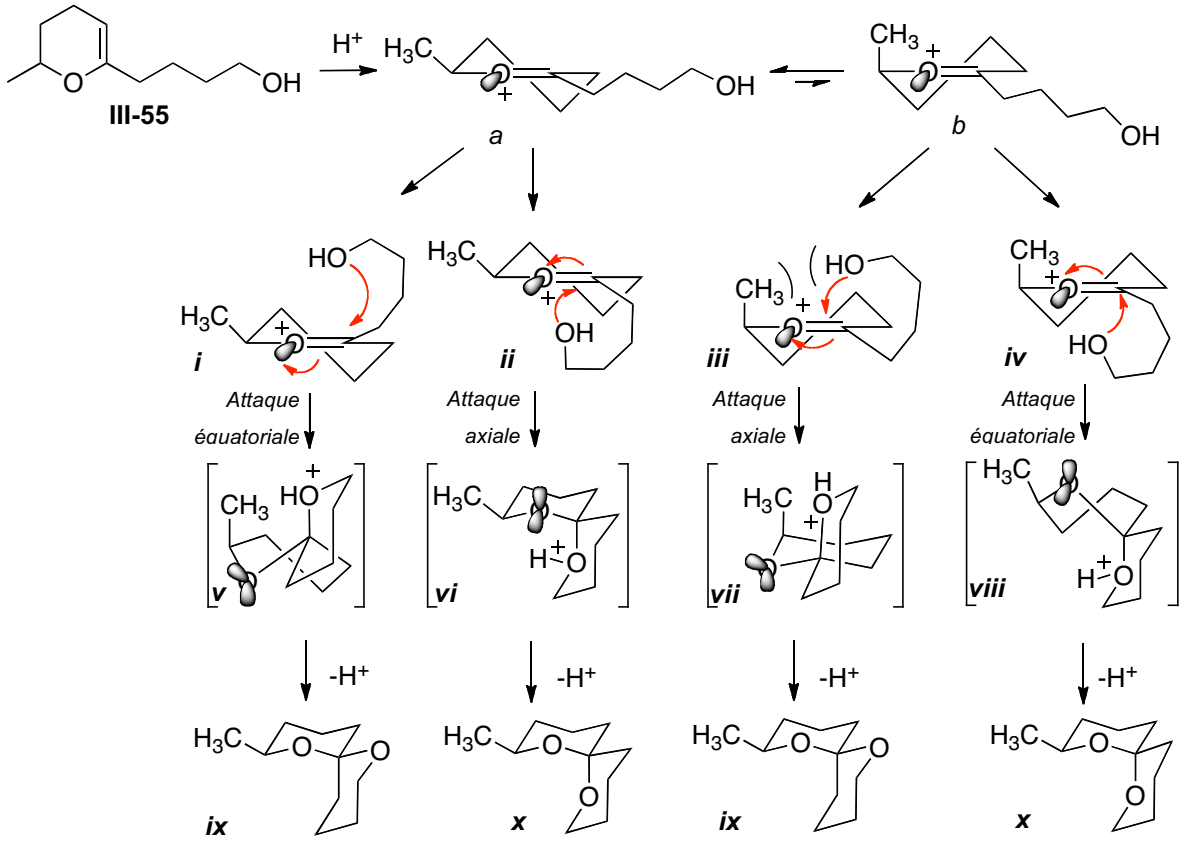


Schéma III-23 : Attaques possibles de l'oxonium

Ces travaux importants n'ont pas résolu tous les problèmes : on voit clairement que la synthèse de spirocétals cinétiques reste un défi car les substrats peuvent faire varier fortement les énergies relatives entre les différents états de transition.

III.1 Résultats préliminaires

Les travaux concernant la synthèse d'*exo*-glycals et leur conversion en spirocétals ont été initiés par Matthieu Corbet lors de son stage de M2 réalisé au laboratoire en 2006.[147]

Les études de spirocyclisation ont été menées sur un premier *exo*-glycal qui a été soumis à la déprotection du THP en milieu acide d'une part dans le dichlorométhane seul et d'autre part dans un mélange dichlorométhane / méthanol. Alors que la réaction menée dans le dichlorométhane conduit à un mélange de deux produits inséparables qui ont été identifiés comme étant les épimères du spirocétal, celle menée en présence de méthanol conduit à un unique produit, que l'acide utilisé soit le CSA ou l'APTS (Schéma III-24). Il s'agit donc de conditions thermodynamiques puisque seul le produit le plus stable est obtenu : il présente deux effets anomères et tous les substituants sont placés en équatorial. Le CSA utilisé dans le dichlorométhane permet d'obtenir dans des proportions variables le produit thermodynamique et le produit cinétique mais ils sont inséparables.

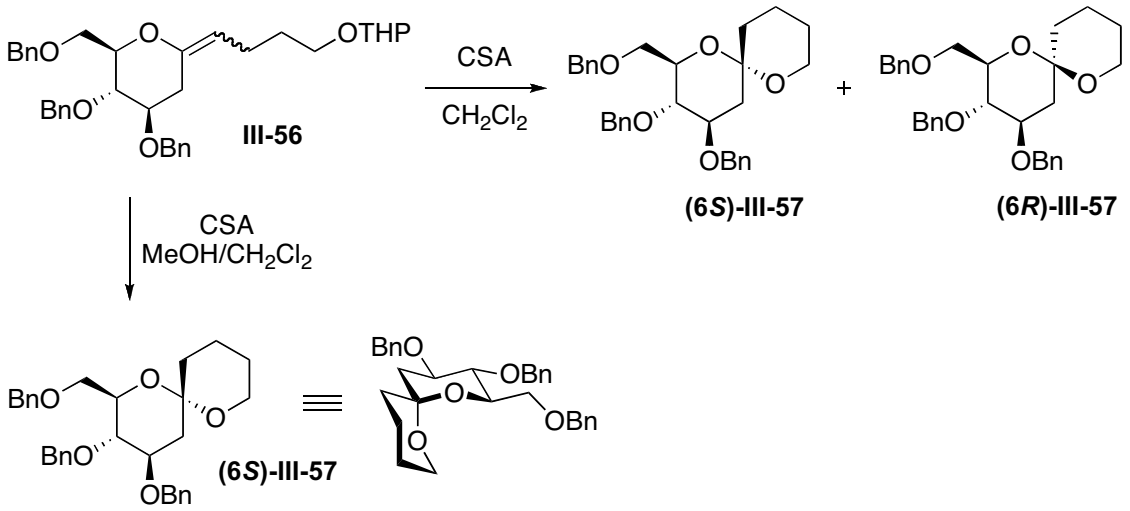


Schéma III-24 : Cyclisation en conditions cinétiques et en conditions thermodynamiques

Cette première observation encourageante nous a permis d'envisager la possibilité d'obtenir sélectivement l'isomère cinétique. Nous avons développé la synthèse en conditions thermodynamiques à partir des éthers d'énol diversement substitués puis nous avons cherché à privilégier le spirocétal cinétique.

III.2 Synthèse de spirocétals sous conditions thermodynamiques

D'autres essais ont alors été menés à partir d'*exo*-glycals pour accéder à des spirocétals davantage substitués (Schéma III-25). On obtient encore une fois dans ces conditions un seul et unique diastéréoisomère.

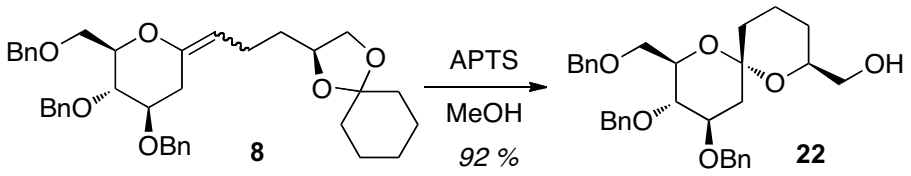


Schéma III-25 : Spirocyclisation des *exo*-glycals

Nous avons ainsi formé le spirocétal privilégié avec un rendement de 92 %. Pour expliquer ce résultat, il suffit d'appliquer les principes décrits en introduction de cette section : la conformation I (Schéma III-26) est bien la plus stable car elle présente à la fois deux effets anomères et l'ensemble des substituants en position équatoriale. La stéréochimie du produit isolé a été confirmée par l'irradiation du proton H_8 qui entraîne un effet nOe sur le proton H_2 révélant leur proximité spatiale. L'observation décrite ci-dessus montre bien que la cyclisation en milieu acide et en présence d'un solvant polaire permet d'obtenir le spirocétal thermodynamique qui est dans ce cas le composé présentant deux effets anomères.

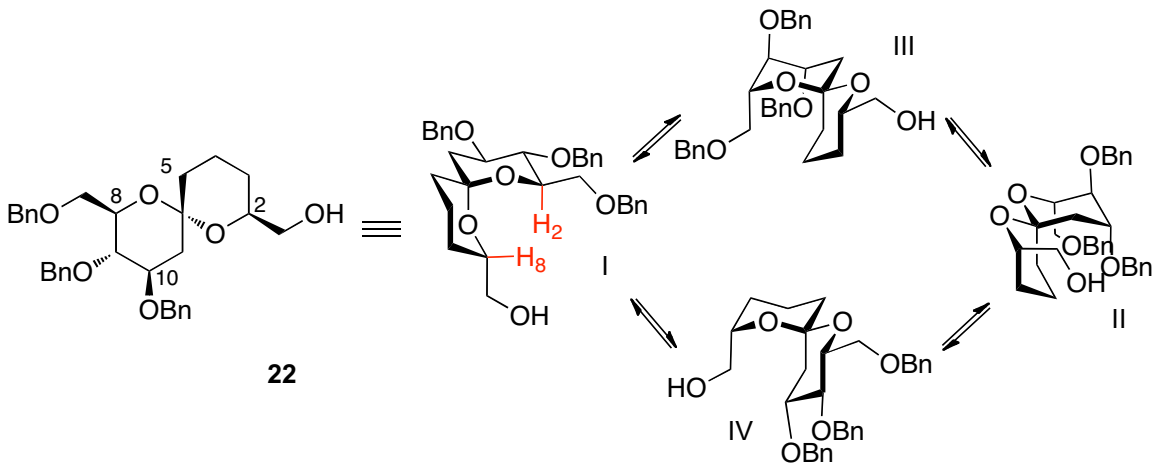


Schéma III-26 : Conformations possible du spirocétal (*S*)

Dans des conditions thermodynamiques, c'est en effet uniquement la stabilité relative entre les deux produits pouvant être formés qui est responsable de la sélectivité observée. Celle-ci restera la même tant que l'éther d'énol sera substitué selon une configuration analogue au D-glucose et tant que la configuration absolue en position 2 sera préservée. Nous avons ainsi préparé des spirocétals de moins en moins substitués mais en conservant la sélectivité de la cyclisation. L'application du même raisonnement conduit à montrer que les spirocétals **22** à **26** présentent tous la même configuration absolue du centre spirocétalique (Figure III-8). En revanche, l'inversion de la configuration d'au moins deux centres asymétriques de la lactone ou bien l'inversion du centre asymétrique de la sulfone peut rendre l'autre configuration du spirocétal thermodynamique.

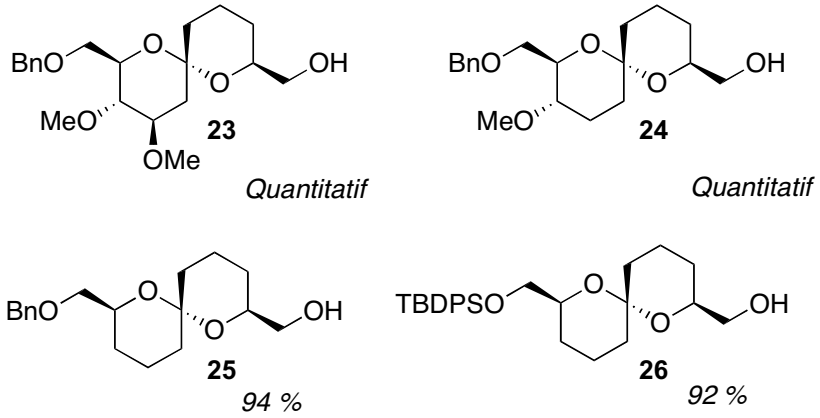


Figure III-8 : Synthèse de spirocétals diversement substitués

Le cas de l'*exo*-glycal obtenu à partir de la δ-valérolactone est différent puisque l'absence du deuxième substituant modifie l'équilibre conformationnel des spirocétals diastéréoisomères de **27** (Figure III-9). Le composé **(2*S*,6*S*)-27** est le produit thermodynamique puisque deux effets anomères participent à la stabilisation de la conformation, d'autant plus que l'unique substituant est en position équatoriale. À l'inverse, l'épimère en position 6 présente un seul effet anomère et est donc défavorisé.

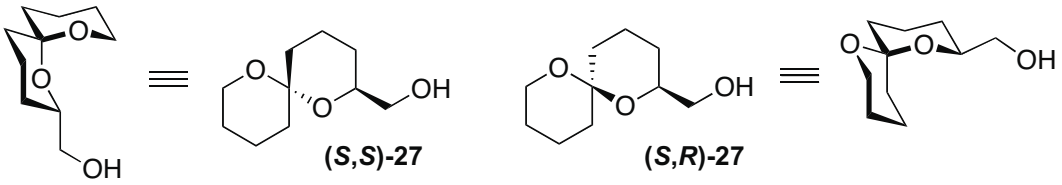


Figure III-9 : Accès au (2*S*,6*S*)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-ylméthanol

III.3 Synthèse de spirocétals sous conditions cinétiques

La cyclisation dans des conditions cinétiques peut modifier l'issue de la réaction : d'une part, la cyclisation sur l'alcool primaire peut être favorisée, menant ainsi à un spirocétal [6.7], peu décrit dans la littérature. D'autre part, la formation de diastéréoisomères du composé thermodynamique peut être envisagée.

Si il est de loin le moins stable, le stéréoisomère correspondant à l'autre configuration absolue du carbone spiranique peut cependant avoir une durée de vie suffisante pour être isolé et caractérisé. Les proportions observées par Matthieu Corbet étaient proches de celles rapportées par Deslongchamps. Par contre, la question de l'isomérisation au cours de la réaction a été relevée par un rapporteur de l'article et un suivi RMN a donc été effectué. Nous avons observé que si la cyclisation de **8** était réalisée dans le chloroforme en présence de CSA, l'isomère cinétique est au départ majoritaire et le suivi par RMN du proton indique clairement que le mélange tend à s'isomériser pour donner après 3 heures un mélange contenant 26 % de **(2*S*,6*R*)-22** et 74 % de **(2*S*,6*S*)-22** (Figure III-10). L'extrapolation des ratios mesurés régulièrement au cours de ces deux heures donne des proportions initiales inverses, de 3 pour 1.

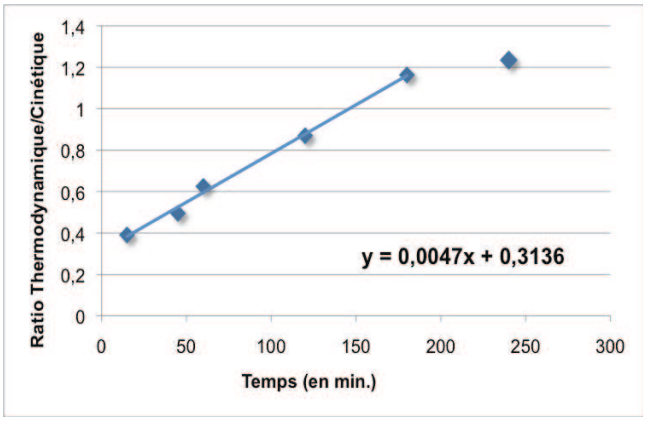


Figure III-10 : Évolution du ratio dans des conditions cinétiques

Dans ce cas, il faut s'intéresser à l'état de transition correspondant à l'oxonium avant l'addition de l'oxygène de la chaîne (Schéma III-27). On suppose que la déprotection du cyclohexylidène se fait en premier lieu. La conformation présentant tous les substituants en position pseudo équatoriale sera évidemment favorisée par rapport à celle présentant tous les substituants en position pseudo axiale. Sur ces oxoniums, l'addition du nucléophile se fera *a priori* de préférence de façon pseudo axiale puisque l'état de transition sera une pseudo chaise. Néanmoins, la sélectivité peut être faible si l'état de transition est précoce, comme l'a justifié Deslongchamps.

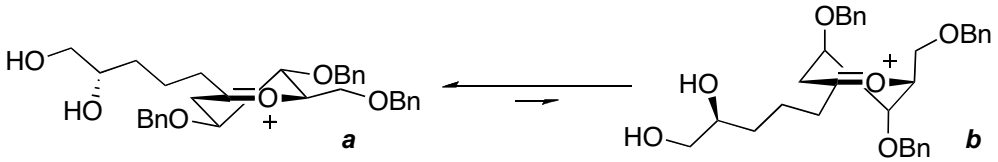


Schéma III-27 : Conformations de l'oxonium

Tandis que l'argument de Deslongchamps peut justifier d'une sélectivité faible, il est plus difficile d'expliquer une sélectivité envers l'isomère non anomérique. La configuration du composé non anomère supposerait une addition axiale sur l'oxonium ***b***, qui présente déjà tous ses substituants en position axiale, ou l'addition sur l'oxonium ***a*** *via* un état de transition en bateau. L'état de transition correspondant apparaît comme étant excessivement défavorable dans les deux cas. La seule explication raisonnable pour justifier la formation du spirocétal cinétique reposerait sur un mécanisme concerté durant lequel la protonation de l'éther d'énol *exo*-cyclique se produirait en même temps que l'approche du nucléophile (Figure III-11). L'orientation axiale d'une paire non liante de l'oxygène du cycle renforce la densité électronique sur la face inférieure de l'*exo*-glycal par conjugaison. De ce fait, la protonation dans l'état de transition se ferait préférentiellement sur cette face.

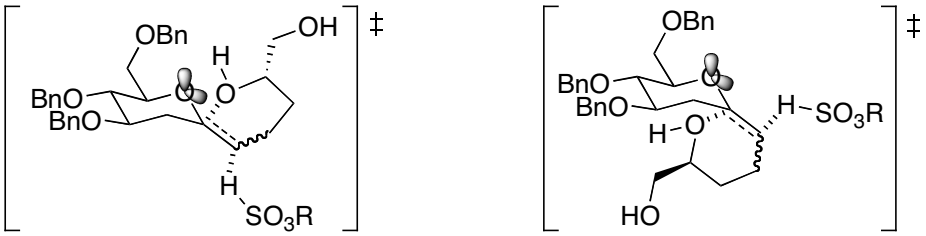


Figure III-11 : États de transition concertés justifiant la formation du spirocétal cinétique

Encouragés par ces observations, nous nous sommes intéressés de près à la possibilité de préparer le spirocétal en conditions très douces afin d'empêcher l'épimérisation observée dans le cas précédent, en nous affranchissant du groupement cyclohexylidène. Pour cette raison, nous avons dû utiliser une sulfone analogue à **3** mais dont le diol serait protégé par un groupement pouvant être retiré dans des conditions mieux contrôlées, comme des groupements silylés par exemple. Afin de ne pas avoir à reprendre toute la synthèse de la sulfone, nous avons dans un premier temps tenté de convertir directement la sulfone **3** en son analogue disilylé (Schéma III-28). Le cyclohexylidène est retiré par chauffage au reflux dans l'acétique acétique à 80 % dans l'eau. La sulfone initiale est rapidement convertie et après évaporation et séchage, le brut est directement placé dans des conditions classiques de silylation. La sulfone visée est alors obtenue avec un rendement de 40 % sur les deux étapes ce qui est décevant compte-tenu du nombre nécessaire d'étapes pour obtenir la sulfone protégée par le cyclohexylidène.

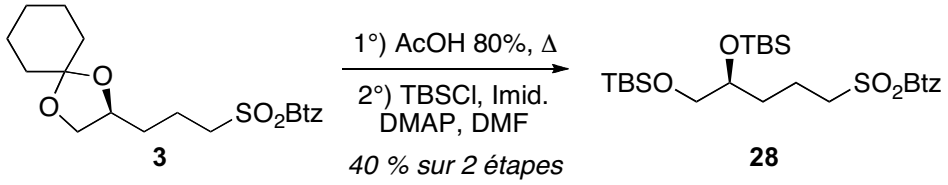


Schéma III-28 : Synthèse de la sulfone bis(*tert*-butyldiméthylsilyle)

Nous avons ensuite comparé cette méthode avec celle modifiant la protection dès l'ester insaturé résultant de la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons après coupure oxydante du 1,2;5,6-di-*O*-cyclohexylidène-D-mannitol (Schéma III-29). L'ester insaturé résultant **29** est ensuite hydrogéné puis réduit. La conversion directe de l'alcool en thioéther est ici possible puisque, étant bien plus apolaire qu'en série cyclohexylidène, il est facilement séparé des sous-produits de la réaction de Mitsunobu. L'oxydation au molybdate d'ammonium se fait ensuite sans problème particulier.

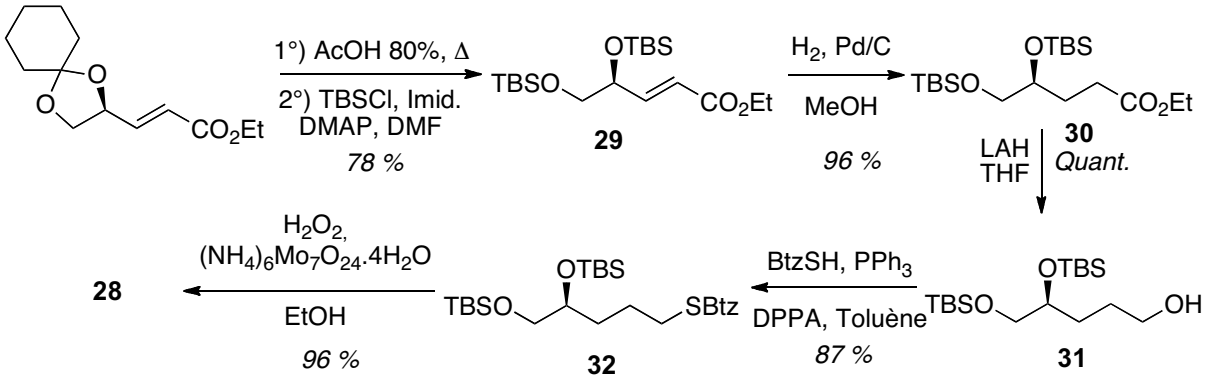


Schéma III-29 : Accès à la sulfone 28 par la voie classique

Une fois cette sulfone préparée, nous avons réalisé la synthèse de l'*exo*-glycal **33** (Schéma III-30) ; le rendement faible (8,3 % ramené à 21,9 % si on considère la conversion) est essentiellement dû à une faible conversion. En effet, 62 % de la sulfone engagée sont récupérés après la purification. L'*exo*-glycal est malgré tout utilisé dans la déprotection. Les conditions de déprotection des silyles ne donnent pas l'*exo*-glycal déprotégé : après traitement et purification, un produit, semblable au spirocétal thermodynamique, mais différent, est obtenu pur et l'analyse par RMN montre par les signaux à 2,44 ppm (dd, J = 12,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H) et 4,04 ppm (m, 1H) que l'unité pyranose tribenzylée est bien présente mais pas l'*exo*-glycal. Après plusieurs analyses et quelques jours, le produit thermodynamique connu apparaît exclusivement, par RMN. De ce fait, le composé isolé dans un premier temps peut être soit l'isomère cinétique soit un produit d'addition sur l'*exo*-glycal. La structure de ce nouveau composé n'a pu être déterminée à l'heure actuelle. La comparaison du spectre RMN initial avec ceux ayant permis d'étudier l'isomérisation du spirocétal cinétique en thermodynamique est formelle : ce produit n'est pas le spirocétal cinétique.

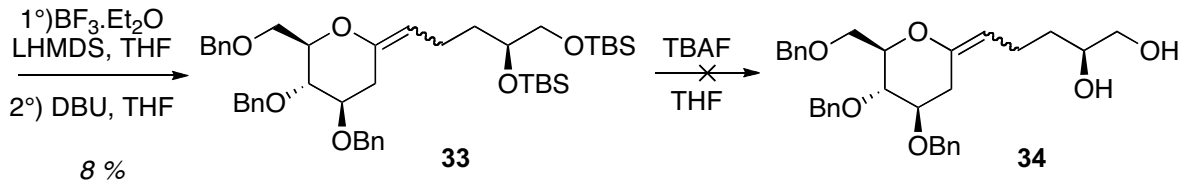


Schéma III-30 : Synthèse de l'*exo*-glycal silylé

Ces résultats sont encourageants dans le sens où les éthers d'énol que nous avons préparés permettent d'accéder à autre chose qu'au spirocétal thermodynamique, ce qui nécessite une étude approfondie pour comprendre ce mécanisme.

III.4 Cyclisation suite à l'époxydation

Afin d'activer l'éther d'énol vis-à-vis de la spirocyclisation sans passer par des conditions acides, nous nous sommes intéressés aux travaux récemment publiés par Tan[148,149] où des *endo*-glycals sont époxydés puis engagés dans des réactions de spirocyclisation pour donner un mélange des deux épimères du spirocétal (Schéma III-31).

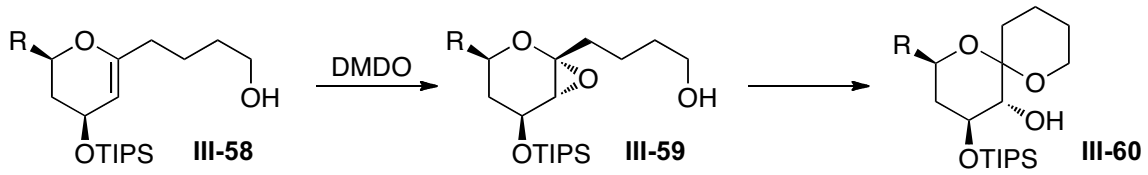


Schéma III-31 : Synthèse stéréocontrôlée de spirocétals

Le DMDO n'est pas facile à manipuler car il demande une distillation à basse température assez lourde à mettre en œuvre. Nous avons adapté une procédure décrite par l'équipe de Dondoni pour la synthèse d'époxyde à partir de D-glucal et de D-galactal protégés. Le réactif est alors généré *in situ* par l'action de l'oxone sur l'acétone en milieu biphasique (dichlorométhane et $NaHCO_{3sat.}$) ; le protocole décrit dans l'article a été amélioré par Réjane Gomez, étudiante de M2 en stage au laboratoire en 2009. Il est indispensable d'ajouter un agent de transfert de phase pour que l'époxydation ait lieu. Pour éviter tout mélange complexe de produit, l'époxydation a été menée dans notre cas sur l'isomère *E* du composé **33**. Les analyses nOe n'ont pas permis de déterminer la configuration de la double liaison mais l'attribution se fait par analogie avec le composé **8** : l'un des protons H_{11} donne un doublet de doublet facile à identifier aux alentours de 2,94 ppm pour le *E* et autour de 2,64 ppm pour le *Z*. Dans le cas de l'analogue silylé, la RMN du mélange donne deux doublets de doublet : l'un aux alentours de 2,66 ppm et l'autre 2,32 ppm. On suppose donc que le produit obtenu pur est le *E*, puisqu'il correspond au signal ayant le déplacement chimique le plus élevé.

Nous ne disposons cependant pas d'information sur la diastéréosélectivité de l'époxydation et il nous faut tenir compte des deux possibilités (Schéma III-32). Ainsi, chaque époxyde ne peut donner qu'un diastéréoisomère par ouverture stéréospécifique mais celui-ci est susceptible de s'épimériser au niveau du carbone spiranique. En particulier, **36a** est particulièrement défavorisé puisqu'il ne présente qu'un seul effet anomère et les deux substituants hydroxylés sont en position axiale alors que **36c** présente à la fois un double effet anomère et l'intégralité de ses substituants en position équatoriale : l'isomérisation **36a** → **36c** sera facile. Dans le cas de l'époxyde **35b**, la différence d'énergie entre **36b** et **36d** doit être importante puisque **36b** présente un double effet anomère mais un substituant en position axiale et **36d** présente un seul effet anomère et également un substituant en axial.

Nous avons choisi de travailler en conditions thermodynamiques, afin de nous affranchir de la question de la stabilité des spirocétals cinétiques et des époxydes intermédiaires. On attend donc **36b** et/ou **36c** puisque nous n'avons aucune information sur la diastéréosélectivité de l'époxydation. Le traitement de **(*E*)-33** avec l'oxone dans un mélange CH_2Cl_2/Acétone/$NaHCO_{3sat}$ en présence de $(n\text{-}Bu)_4NHSO_4$, suivi d'un traitement acide ou au TBAF semble fournir un produit majoritaire d'après la RMN du brut. Malheureusement, à l'heure actuelle, le spirocétal n'a pas pu être isolé, même dans des

conditions thermodynamiques. Les groupements silylés peuvent ne pas être assez robustes et il serait intéressant de tenter l'époxydation sur l'éther d'énol **8** protégé par un cyclohexylidène.

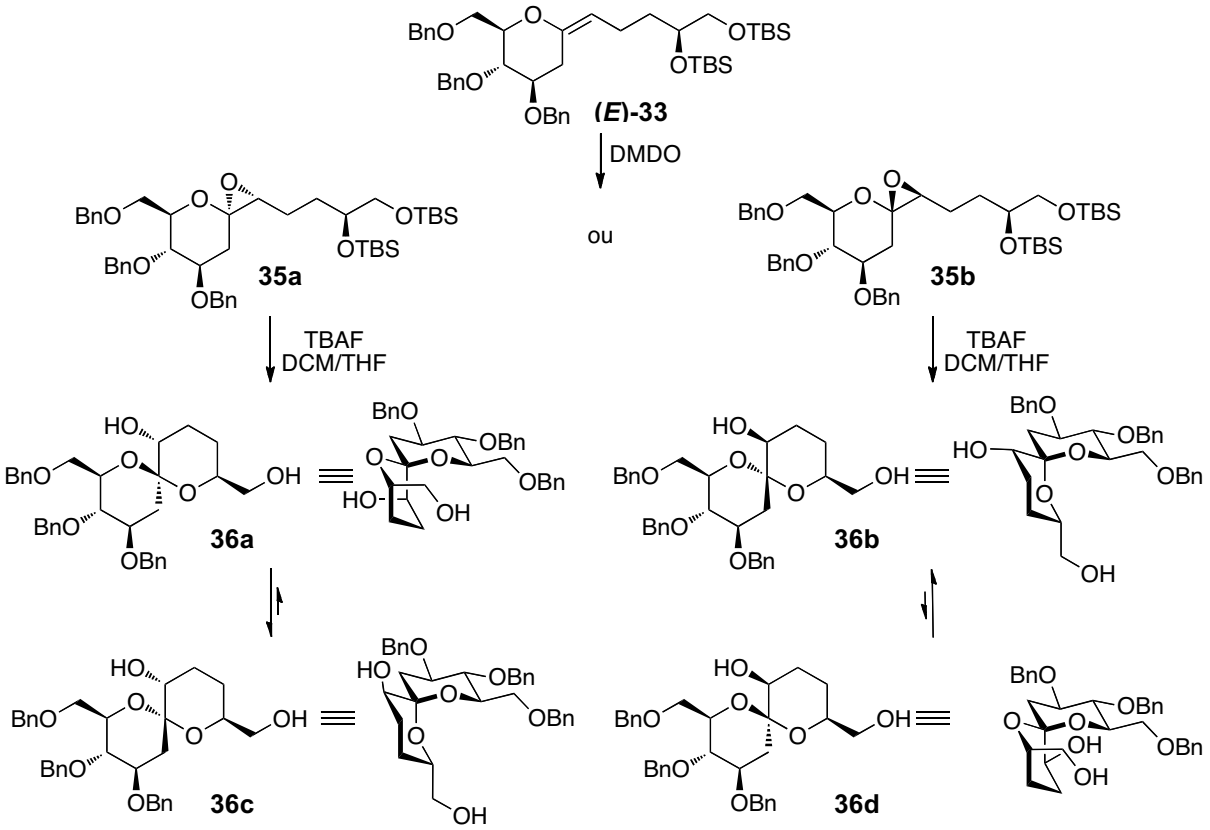


Schéma III-32 : Époxydation et spirocyclisation

IV / Conclusions sur la spirocyclisation

Au cours de cette étude, nous avons vérifié que la cyclisation des éthers d'énol *exo*-cycliques préparés au cours du chapitre II était très efficace en conditions thermodynamiques. L'utilisation de l'acide *p*-toluènesulfonique dans le méthanol permet de déprotéger le cyclohexylidène et le diol ainsi formé cyclise *in situ* pour donner le spirocétal le plus stable. Ce résultat s'est montré généralisable quel que soit le nombre et quelle que soit la nature des substituants présents. Nous avons ainsi préparé plusieurs spirocétals dont la diversité des fonctionnalisations nous permet d'envisager de multiples applications en synthèse multi-étapes. En revanche, en l'absence de méthanol, un mélange d'isomères est obtenu : les deux configurations du carbone spiranique sont possibles : le composé cinétique est majoritaire en début de réaction puis il s'isomérise en composé le plus stable jusqu'à atteindre l'équilibre thermodynamique. De ce fait, nous avons étudié diverses possibilités de cyclisation en milieu non acide afin de privilégier l'isomère cinétique mais surtout afin d'éviter son épimérisation. Cette étude n'a été que peu probante mais mérite cependant d'être plus largement développée afin d'identifier les conditions pour obtenir les produits cinétiques. D'autres conditions de cyclisation sont également à l'étude.

CHAPITRE IV

PREMIÈRE APPLICATION :

VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA

BROUSSONETINE H

CHAPITRE IV : PREMIÈRE APPLICATION : VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA BROUSSONETINE H

Le développement d'une nouvelle voie d'accès à des spirocétals diversement substitués par l'intermédiaire d'éthers d'énol *exo*-cycliques a été concluant. Il nous a donc paru intéressant de valoriser cette méthode dans le cadre de la synthèse totale de la Broussonetine H, composé naturel dont la synthèse n'a pas encore été publiée. De plus, l'incertitude sur la stéréochimie du produit naturel sera levée si nous menons à bien une synthèse stéréocontrôlée.

I / Broussonetines et Broussonetinines

I.1 Leur origine

Les Broussonetines ont été extraites et isolées pour la première fois de l'écorce d'un arbre d'Asie en 1997.[150,151] *Broussonetia kazinoki* (Figure IV-1) - *himekouzo* en japonais - est une espèce à feuilles caduques principalement trouvée en Chine, au Japon, en Corée et sur l'île de Taïwan. Depuis longtemps, ses branches, ses feuilles et ses fruits sont utilisés dans la médecine traditionnelle chinoise afin de lutter contre certains œdèmes, mais également pour leurs propriétés diurétiques et fortifiantes.

Figure IV-1 : *Broussonetia kazinoki* : branche et détail des fruits

L'extraction, au reflux de l'eau, de branches finement coupées, suivie d'une purification de l'extrait a permis d'obtenir trente molécules constituant la famille des Broussonetines[152] : elle rassemble à ce jour les Broussonetines A à X, les Broussonetines J_1, J_2, M_1 et U_1 ainsi que les Broussonetinines A et B. Chacun de ces composés a été isolé, caractérisé et tous ont montré un caractère inhibiteur de glycosidases.

I.2 Leur structure

Les composés de cette famille possèdent une structure de base commune originale représentée par la figure IV-2 : il s'agit d'un noyau pyrrolidine polyhydroxylé possédant, sur le carbone en position

5, une chaîne tridécyle, soit un squelette carboné d'une longueur totale de dix-huit atomes de carbone.

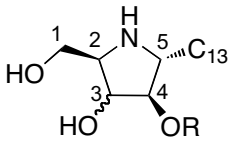
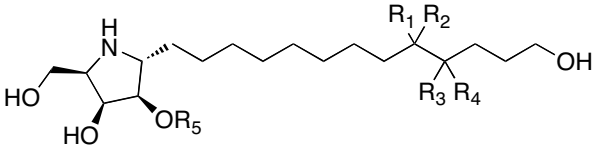


Figure IV-2 : Structure de base des Broussonetines

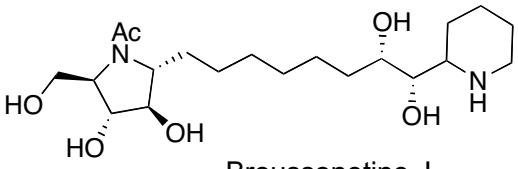
Parmi les trente molécules isolées, les variations structurales peuvent se faire aussi bien sur l'hétérocycle que sur la chaîne latérale. Sur l'hétérocycle, le groupement R en O_4 est soit un hydrogène, soit une unité glucose. Ainsi, la Broussonetine A et la Broussonetine B portent un carbonyle sur la chaîne latérale et un groupement β-D-glucopyranosyle en position 4 (Figure IV-3). Leurs aglycones appartiennent également à cette famille : ce sont les Broussonetinines A et B.



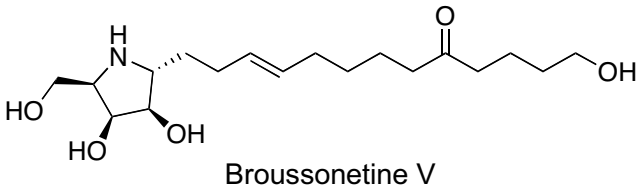
Broussonetine A : R_1=R_2=H, R_3=R_4=O et R_5=D-Glc
Broussonetine B : R_1=R_2=O, R_3=R_4=H et R_5=D-Glc
Broussonetinine A : R_1=R_2=R_5=H et R_3=R_4=O
Broussonetinine B : R_1=R_2=O et R_3=R_4=R_5=H

Figure IV-3 : Broussonetines et Broussonetinines

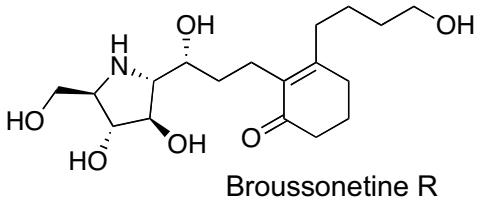
La configuration absolue du carbone asymétrique en position 3 peut varier et l'azote est parfois acétylé. Les principales différences observées sur la chaîne tridécyle portent sur la présence ou non d'une insaturation, la position et le nombre d'hydroxyles qui peut être de zéro, un ou deux, l'éventuelle présence d'une fonction carbonyle ou encore la cyclisation de cette chaîne sous la forme d'une cyclohexènone ou d'une pipéridine 2-substituée. Quelques exemples représentatifs sont regroupés dans la figure IV-4.



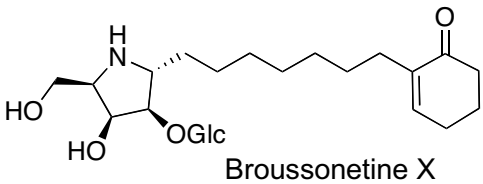
Broussonetine J_1



Broussonetine V



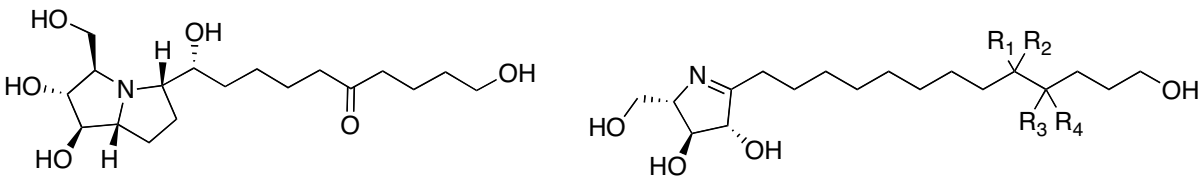
Broussonetine R



Broussonetine X

Figure IV-4 : Quelques exemples de Broussonetines

La Broussonetine N ne correspond pas exactement à la structure commune : il s'agit en effet un noyau pyrrolizidine polyhydroxylé (Figure IV-5) mais les trois premiers carbones de la chaîne alkyle sont engagés dans le second cycle, fusionné au principal. D'autre part, les Broussonetines U et U_1 présentent, elles, un noyau pyrroline.

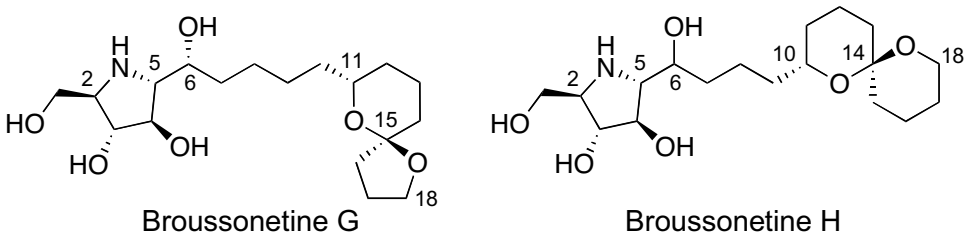


Broussonetine N

Broussonetine U : R_1=R_2=H et R_3=R_4=O
Broussonetine U_1 : R_1=R_2=O et R_3=R_4=H

Figure IV-5 : Broussonetines N, U et U_1

Nous nous sommes tournés vers cette série de composés car deux molécules de cette famille présentent la particularité d'avoir la chaîne latérale engagée dans une unité spirocétal : la Broussonetine G et la Broussonetine H[153] (Figure IV-6).



Broussonetine G Broussonetine H

Figure IV-6 : Broussonetines comportant un motif spirocétal

Puisque nous savons préparer rapidement et efficacement le motif 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane de la Broussonetine H, il devient aussi envisageable, à partir de la γ-butyrolactone, de préparer celui de la Broussonetine G, le 1,6-dioxaspiro[4.5]décane.

I.3 Biosynthèse

Comme toutes les molécules de cette famille présentent un squelette carboné à 18 atomes de carbone, la question de savoir comment elles sont synthétisées par *Broussonetia kazinoki* s'est rapidement posée. Une explication a pu être fournie au travers des travaux de Kusano.[154] Des plants de l'arbre, nourris avec du D-glucose marqué en position C_1 par du carbone 13, ont produit des Broussonetines marquées. La variation de l'intensité des signaux en RMN du ^{13}C a permis d'identifier les carbones du squelette qui proviennent de ce glucose particulier. La chaîne octadécyle serait le résultat de la condensation entre la sérine et le palmitoyl-coenzyme A (palmitoyl-CoA), ces deux composés étant synthétisés à partir du D-glucose. L'utilisation de D-sérine ou de L-sérine expliquerait les différentes stéréochimies observées sur la position 3 des Broussonetines. Bien que n'ayant pas encore été totalement prouvée, l'hypothèse formulée dans le schéma IV-1 est tout à fait viable puisqu'elle est analogue à la biosynthèse des sphingosines et phytosphingosines.

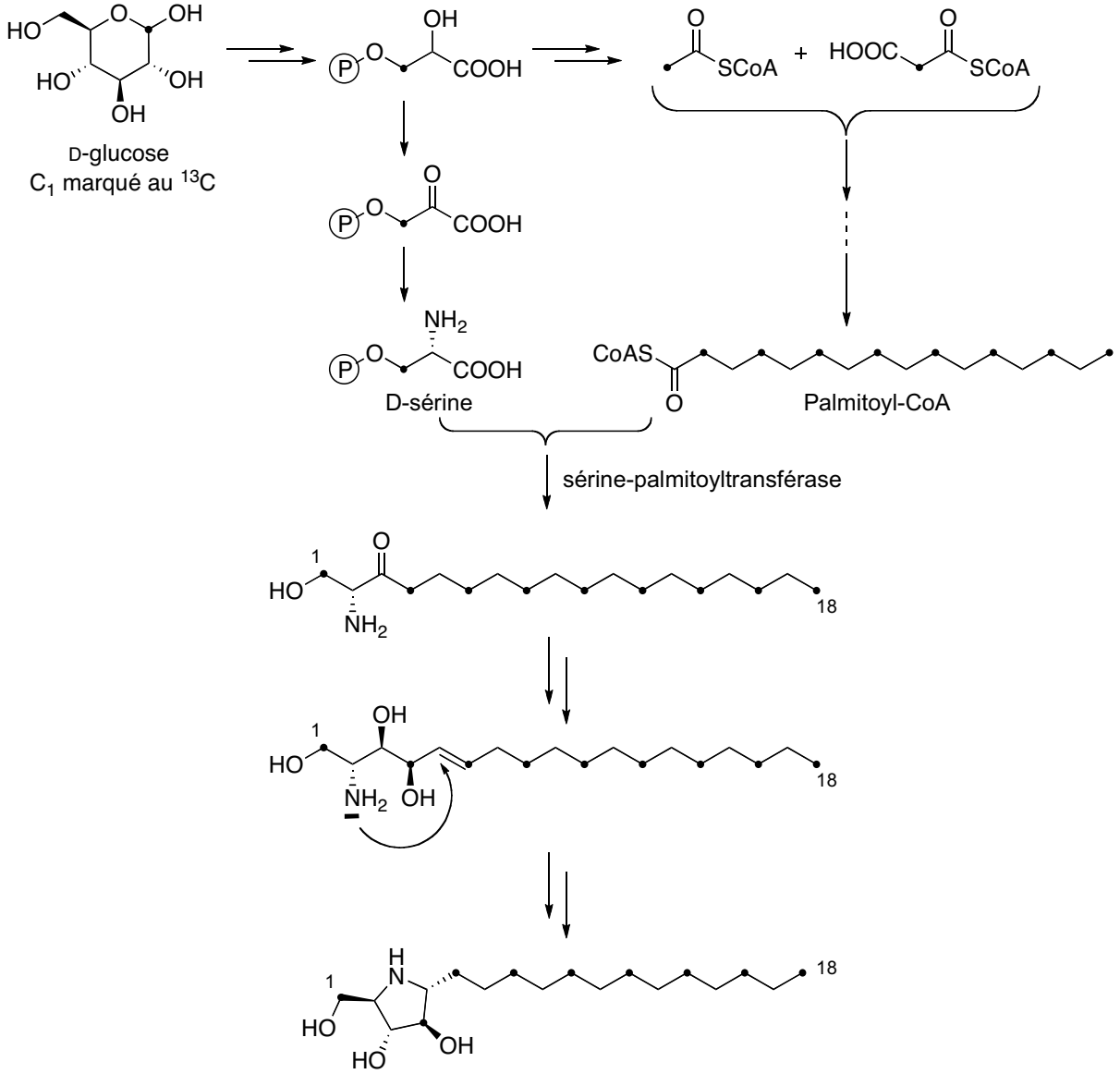


Schéma IV-1 : Biosynthèse des Broussonetines

I.4 Activité biologique

Le pouvoir inhibiteur des Broussonetines a été évalué sur différentes enzymes[152] (Tableau IV-1) : l'α-glucosidase, obtenue à partir de levure de boulanger, la β-glucosidase, extraite d'amandes douces, la β-galactosidase, de foies de bœuf, l'α-mannosidase de haricots et la β-mannosidase d'escargots. Les valeurs de référence indiquées sont celles mesurées pour la 1-désoxynojirimycine (DNJ) dont la structure est présentée en figure IV-7.

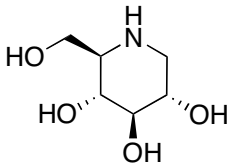


Figure IV-7 : Structure de la 1-désoxynojirimycine

	α-glucosidase	β-glucosidase	β-galactosidase	α-mannosidase	β-mannosidase
DNJ	0,930	0,580	Nulle	Nulle	Nulle
C	Nulle	Nulle	0,036	Nulle	0,010
D	Nulle	Nulle	0,029	Nulle	0,010
E	3,300	0,055	0,002	Nulle	0,023
F	1,500	0,010	0,004	Nulle	0,028
G	**Nulle**	**0,024**	**0,002**	**Nulle**	**0,760**
H	**Nulle**	**0,036**	**0,003**	**Nulle**	**0,320**
J	Nulle	Nulle	Nulle	Nulle	Nulle
K	Nulle	0,026	0,005	Nulle	0,300
L	Nulle	0,017	0,004	Nulle	0,200
M	Nulle	Nulle	8,100	Nulle	Nulle
N	Nulle	0,580	0,290	Nulle	0,330
O	Nulle	1,400	0,170	Nulle	8,200
P	Nulle	2,400	0,200	Nulle	7,600
Q	Nulle	1,400	0,600	Nulle	20

Tableau IV-1 : IC_{50} pour différentes Broussonetines (en $\mu mol.L^{-1}$)

Les valeurs indiquées dans le tableau ci-dessus représentent la concentration minimale nécessaire pour observer l'inhibition de l'activité de 50 % de l'enzyme. Elle est ici exprimée en μmoles par litre. On constate des activités très différentes selon la forme que présente la chaîne octadécyle. Les sélectivités sont variables et peuvent s'avérer intéressantes. Les Broussonetines G et H sont des inhibiteurs extrêmement puissants de la β-galactosidase, avec des IC_{50} de l'ordre du nanomolaire, mais 12 fois moins puissants envers la β-glucosidase et encore moins vis-à-vis de la β-mannosidase. Elles sont en revanche inactives contre les α-glycosidases testées.

I.5 Synthèses totales

Plusieurs Broussonetines ont déjà fait l'objet de publications au sujet de leur synthèse totale. Cependant, leur diversité structurale rend une revue complète des stratégies développées sur l'ensemble de la famille peu pertinente dans le cadre de nos travaux de recherche. Nous nous intéresserons donc ici uniquement aux cas des Broussonetines G et H.

Alors que la synthèse totale de la Broussonetine G a déjà été publiée par Trost,[155,156] celle de la Broussonetine H reste à faire. Outre le fait de réaliser la synthèse totale d'un produit naturel, il s'agit également de pouvoir déterminer la configuration absolue du carbone de la chaîne latérale présentant l'hydroxyle, en position 6. En effet, sa configuration absolue n'a pu être établie lors des premières études structurales de ces composés.[153] On suppose pourtant, par analogie avec les Broussonetines E, F, G, K, L, R, S et T, que ce carbone devrait présenter une configuration absolue *R*.

I.5.1 La Broussonetine H

À ce jour, aucune synthèse totale de la Broussonetine H, ou (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(1-hydroxy-4-((2*R*)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)butyl)-5-(hydroxyméthyl)pyrrolidine-3,4-diol, n'a été rapportée. Cependant, l'équipe de Brimble[157] a publié en 2003 l'obtention du fragment spirocétal comme un premier pas vers la synthèse totale. Sa stratégie repose sur une déconnexion entre les carbones C_6 et C_7 (Schéma IV-2). La liaison reliant ces deux carbones serait alors formée par addition du réactif de Grignard adéquat sur la fonction aldéhyde portée en position C_6 par l'iminosucre.

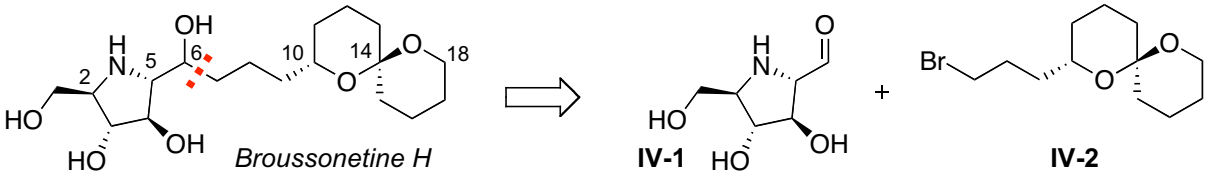


Schéma IV-2 : Rétrosynthèse de la Broussonetine H par Brimble[157]

La synthèse du (2*S*,6*S*)-2-(3-bromopropyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane **IV-2** a été réalisée en quinze étapes à partir de l'acide L-glutamique avec un rendement global de 4,3 % (Schéma IV-3). L'alcyne vrai **IV-4** doit d'abord être préparé en neuf étapes puis il est lithié afin d'être additionné sur la δ-valérolactone : l'adduit **IV-5a** est alors en équilibre avec l'hémiacétal **IV-5b**. Après réduction complète de la triple liaison par hydrogénation, la spirocyclisation se produit spontanément. Cette voie d'accès au motif spirocétal présente deux inconvénients : d'une part, la préparation de l'alcyne nécessite neuf étapes dont les deux premières donnent des rendements moyens (54 et 47 %). D'autre part, après formation de l'ester de Mosher dérivé de l'alcool obtenu après la spirocyclisation, il est apparu que l'excès énantiomérique n'était que de 70 %. La perte de l'intégrité stéréochimique de l'acide glutamique s'est certainement déroulée au cours des premières étapes. De plus, l'addition de l'organomagnésien sur l'aldéhyde donnera un composé dont il faudra déterminer la configuration.

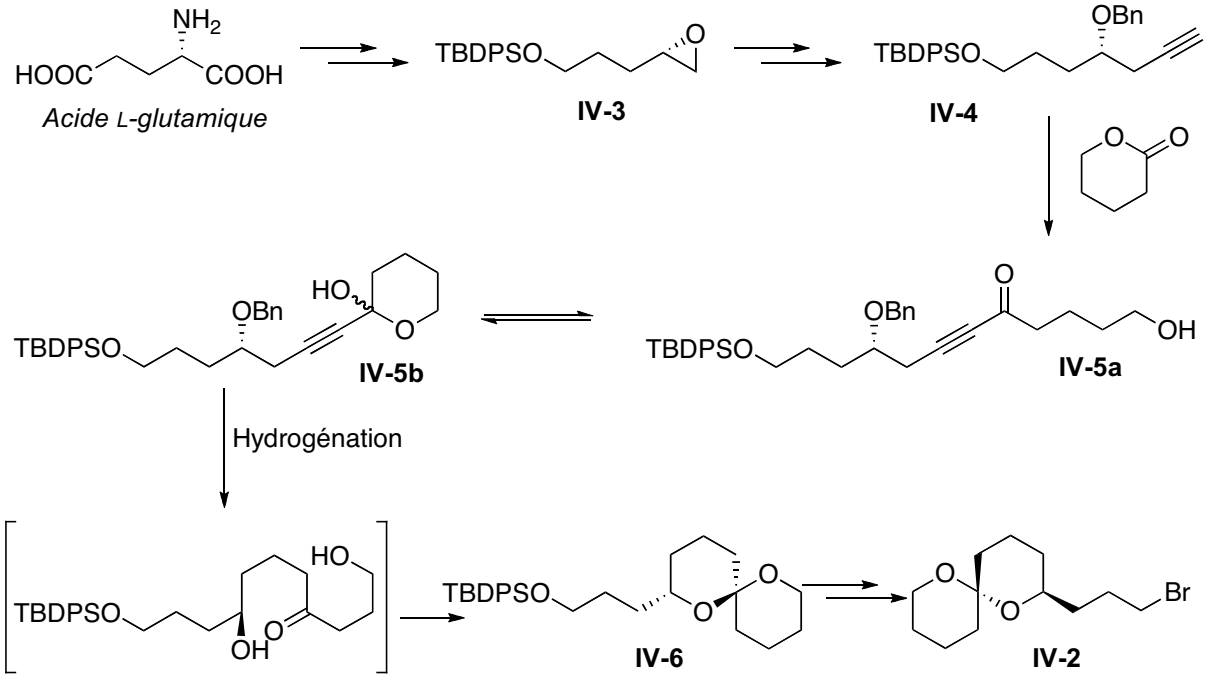


Schéma IV-3 : Synthèse du fragment spirocétal de la Broussonetine H

I.5.2 La Broussonetine G

La Broussonetine G, ou (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-((*R*)-1-hydroxy-5-((5*R*,7*R*)-1,6-dioxaspiro[4.5]décan-7-yl)pentyl)-5-(hydroxyméthyl)pyrrolidine-3,4-diol, a fait l'objet d'une synthèse totale par Trost et son équipe.[155,156] Il s'agit ici de la même déconnexion que celle envisagée par l'équipe de Brimble, la liaison entre les carbones C_6 et C_7 étant formée par l'addition d'un organomagnésien sur l'amide de Weinreb porté en position C_6 par l'iminosucre. Le spirocétal **IV-9** est obtenu d'une façon relativement directe et diastéréosélective (Schéma IV-4) : l'acétylure du *n*-pentyne ouvre la δ-valérolactone pour donner après réduction asymétrique l'alcool propargylique **IV-7**. Le triol **IV-8**, obtenu en plusieurs étapes, est hydrogéné et la cyclisation se produit spontanément pour donner le diastéréoisomère thermodynamique.

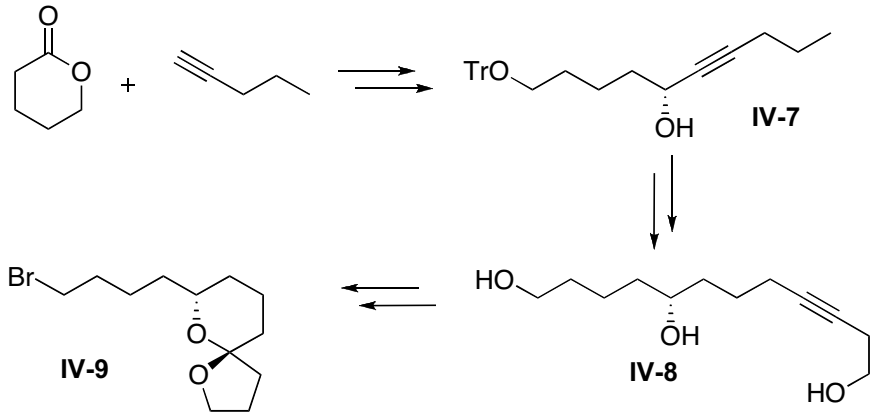


Schéma IV-4 : Rétrosynthèse pour le motif spirocétal de la Broussonetine G

L'iminosucre est lui obtenu par une méthode plus originale (Schéma IV-5) : la pyrrolidine polyhydroxylée n'est formée qu'en fin de synthèse. Dans un premier temps, une pyrroline hydroxyméthylée est préparée par réaction de métathèse cyclisante du composé **IV-10** *N*,*N*-diallylé puis plusieurs étapes conduisent à l'amide de Weinreb **IV-12**.

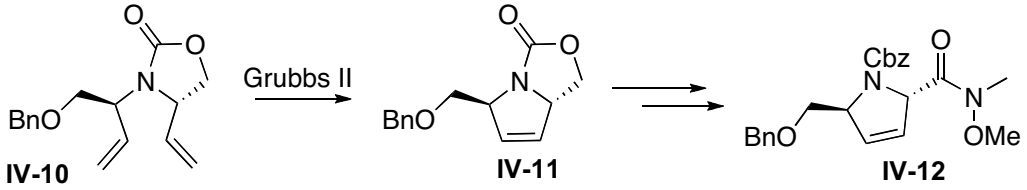


Schéma IV-5 : Préparation de l'hétérocycle azoté par RCM

Le couplage des deux fragments se fait sous la forme de l'addition d'un organomagnésien, suivie de la réduction diastéréosélective de la cétone formée (Schéma IV-6). La trans-dihydroxylation de **IV-13** est réalisée par époxydation puis ouverture de l'époxyde par l'eau en milieu acide. La Broussonetine G est finalement obtenue après hydrogénolyse des groupements protecteurs.

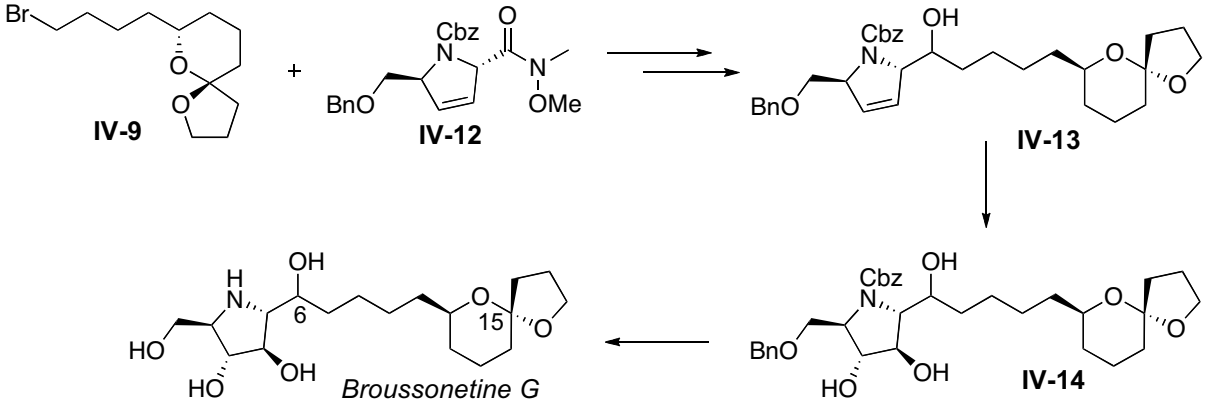


Schéma IV-6 : Couplage des fragments et fonctionnalisations finales

La synthèse ici rapportée a permis d'obtenir en plus de la Broussonetine G trois autres diastéréoisomères correspondants à différentes configurations de l'alcool et du spirocétal. Les spectres RMN du proton n'étant pas assez différents pour réaliser la corrélation initialement prévue, la structure naturelle a été déterminée par comparaison des valeurs de pouvoir rotatoire. L'attribution de la stéréochimie des diastéréoisomères obtenus a été faite par l'analyse des *O*-méthylmandélates pour la position C_6 et par l'analyse des effets anomères pour la configuration du spirocétal : le spirocétal majoritaire est le plus stable.

II / Vers la synthèse totale de la Broussonetine H

II.1 Voie d'accès proposée

Nous avons préféré nous focaliser sur la synthèse de la Broussonetine H afin de valoriser notre méthodologie de synthèse des [6.6]-spirocétals. Nous avons également voulu choisir une voie de synthèse permettant de déterminer la configuration absolue du carbone C_6. Ainsi, nous pourrons proposer l'élucidation totale de la structure de la Broussonetine H. Afin de la connaître avec certitude, il apparaît évident qu'il faut élaborer une stratégie de synthèse basée sur une déconnexion différente de celle proposée par Trost et par Brimble. En effet, la voie envisagée doit fixer la configuration du carbone C_6 avant de réaliser le couplage des deux fragments. Considérant le fait que nous disposons du spirocétal présentant un alcool primaire que l'on peut diversement fonctionnaliser, la liaison entre les carbones C_7 et C_8 peut être réalisée par l'ouverture régiosélective d'un époxyde par un acétylure (Schéma IV-7). Pour préparer l'alcyne, seulement deux étapes sont nécessaires à partir de l'alcool **27**.

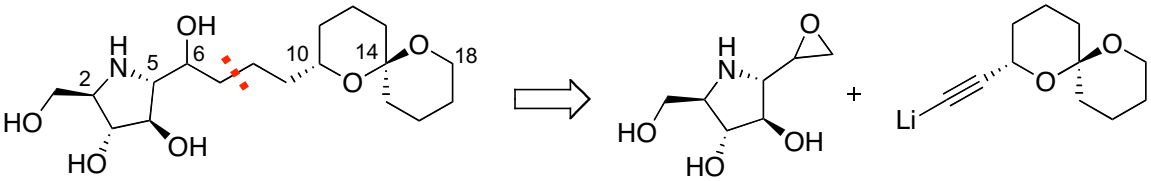


Schéma IV-7 : Rétrosynthèse proposée

Par cette méthode, il suffit d'obtenir séparément les deux épimères de l'époxyde pour réaliser la synthèse stéréospécifique de la Broussonetine H et de son épimère en C_6. La configuration des époxydes sera déterminée par corrélation des précurseurs acétonides correspondants qui ont

justement été décrits par Behr[158] en tant qu'intermédiaires au cours de la synthèse du 2,5-didésoxy-2,5-imino-D-mannitol (DMDP). Nous pourrons ainsi déterminer la configuration absolue de l'époxyde sur la base de celle, connue, des diols.

La structure de l'iminosucre sera préparée sur la base des travaux de Martin[159] publiés en 2001 lors de la première synthèse totale de la (+)-Hyacinthacine A_2 (Schéma IV-8). La stratégie de synthèse de la pyrrolidine polyhydroxylée est intéressante car peu de centres asymétriques doivent être créés et la méthode est rapide et efficace pour obtenir l'iminosucre **IV-15** porteur en C_5 d'un résidu vinyle. Après dihydroxylation de cette double liaison, nous pourrons obtenir aussi bien les acétonides que les époxydes.

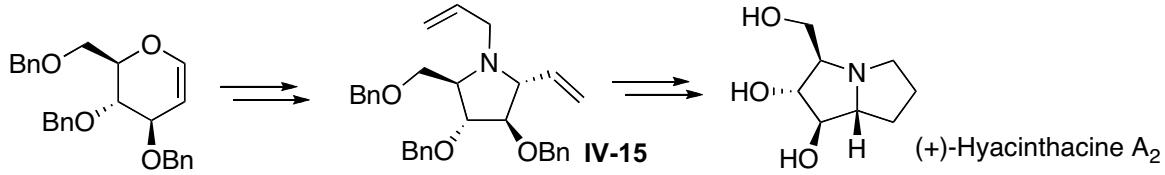


Schéma IV-8 : Vers la (+)-Hyacynthacine A_2

II.2 Résultats et discussions

II.2.1 Fragment spirocétal

À partir de l'alcool **27**, notre but initial était de préparer un acétylure. Il nous a fallu dans un premier temps oxyder l'alcool en aldéhyde **37**. Ceci a été fait avec un rendement de 75 % dans les conditions de Swern[160] (Schéma IV-9).

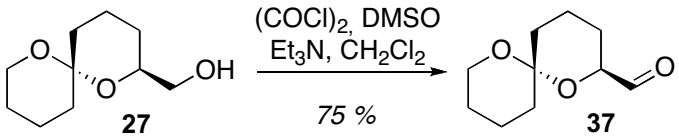


Schéma IV-9 : Oxydation en aldéhyde

L'aldéhyde obtenu doit ensuite être transformé en un précurseur d'acétylure. Nous avons cherché à préparer le dibromoalcène **38**, habituellement formé par la méthode de Corey-Fuchs[161] (Schéma IV-10). Mais le produit n'a jamais été obtenu : aucune conversion du produit de départ n'a été observée malgré les différentes conditions de réaction testées.

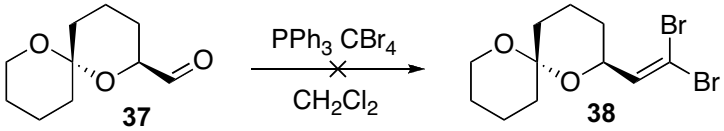


Schéma IV-10 : Réaction de Corey-Fuchs

Nous nous sommes donc tournés vers la transformation directe de l'aldéhyde en alcyne terminal par la réaction de Ohira-Bestmann[162] (Schéma IV-11) Il s'agit en fait d'une homologation de Seyferth-Gilbert dans laquelle le diazométhylphosphonate de diméthyle est généré *in situ* par l'action du carbonate de potassium dans le méthanol sur le 1-diazo-2-oxopropylphosphonate de diméthyle. Ce dernier, appelé réactif de Bestmann ou de Ohira-Bestmann, est lui-même facilement préparé au laboratoire par réaction entre l'azoture de tosyle et le 2-oxophosphonate de diméthyle.[163] Cette

méthode nous a permis d'obtenir l'alcyne vrai **39** avec un rendement quantitatif et dans des conditions plutôt douces.

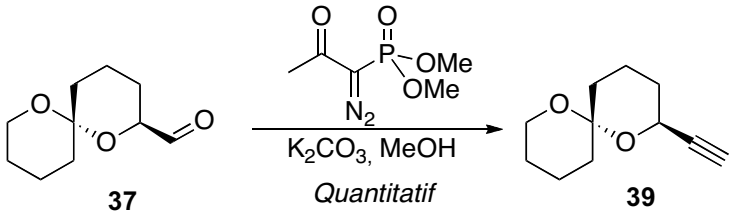


Schéma IV-11 : Préparation de l'alcyne par la méthode de Ohira-Bestmann

En conclusion, nous avons mis au point une synthèse efficace du motif spirocétal de la Broussonetine H : en effet, alors que l'équipe de Brimble a réalisé la synthèse de **IV-2** en quinze étapes avec un rendement global de 4,3 %, l'alcyne **39** a lui été préparé à partir de la δ-valérolactone et du 1,2;5,6-di-*O*-cyclohexylidène-d-mannitol en dix étapes avec un rendement global de 24 %.

À partir de cet alcyne, l'acétylure de lithium peut donc facilement être préparé par l'action d'une base lithiée, comme par exemple le *n*-butyllithium.

II.2.2 Fragment iminosucre

Afin de synthétiser la structure **IV-15** en maîtrisant la configuration des centres asymétriques, il semble évident de profiter de la chiralité naturelle des sucres en les utilisant en tant que réactif de départ. La stratégie appliquée est la même que celle développée pour la synthèse totale de la (+)-Hyacinthacine A_2.[159]

La dihydroxylation du tri-*O*-benzyl-D-glucal fournit un unique diol qui est ensuite engagé dans une réaction de Wittig (Schéma IV-12). Il est apparu expérimentalement qu'il est indispensable, dans un premier temps, de pré-traiter le substrat par un équivalent de *n*-butyllithium afin d'éviter que l'ylure de phosphonium ne soit neutralisé au cours par déprotonation de l'alcool.

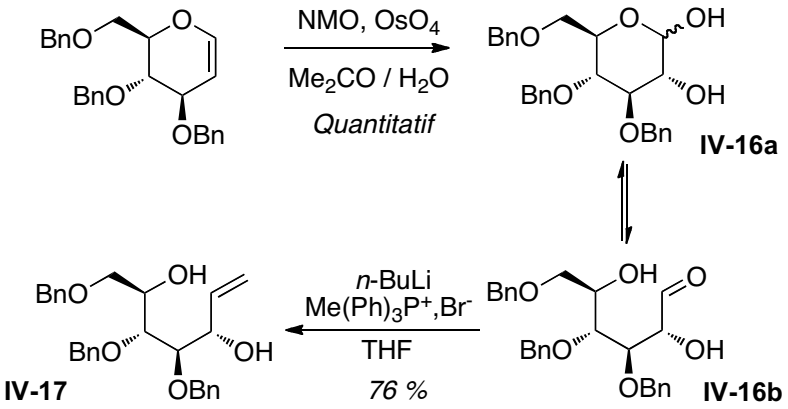


Schéma IV-12 : Dihydroxylation et oléfination de Wittig

Le diol résultant **IV-17** est, après purification, sélectivement benzoylé en position allylique dans des conditions de transfert de phase. L'hydroxyle resté libre est oxydé selon la méthode de Swern pour donner le benzoate de (3*S*, 4*R*, 5*S*)-4,5,7-tris(benzyloxy)-6-oxo-hept-1-èn-3-yle **41** (Schéma IV-13).

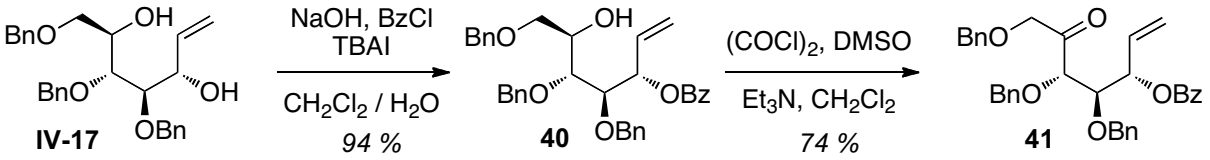


Schéma IV-13 : Fonctionnalisation préalable à la cyclisation

Décrite avec l'allylamine, et donc pour la synthèse d'un *N*-allyliminosucre, la cyclisation est une méthode élégante : on procède en effet en une seule étape à la formation de l'imine, grâce à la présence de benzylamine, puis à la réduction *in situ* de cette imine en amine secondaire par le cyanoborohydrure de sodium et enfin, l'amine va déplacer le benzoate par une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire avec totale inversion de configuration (Schéma IV-14).

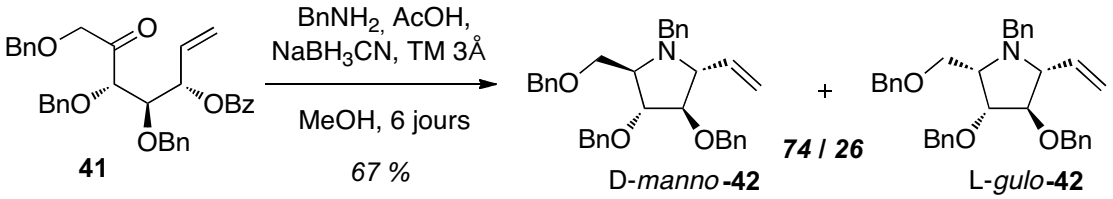


Schéma IV-14 : Formation du noyau pyrrolidine

On obtient finalement la pyrrolidine **42** sous la forme de deux diastéréoisomères, l'un de configuration D-*manno*, l'autre de configuration L-*gulo*, respectivement dans un rapport de 74 pour 26. C'est en fait la réduction de l'imine qui est responsable de ce mélange. Ces résultats sont comparables avec la littérature.[159] Le rendement global de 67 % est très satisfaisant compte tenu des trois réactions réalisées. Les deux diastéréoisomères formés lors de cette étape sont facilement séparables par chromatographie sur colonne mais les données spectroscopiques n'étaient pas décrites dans la littérature. Leur attribution stéréochimique se fait par corrélation. Pour cela, il a fallu préparer les acétonides **44** correspondants par dihydroxylation puis protection (Schéma IV-15). Après dihydroxylation par le tétroxyde d'osmium en présence de NMO, chacun des deux diastéréoisomères de l'iminosucre substitué par un groupement vinyle donne des diastéréoisomères qui ne sont pas séparables à ce niveau. On réalise donc la protection par un acétonide et les produits alors obtenus sont séparés, isolés et caractérisés afin de déterminer complètement leur configuration relative. La détermination de la configuration absolue du carbone en position 2 de la série D-*manno* a été réalisée par comparaison des spectres RMN avec la littérature.[158]

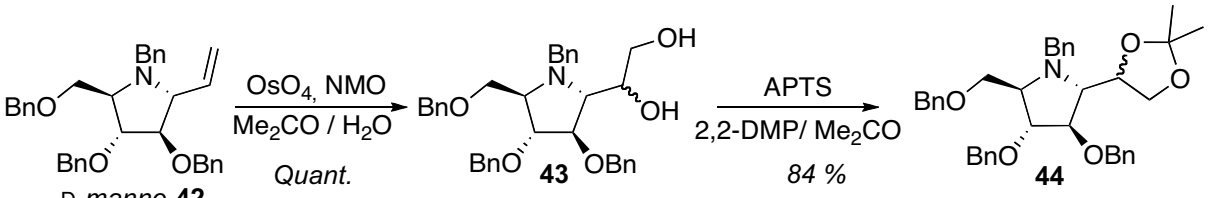


Schéma IV-15 : Dihydroxylation et protection du diol

Une fois identifiés, les acétonides **44a** et **44b** sont traités dans un premier temps par l'acide trifluoroacétique puis l'époxyde est formé à partir du diol (Schéma IV-16). Plusieurs possibilités s'offrent à nous, parmi lesquelles la réaction de Mitsunobu intramoléculaire et la tosylation sélective de l'alcool primaire suivie du déplacement intramoléculaire du tosylate par un alcoolate. Les deux méthodes ont été testées et peuvent donc être comparées. La réaction de Mitsunobu[117] présente

l'avantage de convertir le diol en époxyde en une seule étape avec conservation totale de l'intégrité stéréochimique. C'est en effet l'alcool primaire qui va être activé par l'adduit de la triphénylphosphine sur le DIAD pour être dans un second temps substitué par l'alcool secondaire. La stéréochimie du diol étant déterminée lors du passage à l'acétonide, on connaît donc avec certitude celle de l'époxyde. Malheureusement, dans notre cas, l'époxyde n'a pu être isolé par cette méthode car la conversion est très faible. Nous avons préféré procéder en deux temps : après tosylation de l'alcool primaire dans des conditions classiques, l'alcool secondaire est déprotoné à l'hydrure de sodium. L'accès aux deux épimères **46a** et **46b** de l'époxyde est donc envisagé par cette voie.

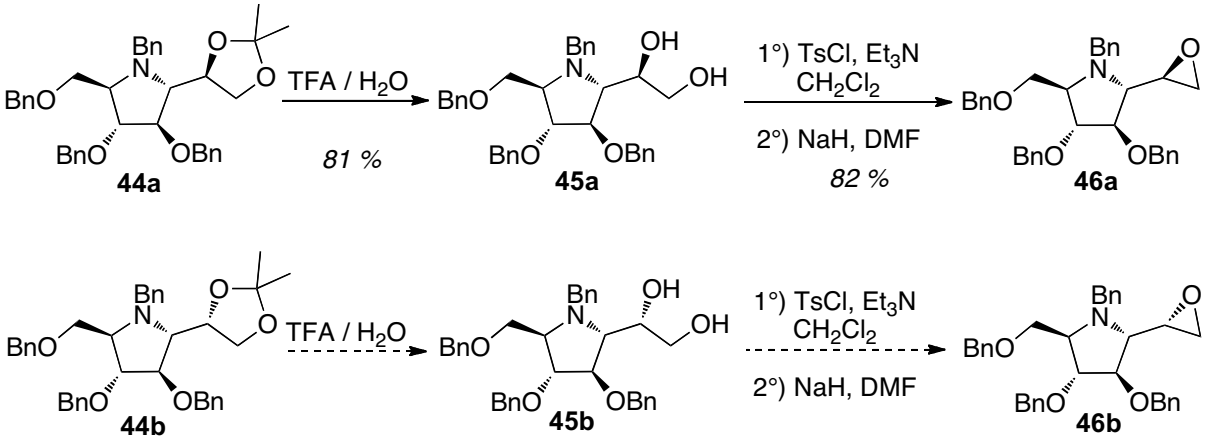


Schéma IV-16 : Accès à l'époxyde

Ayant maintenant en notre possession les deux époxydes **46a** et **46b**, il nous reste à procéder au couplage des deux fragments et aux déprotections.

II.2.3 Couplage des fragments

La condensation des deux fragments est réalisée par lithiation de l'alcyne **39** suivie de l'ouverture régiospécifique de l'époxyde **46** par l'acétylure **39'** (Schéma IV-17). Malgré nos efforts ainsi que le travail fourni par Anthony Aimon suite à son stage de M2, les époxydes ont bien été obtenus mais en faible quantité. Trois essais de couplage ont malgré tout pu être réalisés : les conditions classiques (1,5 éq. de *n*-BuLi, THF, -78°C) ne montrent aucune conversion. La réaction menée en présence d'éthérate de trifluorure de bore (1,1 éq.), censé activer l'époxyde par complexation et l'acétylure par transmétallation,[164,165] a également conduit à une conversion nulle. La présence de nombreux hétéroatomes sur une molécule aussi compacte peut nuire à l'activation de l'époxyde. Une alternative[166] consiste à former l'organoaluminique à partir de l'organolithien, pour augmenter davantage la réactivité du nucléophile carboné. Dans ce cas, le suivi CCM a montré la formation d'un produit, mais la conversion est incomplète et le produit n'a pu être isolé pour le moment.

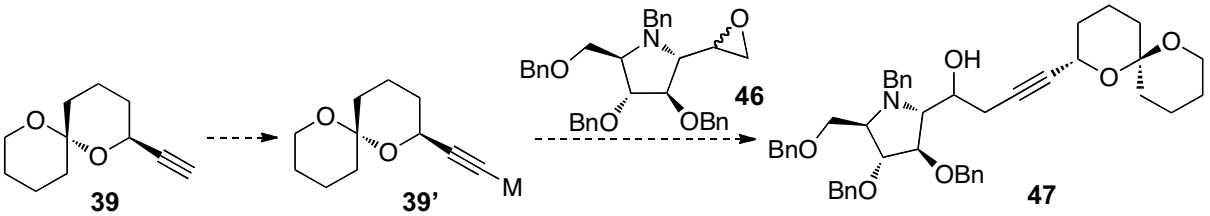


Schéma IV-17 : Couplage des deux fragments de la Broussonetine H

Toutes les possibilités n'ont pas été testées ; en effet, de nombreux exemples d'ouverture d'époxydes par les alcynes existent et les conditions de réaction sont variables. L'addition de chlorure de diméthylaluminium est à étudier plus en détails puisque l'observation faite lors du dernier essai est encourageante. Il est possible que la réaction soit lente ; en effet, certains exemples[167] donnent des temps de réactions de plusieurs jours. Des temps de réaction plus longs ou des conditions réactionnelles plus drastiques sont également à tester. Le trifluorure de bore – tétrahydrofurane a permis d'améliorer les résultats dans certains cas.[168] Ainsi, de nombreuses conditions sont envisagées, et il faudra réaliser le couplage sur une échelle suffisamment importante car la dernière étape s'accompagne d'une perte de masse non négligeable. Il s'agit en effet à la fois de déprotéger les benzyles et de réduire la triple liaison en une simple (Schéma IV-18). Il sera certainement nécessaire d'hydrogéner sous pression en milieu acide.

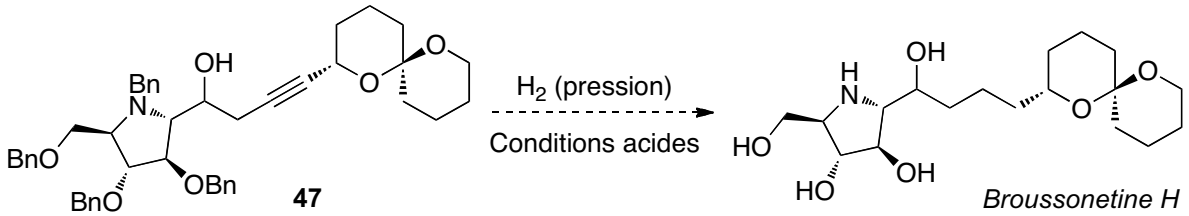


Schéma IV-18 : Accès aux C_6-épimères de la Broussonetine H

Les produits finaux devront être convenablement caractérisés : la RMN et la mesure du pouvoir rotatoire permettront la comparaison avec la Broussonetine H naturelle.[153]

III / Conclusions

En conclusion de ce chapitre, il est important de souligner en premier lieu que la voie d'accès développée vers les [6.6]-spirocétals a permis d'obtenir rapidement et efficacement l'alcyne correspondant au motif spirocétal de la Broussonetine H : il est en effet obtenu en 10 étapes à partir du 1,2;5,6-di-*O*-cyclohexylidène-D-mannitol avec un rendement global de 24 %. L'autre fragment a pu être préparé par analogie avec la synthèse de la (+)-Hyacinthacine A_2, par contre sur une échelle plus modeste. Les deux époxydes sont ensuite obtenus avec une configuration définie car les acétonides intermédiaires sont séparables sur colonne et leur structure est connue avec certitude. Il faut cependant réaliser l'époxydation sur une plus grande échelle car les réactions menées jusqu'à maintenant l'ont été sur des faibles quantités.

Le couplage des deux sous-unités puis la déprotection sont à mettre au point pour accéder aux deux épimères en position C_6 de la Broussonetine H. L'analyse par RMN et de la rotation optique en comparaison avec la littérature permettra d'attribuer la configuration absolue de ce centre et donc de confirmer la structure de la Broussonetine H.

CHAPITRE V

SECONDE APPLICATION :

COMPRENDRE LE MODE D'ACTION

DU BISTRAMIDE A

CHAPITRE V : SECONDE APPLICATION : COMPRENDRE LE MODE D'ACTION DU BISTRAMIDE A

L'accès à des spirocétals diversement substitués, par l'intermédiaire des lactones correspondantes, nous a permis d'envisager la synthèse de molécules naturelles comme nous venons de le voir dans le cas de la Broussonetine H. Le projet de synthèse d'éthers d'énol pour accéder efficacement et rapidement à des [6.6]spirocétals a vu le jour en particulier dans le cadre d'un programme de recherche européen visant à mieux comprendre les mécanismes de modulation des protéines kinases. Parmi les molécules naturelles faisant l'objet d'intenses recherches, le Bistramide A a rapidement été identifié comme une cible de choix. Son mécanisme d'action biologique n'est pas encore totalement élucidé et plusieurs théories sont proposées. De ce fait, la synthèse d'analogues originaux a semblé nécessaire pour développer une étude solide apportant des éléments de réponse sur le lien entre la structure du Bistramide A et son activité.

I / Le Bistramide A : Synthèses totales et activités

Le Bistramide A (Bistratène A) est une molécule naturelle isolée pour la première fois en 1988 par l'équipe de Verbist et qui a, à ce jour, fait l'objet d'une quarantaine de publications. Cette molécule extraite d'une ascidie, *Lissoclinum bistratum*, présente une forte activité cytotoxique (Figure V-1).

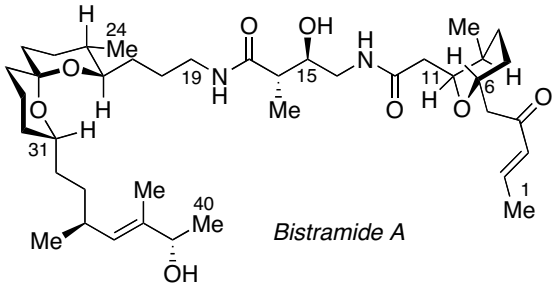


Figure V-1 : *Lissoclinum bistratum* – Structure du Bistramide A

En 1988, Verbist et son équipe publient les deux premiers articles mentionnant le Bistramide A. Le premier[169] est une étude structurale : ce composé a une masse molaire de 704 et $C_{40}H_{68}N_2O_8$ pour formule brute. Sur la base d'expériences de RMN, l'enchaînement des atomes du squelette a été établi mais la structure complète reste à élucider. Les auteurs précisent que trois cycles sont présents mais leur taille et leur position ne peuvent être déterminées uniquement sur la base de ces premières études. Le second article[170] est consacré à l'étude du potentiel bioactif du Bistramide A. Ces travaux font suite à l'intoxication observée chez deux personnes ayant manipulé un lyophilisat de *Lissoclinum bistratum* : les symptômes alors constatés (paralysie autour des lèvres et membres lourds) ont laissé supposer une action sur le système nerveux central. Il a donc rapidement paru intéressant d'isoler, d'identifier et de tester la toxine présente dans cet organisme. Les échantillons collectés au large de la Nouvelle-Calédonie ont été lyophilisés, extraits au dichlorométhane puis le résidu a été purifié par chromatographie pour donner 4,8 g de Bistramide A. Les rendements d'extractions sont de 0,16 % pour le lyophilisat et de 0,07 % à partir de l'échantillon brut ; ces valeurs sont supérieures à la

moyenne et ont permis d'obtenir des quantités de Bistramide A suffisantes pour procéder à de nombreuses études de bioactivité. Les tests alors réalisés ont mis à jour une DL_{50} de 1,5 $mg.kg^{-1}$ chez la souris, révélant une toxicité élevée. De plus, la toxine semble être rapidement distribuée puisque les symptômes apparaissent quinze minutes seulement après l'injection. Les symptômes ressentis par les chercheurs n'ont pas été confirmés car aucun effet analgésique ou anesthésiant n'est rapporté. Pourtant, on a souvent observé un ralentissement du rythme cardiaque associé à une diminution de l'activité motrice qui peut conduire à des paralysies et à une détresse respiratoire. Il semble alors s'agir d'une activité sur le système nerveux central. Cet article se conclut sur l'activité cytotoxique du Bistramide A qui ne fait aucun doute aussi bien sur des cellules humaines cancéreuses que sur des cellules humaines endothéliales saines.

À la fin de la même année, Hawkins[171] rapporte la découverte de quatre composés cytotoxiques extraits de *Lissoclinum bistratum*, dont le Bistramide A. Outre la proposition de structures, qui s'avèreront incorrectes par la suite (Figure V-2), l'étude de leur cytotoxicité donne des résultats particulièrement intéressants : en effet le Bistramide A aurait une CI_{50} de 0,09 $\mu g.mL^{-1}$, soit 0,13 $nmol.L^{-1}$, envers des lignées de cellules humaines cancéreuses. Le potentiel que représente alors le Bistramide A en tant qu'agent anti-tumoral est révélé et l'intérêt pour cette molécule ne va cesser de croître. Il faut pourtant attendre 1992 pour que soit publiée la structure correcte de ce composé, grâce aux travaux conjointement menés par les équipes de Verbist et de Ireland.[172] Des études plus poussées de RMN à deux dimensions ont montré que le Bistramide A n'est pas un polyéther bismacrocyclique mais un polyéther comportant à la fois un tétrahydropyrane 2,3,6-trisubstitué et un 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane 2,3,8-trisubstitué.

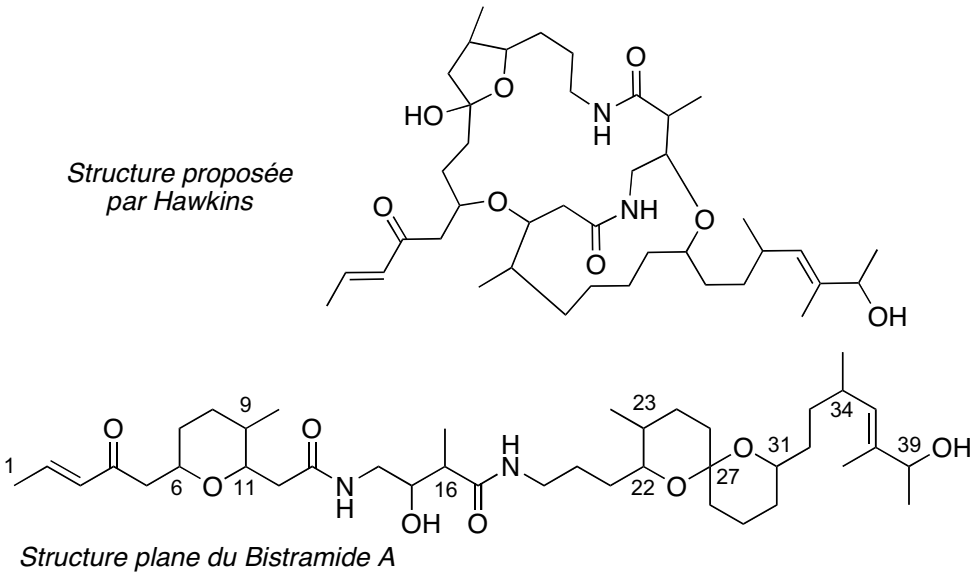


Figure V-2 : Structure initialement proposée puis révisée du Bistramide A

Les fragments synthétisés par l'équipe de Kitching[173] ont permis d'établir la configuration absolue des centres asymétriques présents sur les cycles, confirmant celles déterminées par l'équipe de Solladié[174] dans le cas du Bistramide D. Si on suit la numérotation de la figure V-2, la stéréochimie du Bistramide A est donc : 6*R*, 9*S*, 11*S*, 22*S*, 23*R*, 27*R*, 31*R*. Lors de la synthèse totale du Bistramide C, Wipf et son équipe[175] ont déterminé les configurations des carbones 15 et 16, respectivement *S* et

R présentant de cette façon une relation en *anti*. Il faudra attendre la première synthèse totale, publiée en 2004 par le groupe de Kozmin,[176] pour que soit enfin connue l'intégralité de la structure du Bistramide A.

I.1 Synthèses totales du Bistramide A

À ce jour, quatre synthèses totales du Bistramide A ont été publiées ; toutes reposent sur la déconnexion des liaisons amide. Bien que les trois fragments à préparer soient différemment protégés, la stratégie est la même pour les couplages finaux qui sont tous des couplages peptidiques réalisés grâce au PyBOP. Globalement, ce sont souvent les méthodes choisies pour atteindre le tétrahydropyrane d'une part et le [6.6]-spirocétal d'autre part qui diffèrent d'une synthèse à l'autre. Nous nous concentrerons essentiellement sur la préparation du motif spirocétal.

La première synthèse totale a donc été réalisée par l'équipe de Kozmin.[176] Le spirocétal est obtenu par cyclisation intramoléculaire entre le carbonyle central et les deux alcools déprotégés. (Schéma V-1) Le triol **V-2** est lui obtenu par deux métathèses successives : la première est une ouverture du cycle du 3,3-dialkoxycycloprop-1-ène en présence de **V-5**. Le produit alors obtenu est engagé dans une métathèse croisée avec **V-4**. Outre le fait que Kozmin a réalisé la première synthèse de ce produit naturel, ses travaux ont également permis de confirmer et d'attribuer sans aucun doute la structure du Bistramide A dans son intégralité.

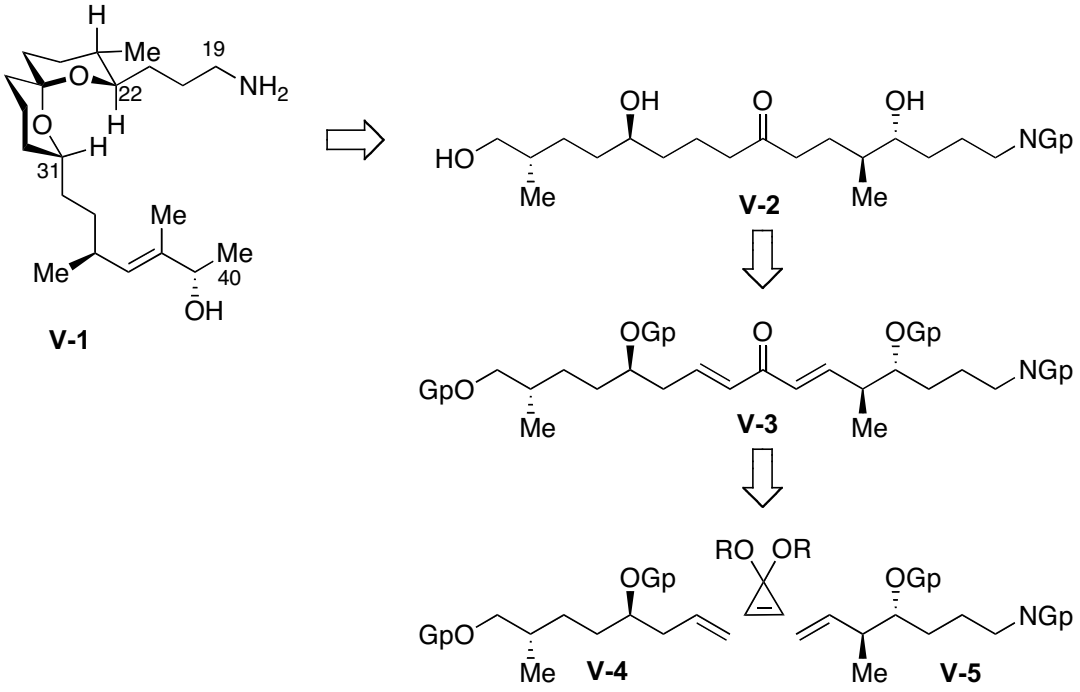


Schéma V-1 : Approche du spirocétal selon Kozmin

En 2006, c'est au tour de Crimmins[177] de proposer une synthèse énantiosélective du Bistramide A. L'étape clé pour accéder au précurseur du spirocétal est ici l'addition de l'acétylure de **V-8** sur la lactone **V-9** (Schéma V-2). Le triol **V-7** obtenu après débenzylation et réduction simultanées cyclise spontanément sous la forme du spirocétal.

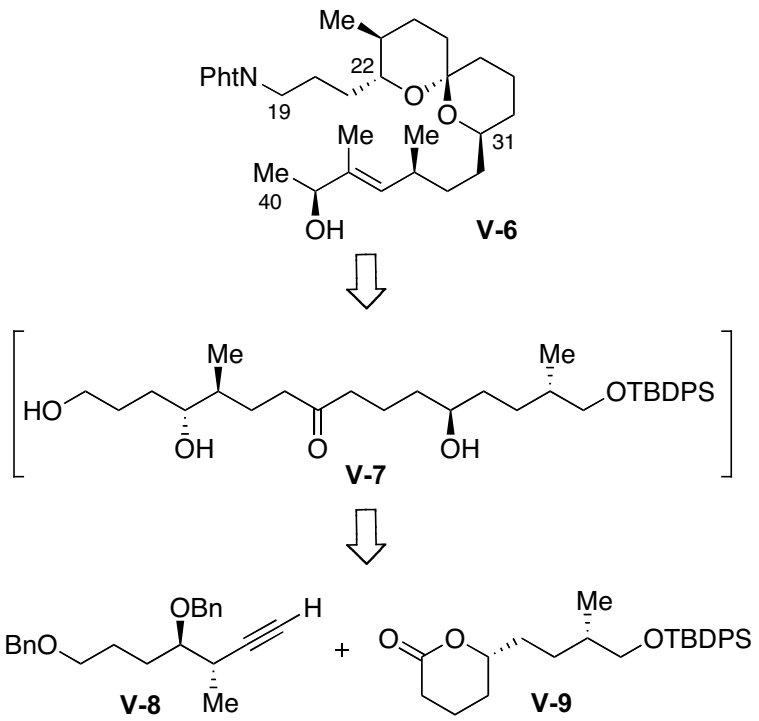


Schéma V-2 : Approche du motif spirocétal selon Crimmins

La troisième synthèse totale du Bistramide A a été publiée en 2007 par l'équipe de Panek.[140] Ces travaux sont remarquables car l'approche du fragment spirocétal est radicalement différente des deux précédentes. En effet, alors que les synthèses de Kozmin et de Crimmins procèdent à la spirocyclisation en une seule étape par cétalisation intramoléculaire, un tétrahydropyrane fonctionnalisé est d'abord formé, structure à partir de laquelle est construit le second cycle oxygéné (Schéma V-3). Le tétrahydropyranyle est obtenue par [4+2]-annélation entre le crotylsilane **V-13** et le 4-(benzyloxy)butyraldéhyde. Après fonctionnalisation, l'aldéhyde **V-11** et le bromure de phosphonium **V-12** sont engagés dans une oléfination de Wittig. L'hydrogénation catalytique du produit obtenu va réduire la double liaison puis des conditions oxydantes vont permettre de déprotéger l'éther *p*-méthoxybenzylique conduisant spontanément à la formation du spirocétal.

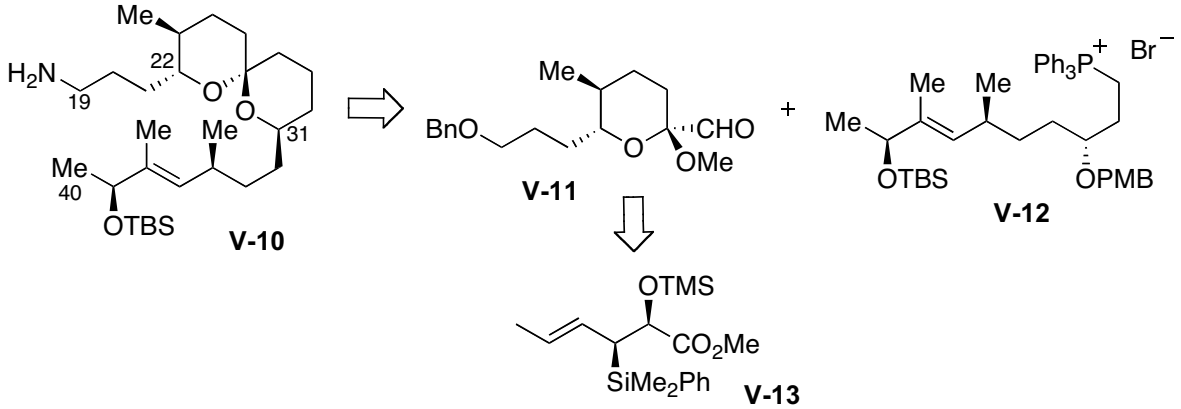


Schéma V-3 : Approche du spirocétal par Panek

La dernière synthèse totale publiée à ce jour est celle décrite par Yadav[178] en 2007. La stratégie choisie pour la formation du spirocétal repose sur la réactivité particulière du tosylméthylisonitrile (TOSMIC). Après dialkylation du tosylisonitrile, les groupements silylés sont déprotégés par l'acide

fluorhydrique et les alcools ainsi libérés vont agir en tant que nucléophiles pour conduire à l'élimination du tosyle dans un premier temps puis de l'unité formamide dans un second, motif généré à partir de l'isonitrile (Schéma V-4). Le spirocétal est ainsi obtenu en une seule étape à partir de l'intermédiaire **V-14**.

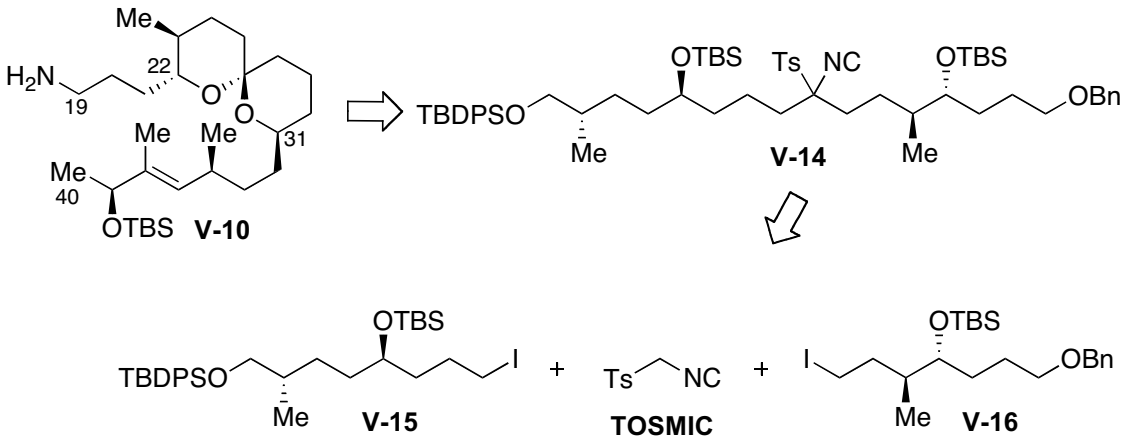


Schéma V-4 : Approche du spirocétal selon Yadav

Ainsi, nous avons vu que, malgré des méthodologies différentes, la plupart des synthèses totales du Bistramide A nécessitent dans un premier temps la préparation d'un composé linéaire hexadécyle polyhydroxylé qui cyclise spontanément une fois les hydroxyles déprotégés. Il est difficile d'obtenir des analogues particulièrement originaux sans changer radicalement de méthodologie. Afin de choisir convenablement les analogues que nous allons réaliser, il nous faut nous intéresser plus particulièrement aux études déjà réalisées sur l'activité du Bistramide A. Actuellement, deux théories ont été proposées : alors que la première repose sur une interaction entre le Bistramide A et la protéine kinase C δ, la seconde défend plutôt une liaison du Bistramide A à l'actine.

I.2 Études du mode d'action du Bistramide A

Le Bistramide A s'est montré cytotoxique pour des concentrations supérieures à 400 nM mais une concentration inférieure conduit à une différenciation partielle des cellules HL-60 sur lesquelles était menée l'étude.[179] Cet effet n'étant pas dû à une action directe du Bistramide A sur la synthèse de l'ADN, ce nouvel agent cytotoxique a ainsi montré l'intérêt qu'il peut présenter dans l'étude des mécanismes de croissance et de différenciation cellulaires. En effet, les observations faites par Roussakis[180] ont prouvé que l'activité antiproliférative du Bistramide A pouvait reposer sur un double mécanisme : d'une part en bloquant la phase G1, phénomène cohérent avec l'induction de la différenciation cellulaire, d'autre part en empêchant la mitose, conduisant à une polyploïdie : l'ADN a bien été répliqué mais l'absence de mitose conduit à des cellules comportant plusieurs fois l'intégralité du lot chromosomique. Plusieurs études ont été menées afin de comprendre comment le Bistramide A pouvait être responsable de ces phénomènes en se liant soit à une protéine kinase, soit à l'actine.

I.2.1 <u>Bistramide A et protéines kinases C</u>

La famille des protéines kinases rassemble plusieurs centaines d'enzymes dont la principale activité est de catalyser le transfert de groupements phosphates de l'adénosine triphosphate vers les

acides aminés porteur d'une fonction hydroxyle : sérine, thréonine et tyrosine. Les protéines kinases C, notées PKC, constituent une sous-famille de ces enzymes. Elles sont impliquées dans la régulation de la prolifération cellulaire mais aussi dans la différenciation et l'apoptose. On dénombre à ce jour une douzaine d'isoformes, ou isoenzymes, de la protéine kinase C ; ces isoformes diffèrent essentiellement par d'importantes variations sur le domaine régulateur alors que le domaine catalytique est bien conservé. Les activateurs de ces protéines peuvent être différents alors que les mécanismes d'activation semblent être similaires. L'isoenzyme qui nous intéresse ici est la PKC-δ. Protéine ubiquitaire, elle peut être activée par le diacylglycérol ou par la phosphatidylsérine. L'activation d'une protéine kinase C nécessite sa migration, ou translocation, du cytoplasme vers la membrane plasmique.

Puisque le Bistramide A interrompt la croissance des cellules au stade G2/M sans bloquer ni la synthèse de l'ADN, ni la division du noyau, il empêche la cytodiérèse, parfois appelée cytocinèse, division du cytoplasme correspondant à la dernière étape de la mitose.[180,181] Selon les travaux de Janet Lord,[182] cette inhibition pourrait se faire *via* la phosphorylation de protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire ou la modulation du cytosquelette. Les lamines, protéines formant l'enveloppe nucléaire sous forme d'un dense réseau fibreux, pourraient être ces cibles. Déjà décrites en tant que substrats de PKC-β, leur phosphorylation conduit à leur dissociation, provoquant ainsi la mitose. L'inhibition de cette phosphorylation empêche donc la division cellulaire. PKC-δ est connue pour se lier à des protéines filamentaires. Lord et son équipe ont donc étudié l'influence du Bistramide A sur chacune des isoformes de PKC. Il ressort de cette étude que le Bistramide A active spécifiquement PKC-δ au cours des tests cellulaires. De plus, il semble qu'il induise de façon majoritaire la migration de PKC-δ vers le noyau. Cette translocation de PKC-δ activée vers la zone périnucléaire peut être un premier élément de réponse sur la responsabilité du Bistramide A dans l'arrêt du cycle cellulaire. Cependant, l'effet du Bistramide A sur PKC-δ est particulier : contrairement aux esters de phorbol, le Bistramide A n'entraîne pas la phosphorylation de tous les substrats de PKC-δ. De plus, il agit plus particulièrement sur les PKC-δ localisées dans le noyau et n'est pas en compétition avec les esters de phorbol.

Deux ans plus tard, l'équipe de Watters[181] confirme les observations de Lord : le Bistramide A induit la phosphorylation de plusieurs protéines et il est à l'origine de la translocation spécifique de PKC-δ. Le Bistramide A semble en effet ne pas avoir d'activité sur les autres isoformes. Alors que les souches de cellules utilisées sont différentes de celles utilisées précédemment, le Bistramide A entraîne un blocage similaire de la division cellulaire, au stade G2/M. Il serait en outre hautement spécifique de PKC-δ, n'ayant pas d'influence avérée sur d'autres isoformes. *A contrario*, les esters de phorbol sont depuis longtemps connus en tant qu'activateurs des PKC mais avec des effets paradoxaux dus à une faible sélectivité.

En résumé, le Bistramide A apparaît comme un activateur sélectif de PKC-δ et cette activité doit permettre de mieux comprendre comment il agit sur le cycle cellulaire, apportant ainsi des éléments de réponse sur le rôle des isoenzymes PKC dans les mécanismes cellulaires, notamment celui de la division.

I.2.2 Bistramide A et actine

En totale opposition avec les résultats précédemment décrits, Kozmin[183] rapporte en 2005 qu'il ne décèle aucun effet du Bistramide sur PKC-δ : les tests réalisés par son équipe en présence de la protéine chimérique avec la fluorescente verte (GFP) n'ont montré aucune translocation de GFP-PKC-δ du cytoplasme vers le noyau. De plus, aucune activation de PKC-δ par le Bistramide A n'a été détectée *in vivo*. Selon Kozmin, le récepteur cellulaire primaire du Bistramide A serait l'actine, protéine ubiquitaire existant sous deux formes. La première, monomérique, est qualifiée de globulaire, notée G. À l'inverse, la seconde est un polymère linéaire d'actine G que l'on qualifie alors de filamenteuse ou de fibrillaire, notée actine F. En fin de division cellulaire, l'actine G s'organise en actine F pour former un anneau contractile au cours de la cytocinèse permettant la séparation des cellules issues de la mitose. En inhibant la polymérisation de l'actine globulaire et en dépolymérisant l'actine filamenteuse, le Bistramide A rompt le cytosquelette constitué d'actine F : la division cellulaire devient impossible. Alors que le Bistramide A déplace faiblement un ester de phorbol du site de liaison de PKC-δ, l'affinité entre le Bistramide A et l'actine G est bien meilleure, présentant une constante d'association de l'ordre de $1{,}5.10^8$. Peu de temps après, la même équipe[184] publie la structure obtenue du complexe Bistramide A – Actine aux rayons X (Figure V-3). L'actine est dans une conformation où elle est repliée de façon à ce que les sous-domaines 2 et 4 soient liés à une molécule d'ATP, créant ainsi entre les sous-domaines 1 et 3 une cavité en forme de fente dans laquelle s'insère le Bistramide A. Le mode de liaison est plutôt original puisque le Bistramide A n'est pas du tout replié sur lui-même mais complètement étalé sur une distance d'environ 2,5 nm.

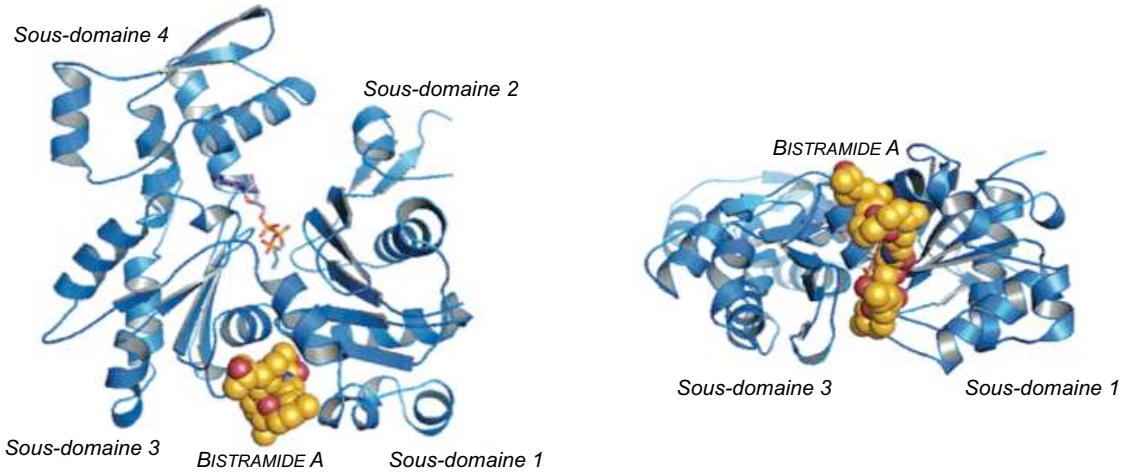


Figure V-3 : Structure du complexe Bistramide A – Actine (Reproduit de Kozmin[184])

Du fait de la disposition particulière du Bistramide A dans la poche formée entre les sous-domaines 1 et 3, de nombreuses liaisons hydrogène intermoléculaires sont possibles (Figure V-4) : la surface du Bistramide A impliquée dans sa liaison à l'actine est estimée à 64 %, expliquant la forte affinité mesurée. L'observation de ces structures laisse penser que le fragment spirocétal interagit peu avec les acides aminés constituant la protéine ; son positionnement suggère qu'il occupe une assez grande poche hydrophobe. *A contrario*, les cinq hétéroatomes du fragment central sont fortement impliqués dans la liaison du Bistramide A à l'actine. Le motif ènone, voire même l'ensemble du fragment tétrahydropyranyle, ne semble pas avoir un rôle crucial car il n'est impliqué dans aucune

interaction avec la protéine et est orienté vers l'extérieur du site de liaison. Ces conclusions peuvent été nuancées si l'on s'intéresse aux travaux antérieurs de l'équipe de Hirst.[185] Elle rapporte effectivement l'existence d'au moins trois interactions hydrophobes entre le fragment tétrahydropyranyle et la structure peptidique. Des interactions défavorables supplémentaires ont été décrites, mais leur influence semble mineure.

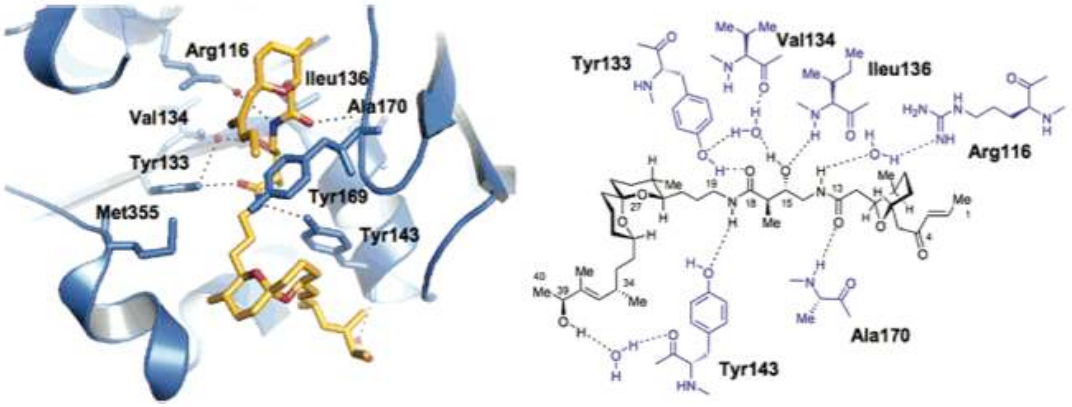


Figure V-4 : Interactions entre le Bistramide A et l'actine (Reproduit de Kozmin[184])

Pour valider ces hypothèses, de nombreuses études de relations structure-activité sont nécessaires. Deux approches différentes, abordées successivement par Kozmin[186] et Panek,[187] ont été récemment publiées.

I.3 Relations structure-activité déjà établies

Les fortes interactions précédemment décrites expliqueraient pourquoi le Bistramide A se lie aussi bien à l'actine G : le caractère antiprolifératif ne serait dû qu'à un seul mécanisme qui comporte à la fois la dépolymérisation des filaments d'actine existants et le blocage de l'actine globulaire sous sa forme monomère.

En 2008, Kozmin et son équipe[186] ont préparé des analogues synthétiques dans le but de visualiser clairement la présence ou l'absence de filaments d'actine. En effet, d'après la théorie selon laquelle le Bistramide A se lierait à l'actine, si un composé est actif, l'actine est privilégiée sous sa forme monomère et un composé faiblement actif rend possible la visualisation de filaments d'actine. La figure V-5 représente le Bistramide A et une sélection de trois analogues ainsi que la visualisation par microscopie de la perte progressive de la dépolymérisation au fur et à mesure de la modification de la structure.

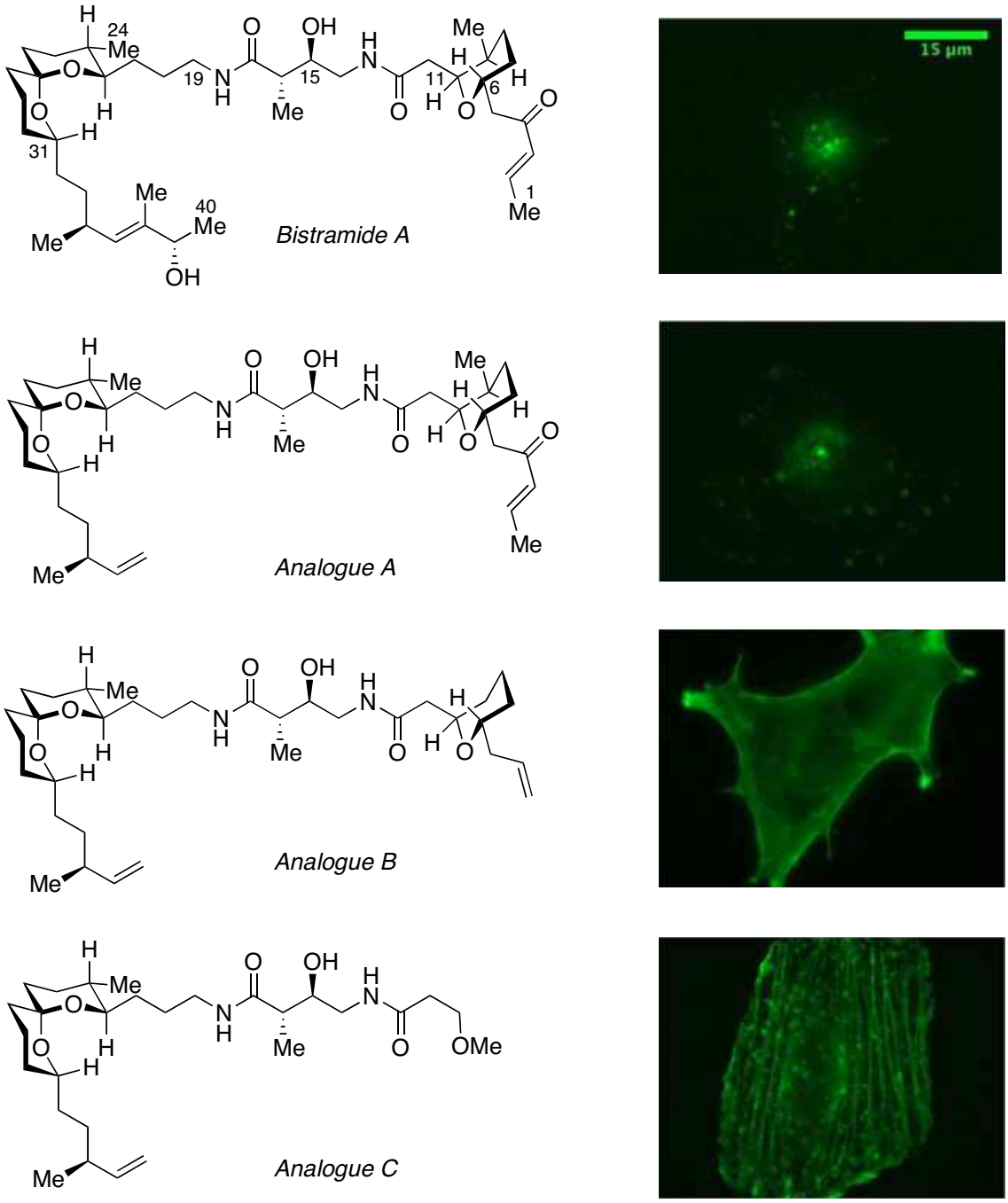


Figure V-5 : Analogues synthétiques et polymérisation de l'actine[186]

L'évolution est nette : alors que le raccourcissement de la chaîne portée par le spirocétal a peu d'influence et permet toujours de bloquer l'actine sous sa forme monomère, la modification de la chaîne ènone puis le retrait du motif tétrahydropyranyle annulent complètement l'activité inhibitrice et l'actine F peut se former. L'utilisation de ces analogues de synthèse a prouvé qu'aucune liaison ne semble apparaître entre l'actine et le fragment C_{38}-C_{40} du Bistramide A. En revanche, le tétrahydropyranyle est important pour l'activité. Il est prouvé dans le même article que la Cys-374 de l'actine G va s'additionner sur l'ènone qui est un très bon accepteur de Michael. L'interaction covalente qui en résulte va empêcher la formation des filaments d'actine, bloquant ainsi la fin de la division cellulaire.

L'approche de Panek[187] est résolument différente : les analogues préparés au sein de son équipe sont tous des diastéréoisomères du Bistramide A. Les variations se font sur les trois carbones asymétriques du tétrahydropyrane (C_6, C_9 et C_{11}), sur les deux du fragment central (C_{15} et C_{16}), ainsi que sur le carbone portant la fonction alcool de la chaîne latérale du spirocétal (C_{39}). Le choix des 35 isomères synthétisés s'est fait parmi les 2048 possibles sur la base de l'analyse cristallographique qui a pu mettre en évidence les sites de liaisons et/ou d'interactions qui peuvent s'avérer critiques pour induire ou annuler l'activité. Le but est de réaliser l'évaluation biologique des stéréoisomères obtenus sur deux lignées cellulaires : l'une permet de tester l'activité contre le carcinome rénal et l'autre contre les tumeurs affectant le système nerveux central. Deux composés montrent une meilleure activité que le Bistramide : les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau V-1.

Composé	CI_{50} (Reins) μM	CI_{50} (SNC) μM	CI_{50} (NCI 60) μM
Bistramide A	0,071 ± 0,01	0,47 ± 0,2	0,018
C_6-*epi*-C_9-*epi*-Bistramide A	0,044 ± 0,017	~ 3,8	0,009
C_{39}-*epi*-Bistramide A	0,33 ± 0,04	0,34 ± 0,1	ND

Tableau V-1 : Stéréoisomères présentant une meilleure activité que le Bistramide A

Pour chacune des deux souches testées, l'un des stéréoisomères a donné de meilleurs résultats que le Bistramide A en termes d'inhibition de la croissance cellulaire. Dans le cas des reins, l'isomère présentant la configuration inverse des carbones C_6 et C_9 a présenté une activité deux fois supérieure à celle du Bistramide A. L'étude du pouvoir inhibiteur sur une autre souche (NCI 60) a donné des résultats similaires. Dans le cas des tumeurs du système nerveux central, c'est l'épimère en position C_{39} qui a donné de meilleurs résultats que le Bistramide, mais l'amélioration est plus modérée ; en revanche le C_6-*epi*-C_9-*epi*-Bistramide A est complètement inactif sur cette souche.

Ces résultats nous encouragent à poursuivre la préparation d'analogues ; en effet, nous voyons que les activités des analogues peuvent être bonnes voire excellentes, qu'il s'agisse d'un stéréoisomère comme dans les travaux de Panek ou d'une molécule plus simple, comme l'est par exemple l'analogue A des travaux de Kozmin. De plus, la relation entre le Bistramide A et la protéine kinase C reste à éclaircir : les différents profils d'activité en fonction des souches vont dans le sens de l'existence de plusieurs cibles cellulaires.

I.4 Étude proposée

Le programme européen "Protein kinase research" a pour but de développer des modulateurs de protéines kinases selon différentes approches. Dans ce contexte, notre but est de tester deux hypothèses à travers la synthèse d'une librairie d'analogues. La première hypothèse va dans le même sens que l'affirmation de Kozmin : toute activation de PKC-δ, si activation il y a, passe par l'inhibition de la polymérisation de l'actine. La seconde hypothèse serait que le Bistramide A active PKC-δ de façon atypique en la liant directement à l'actine où à la lamine ; il agirait alors comme agent d'association entre deux protéines. L'enjeu est de déterminer si effectivement le Bistramide A n'interagit nullement avec PKC-δ ou bien si, comme Janet Lord, partenaire du projet européen, l'a suggéré, l'interaction existe mais ne se fait pas sur le même site que l'ester de phorbol. Il s'agit

également de montrer si l'interaction a des conséquences sur l'apoptose et la division cellulaire par l'intermédiaire des lamines.

En effet, les travaux de Kozmin portant essentiellement sur l'actine, ses résultats n'excluent pas complètement, à notre avis, un rôle de PKC-δ. Il est possible que la fusion avec la GFP masque le fragment qui sert à localiser la protéine au noyau. PKC-δ est en effet complètement absente du noyau dans la cellule de contrôle. De plus, les expériences de Kozmin, notamment la compétition avec les esters de phorbol et l'activation *in vitro*, présupposent une activation typique et directe de la protéine kinase C, correspondant à celle effectuée par le diacylglycérol ou les esters de phorbol. Ce raisonnement impliquerait une activation envers tous les substrats de PKC-δ, ce qui n'est pas l'observation faite en présence du Bistramide A. Pour cette raison, le Bistramide A ne doit pas être considéré comme un activateur classique de PKC-δ. Finalement, la réalisation des tests sur des lignées cancéreuses peut biaiser les résultats, puisque ces lignées ont un système apoptique déficient. Il est donc nécessaire de procéder à des tests supplémentaires pour vérifier les résultats observés. Janet Lord propose donc de réaliser des tests sur des neutrophiles permettant d'isoler l'effet pro-apoptotique de l'effet anti-prolifératif.

Cette hypothèse n'exclut en rien le mécanisme d'action impliquant la liaison à l'actine. Il peut exister une complémentarité entre les deux liaisons, chacune pouvant présenter un effet différent. L'activité antimitotique a déjà été étudiée alors que l'activité proapoptotique initialement supposée n'a fait l'objet d'aucune publication particulière : le lien entre Bistramide A et apoptose est à ce jour peu connu. Existe-t-il un lien entre la liaison à l'actine et l'activation de PKC-δ ? Il serait intéressant de produire des composés capables de dissocier les deux possibles activités du Bistramide A : est-il possible d'activer PKC-δ sans interagir avec l'actine ? Et inversement, est-il possible d'obtenir un analogue capable de le lier à l'actine et donc de bloquer la polymérisation mais sans activer PKC-δ ? Le but n'étant pas d'améliorer l'activité du Bistramide A mais bien d'observer un seul des effets, il est raisonnable de ne pas préparer des composés structurellement très proches mais au contraire des analogues bien distincts.

Afin d'éclaircir tous ces points, il nous faut préparer des analogues originaux qui pourront ou non se lier à PKC-δ ou à l'actine. Quels que soient les résultats observés, des conclusions pourront en être tirées afin de confirmer ou infirmer nos hypothèses.

II / Le Bistramide A : Synthèse d'analogues

II.1 Une collaboration entre trois équipes de recherche

Dès le commencement du projet européen, la mise au point d'une synthèse totale du Bistramide A devait permettre de préparer des analogues originaux. La répartition du travail s'est faite entre trois équipes travaillant chacune sur l'un des fragments : l'accès au fragment C_1-C_{13}, comportant l'unité tétrahydropyrane, a été développé par l'équipe du Pr. Olivier Piva à Lyon ; la synthèse du fragment central, correspondant à l'enchaînement C_{14}-C_{18}, ainsi que la synthèse parallèle de la librairie sont faites à Helsinki, dans l'équipe du Pr. Jari Yli-Kauhaluoma ; enfin, l'équipe du Pr. Peter Goekjian a pris en charge la synthèse du fragment spirocétal, compris entre les carbones C_{19} et C_{40}. Dans chacun des

cas, le travail réalisé vise à accéder à la fois à la structure authentique, ce qui a été réalisé par Loïc Tomas, actuellement en thèse au laboratoire, mais aussi à des analogues diversement substitués et fonctionnalisés.

II.1.1 Le motif tétrahydropyrane

La synthèse de ce motif a été réalisée par Marie-Aude Hiebel au cours de sa thèse qui concernait la synthèse de tétrahydropyranes 2,6-disubstitués. Grâce à cette méthodologie,[188] l'analogue *nor*-méthylé **V-17** du fragment tétrahydropyrane du Bistramide A a été préparé de façon stéréosélective (Schéma V-5). L'étape clé est ici la réaction d'oxo-Michael intramoléculaire qui permet de former le cycle tétrahydropyranique avec une sélectivité de 75/25 en faveur du composé *trans*.

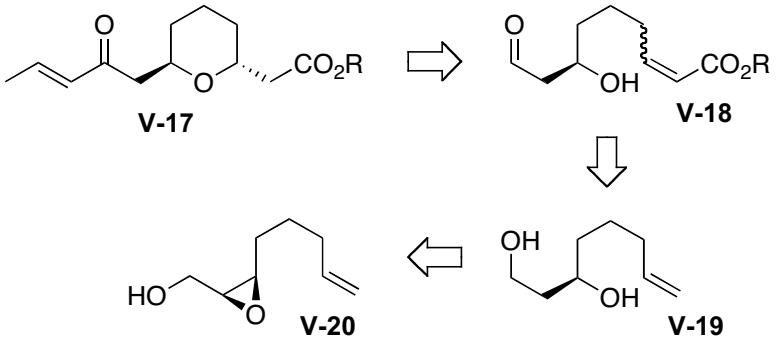


Schéma V-5 : Rétrosynthèse pour la synthèse du fragment norméthyle

La sélectivité est meilleure dans le cas du composé méthylé, atteignant presque 50 %. La synthèse du fragment C_1-C_{13} du Bistramide A a également été réalisée mais n'a pas encore été publiée (Schéma V-6). Le tétrahydropyrane 2,3,6-trisubstitué **V-27** est obtenu de façon énantiopure avec un rendement global de 33 % à partir du (*S*)-2-méthylhex-5-èn-1-ol **V-21**.

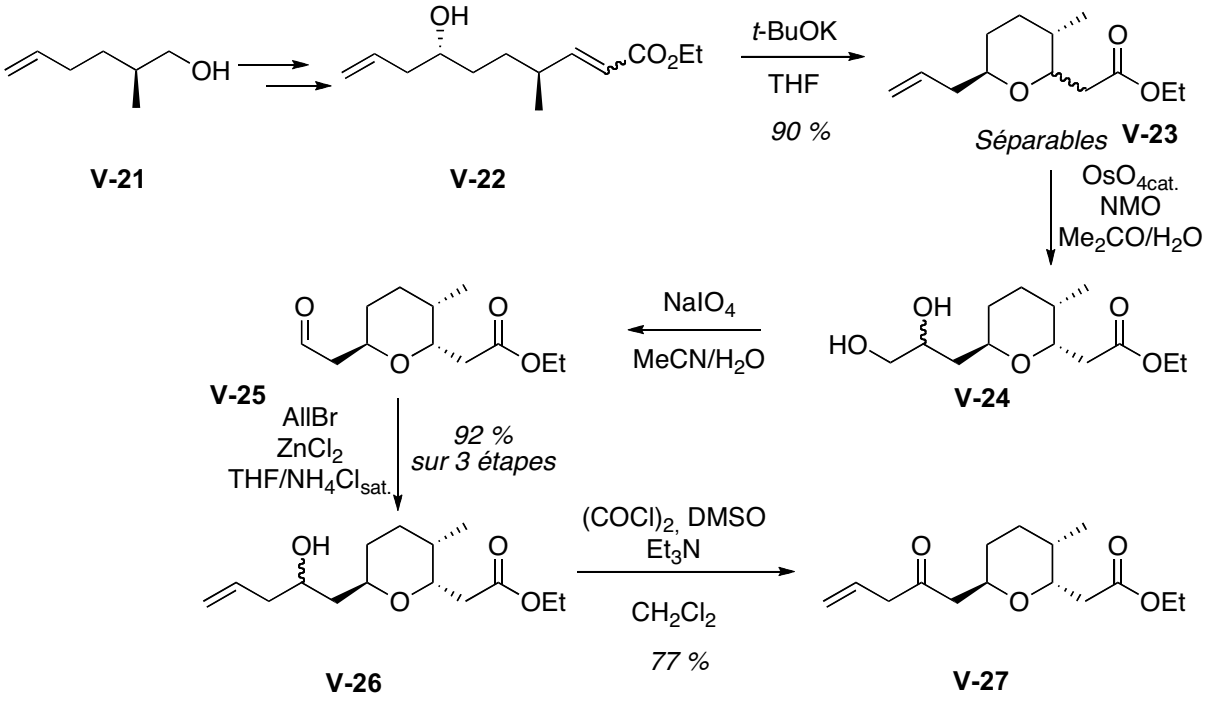


Schéma V-6 : Synthèse du fragment C1-C13 du Bistramide A

Par une méthode similaire, de nombreux tétrahydropyranes diversement substitués ont été préparés, représentant de potentiels analogues. Certains intermédiaires peuvent également présenter un intérêt non négligeable. La figure V-6 présente quelques exemples parmi les plus intéressants pour notre étude. L'utilisation de tels fragments permettra de vérifier l'utilité du méthyle substituant le tétrahydropyrane. De plus, la variation des stéréochimies peut avoir son influence comme l'a déjà partiellement montré Panek. Enfin, tous ces composés ont été préparés sous la forme d'esters méthyliques réputés être plus stables et donc plus faciles à conserver que les acides. Par conséquent, les réactions de couplage devront se faire soit directement sur l'ester, soit après une hydrolyse qui devra être très efficace puisque les quantités dont nous disposons sont faibles.

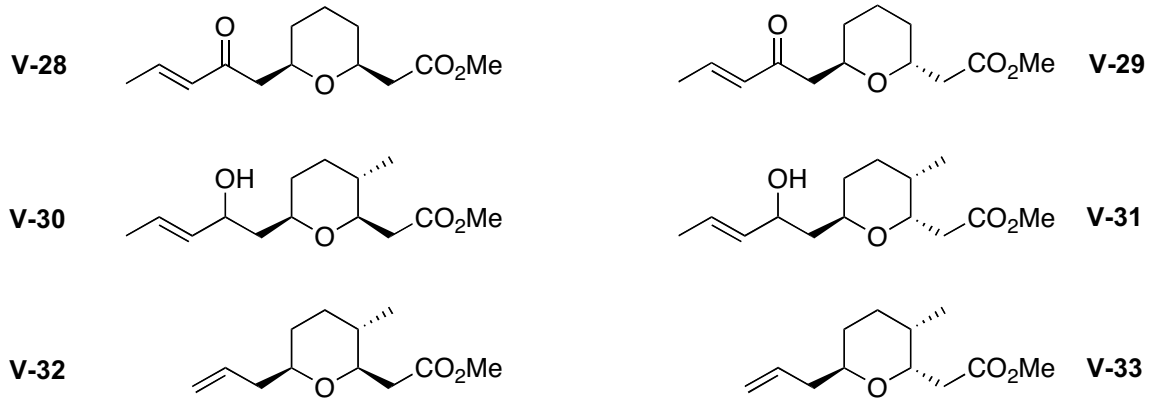


Figure V-6 : Analogues potentiels du fragment tétrahydropyranyle

II.1.2 Le fragment central

La synthèse du fragment central C_{14}-C_{18} a été mise au point par Gustav Boije af Gennäs, étudiant en thèse à l'Université de Helsinki. La création de deux carbones asymétriques voisins avec une relation 1,2-*anti* a lieu en une seule étape à partir du 2-oxoéthylcarbamate de *tert*-butyle grâce à un complexe de titane (IV). Le fragment central **V-36** est obtenu en trois étapes seulement à partir de l'aminoaldéhyde *N*-protégé (Schéma V-7). Malgré une préparation fastidieuse du complexe et des rendements très variables, cette méthode reste très intéressante puisqu'elle permet de créer deux centres asymétriques en une seule étape avec une excellente sélectivité. Les excès énantiomériques sont excellents. Les deux dernières étapes correspondant à la protection en tant qu'acétonide et oxydation de la double liaison terminale en acide carboxylique présentent des rendements peu reproductibles et méritent d'être réétudiées.

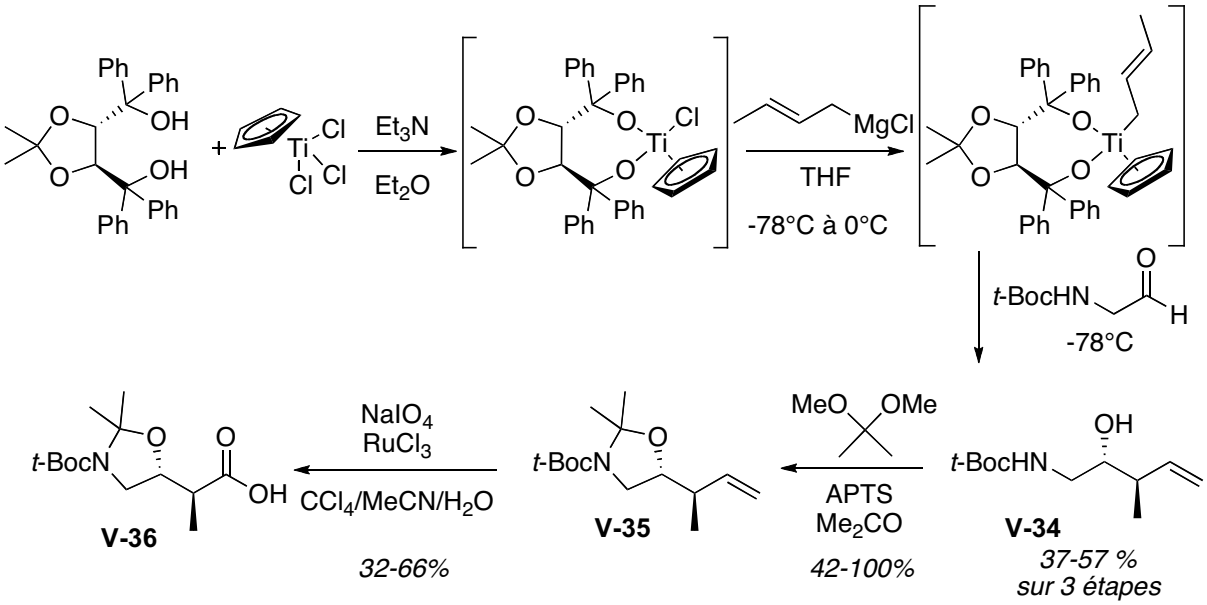
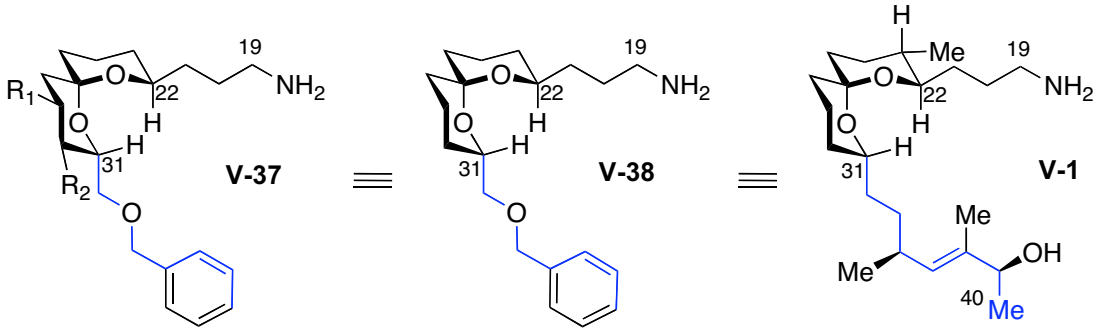


Schéma V-7 : Synthèse du fragment central

Cette voie permet d'obtenir des quantités suffisantes de l'acide 2-méthyl-3-hydroxy-4-aminobutyrique protégé **V-36** pour mener à bien la synthèse d'analogues du Bistramide A. Cependant, les premiers essais de couplage seront réalisés sur l'analogue le plus simple : le GABA.

II.1.3 Le motif spirocétal

La synthèse du motif spirocétal du Bistramide A repose sur la stratégie d'accès à des spirocétals *via* des éthers d'énol *exo*-cycliques. La méthode largement décrite précédemment a permis de former dans un premier temps l'analogue tri-*O*-benzylé. Bien qu'il soit utile comme modèle pour développer les différentes étapes de la synthèse, cet analogue est très éloigné de la structure authentique du Bistramide A ; il risque surtout d'être bien trop hydrophobe pour présenter une quelconque activité. On peut néanmoins espérer que la chaîne benzylée sera un bon mime de la chaîne heptènyle du Bistramide A. L'étude de la structure en trois dimensions du complexe avec l'actine révèle en effet que la chaîne C_{31}-C_{40} occupe une poche hydrophobe pouvant accepter un groupement benzyle. C'est pour cette raison que nous voulons préparer des analogues porteurs d'un seul benzyle et de groupements peu encombrants sur les autres positions (Figure V-7).



R_1 = OBn, OMe ou H
R_2 = OBn, OMe ou H

Figure V-7 : Analogues du motif spirocétal

Puisque la synthèse d'éthers d'énol par application de la réaction de Julia-Kocienski est efficace sur de nombreux substrats, on peut imaginer préparer le spirocétal du Bistramide A à condition de préparer les lactones et sulfones adéquats. Les travaux de Loïc Tomas portent justement sur cette synthèse. Deux approches sont possibles, selon que le méthyle soit sur la sulfone ou sur la lactone (Schéma V-8).

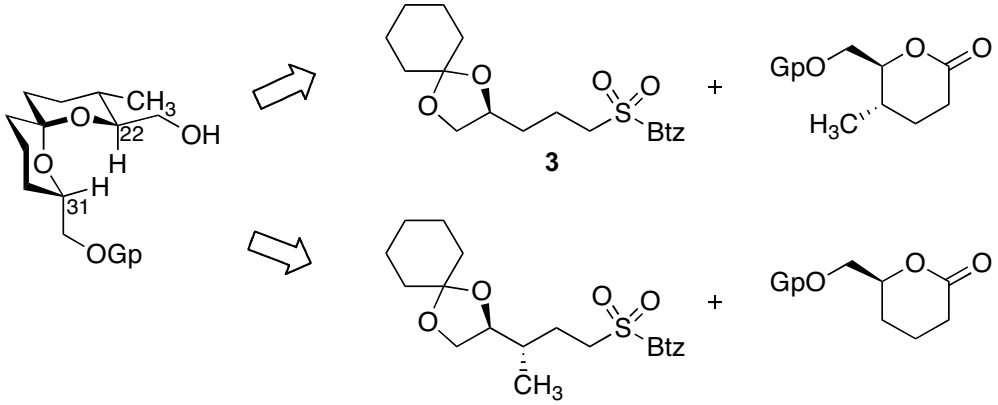


Schéma V-8 : Approches du spirocétal méthylé

À ce jour la synthèse totale du fragment C_{19}-C_{40} du Bistramide A a été réalisée grâce à la réaction entre la lactone méthylée et la sulfone **3**. Différents intermédiaires obtenus au cours de la synthèse constituent de potentiels analogues (Figure V-8).

Figure V-8 : Analogues potentiels du motif spirocétal

Nous disposons donc de plusieurs analogues pour chaque fragment. Les structures "vraies" ont également été préparées mais les faibles quantités recueillies nous amènent à être prudents : ils ne seront utilisés que lorsque la méthode sera considérée comme fiable.

II.2 Analogues du motif spirocétal

La justification du choix des analogues du motif spirocétal a été expliquée dans le paragraphe précédent. De ce fait, il s'agit seulement de résumer les conditions utilisées et les rendements pour accéder dans un premier temps à la lactone lorsqu'elle n'est pas commerciale. La conversion des lactones en spirocétals a déjà été abordée. Il reste ensuite à introduire la chaîne aminopropyle qui permettra la synthèse d'analogues du Bistramide A.

II.2.1 Analogue tri-*O*-benzylé

La 3,4,6-tri-*O*-benzyl-D-*arabino*-hexonolactone est facilement accessible à partir du 3,4,6-tri-*O*-benzyl-D-glucal. Sa préparation à l'échelle d'une dizaine de grammes n'ayant posé aucun problème,

nous l'avons rapidement identifié comme un dérivé modèle, aussi bien pour l'optimisation de la synthèse des *exo*-glycals que pour le développement de la méthodologie d'accès aux analogues du Bistramide A.

La lactone **V-42** est préparée efficacement en deux étapes à partir du glycal (Schéma V-9) : l'hydroxylation régiosélective, par iodohydroxylation puis déshalogénation,[189] permet d'obtenir l'hémiacétal **V-41** ensuite oxydé au PCC ou dans un mélange d'anhydride acétique et de sulfoxyde de diméthyle, les deux méthodes donnant des résultats comparables.

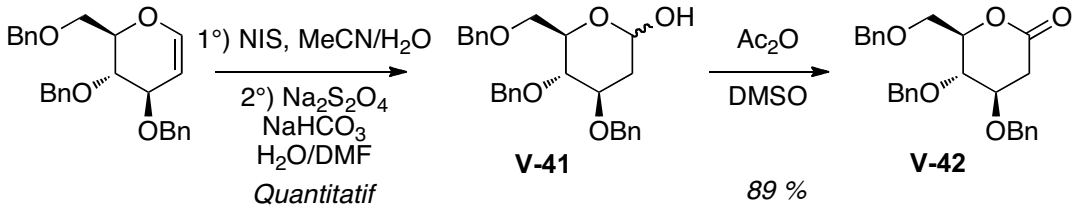


Schéma V-9 : Synthèse de la 3,4,6-tri-*O*-benzyl-D-*arabino*-hexonolactone

Une fois cette lactone préparée, le spirocétal est formé comme nous l'avons décrit précédemment, *via* l'éther d'énol correspondant. L'hydroxyméthyle de la position 2 du spirocétal doit être converti en 3-aminopropyle. Après oxydation de Swern, l'aldéhyde formé est directement engagé dans une réaction de Horner-Emmons avec le phosphonoacétate de triéthyle afin d'introduire les deux carbones nécessaires à l'élongation. L'ester insaturé **49** est ensuite successivement hydrogéné puis réduit en alcool par l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium (Schéma V-10). La réduction totale en une seule étape a été essayée mais la conversion incomplète donne un moins bon rendement.

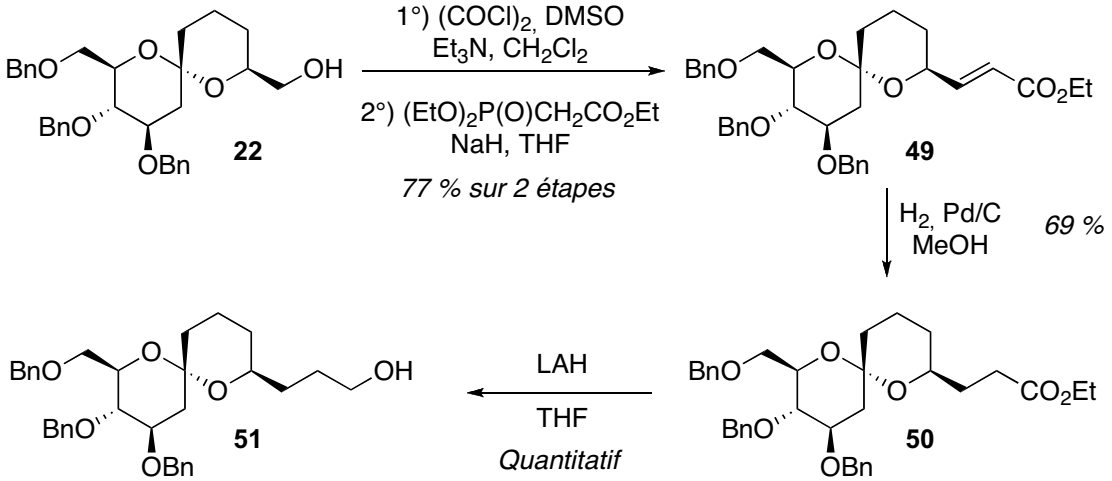


Schéma V-10 : Élongation de la chaîne du spirocétal tri-*O*-benzylé

L'alcool doit être converti en azoture ; deux possibilités s'offrent à nous (Schéma V-11) : d'une part la substitution par l'azoture de sodium en présence de triphénylphosphine, telle qu'elle a été décrite par Reddy et Iyengar[190] et d'autre part la réaction de Mitsunobu où le nucléophile utilisé est l'azoture de diphénylphosphoryle[191] qui évite l'utilisation de l'acide hydrazoïque. Alors que la première méthode présente l'intérêt de pouvoir accéder à l'azoture ou directement à l'amine si un second équivalent de triphénylphosphine est ajouté, elle n'a malheureusement donné l'azoture **52** qu'avec 20 % de rendement. La réaction de Mitsunobu a elle donné de bons résultats : le traitement et la purification sont faciles et l'azoture est finalement obtenu avec 70 % de rendement.

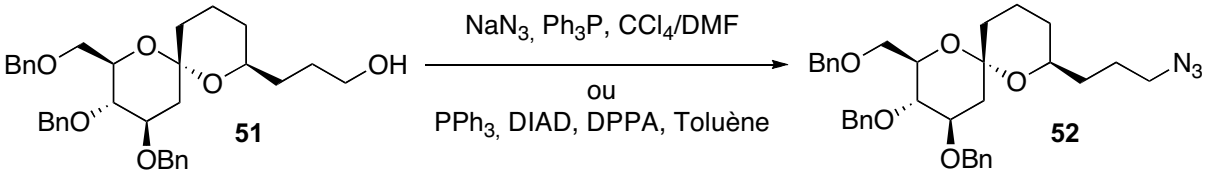


Schéma V-11 : Conversion de l'alcool en azoture

Il est à noter ici que les premiers essais menés utilisaient le cyanométhylphosphonate de diéthyle afin d'avoir ensuite moins d'étapes à réaliser. Cependant, l'étape de réduction s'est révélée très problématique (Schéma V-12). Alors qu'aucune conversion n'est observée après deux heures au reflux du THF en présence de six équivalents de LAH, l'hydrogénation sur dioxyde de platine (IV) conduit à la complète conversion du produit benzylé, mais l'analyse du brut réactionnel par spectrométrie de masse montre la formation de produits correspondant aux substrats mono-, di- et tri-cyclohexylé. C'est pourquoi nous avons privilégié la voie précédente. De plus, l'utilisation d'un groupement azoture comme précurseur de l'amine semblait plus pratique dans le cadre d'une synthèse en parallèle. L'obtention de cet azido-spirocétal est la première synthèse d'un analogue du motif spirocétal du Bistramide A. La méthodologie ainsi développée doit nous permettre d'obtenir rapidement et efficacement toute une série d'analogues.

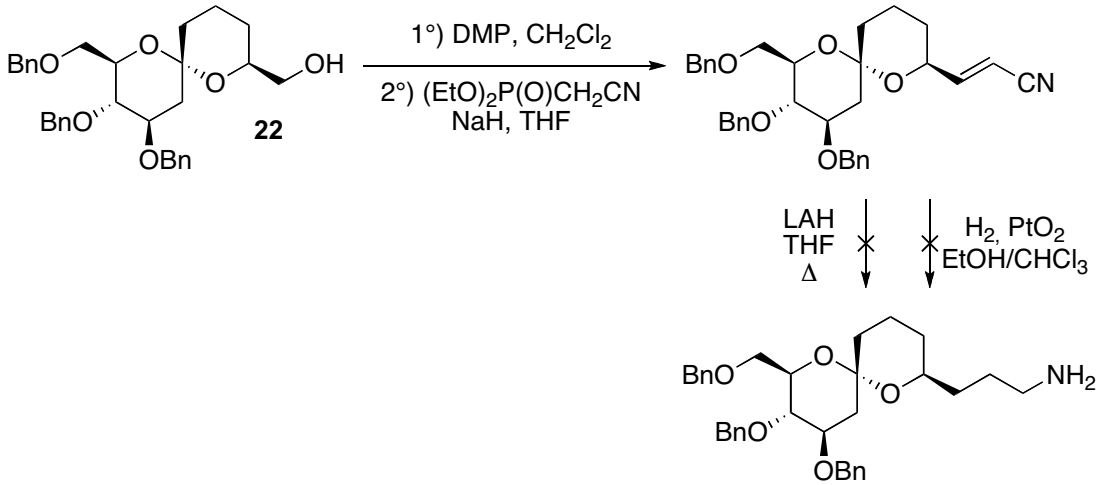


Schéma V-12 : Accès à l'amine *via* le nitrile

Puisque nous craignions que les trois groupements benzyles ne soient trop encombrants et surtout trop hydrophobes pour que les composés alors obtenus aient un potentiel bioactif, nous avons remplacé deux de ces groupements par des méthyles, le benzyle restant pouvant mimer la chaîne latérale du Bistramide A.

II.2.2 Analogue mono-*O*-benzylé-di-*O*-méthylé

Le remplacement des deux benzyles en positions 9 et 10 du spirocétal nécessite de modifier la lactone dès le départ (Schéma V-13). Puisque que le 3,4,6-tri-*O*-benzyl-D-glucal est préparé au laboratoire par déacétylation puis benzylation à partir du 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal, on peut donc benzyler sélectivement le D-glucal intermédiaire sur la position primaire dans les conditions décrites par Danishefsky[192] en 1998 : la déprotonation sélective est opérée par du LiHMDS à -40°C. La protection par le bromure de benzyle est réalisée à la même température. Le produit monoprotégé en

position 6 est obtenu avec un rendement médiocre de 32 % dû à la formation d'isomères de position, ainsi que de produits di- et tribenzylés. La méthylation du 6-*O*-benzyl-D-glucal dans des conditions classiques, suivie des mêmes étapes que celles décrites dans le paragraphe précédent, permet d'obtenir la lactone **55** avec un rendement global de 24 % sur 4 étapes.

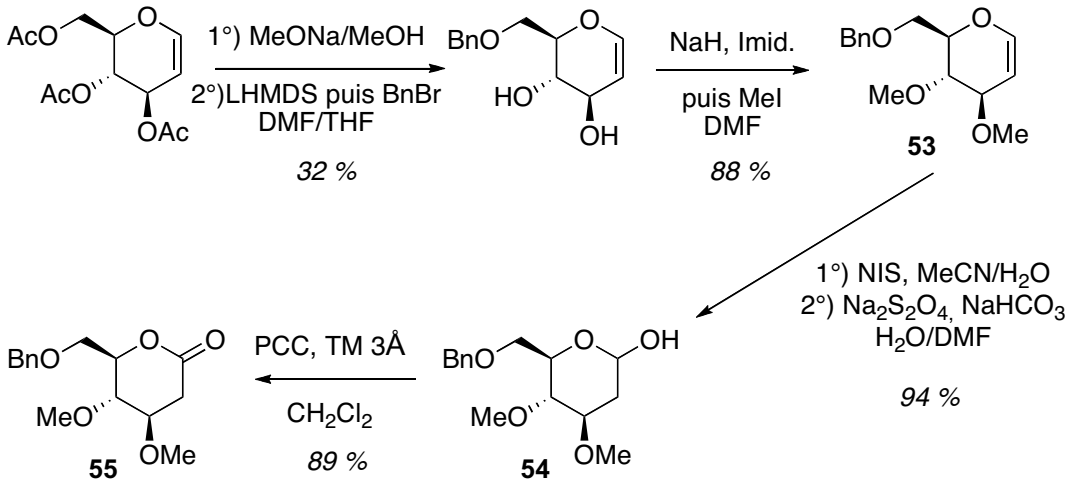


Schéma V-13 : Synthèse de la lactone 55

La synthèse de l'azoture à partir de la lactone *via* la formation du spirocétal se fait de façon identique au cas du dérivé tri-*O*-benzylé, validant au passage notre stratégie d'accès aux analogues spirocétal du Bistramide A (Schéma V-14). La synthèse de l'éther d'énol **56** se fait avec un très bon rendement en présence de LiCl ; cependant, celui-ci n'a pu être reproduit mais l'utilisation d'éthérate de trifluorure de bore permet de réaliser cette réaction avec tout de même 71 % de rendement. La cyclisation s'avère efficace et ne pose aucun problème.

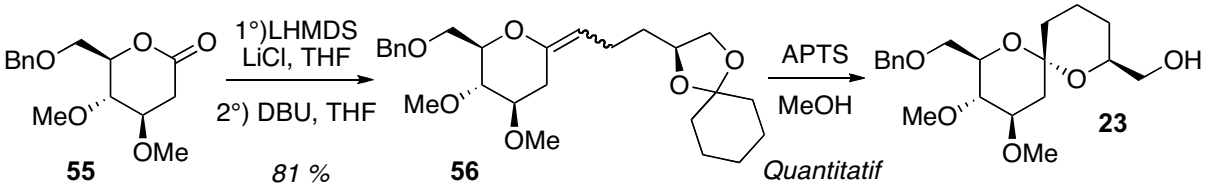


Schéma V-14 : Synthèse de l'éther d'énol et spirocyclisation

Les étapes d'élongation et de fonctionnalisation de la chaîne se font de la même façon et avec des rendements un peu meilleurs que ceux obtenus lors de la synthèse de l'analogue tri-*O*-benzylé (Schéma V-15).

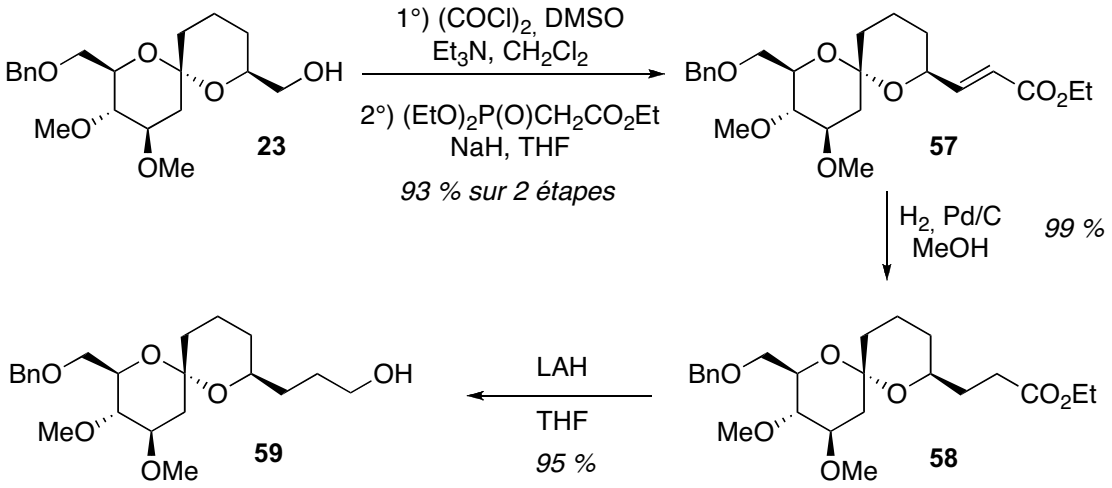


Schéma V-15 : Élongation de la chaîne latérale du spirocétal

La substitution nucléophile de l'hydroxyle par un azoture n'a posé aucun problème par la méthode de Mitsunobu et l'alcool primaire **59** a ainsi été facilement converti en dérivé azoté **60** pour conduire au second analogue du motif spirocétal (Schéma V-16).

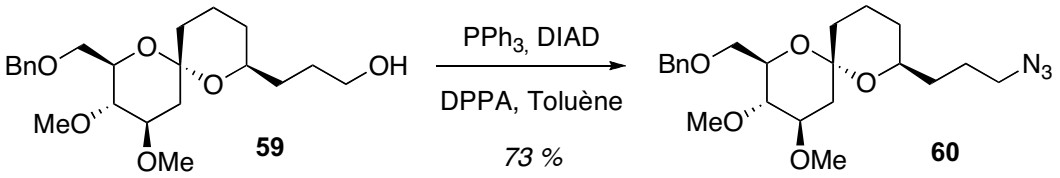


Schéma V-16 : Conversion de l'alcool en azoture

Dans le but de nous rapprocher davantage de la structure du spirocétal présent sur le Bistramide A, il nous a fallu envisager la formation de spirocétals moins substitués à partir de lactones originales, elles-mêmes moins substituées.

II.2.3 Analogue mono-*O*-benzylé-mono-*O*-méthylé

Afin de retirer un substituant au [6.6]-spirocétal, il nous a fallu préparer la (5*S*,6*R*)-6-(benzyloxyméthyl)-5-méthoxytétrahydro-2*H*-pyran-2-one **12** (Schéma V-17). La stratégie consiste à préparer directement la lactone di-*O*-acétylée à partir du tri-*O*-acétyl-D-glucal.[193] Alors que l'obtention de la lactone insaturée **V-43** n'a posé aucun problème, la déprotection s'est avérée difficile.

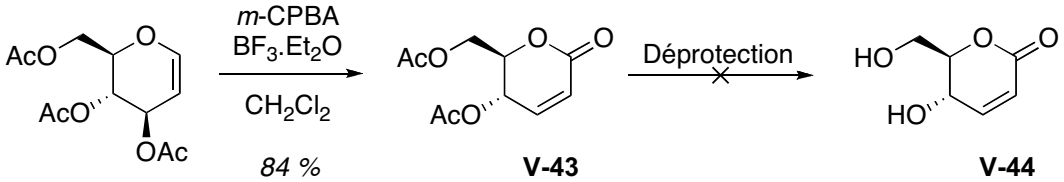


Schéma V-17 : Première méthode

	MeONa (2,2 éq.) MeOH	K_2CO_3 (30 éq.) MeOH/H_2O	K_2CO_3 (0,5 éq.) MeOH	K_2CO_3 (cat) MeOH	Et_3N (9 éq.) H_2O/MeOH
Résultat	Décomposition	Décomposition	Décomposition	Cv nulle	Décomposition

Tableau V-2 : Tentatives de désacétylation

Malgré les différentes conditions testées, la lactone déprotégée **V-44** n'a pas pu être isolée. Ce résultat est prévisible car la sensibilité des lactones aux conditions basiques est bien connue. Pour contourner ce problème, il aurait fallu pouvoir méthyler sélectivement le D-glucal en position 4, ce qui semble être difficile ; de plus, le groupement acétate en position 3 est indispensable pour former la lactone par la méthode de Jarglis et Lichtenthaler.[193] Il nous a alors paru plus raisonnable de passer par un acétal qui ne se dégradera pas en milieu basique (Schéma V-18).

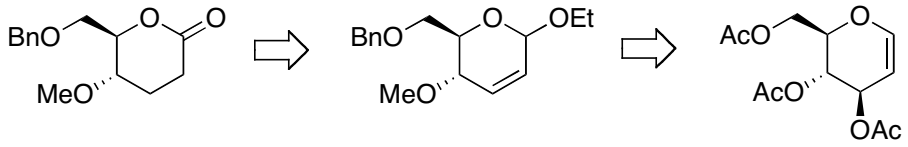


Schéma V-18 : Rétrosynthèse proposée

Ce type de composé est facilement accessible grâce à une réaction classique de la chimie des sucres : le réarrangement de Ferrier,[194] réalisé pour la première fois en 1969 (Schéma V-19). Il s'agit d'une substitution nucléophile allylique sur le tri-*O*-acétyl-D-glucal en présence d'un acide de Lewis, ici l'éthérate de trifluorure de bore. Le produit **V-45** ainsi obtenu peut être désacétylé dans des conditions classiques et le diol **V-46** est monobenzylé dans les conditions décrites par Danishefsky que nous avons déjà appliquées au paragraphe III.2.2.

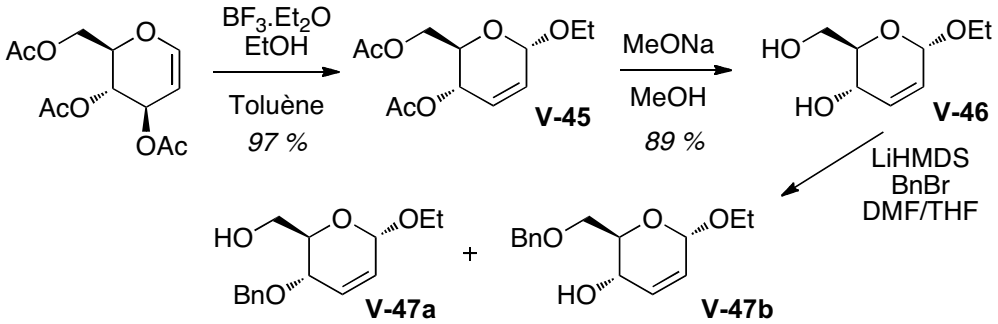


Schéma V-19 : Conversion du tri-*O*-acétyl-D-glucal en dérivé 4,5-disubstitué

Lors de cette benzylation, nous avons obtenu deux produits inséparables par chromatographie. Nous avons donc continué la synthèse de nos analogues et la séparation n'a été possible que lors de la formation de l'ester insaturé après spirocyclisation. C'est alors que l'identification des deux produits en tant qu'isomères de position a pu être confirmée. Leur formation est facilement expliquée par la compétition existant entre la déprotonation de l'alcool primaire et celle de l'alcool allylique qui ont des pKa proches, autour de 16 typiquement. Ainsi, pour éviter de former un tel mélange, il a paru évident de procéder dans un premier temps à l'hydrogénation de **V-46** (Schéma V-20). Une fois la double liaison réduite, il reste à benzyler, méthyler et à oxyder après avoir hydrolysé l'acétal **62** en hémiacétal.

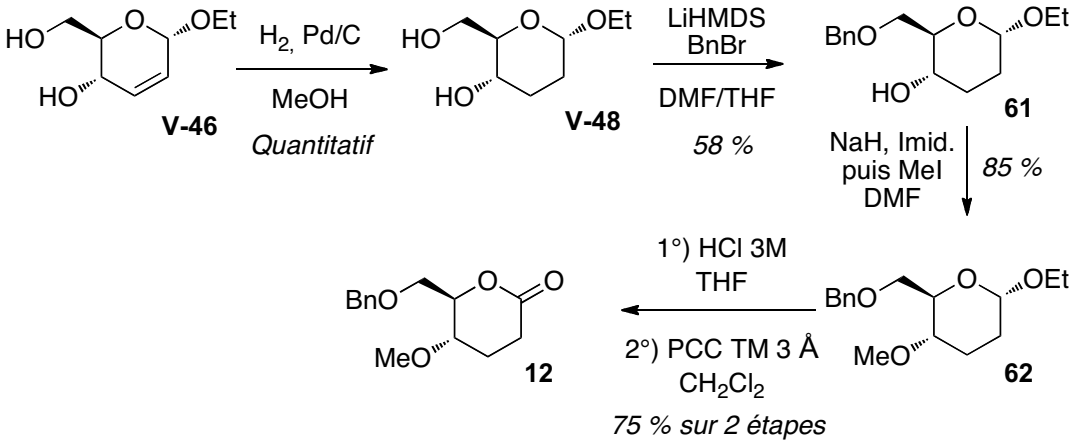


Schéma V-20 : Synthèse de la lactone 12

La benzylation sélective a cette fois été plus efficace qu'en présence de l'alcool allylique. Les résultats sont également plus satisfaisants qu'avec le triol : le rendement est de 58 %, on observe moins de sous-produits : il y a moins d'hydroxyles susceptibles d'entrer en compétition avec l'alcool primaire. La méthylation est tout à fait efficace puis l'hydrolyse pour libérer l'hémiacétal se fait sans aucun problème dans les conditions décrites par Prasad et Anbarasan.[195] L'oxydation au PCC permet de former correctement la lactone disubstituée **12**. Globalement, cette lactone a pu être préparée en 6 étapes avec un rendement global de 33 % à partir du 3,4,6-tri-*O*-acétyl-D-glucal. La synthèse de l'azoture **66** se fait sans surprise avec des rendements tout à fait satisfaisants (Schéma V-21).

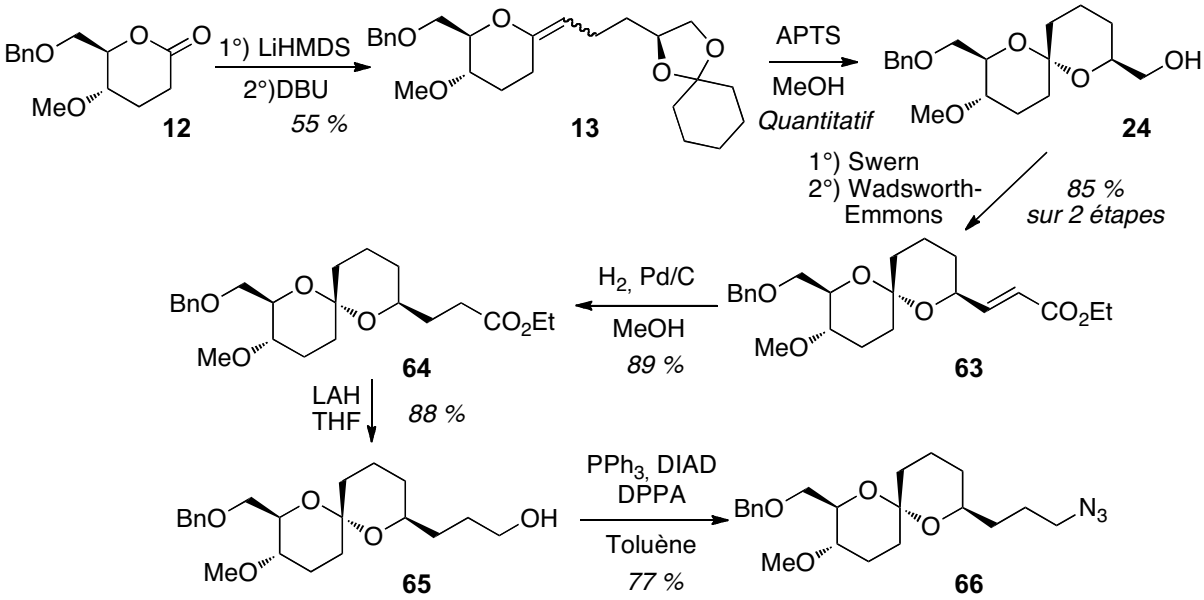


Schéma V-21 : Synthèse de l'azoture à partir de la lactone

Le régioisomère **67** a été utilisé pour développer la méthode (Schéma V-22). Ayant en notre possession 170 mg de ce nouveau composé, nous l'avons conduit jusqu'à l'azoture **70** de façon à compléter la gamme d'analogues.

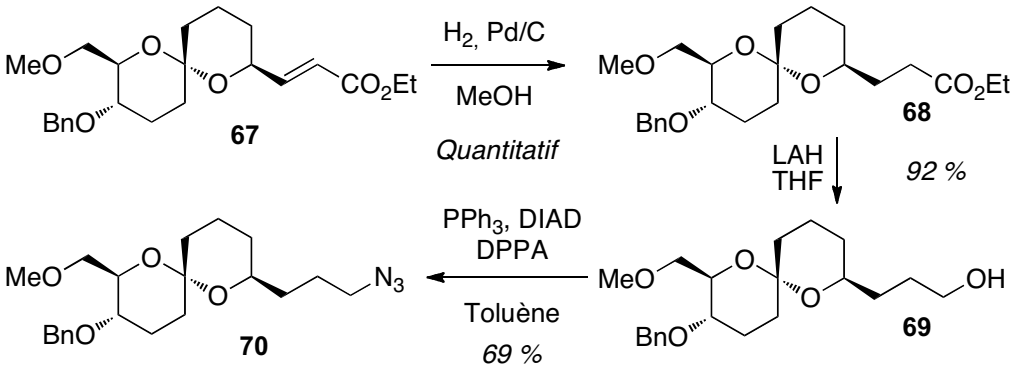


Schéma V-22 : Valorisation du sous-produit

Ainsi, deux nouveaux analogues ont pu être préparés lors de cette synthèse.

II.2.4 Analogue mono-*O*-benzylé

Le dernier spirocétal substitué de cette série ne présente qu'un substituant, celui sur la position occupée par la chaîne hept-3-ènyle dans le Bistramide A. Bien que sa structure soit plus simple, la préparation de cette lactone a été la plus laborieuse. Dans un premier temps, nous avons voulu appliquer la méthodologie décrite par Mulzer et son équipe[196] lors de la synthèse totale du Laulimalide nécessitant la préparation de la (*S*)-6-((*tert*-butyldiméthylsilyloxy)méthyl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one. Nous avions donc envisagé de préparer en premier lieu cette lactone, mais en remplaçant l'étape de silylation par une benzylation en conditions non basiques (Schéma V-23). Pour cela, nous avions à notre disposition la méthode utilisant de l'oxyde d'argent ainsi qu'une méthode empruntée à la glycochimie nécessitant de préformer un dérivé stanné. Ces conditions alternatives n'ont pas permis de benzyler la lactone **V-49** comme espéré.

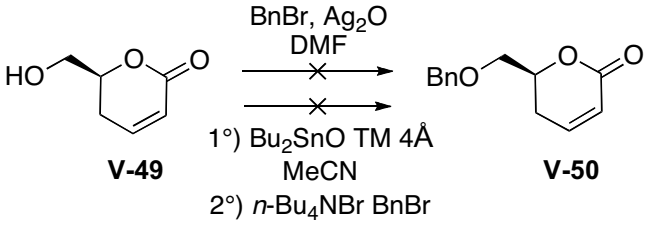


Schéma V-23 : Essais de benzylation en conditions non basiques

Nous avons donc préféré silyler cette lactone, comme cela est déjà décrit,[196] envisageant alors de désilyler puis benzyler le spirocétal fonctionnalisé. Une fois la lactone préparée, nous avons pu nous lancer dans la synthèse du spirocétal, en suivant le protocole déjà décrit (Schéma V-24). Dès la formation de l'éther d'énol **21**, le rendement est décevant ; l'oléfination de Horner-Emmons et la réduction au LAH donnent également des rendements moyens, limitant ainsi la quantité d'azoture **74** que l'on peut espérer obtenir.

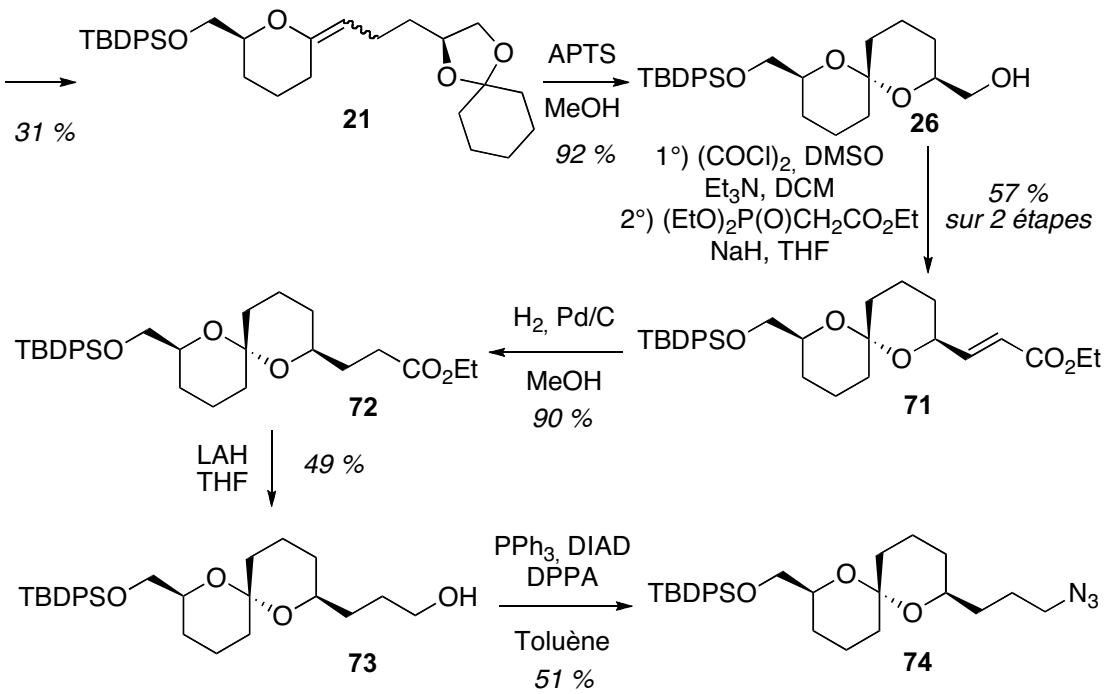


Schéma V-24 : Formation du spirocétal silylé et fonctionnalisation

On peut noter que la cyclisation, si elle est réalisée dans les conditions classiques utilisant l'acide *p*-toluènesulfonique dans le méthanol, conduit à la formation exclusive de l'éther d'énol *exo*-cyclique désilylé **75** (Schéma V-25). Pour observer la déprotection du cyclohexylidène et provoquer la spirocyclisation, il vaut mieux utiliser l'acide (-)-camphresulfonique dans le dichlorométhane. On observe donc une complémentarité entre les deux conditions utilisées.

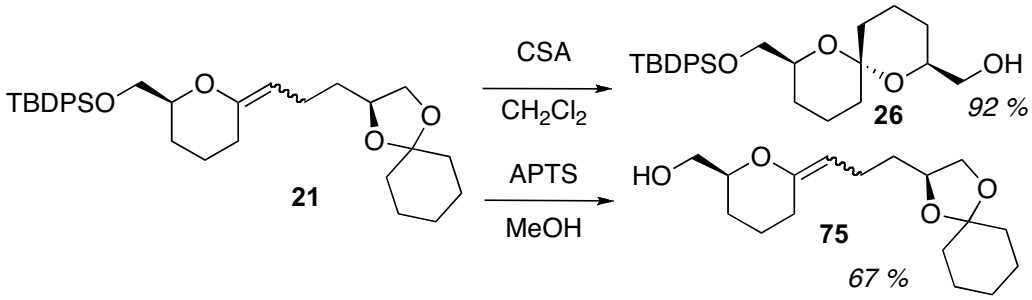


Schéma V-25 : Spirocyclisation et déprotection de l'éther d'énol exo-cyclique

Bien que ce résultat soit intéressant, il n'en reste pas moins que l'utilisation de cette lactone monosilylée s'avère peu concluante. Sa préparation est fastidieuse et la tolérance du TBDPS aux différentes conditions utilisées pour fonctionnaliser le spirocétal est limitée. Il nous a donc fallu mettre au point une autre approche vers un spirocétal monobenzylé.

Afin de disposer d'une synthèse plus rapide et efficace, nous avons appliqué la méthodologie développée au laboratoire par Loïc Tomas pour la synthèse de l'analogue silylé. Dans le cadre de la valorisation d'un sous-produit,[197] la société PPG-Sipsy nous a fourni une grande quantité de (*S*)-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)méthanol (ou (*S*)-DHPC). La taille du cycle et le nombre de substituants étant déjà en accord avec notre cible, il suffit de substituer convenablement l'oxygène de l'alcool et de créer la fonction lactone pour atteindre le produit visé. L'alcool peut être protégé par le groupement de notre

choix puisqu'il n'y a aucun groupement fonctionnel sensible. Nous pouvons donc le benzyler dans les conditions classiques. Ensuite, l'oxydation au PDC donne la lactone **V-50** insaturée en positions 3,4 avec un rendement isolé de 50 à 60 %. Un second produit d'oxydation est obtenu : il s'agit du produit oxydé **V-50'** résultant de la migration de la double liaison (Schéma V-26). La séparation de ces deux isomères est heureusement possible sur colonne. On obtient finalement un rapport de 2/1 en faveur du composé attendu. Enfin, l'hydrogénation quantitative de la double liaison permet d'accéder à la lactone avec un rendement global de 44 % pour trois étapes à partir du (*S*)-DHPC.

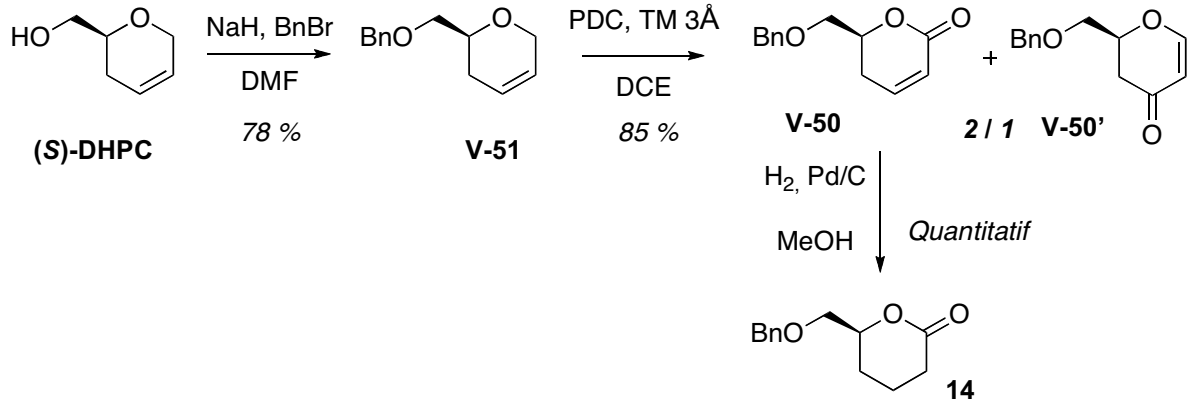


Schéma V-26 : Synthèse à partir du (*S*)-DHPC

Grâce à cette nouvelle méthode, il est facile d'obtenir la lactone monobenzylée de façon rapide et efficace sur une échelle suffisante pour envisager l'accès au spirocétal correspondant. La préparation de ce dernier a donc pu être menée à bien (Schéma V- 27). Alors que la synthèse de l'éther d'énol **15** se fait avec un rendement modéré, la cyclisation ne pose aucun problème. En revanche, la séquence oxydation/oléfination ne donne l'ester insaturé qu'avec 61 % de rendement. L'hydrogénation a également été problématique : nous avons ici observé une absence totale de conversion quels que soient les temps et conditions de réaction choisis. Nous avons alors espéré pouvoir réduire directement l'ester insaturé **76** en alcool saturé **77** et l'action du LAH a bien permis de former le spirocétal portant une chaîne alcool propylique ; cependant, les rendements sont moyens du fait d'une conversion incomplète qui conduit à un mélange complexe. Enfin, la réaction de Mitsunobu pour introduire l'azoture est efficace.

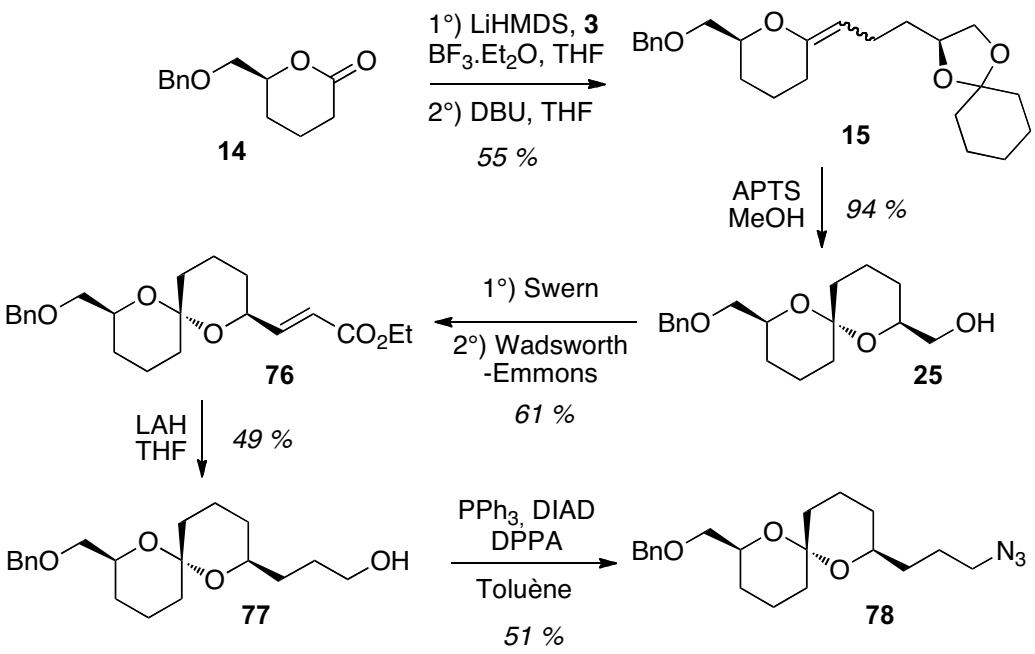


Schéma V-27 : Synthèse de l'analogue monosubstitué

Bien que les rendements restent à améliorer pour ce dernier exemple, nous avons réussi à préparer les éthers d'énol, et donc les spirocétals avec trois, deux et un substituant(s) sur l'un des cycles. Pour terminer notre étude, il nous semblait logique de nous intéresser au cas extrême où la lactone n'est pas du tout substituée.

II.2.5 Analogue nu

La δ-valérolactone n'a pas à être préparée puisqu'elle est disponible chez la plupart des fournisseurs de produits chimiques. Déjà impliqué dans la synthèse de la Broussonetine H, le (2*S*,6*S*)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-ylméthanol **27** nous a semblé être un analogue intéressant du motif spirocétal du Bistramide A. En effet, alors que la partie centrale a été décrite comme étant capable de se lier efficacement à l'actine, les deux extrémités cycliques, qu'il s'agisse du tétrahydropyrane ou du spirocétal, n'ont pas révélé à ce jour leur véritable intérêt. Afin de juger de l'importance du squelette de ce dernier fragment d'un point de vue biologique, nous avons allongé et fonctionnalisé la chaîne latérale pour la convertir en azidopropyle (Schéma V-28). La même méthodologie a pu être appliquée avec de bons rendements. Seule la réaction de Mitsunobu a donné un rendement décevant. Ce résultat s'explique essentiellement par les difficultés rencontrées au cours de la purification : en effet, la séparation par chromatographie entre le produit formé et l'excès d'azoture de diphénylphosphoryle n'est pas évidente et plusieurs colonnes ont été nécessaires pour obtenir le produit **82** avec une pureté satisfaisante.

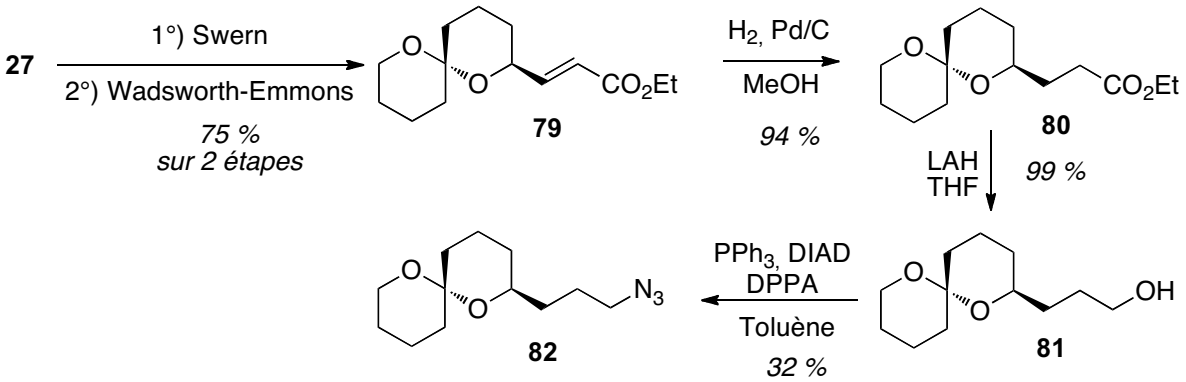


Schéma V-28 : Synthèse de l'analogue non substitué

II.3 Couplages des fragments

Des analogues de chaque fragment ayant été préparés, il reste à réaliser les couplages pour accéder aux analogues complets du Bistramide A. De nombreuses combinaisons étant possibles, il faudra sélectionner les analogues les plus pertinents à préparer une fois la méthode établie.

II.3.1 Mise au point des conditions de couplage

Destinées à la synthèse d'une bibliothèque de composés, les conditions de couplage doivent être faciles à mettre en œuvre et généralisables à une large gamme de structures. Pour des raisons pratiques, nous avons également voulu éviter les réactions nécessitant des conditions rigoureusement anhydres. L'utilisation de l'acide implique d'utiliser des agents de couplage peptidiques, réactifs souvent coûteux mais surtout particulièrement sensibles à la structure des substrats. C'est pour cette raison que nous avons privilégié la réaction entre un ester activé sous la forme d'un chlorure d'acide ou d'un ester de succinimidyle et une amine.

Nous avons comparé de ce fait diverses méthodes de conversion des azotures en amines. Avant toute chose, nous avons espéré réaliser un couplage efficace par réduction de l'azoture et couplage *in situ* dans des conditions de Staudinger modifiées.[198] Le produit de couplage **83** a été obtenu mais il contient de grandes quantités d'oxyde de triphénylphosphine difficiles à éliminer. Le rendement de 46 % est donc purement donné à titre indicatif. Malheureusement, malgré l'utilisation d'esters de succinimidyle, le produit issu du second couplage n'a pas été observé (Schéma V-29). L'analyse par spectrométrie de masse nous a indiqué la formation du produit de couplage entre les deux extrémités. Pour comprendre ce qui avait pu se produire, nous avons étudié séparément la formation du chlorure d'acyle et la réduction de l'azoture **52**.

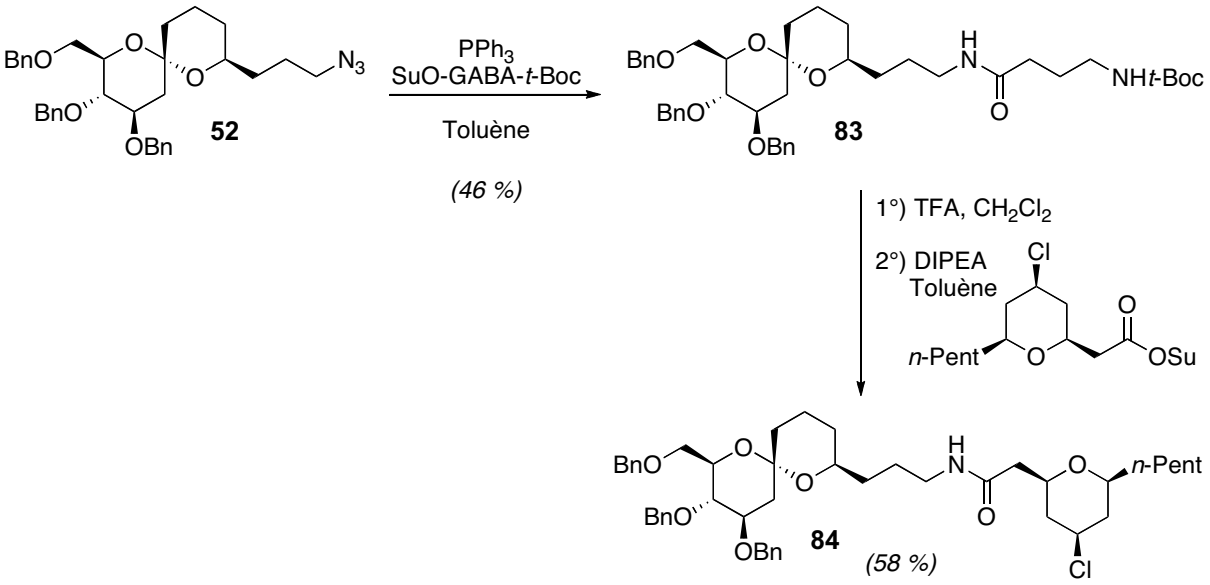


Schéma V-29 : Premiers essais de couplage réalisés

Nos soupçons se sont tournés vers la stabilité du dérivé du GABA en milieu acide. La cyclisation en γ-lactame **85** est effectivement possible et nous l'avons vérifié en plaçant le *N*-Fmoc-GABA en présence de dix équivalents de chlorure d'oxalyle puis l'addition de benzylamine a mené à la formation exclusive du lactame, l'amine servant davantage de base que de nucléophile (Schéma V-30). Ces résultats nous ont donc fait renoncer à cet analogue du fragment central du Bistramide A.

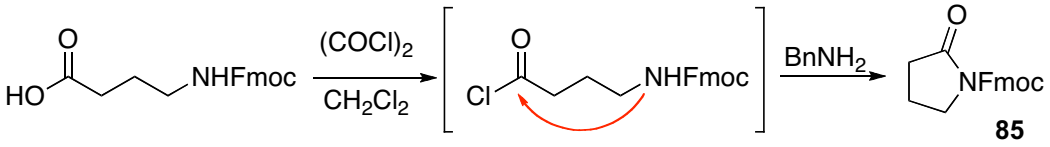


Schéma V-30 : Cyclisation du chlorure de N-aminobutyryle

Notre choix pour l'optimisation des conditions s'est porté sur l'acide *N*-Fmoc-aminopropionique dont la cyclisation est peu probable (Schéma V-31). Le chlorure d'acide formé dans les mêmes conditions s'est montré stable pendant plus de deux heures en solution dans le chloroforme deutérié. Il nous a donc paru être un bon substrat pour mener à bien la mise au point des conditions de couplage idéales.

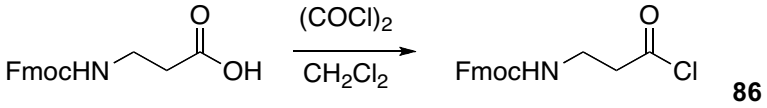
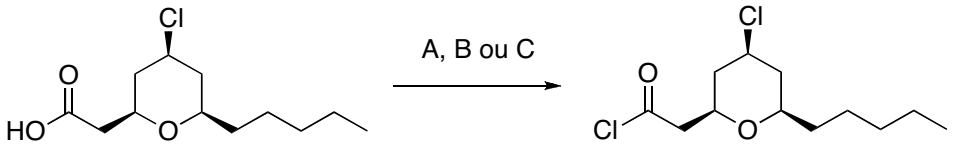


Schéma V-31 : Formation d'un chlorure d'acyle plus stable

La formation du chlorure d'acyle a été testée sur un tétrahydropyranyle fourni par Marie-Aude Hiebel (Schéma V-32 et tableau V-3) ; après une heure d'agitation à température ambiante, l'acide **V-52** est complètement converti en chlorure d'acide **87**. La réaction utilisant le chlorure d'oxalyle a donné un produit plus propre donc nous conserverons cette méthode pour la suite des couplages. La 1-chloro-*N*,*N*-2-triméthylpropènylamine donne un produit contaminé par du *N*,*N*-diméthylacétamide et le chlorure de thionyle dégrade une partie du substrat.



V-52 *(Racémique)* **85**

Schéma V-32 : Conversion de l'acide en chlorure d'acyle

Conditions	A	B	C
Réactif	1-chloro-*N*,*N*-2-triméthylpropènylamine	$SOCl_2$	$(COCl)_2$
Qté	5 éq.	Solvant (0,3M)	Solvant (0,3M)

Tableau V-3 : Préparation du chlorure d'acyle

La conversion de l'azoture en amine a également fait l'objet d'une rapide étude : l'hydrogénation à pression atmosphérique donne un mélange complexe de produits et l'application d'une pression d'hydrogène plus élevée risquerait de débenzyler le spirocétal. La réduction réalisée grâce au LAH permet de convertir la totalité de l'azoture mais une grande partie doit être piégée par les sels d'aluminium puisque l'amine n'est isolée qu'avec 41 % de rendement. L'utilisation de tri(*n*-butyl)phosphine n'ayant pas été concluante, nous avons conservé la triphénylphosphine comme réactif mais en essayant de faciliter le traitement. Une réaction menée avec de la triphénylphosphine supportée sur polymère apparaissait être la meilleure solution pour s'affranchir des problèmes de purification. Cependant, aucune conversion n'a été observée dans ce cas. De nouvelles tentatives utilisant de la triphénylphosphine "classique" ont établi que procéder en deux étapes facilitait la purification du produit de couplage. Il s'agit de réaliser dans un premier temps la réduction de l'azoture en présence d'eau dans le THF ; le brut est filtré sur célite puis évaporé. L'addition du chlorure d'acide sur l'amine nouvellement formée est suivie de celle de *N*,*N*-diisopropyléthylamine. Après plusieurs purifications, les produits de couplages sont obtenus plus propres. Des restes d'oxyde de triphénylphosphine sont encore présents mais nous espérons nous en débarrasser après le couplage final.

II.3.2 Choix des analogues à préparer

Tous ces essais ont entraîné la perte de quantités non négligeables de substrats. De plus, les rendements sont médiocres. Nous avons donc revu notre stratégie de synthèse d'analogues en développant dans un premier temps la synthèse d'une librairie d'analogues peu ciblée dont le principal but est de valider la méthode de synthèse mais aussi d'obtenir des premiers résultats quant à la validité des tests biologiques proposés par comparaison avec un échantillon de Bistramide A.

Les analogues du motif tétrahydropyranyle étant sous la forme d'esters méthyliques, la déprotection pour donner les acides correspondants s'est avérée délicate (Tableau V-4): ces composés présentent une ènone en α d'un centre épimérisable compliquant davantage la tâche. Plusieurs types d'hydrolyses ont été essayés sans succès. Une tentative de conversion directe de l'ester méthylique en amide a été réalisée sans aucune formation du produit de couplage.[199]

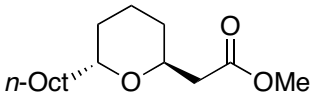
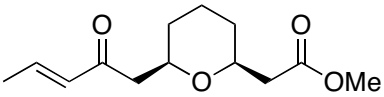
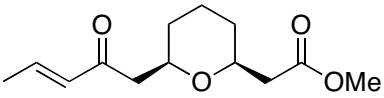
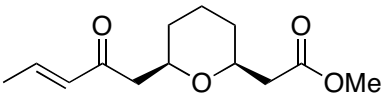
	Substrat	Conditions	Observations
V-53		TMSI $CHCl_3$	Réaction complète
V-28		TMSI $CHCl_3$	Décomposition
V-28		LiOH / H_2O_2 THF / H_2O	Décomposition
V-28		DABAL-Me_3 THF	Décomposition

Tableau V-4 : Conversion de l'ester méthylique du fragment tétrahydropyranyle

À l'heure actuelle, aucune solution satisfaisante n'a été trouvée pour la déprotection directe de la forme ènone. Ce problème est résolu en agissant plus tôt dans la synthèse, c'est-à-dire que l'hydrolyse est plus facile avant la formation de l'ènone.

Pour accéder malgré tout à des analogues du Bistramide A, nous avons choisi comme dérivé modèle l'acide 2-(tétrahydro-2*H*-pyran)2-ylacétique. Commercialement disponible, sa conversion en chlorure d'acyle dans des conditions désormais bien connues n'a posé aucun problème. Il peut donc être utilisé comme motif terminal pour la mise au point des conditions pour la synthèse d'analogues.

II.3.3 Synthèse des analogues

L'application des conditions précédemment établies a permis de préparer un premier groupe de huit composés originaux. Le schéma V-33 résume la stratégie choisie ; le nombre d'étapes est réduit à son strict minimum : les amines et chlorures d'acyle intermédiaires ne sont pas isolés. Un seul intermédiaire est donc réellement isolé et purifié : le produit issu du premier couplage. Dans le cas d'une synthèse en parallèle, cet intermédiaire peut être commun à plusieurs analogues et il peut de ce fait être préparé en plus grosses quantités pour être divisé avant la dernière étape.

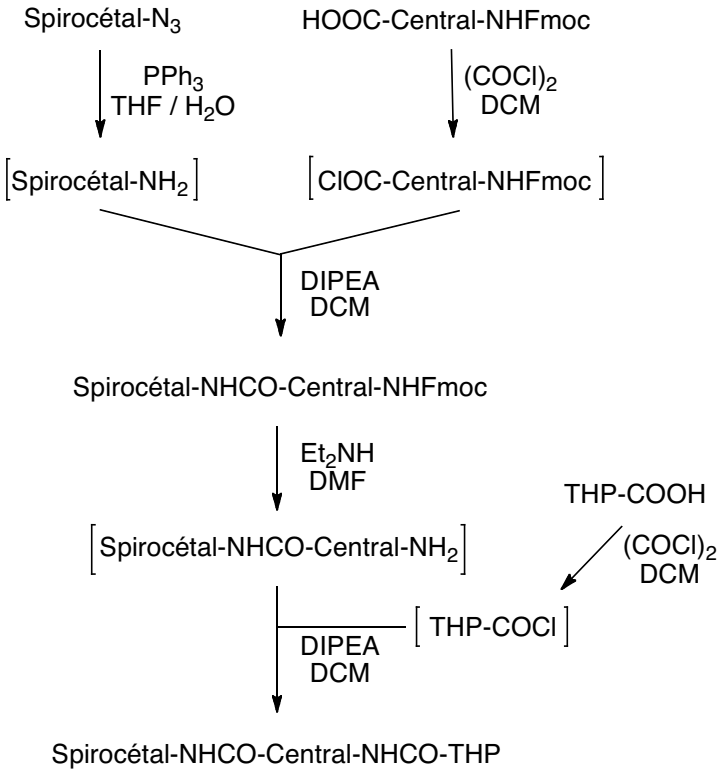


Schéma V-33 : Stratégie de synthèse des analogues

En suivant ce schéma, nous avons pu préparer une première librairie d'analogues du Bistramide A (Figure V-9). Ces analogues sont encore éloignés de la structure du composé naturel mais ont permis de valider la méthode mise au point en fonction des divers hétéroatomes présents sur le fragment tétrahydropyranyle. Ainsi, la méthodologie semble robuste, même si les rendements sont peu fiables : les réactions ont été menées à une échelle inférieure à 5 mg et des traces d'oxyde de triphénylphosphine sont encore détectées par RMN. Ces synthèses seront reprises à Helsinki à partir de quantités plus importantes de substrats afin d'éliminer les impuretés. Cette première série de huit composés a permis de valider la fiabilité de notre méthode. Nous avons déjà expliqué que nous ne recherchions pas nécessairement à préparer des analogues très proches du Bistramide A donc tous les analogues préparés seront testés avec l'espoir d'observer uniquement l'inhibition de la polymérisation de l'actine ou bien uniquement l'activation de PKC-δ pour mieux en comprendre les conséquences de chacune indépendamment de l'autre.

88

89

90

91

92

93

94

95

Figure V-9 : Premiers analogues du Bistramide A préparés

III / Conclusion

L'ensemble de ces analogues ne constitue en fait qu'une première librairie réalisée dans le but d'initier l'étude de relations structure-activité. Maintenant que la méthode est efficace, le laboratoire du Pr. Yli-Kauhaluoma va prendre en charge la synthèse de librairies plus conséquentes et selon les

résultats biologiques observés, certaines cibles seront proposées. En particulier, il s'agira de faire varier un seul fragment à la fois pour observer la réelle influence de cette partie de la structure sur l'activité. De plus, des études de modélisation pourront à la fois proposer de nouveaux analogues et vérifier la viabilité de ceux déjà synthétisés en modélisant leur interaction et leur possible liaison aux protéines.

En ce qui concerne l'étude des activités biologiques de ces composés, trois universités vont mettre en place différents tests :

- À l'Université de Birmingham, le Pr. Lord va étudier la capacité des analogues à induire l'apoptose des neutrophiles et à inhiber la prolifération des lignées cellulaires. Comme nous l'avons abordé plus tôt, il s'agit ici d'étudier effectivement l'effet pro-apoptotique du Bistramide A. En effet, sur des lignées cancéreuses, les résultats observés peuvent être biaisés par le caractère anti-prolifératif naturellement défaillant mais surtout par un phénomène d'apoptose différemment régulé par rapport à des cellules saines. Une autre équipe de Birmingham, celle du Dr. Scheel-Toellner va s'intéresser précisément à la co-localisation de PKC-δ et des lamines pour vérifier si les molécules préparées lient effectivement ces deux protéines.
- À l'Université d'Helsinki, les tests réalisés dans le laboratoire du Pr. Raimo Tuominen permettront de reproduire et d'approfondir les expériences de Kozmin en procédant à de nouveaux tests pour visualiser la migration ou non de GFP-PKC-δ en présence des analogues de Bistramide A et en comparant l'activité relative des analogues et leur capacité à déplacer l'ester de phorbol. De plus, puisque les résultats de Lord et Kozmin relatifs à la translocation de PKC-δ vers le noyau sont en contradiction, si les tests en présence de GFP-PKC-δ ne montrent pas de migration au noyau, alors la teneur en PKC-δ natif dans le noyau sera déterminée d'après la méthode initialement utilisée par Lord. Une migration de la PKC-δ native sans migration de la protéine chimérique GFP-PKC-δ démontrerait que l'observation de Kozmin est un artéfact lié à la protéine de fusion.
- Enfin, le dernier partenaire de ce projet est le laboratoire du Pr. Angelika Volmmar de l'Université de Münich ; il s'agit d'étudier spécifiquement la capacité des analogues à se lier à l'actine et ainsi visualiser les conséquences éventuelles sur un phénomène prolifératif non pathologique : la vascularisation.

L'ensemble des résultats obtenus après ces tests nous permettra de mieux comprendre comment le Bistramide A agit en fonction des interactions avec les protéines, actine ou PKC-δ, et de visualiser l'effet de ces interactions sur le cycle cellulaire aussi bien sur des cellules saines que sur des lignées cancéreuses.

CONCLUSION GÉNÉRALE

PERSPECTIVES

CONCLUSION GÉNÉRALE

Alors que la synthèse d'*exo*-glycals par l'application de la réaction de Julia-Kocienski sur les lactones a déjà été décrite, les travaux rapportés dans cette thèse ont permis d'étudier et de développer cette méthodologie. À partir des lactones dérivées de sucres, il s'agit de préparer des *exo*-glycals par une réaction analogue à l'oléfination de Julia-Kocienski, c'est-à-dire en faisant réagir une α-hétéroarylsulfone en milieu basique sur un dérivé carbonylé qui est dans ce cas une lactone. Dans ces conditions, les *exo*-glycals sont obtenus avec de bons rendements à partir de lactones et de sulfones facilement et rapidement accessibles. Cette méthode est également efficace quand la sulfone est α-alkylée ou α,α-dialkylée pour conduire à des *exo*-glycals tri- ou tétrasubstitués. Une sulfone fonctionnalisée par un diol protégé en bout de chaîne donnant des rendements décevants et peu reproductibles, il nous a fallu dans un premier temps procéder à l'optimisation des conditions de la réaction. En faisant varier de nombreux paramètres, nous nous sommes aperçus que l'utilisation d'additifs participe au bon déroulement de la réaction. Les meilleurs rendements ont été obtenus en présence de chlorure de lithium mais une fois encore, les problèmes de reproductibilité ont persisté, alors attribués au caractère hygroscopique du sel choisi. L'éthérate de trifluorure de bore a ensuite représenté un bon compromis puisqu'il est facile à manipuler et entraîne de significatives augmentations du rendement qui devient supérieur à 70 % dans la quasi-totalité des cas.

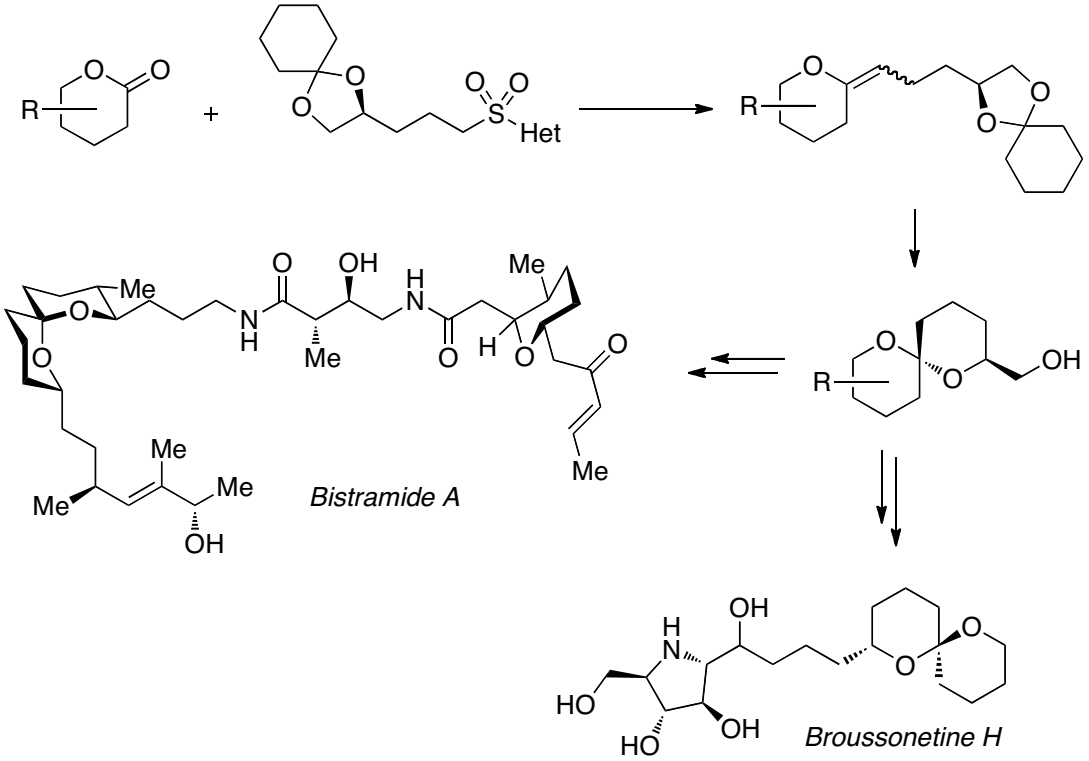
Les travaux réalisés dans un second temps ont permis de faire de cette réaction une méthode de synthèse diastéréosélective des éthers d'énol. Comme dans le cas de réactions de Julia-Kocienski, nous avons observé que la variation de l'hétérocycle porté par la sulfone permet de privilégier nettement l'un des éthers d'énol : alors que la benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfone présente une faible sélectivité en faveur de l'isomère *E*, la pyridin-2-ylsulfone accentue cette préférence bien que l'épimérisation du carbone en position C_2 du sucre ait été constatée. À l'inverse, le motif 1-phényl-1*H*-tétrazol-5-yle permet d'accéder de façon presque exclusive à l'isomère *Z*. Des mécanismes ont été proposés sur la base de ces observations afin de comprendre et rationaliser les sélectivités observées. Il est important de noter ici que les sélectivités dépendent du substrat et qu'elles peuvent être significativement améliorées par l'utilisation de chlorure de lithium comme additif à condition que celui-ci soit rigoureusement anhydre.

Le champ d'application de cette méthode a été ensuite passé au crible : la variation des substituants en α de la sulfone permet autant de variations sur l'*exo*-glycal préparé. L'utilisation de lactones non dérivées de sucres mais cycliques à six chaînons a permis d'étendre notre méthodologie à la synthèse d'éthers d'énol *exo*-cycliques.

Les éthers d'énol ainsi préparés ont été engagés dans des réactions de spirocyclisation. Le produit issu de la déprotection du diol cyclise spontanément dans les conditions de la réaction. L'étude de cette cyclisation a mis en évidence que le produit formé était le composé le plus stable.

Pour valoriser notre stratégie d'accès aux [6.6]-spirocétals, deux synthèses totales ont été abordées ; le motif 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane est en effet présent dans de nombreux composés naturels. D'une part, la synthèse efficace du spirocétal de la Broussonetine H ainsi que du fragment

de type pyrrolidine polyhydroxylée a permis d'envisager après synthèse totale et corrélation l'attribution de sa structure car la stéréochimie de cet alcaloïde n'est, à ce jour, pas totalement élucidée. D'autre part, nous avons préparé des analogues originaux du Bistramide A afin de réaliser l'étude des relations entre structure et activité. Les tests biologiques réalisés au cours de cette étude doivent permettre de mieux comprendre le mode d'action du Bistramide A. Plusieurs études déjà publiées ont apporté des éléments de réponse mais des zones d'ombre persistent et peuvent être éclaircies par l'utilisation d'analogues convenablement choisis.



Résumé de la stratégie d'accès à des spirocétals naturels

PERSPECTIVES

Les travaux présentés dans cette thèse ne seront réellement terminés que lorsque les différents points suivants auront été éclaircis.

Du point de vue de la méthodologie de synthèse des éthers d'énol, il serait intéressant de déterminer les critères sur lesquels se baser pour prédire si une lactone donnée va réagir dans les conditions développées pour donner l'éther d'énol correspondant. Il faudrait également trouver les meilleures conditions pour procéder à l'élimination sans épimérisation lorsque la sulfone est substituée par un cycle pyridin-2-yle. Les lactones non substituées en C_2 peuvent d'ores et déjà être utilisées pour conduire aux éthers d'énol de configuration *E*. À partir de ces résultats, diverses applications de la réactivité des éthers d'énol peuvent être envisagées comme par exemple les cycloadditions, les époxydations ou encore l'hydrogénation pour accéder à des *C*-glycosides. Enfin, la réaction de Julia-Kocienski pourrait se faire de façon intramoléculaire pour conduire à des structures bicycliques fonctionnalisées.

L'accès aux spirocétals thermodynamiques est efficace et permet de préparer les sous-unités de composés naturels : les applications possibles en synthèse totale sont donc nombreuses.

La synthèse de la Broussonetine H ne sera complète que lorsque les conditions optimales pour réaliser l'ouverture de l'époxyde du fragment iminosucre par l'acétylure du motif spirocétal auront été mises au point. Une fois formée l'intégralité du squelette carboné de la Broussonetine H, l'hydrogénation pour déprotéger et réduire l'intermédiaire nous permettra de déterminer finalement la configuration absolue du C_6 de la Broussonetine H.

L'étude du mode d'action du Bistramide A sera permise par les tests réalisés sur les analogues : nous chercherons à confirmer que sa liaison à PKC-δ est une réalité et, le cas échéant, à en identifier les conséquences. Nous espérons également montrer comment le Bistramide A peut induire l'apoptose. Enfin, de nouveaux analogues potentiellement plus efficaces seront proposés et leur préparation sera réalisée en utilisant les travaux de synthèse rapportés dans ce manuscrit.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

PARTIE EXPÉRIMENTALE

CONDITIONS GÉNÉRALES

Les solvants nécessaires aux réactions se déroulant en conditions anhydres sont distillés sur sodium et benzophénone pour le THF, sur magnésium et diiode pour le méthanol et sur hydrure de calcium pour l'acétonitrile et le dichlorométhane. Les autres solvants et les réactifs sont utilisés sans purification préalable.

Les analyses par CCM sont réalisées sur des plaques d'aluminium recouvertes de silice Merck $60F_{254}$ et sont révélées sous lampe UV à 254 nm puis à l'aide d'une solution éthanolique d'acide sulfurique 5 %. Les éluants indiqués représentent des proportions volumiques. Les chromatographies sur colonne sont réalisées sur silice fournie par Silicycle : Siliflash® P60 (40-63 μm, 230-400 mesh). Les éthers d'énol sont purifiés sur alumine basique, d'activité de type Brockmann I et de granulométrie comprise entre 50 et 200 μm, obtenue auprès de Acros Organics.

Les spectres RMN sont enregistrés à 300 MHz pour le proton et 75 MHz pour le carbone sur un spectromètre Bruker Advance DRX 300 ou AC 300. Toutes les analyses ^{13}C sont effectuées découplées. La référence interne utilisée est le tétraméthylsilane (δ = 0 ppm). Le solvant d'analyse est précisé pour chaque composé. La nature des carbones est déterminée par une analyse DEPT 135. L'attribution des protons est indiquée lorsqu'elle est connue sans équivoque. Les abréviations employées pour la mutiplicité sont :

s : singulet
d : doublet
t : triplet
q : quadruplet
m : multiplet
dd : doublet de doublet
ddd : doublet de (doublet de doublet)
dt : doublet de triplet
dddd : doublet de doublet de doublet de doublet

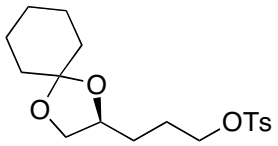
Les spectres de masse sont obtenus sur des appareils de marque ThermoFinnigan : les masses basse résolution sur des spectromètres LCQ Advantage pour l'ionisation en électrospray et MAT95XL pour les ionisations chimiques et les impacts électroniques. Les calculs de masses haute résolution sont obtenus grâce au MAT95XL.

Les spectres infrarouges sont enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer Spectrum One après dépôt de l'échantillon sur diamant. Les nombres d'onde sont exprimés en cm^{-1}.

La mesure du pouvoir rotatoire spécifique a été obtenue grâce à un appareil Perkin-Elmer 241, la source lumineuse étant la raie D du sodium (589 nm). Les solutions utilisées ont été préparées dans du chloroforme à une concentration de 10,0 $mg.mL^{-1}$.

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Büchi à capillaires et ne sont pas corrigés.

MODES OPÉRATOIRES ET CARACTÉRISATIONS



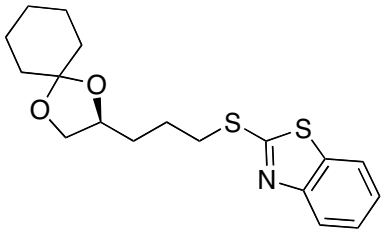
$C_{18}H_{26}O_5S$
Masse Molaire : 354,46 g.mol^{-1}

1

(*S*)-4-méthylbenzènesulfonate de 3-(1,4-dioxaspiro[4.5]décan-2-yl)propyle

11,0 g de (*S*)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]décan-2-yl)propan-1-ol[116] (55 mmol) en solution dans 190 mL de DCM sont refroidis à 0°C pour l'addition de 10,5 g de chlorure de *p*-toluènesulfonyle (55 mmol, 1 éq.) suivis de 20,0 mL de triéthylamine (142 mmol, 3 éq.) et le milieu est agité à température ambiante jusqu'à complète disparition de l'alcool initial. Le solvant est évaporé et le résidu repris dans 100 mL d'eau et 100 mL de DCM. Après séparation, la phase aqueuse est extraite au DCM (2 x 75 mL). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (3 x 50 mL) puis à $NaCl_{sat}$, séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées. Le résidu est purifié sur colonne de silice (EP/AE 8/2) pour donner le produit attendu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 84 % (46,2 mmol, 16,4 g).

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,47.
IR (ν_{max}) : 3054, 2941, 1422, 1361, 1266, 1177, 729.
$[\alpha]^{20}_D$: +5,1°.
SM (IC) : *m/z* 355,0 [MH^+].
SM HR (IC) : 355,1579 [MH^+] – Calc : 355,1579.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H Ar), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H Ar), 4,12-3,96 (m, 4H), 3,50-3,42 (m, 1H), 2,45 (s, 3H, ArCH_3), 1,87-1,70 (m, 3H), 1,60-1,54 (m, 9H), 1,38 (m, 2H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 144,8 (C), 133.0 (C), 129,8 (CH), 127,8 (CH), 109,4 (C), 74,7 (CH), 70,4 (CH_2), 68,8 (CH_2), 36,5 (CH_2), 35,1 (CH_2), 29,5 (CH_2), 25,4 (CH_2), 25,1 (CH_2), 24,0 (CH_2), 23,8 (CH_2), 21,6 (CH_3).



$C_{18}H_{23}NO_2S_2$
Masse Molaire : 349,51 g.mol^{-1}

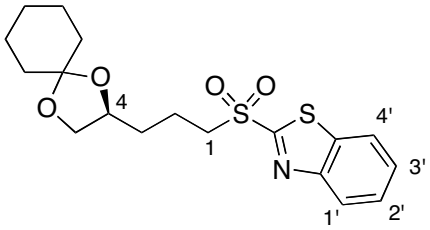
2

(*S*)-2-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]décan-2-yl)propylthio)benzo[*d*]thiazole

À 6,22 g de 2-mercaptobenzo[*d*]thiazole (37,2 mmol) en solution sous argon dans 90 mL de DMF anhydre sont additionnés à 0°C 1,00 g de NaH en dispersion à 60 % (41,7 mmol, 1,1 éq.). Après 30 min, ce sont 13,17 g du tosylate **1** (37,2 mmol, 1 éq.) en solution dans 30 mL de DMF anhydre qui sont ajoutés et le milieu est agité à température ambiante jusqu'à complète conversion du tosylate. Le milieu est alors neutralisé par l'addition de 30 mL de méthanol puis dilué par 100 mL d'eau avant d'être extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 100 mL). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (5 x 50 mL) puis par $NaCl_{sat}$ (2 x 50 mL), séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées pour donner le thioéther **2** qui est engagé tel quel dans l'oxydation. Un échantillon analytique est obtenu par purification sur colonne (EP/AE 8/2).

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,69.
IR (ν_{max}) : 2935, 2859, 1460, 1428, 1365, 1162, 1104, 996.

$[\alpha]^{20}_{D}$: +1,0°.
SM (IC) : *m/z* 350,2 [MH^+].
SM HR (IC) : 350,1249 [MH^+] – Calc : 350,1248.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,40 (dt, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,30 (dt, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,17-4,02 (m, 2H), 3,53 (dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,47-3,32 (m, 2H), 2,02-1,86 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,61-1,53 (m, 8H), 1,38-1,137 (m, 2H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 166,8 (C), 153,0 (C), 135,0 (C), 125,8 (CH), 124,0 (CH), 121,3 (CH), 120,8 (CH), 109,3 (C), 74,9 (CH), 68,8 (CH_2), 36,5 (CH_2), 35,1 (CH_2), 33,2 (CH_2), 32,5 (CH_2), 25,7 (CH_2), 25,0 (CH_2), 23,9 (CH_2), 23,7 (CH_2).



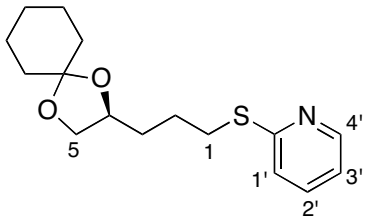
$C_{18}H_{23}NO_4S_2$
Masse Molaire : 381,51 g.mol^{-1}

3

(*S*)-2-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]décan-2-yl)propylsulfonyl)benzo[*d*]thiazole

À 12,98 g du thioéther **2** (37,2 mmol) en solution dans 150 mL d'éthanol est additionnée à 0°C une solution de 2,30 g de molybdate d'ammonium (1,9 mmol, 0,05 éq.) dans 25 mL de H_2O_2 à 35 % dans l'eau (298 mmol, 8 éq.). Le tout est agité une nuit à température ambiante puis dilué à l'eau (150 mL), extrait au DCM (3 x 75 mL) et les phases organiques réunies sont lavées par une solution de $Na_2S_2O_3$ à 10% dans l'eau (2 x 75 mL) puis à l'eau (2 x 50 mL) et enfin avec 50 mL de $NaCl_{sat}$. Après séchage sur $MgSO_4$ et évaporation, le produit est cristallisé dans l'éthanol (12,76 g, 33,4 mol, 90 %).

F : 49-51°C.
R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,22.
IR (ν_{max}) : 2928, 2859, 1327, 1137.
$[\alpha]^{20}_{D}$: -5,3°.
SM (IC) : *m/z* 382,0 [MH^+].
SM HR (IC) : 382,1147 [MH^+] – Calc : 382,1147.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 8,20 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, $H_{4'}$), 8,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, $H_{1'}$), 7,66-7,56 (m, 2H, $H_{2'}$ et $H_{3'}$), 4,10-3,98 (m, 2H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,48 (dd, *J* = 7,4 Hz, *J* = 6,7 Hz), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,53-1,52 (m, 8H), 1,35 (m, 2H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 165,7 (C), 152,8 (C), 136,8 (C), 128,2 (CH), 127,8 (CH), 125,5 (CH), 122,5 (CH), 109,8 (C), 74,8 (CH), 68,8 (CH_2), 54,6 (CH_2), 36,6 (CH_2), 35,1 (CH_2), 32,1 (CH_2), 25,2 (CH_2), 24,1 (CH_2), 23,9 (CH_2), 19,4 (CH_2).



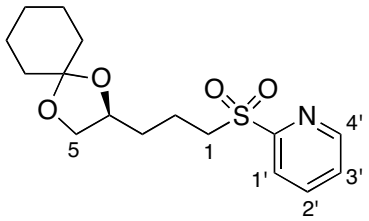
$C_{16}H_{23}NO_2S$
Masse Molaire : 293,42 g.mol^{-1}

4

(*S*)-2-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]décan-2-yl)propylthio)pyridine

Le protocole est identique à celui suivi pour l'obtention de **2**, au départ de la 2-mercaptopyridine et le produit **4** est engagé dans l'oxydation sans purification. Un échantillon analytique est obtenu par purification sur colonne de silice (EP/AE 9/1).

R_f (SiO_2, EP/AE 9/1) : 0,53.
[α_D] : +4,3°.
IR (ν_{max}) : 2933, 2860, 1578, 1557, 1452, 1414, 1364, 1331, 1281, 1251, 1231, 1162, 1123, 1100, 1069, 1042, 985, 927, 908, 847, 828, 756, 724, 657.
SM (IC) : *m/z* 294,2 [MH^+].
SM HR (IC) : 294,1528 [MH^+] – Calc : 294,1528.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 8,38 (m, 1H, $H_{4'}$), 7,42 (td, *J* = 8,1 Hz, *J* = 1,9 Hz, 1H, $H_{2'}$), 7,12 (d large, *J* = 8,1 Hz, 1H, $H_{1'}$), 6,92 (m, 1H, $H_{3'}$), 4,12-4,04 (m, 1H, H_4), 3,99 (dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 6,0 Hz, 1H, H_{5a}), 3,47 (dd, *J* = 7,5 Hz, *J* = 7,3 Hz, 1H, H_{5b}), 3,22-3,10 (m, 2H, H_{1a} et H_{1b}), 1,85-1,62 (m, 4H, H_{2a}, H_{2b}, H_{3a} et H_{3b}), 1,55 (m, 8H), 1,35 (m, 2H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 159,2 (C), 149,5 (CH), 135,9 (CH), 122,3 (CH), 119,3 (CH), 109,3 (C), 75,3 (CH), 69,1 (CH_2), 36,7 (CH_2), 35,3 (CH_2), 32,9 (CH_2), 29,9 (CH_2), 25,9 (CH_2), 25,2 (CH_2), 24,1 (CH_2), 23,9 (CH_2).



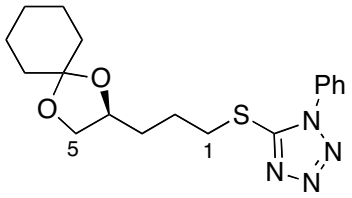
$C_{16}H_{23}NO_4S$
Masse Molaire : 325,42 g.mol^{-1}

5

(*S*)-2-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]décan-2-yl)propylsulfonyl)pyridine

Le protocole est identique à celui de l'obtention de **3** à partir du thioéther **4**. La sulfone **5** est obtenue par cristallisation dans l'éthanol sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 80 % sur deux étapes (189 mg, 0,58 mmol).

F : 61-63°C.
R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,16.
IR (ν_{max}) : 2931, 2862, 1578, 1433, 1365, 1314, 1295, 1234, 1198, 1161, 1110, 1083, 1037, 992, 945, 923, 908, 852, 795, 758.
[α]$^{20}_D$: -4,5°.
SM (ESI+) : *m/z* 326,0 [MH^+].
SM HR (IC) : 326,1422 [MH^+] – Calc : 326,1426.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 8,74 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, $H_{4'}$), 8,09 (dt, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H, $H_{1'}$), 7,96 (td, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,7 Hz, 1H, $H_{2'}$), 7,55 (ddd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 4,1 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H, $H_{3'}$), 4,03 (m, 3H, H_4, H_{5a} et H_{5b}), 3,49 (m, 2H, H_{1a} et H_{1b}), 1,85 (m, 2H, H_{2a} et H_{2b}), 1,66 (m, 2H, H_{3a} et H_{3b}), 1,55 (m, 8H), 1,38 (m, 2H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 162,7 (C), 150,6 (CH), 138,6 (CH), 127,8 (CH), 122,6 (CH), 110,0 (C), 75,2 (CH), 69,2 (CH_2), 52,1 (CH_2), 37,0 (CH_2), 35,5 (CH_2), 32,7 (CH_2), 25,5 (CH_2), 24,4 (CH_2), 24,2 (CH_2), 19,4 (CH_2).



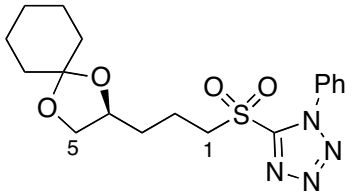
$C_{18}H_{24}N_4O_2S$
Masse Molaire : 360,47 g.mol^{-1}

6

(*S*)-5-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]décan-2-yl)propylthio)-1-phényl-1*H*-tétrazole

Le protocole est identique à celui suivi pour l'obtention de **2**, à partir du 5-mercapto-1-phényl-1*H*-tétrazole et le produit **6** est engagé dans l'oxydation sans purification particulière. Un échantillon analytique est obtenu par purification sur colonne de silice (EP/AE 9/1 → 8/2).

R_f (SiO_2, EP/AE 9/1) : 0,20.
[α_D] : +2,0°.
IR (ν_{max}) : 2933, 2860, 1597, 1499, 1448, 1412, 1386, 1364, 1331, 1279, 1241, 1162, 1143, 1099, 1073, 1040, 1015, 979, 927, 909, 847, 828, 760, 693, 685, 658.
SM (IC) : *m/z* 361,2 [MH^+].
SM HR (IC) : 361,1699 [MH^+] – Calc : 361,1698.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,57-7,53 (m, 5H, H Ar), 4,14-4,05 (m, 1H, H_4), 4,01 (dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 5,8 Hz, 1H, H_{5a}), 3,50 (dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 7,0 Hz, 1H, H_{5b}), 3,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, H_{1a} et H_{1b}), 2,02-1,83 (m, 2H, H_{2a} et H_{2b}), 1,78-1,64 (m, 2H, H_{3a} et H_{3b}), 1,56 (m, 8H), 1,36 (m, 2H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 133,8 (C), 130,2 (CH), 129,9 (CH), 123,9 (CH), 109,6 (C), 75,1 (CH), 69,0 (CH_2), 36,7 (CH_2), 35,2 (CH_2), 33,3 (CH_2), 32,6 (CH_2), 25,8 (CH_2), 25,2 (CH_2), 24,1 (CH_2), 23,9 (CH_2).



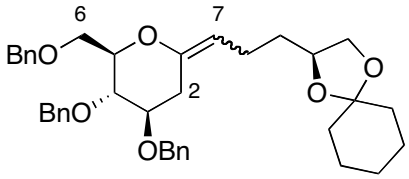
$C_{18}H_{24}N_4O_4S$
Masse Molaire : 392,47 g.mol^{-1}

7

(*S*)-5-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]décan-2-yl)propylsulfonyl)-1-phényl-1*H*-tétrazole

Le protocole est identique à celui de l'obtention de **3** à partir du thioéther **6**. La sulfone **7** est obtenue après purification sur silice (EP/AE 8/2) sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 79 % sur deux étapes (177 mg, 0,45 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,46.
IR (ν_{max}) : 2936, 2861, 1498, 1449, 1352, 1338, 1148, 1095, 1042, 1014, 926, 828, 762, 687.
[α]$^{20}_D$: -3,7°.
SM (ESI+) : *m/z* 393,0 [MH^+], 415,1 [MNa^+], 806,8 [$2MNa^+$].
SM HR (IC) : 393,1595 [MH^+] – Calc : 393,1597.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,65 (m, 5H, H Ar), 4,09 (m, 2H, H_4 et H_{5a}), 3,86 (m, 2H, H_{1a} et H_{1b}), 3,53 (dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 6,5 Hz, 1H, H_{5b}), 2,11 (m, 2H, H_{2a} et H_{2b}), 1,75 (m, 2H, H_{3a} et H_{3b}), 1,58 (m, 8H), 1,39 (m, 2H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 153,8 (C), 150,2 (C), 131,9 (CH), 130,1 (CH), 125,5 (CH), 110,3 (C), 75,2 (CH), 69,2 (CH_2), 56,3 (CH_2), 37,0 (CH_2), 35,5 (CH_2), 32,4 (CH_2), 25,5 (CH_2), 24,4 (CH_2), 24,2 (CH_2), 19,6 (CH_2).



$C_{38}H_{46}O_6$
Masse Molaire: 598,77 g.mol^{-1}

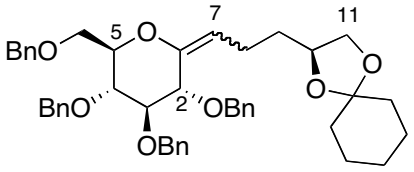
8

(*S*)-2-(3-((4*R*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxyméthyl)tétrahydro-2*H*-pyran-2-ylidène)propyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]décane

À 100 mg de 2-désoxy-3,4,6-tri-*O*-benzyl-D-*arabino*-hexonolactone (0,23 mmol) et 529 mg de sulfone **3** (0,28 mmol, 1,2 éq.) en solution sous argon dans 1,15 mL de THF anhydre sont ajoutés 29 µL de $BF_3.Et_2O$ (0,23 mmol, 1 éq.) et le tout est refroidi à -78°C pour l'addition goutte à goutte de 460 µL d'une solution 1M de LiHMDS dans le THF (0,46 mmol, 2éq.). Après 45 minutes, le milieu est neutralisé par 40 µL d'acide acétique (0,69 mmol, 3 éq.) puis dilué à l'acétate d'éthyle et à l'eau. Une fois revenu à température ambiante, il est extrait à l'AcOEt (3 x 25 mL) et les phases organiques

réunies sont lavées par 25 mL de $NaCl_{sat}$, séchées sur Na_2SO_4 puis évaporées pour donner une huile incolore qui est reprise dans 5,80 mL de THF anhydre et refroidie à 0°C pour l'addition goutte à goutte de 69 μL de DBU (0,46 mmol, 2 éq.). Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu est évaporé et le résidu repris dans du toluène pour être purifié par chromatographie sur Al_2O_3 (EP/AE 8/2) pour donner une huile incolore (m = 102 mg, 0,17 mmol, 74 %). Seul l'isomère *Z* a pu être isolé pour être caractérisé. L'isomère *E* présente cependant deux signaux caractéristiques (CD_3OD) : à 5,00 ppm (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H_7) et à 3,03 ppm (dd, *J* = 13,6 Hz, *J* = 4,5 Hz, 1H, H_{2a}).

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,72.
IR (ν_{max}) : 2931, 2859, 1728, 1686, 1596, 1558, 1506, 1497, 1453, 1364, 1331, 1279, 1231, 1207, 1163, 1095, 1039, 1028, 987, 928, 909, 847, 827, 734, 696.
$[\alpha]^{20}_D$: +28,0°.
SM (ESI+) : *m/z* 621,4 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 621,3165 [MNa^+] – Calc : 621,3192.
RMN ^{1}H (CD_3OD) δ : 7,36-7,18 (m, 15H, H Ar), 4,79 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 4,69-4,50 (m, 6H), 4,00 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,64-3,42 (m, 4H), 2,70 (dd, *J* = 13,5 Hz, *J* = 4,5 Hz, 1H), 2,22-2,07 (dd, *J* = 6,6 Hz, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,62-1,36 (m, 12H).
RMN ^{13}C (CD_3OD) δ : 149,9 (C), 139,9 (C), 139,7 (C), 139,5 (C), 129,4 (CH), 129,3 (CH), 129,1 (CH), 128,9 (CH), 128,7 (CH), 128,6 (CH), 110,4, 110,2, 80,7, 80,2, 78,9, 76,8, 75,3, 74,4, 72,2, 70,5, 70,1, 37,7, 36,3, 35,1, 35,0, 26,3, 25,0, 24,9, 22,1.



$C_{45}H_{52}O_7$
Masse Molaire : 704,89 g.mol^{-1}

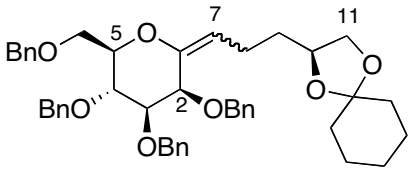
9

(*S*)-2-(3-((3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-(benzyloxyméthyl)tétrahydro-2*H*-pyran-2-ylidène)propyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]décane

Le protocole est le même que celui décrit pour la préparation de **8** appliqué à la sulfone **3** et à la 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-gluconolactone. Les deux diastéréoisomères sont obtenus avec un rendement global de 73 % (95 mg, 0,13 mmol). Ils ont pu être séparés sur colonne d'alumine (EP/AE 7/1) et caractérisés indépendamment. Ce sont tous deux des huiles incolores.

Isomère Z
R_f (SiO_2, EP/AE 9/1) : 0,25.
IR (ν_{max}) : 3063, 3031, 2932, 2861, 1685, 1497, 1453, 1363, 1331, 1280, 1252, 1231, 1208, 1162, 1088, 1028, 929, 908, 847, 827, 733, 696.
$[\alpha]^{20}_D$: +47,4°.
SM (ESI+) : *m/z* 727,5 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 727,3609 [MNa^+] – Calc : 727,3611.
RMN ^{1}H (CD_3COCD_3) δ : 7,40-7,20 (m, 20H, H Ar), 4,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H_7), 4,82-4,58 (m, 8H, O*CH*$_2$Ph), 4,09 (m , 1H, H_{10}), 4,03 (dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 5,8 Hz, 1H, H_{11a}), 4,01 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H, H_2), 3,96 (ddd, *J* = 9,8Hz, *J* = 4,4 Hz, *J* = 1,9 Hz, 1H, H_5), 3,86 (dd, *J* = 11,1 Hz, *J* = 1,6Hz, 1H, H_{6a}), 3,79 (dd, *J* = 11,1 Hz, *J* = 4,4 Hz, 1H, H_{6b}), 3,77 (dd, *J* = 6.7 Hz, *J* = 5,5 Hz, 1H, H_3), 3,73 (dd, *J* = 9,9 Hz, *J* = 6,7 Hz, 1H, H_4), 3,47 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 7,0 Hz, 1H, H_{11}), 2,31 (m, 1H, H_{8a}), 2,19 (m, 1H, H_{8b}), 1,67 (m, 1H, H_{9a}), 1,55 (m, 9H), 1,36 (m, 2H).
RMN ^{13}C (CD_3COCD_3) δ : 149,0 (C), 139,9 (C), 139,7 (C), 139,5 (C), 129,3 (CH), 129,2 (CH), 129,2 (CH), 129,1 (CH), 128,8 (CH), 128,8 (CH), 128,8 (CH), 128,6 (C), 128,5 (CH), 128,4 (CH), 128,4 (CH), 128,3 (CH), 110,0 (CH), 109,5 (C), 85,3 (CH), 79,6 (CH), 79,0 (CH), 78,0 (CH), 76,4 (CH), 74,4 (CH_2), 73,9 (CH_2), 72,1 (CH_2), 70,3 (CH_2), 69,8 (CH_2), 68,2 (CH_2), 37,6 (CH_2), 36,2 (CH_2), 34,8 (CH_2), 26,1 (CH_2), 24,9 (CH_2), 24,7 (CH_2), 21,7 (CH_2).
Isomère E

R_f (SiO_2, EP/AE 9/1) : 0,21.
IR (ν_{max}) : 3064, 3031, 2933, 2861, 1728, 1676, 1597, 1563, 1497, 1454, 1386, 1364, 1331, 1277, 1231, 1206, 1163, 1093, 1069, 1027, 928, 909, 846, 827, 733, 696.
$[\alpha]^{20}_D$: +28,2°.
SM (ESI+) : *m/z* 727,4 [MH^+].
SM HR (ESI+) : 727,3613 [MNa^+] – Calc : 727,3611.
RMN ^{1}H (CD_3COCD_3) δ : 7,53-7,23 (m, 20H, H Ar), 5,16 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, H_7), 4,72-4,53 (m, 8H, O*CH*$_2$Ph), 4,07 (ddd ,*J* = 10,4 Hz, *J* = 4,4 Hz, *J* = 2,2 Hz, 1H, H_5), 4,10-4,3 (m, 1H, H_{10}), 4,01 (dd, *J* = 4,8 Hz, *J* = 1,9 Hz, 1H, H_3), 3,97 (dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 5,8 Hz, 1H, H_{11a}), 3,78 (dd, *J* = 11,0 Hz, *J* = 2,2 Hz, 1H, H_{6a}), 3,74 (dd, *J* = 4,4 Hz, *J* = 2,3 Hz, 1H, H_{6b}), 3,72 (dd, *J* = 4,4 Hz, *J* = 2,2 Hz, 1H, H_4), 3,42 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 7,3 Hz, 1H, H_{11b}), 2,28-2,08 (m, 1H, H_{8a}), 1,59-1,44 (m, 12H), 1,37-1,32 (m, 2H).
RMN ^{13}C (CD_3COCD_3) δ : 147,9 (C), 139,9 (C), 139,7 (C), 139,6 (C), 139,3 (C), 129,3 (CH), 129,2 (CH), 129,1 (CH), 129,0 (CH), 128,7 (CH), 128,6 (CH), 128,5 (CH), 128,5 (CH), 128,4 (CH), 128,3 (CH), 110,0 (CH), 109,6 (C), 83,1 (CH), 79,1 (CH), 75,8 (CH), 75,1 (CH), 73,9 (CH_2), 73,3 (CH_2), 72,4 (CH), 72,2 (CH_2), 70,6 (CH_2), 70,4 (CH_2), 69,7 (CH_2), 37,6 (CH_2), 36,2 (CH_2), 36,0 (CH_2), 26,1 (CH_2), 24,9 (CH_2), 24,7 (CH_2), 23,3 (CH_2).



$C_{45}H_{52}O_7$
Masse Molaire : 704,89 g.mol^{-1}

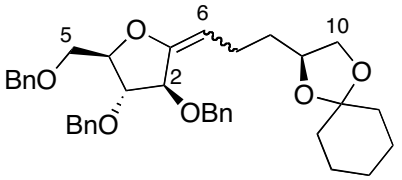
10

(*S*)-2-(3-((3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-(benzyloxyméthyl)tétrahydro-2*H*-pyran-2-ylidène)propyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]décane

Le protocole est le même que celui décrit pour la préparation de **8** appliqué à la sulfone **3** et à la 2,3,4,6-tétra-*O*-benzyl-D-mannonolactone. Les deux diastéréoisomères sont obtenus avec un rendement global de 83 % (56 mg, 0,08 mmol). Ils ont pu être séparés sur colonne d'alumine (EP/AE 7/1) et caractérisés indépendamment. Ce sont tous deux des huiles incolores.

Isomère Z
R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,78.
$[\alpha]^{20}_D$: +10,1°.
IR (ν_{max}) : 3063, 3030, 2932, 2861, 1680, 1605, 1497, 1453, 1364, 1331, 1279, 1252, 1230, 1207, 1162, 1092, 1039, 1027, 927, 906, 847, 827, 733, 696.
SM (ESI+) : *m/z* 727,4 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 727,3614 [MNa^+] – Calc : 727,3611.
RMN ^{1}H (CD_3COCD_3) δ : 7,40-7,20 (m, 20H, H Ar), 5,01 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, H_7), 4,93 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 4,82-4,57 (m, 6H, O*CH*$_2$Ph), 4,43 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 4,24 (d ,*J* = 3,5 Hz, 1H, H_2), 4,14 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H, H_4), 4,07 (m, 1H, H_{10}), 4,01 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 6,0 Hz, 1H, H_{11a}), 3,88-3,80 (m, 2H, H_{6a} et H_{6b}), 3,72 (dd, *J* = 9,1 Hz, *J* = 3,5 Hz, 1H, H_3), 3,60 (ddd, *J* = 9,5 Hz, *J* = 4,8 Hz, *J* = 2,2 Hz, 1H, H_5), 3,48 (dd, *J* = 7,7 Hz, *J* = 7,1 Hz, 1H, H_{11b}), 2,34-2,12 (m, 2H, H_{8a} et H_{8b}), 1,70-1,49 (m, 10H), 1,39-1,33 (m, 2H).
RMN ^{13}C (CD_3COCD_3) δ : 149,2 (C), 140,1 (C), 140,0 (C), 139,9 (C), 129,2 (CH), 129,2 (CH), 129,1 (CH), 129,1 (CH), 128,8 (CH), 128,7 (CH), 128,5 (CH), 128,5 (CH), 128,3 (CH), 128,3 (CH), 128,2 (CH), 115,8 (CH), 109,6 (C), 83,2 (CH), 81,3 (CH), 76,2 (CH), 76,1 (CH), 75,5 (CH_2), 75,3 (CH), 73,9 (CH_2), 71,5 (CH_2), 70,7 (CH_2), 70,2 (CH_2), 69,7 (CH_2), 37,6 (CH_2), 36,2 (CH_2), 34,7 (CH_2), 26,1 (CH_2), 24,9 (CH_2), 24,7 (CH_2), 22,0 (CH_2).
Isomère E
R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,73.
$[\alpha]^{20}_D$: +16,1°.
IR (ν_{max}) : 3063, 3030, 2932, 2860, 1677, 1606, 1497, 1453, 1364, 1330, 1279, 1252, 1231, 1206, 1162, 1098, 1040, 1028, 927, 909, 846, 828, 734, 697.
SM (ESI+) : *m/z* 727,4 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 727,3611 [MNa^+] – Calc : 727,3611.

RMN ^{1}H (CD_3COCD_3) δ : 7,44-7,28 (m, 20 H, H Ar), 5,34 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H, H_7), 4,93 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 4,76 (m, 2H, O*CH*$_2$Ph et H_2), 4,68-4,54 (m, 5H, O*CH*$_2$Ph), 4,56 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 4,42 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 4,18 (dd, *J* = 9,5 Hz, *J* = 9,5 Hz, 1H, H_4), 4,08-4,03 (m, 1H, H_{10}), 3,99 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 6,0 Hz, 1H, H_{11}), 3,80 (m, 2H, H_{6a} et H_{6b}), 3,66 (dd, *J* = 9,5 Hz, *J* = 3,2 Hz, 1H, H_3), 3,51-3,46 (m, 2H, H_5 et H_{11b}), 2,15 (m, 2H, H_{8a} et H_{8b}), 1,62 (m, 1H, H_{9a}), 1,57-1,48 (m, 8H), 1,37-1,27 (m, 2H).
RMN ^{13}C (CD_3COCD_3) δ : 149,8 (C), 140,1 (C), 140,0 (C), 140,1 (C), 139,9 (C), 129,1 (CH), 129,1 (CH), 128,8 (CH), 128,6 (CH), 128,6 (CH), 128,5 (CH), 128,5 (CH), 128,4 (CH), 128,3 (CH), 128,3 (CH), 128,2 (CH), 116,1 (CH), 109,7 (C), 83,7 (CH), 81,9 (CH), 75,6 (CH), 75,6 (CH_2), 75,5 (CH), 73,9 (CH_2), 71,9 (CH_2), 70,7 (CH_2), 70,4 (CH), 70,2 (CH_2), 69,6 (CH_2), 37,7 (CH_2), 36,2 (CH_2), 35,3 (CH_2), 26,0 (CH_2), 24,7 (CH_2), 23,1 (CH_2), 22,0 (CH_2).



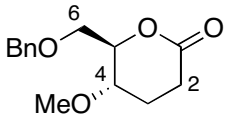
$C_{37}H_{44}O_6$
Masse Molaire: 584,74 g.mol^{-1}

11

(*S*)-2-(3-((3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-bis(benzyloxy)-5-(benzyloxyméthyl)dihydrofuran-2(3*H*)-ylidène)propyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]décane

Le protocole est le même que celui décrit pour la préparation de **8** appliqué à la sulfone **3** et à la 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-arabinonolactone avec un rendement de 65 % (132 mg, 0,23 mmol) après purification sur alumine (EP/AE 92/8 → 9/1). Les deux diastéréoisomères sont obtenus sous la forme d'une huile incolore. Les analyses en cours ont permis pour l'instant de réaliser un spectre proton d'un des isomères ; par comparaison avec **8**, on suppose qu'il s'agit du *E*.

R*f* (SiO_2, EP/AE 9/1) : 0,43.
IR (ν_{max}) : 2932, 2860, 1690, 1497, 1454, 1365, 1330, 1280, 1252, 1207, 1160, 1095, 1070, 1028, 927, 909, 846, 827, 734, 696.
$[\alpha]^{20}_D$: +25,0°.
SM (ESI+) : *m/z* 607,3 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 607,3036 [MNa^+] – Calc : 607,3036.
RMN ^{1}H (CD_3COCD_3) δ : 7,37-7,27 (m, 15H, H Ar), 4,90 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, H_6), 4,68-4,49 (m, 7H, O*CH*$_2$Ph et H_4), 4,40 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,19 (s large, 1H), 4,11-3,93 (m, 2H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,61 (dd, *J* = 6,4 Hz, *J* = 3,1 Hz, 1H), 3,42 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,17-2,09 (m, 2H, H_{7a} et H_{7b}), 1,69-1,47 (m, 10H), 1,36 (m, 2H).
RMN ^{13}C (CD_3COCD_3) : 156,3 (C), 139,2 (C), 139,2 (C), 129,3 (CH), 129,3 (C), 129,2 (CH), 128,8 (CH), 128,7 (CH), 128,6 (CH), 128,4 (CH), 109,5 (C), 102,6 (CH), 84,6 (CH), 82,7 (CH), 79,9 (CH), 75,6 (CH), 73,8 (CH_2), 71,8 (CH_2), 71,8 (CH_2), 70,9 (CH_2), 69,8 (CH_2), 37,7 (CH_2), 36,2 (CH_2), 35,6 (CH_2), 26,1 (CH_2), 24,9 (CH_2), 24,7 (CH_2), 24,3 (CH_2).



$C_{14}H_{18}O_4$
Masse Molaire : 250,29 g.mol^{-1}

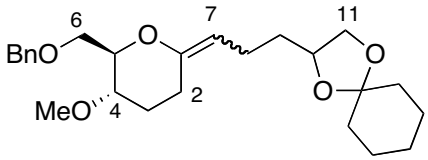
12

(5*S*,6*R*)-6-(benzyloxyméthyl)-5-méthoxytétrahydro-2*H*-pyran-2-one

À 263 mg de (2*R*,3*S*)-2-(benzyloxyméthyl)-6-éthoxy-3-méthoxytétrahydro-2*H*-pyranne **62** (0,94 mmol) en solution dans 9,4 mL de THF sont additionnés 9,4 mL d'une solution 3M d'acide chlorhydrique (28,20 mmol, 30 éq.) et le milieu est agité à température ambiante pendant une nuit. La CCM (8/2) montre la conversion totale du produit de départ donc on dilue le milieu par 50 mL d'eau et extrait par 3 fois 25 mL d'Et_2O et les phases organiques réunies sont lavées par 25 mL d'une solution de $NaCl_{sat}$

puis séchées sur $MgSO_4$ et évaporées pour donner un solide blanc. Celui-ci est séché puis repris dans 16 mL de DCM distillé et 1 g de tamis moléculaire 3 Å broyé avec 1,01 g de PCC (4,70 mmol, 5 éq.) sont additionnés au milieu qui est agité une nuit à température ambiante. On le dilue alors par 120 mL d' Et_2O et la suspension brune obtenue est filtrée sur célite, qu'on lave à l'éther. L'évaporation du filtrat donne une huile brune, que l'on reprend dans un mélange toluène/dichlorométhane (1/1) afin de la purifier sur colonne de silice (EP/AE 1/1). On obtient finalement la lactone **12** avec un rendement de 75% (sur 2 étapes) sous la forme d'une huile incolore (176 mg, 0,71 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 1/1) : 0,39.
IR (ν_{max}) : 2933, 1736, 1454, 1343, 1245, 1197, 1167, 1092, 1056, 738, 698.
$[\alpha]^{20}_D$: +63,8°.
SM (IC) : *m/z* 251,2 [MH^+], 501 [$2MH^+$].
SM HR (IC) : 251,1281 [MH^+] – Calc : 251,1283.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,38-7,28 (m, 5H), 4,60 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 9,1 Hz, *J* = 4,1 Hz, 1H, H_5), 3,74-3,63 (m, 3H, H_4, H_{6a}, H_{6b}), 3,36 (s, 3H), 2,71-2,60 (m, 1H, H_{2a}), 2,46 (dt, *J* = 17,3 Hz, *J* = 5,8 Hz, 1H, H_{2b}), 2,17-2,03 (m, 1H, H_{3a}), 2,00-1,83 (m, 1H, H_{3b}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 171,2 (C), 138,0 (C), 128,9 (CH), 128,2 (CH), 128,1 (CH), 81,1 (CH), 74,0 (CH_2), 73,0 (CH), 69,9 (CH_2), 57,0 (CH_3), 26,9 (CH_2), 23,0 (CH_2).



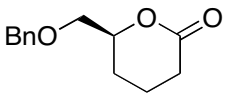
$C_{25}H_{36}O_5$
Masse Molaire : 416,55 g.mol^{-1}

13

(*S*)-2-(3-((5*S*,6*R*)-6-(benzyloxyméthyl)-5-méthoxytétrahydro-2*H*-pyran-2-ylidène)propyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]décane

Le protocole est le même que celui décrit pour la préparation de **8** appliqué à la sulfone **3** et à la lactone **12**. Les deux diastéréoisomères obtenus sous la forme d'une huile incolore ne sont pas séparés après colonne sur alumine (EP/AE 7/1) : les analyses portent sur le mélange des diastéréoisomères *E* et *Z*. Le rendement global est de 76 % (101 mg, 0,24 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,64 et 0,53.
IR (ν_{max}) : 2932, 2861, 1739, 1681, 1497, 1449, 1364, 1280, 1232, 1201, 1163, 1099, 1037, 1028, 983, 929, 908, 847, 828, 735, 697.
$[\alpha]^{20}_D$: +39,5°.
SM (ESI+) : *m/z* 439,2 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 439,2460 [MNa^+] – Calc : 439,2460.
RMN ^{1}H (CD_3COCD_3) δ : à part un triplet (4,90 ppm, *J* = 7,8 Hz), caractéristique du proton H_7 de l'isomère *E*, l'interprétation du spectre est difficile puisqu'il s'agit d'un mélange *E/Z*.



$C_{13}H_{16}O_3$
Masse Molaire : 220,26 g.mol^{-1}

14

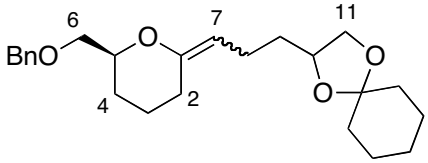
(*S*)-6-(benzyloxyméthyl)tétrahydro-2*H*-pyran-2-one

1 g de (*S*)-DHPC (8,77 mmol) en solution sous argon dans 44 mL de DMF anhydre sont refroidis à 0°C pour l'addition par fractions de 299 mg d'imidazole (4,39 mmol, 0,5 éq.) puis 702 mg de NaH en dispersion à 60% dans l'huile minérale (17,54 mmol, 2 éq.). Une fois le dégagement gazeux terminé, ce sont 2,16 mL de bromure de benzyle (13,16 mmol, 1,5 éq.) qui sont additionnés et le milieu est

agité à température ambiante jusqu'à complète conversion de l'alcool initial. Le milieu est ensuite neutralisé par l'addition de 5 mL de méthanol puis dilué par 50 mL de $NaCl_{sat.}$ avant d'être extrait au DCM (3 x 50 mL). Les phases organiques sont réunies pour être lavées à l'eau (4 x 50 mL) puis par $NaCl_{sat.}$ (50 mL). Elles sont séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées. Après purification sur silice (EP/AE 9/1), l'éther benzylique[200] est obtenu avec un rendement de 78 % (1,40 g, 6,86 mmol).

À 2 g d'alcool benzylé (9,80 mmol) en solution sous argon dans 33 mL de 1,2-dichloroéthane sont additionnés 11 g de tamis moléculaire 3 Å broyés avec 11, 0 g de PDC (29,4 mmol, 3 éq.) et le tout est chauffé 24 heures à reflux. Une fois refroidi, le milieu est dilué dans 250 mL d'Et_2O et la suspension résiduelle est filtrée sur célite, lavée à l'éther. Le filtrat est évaporé et le résidu purifié sur colonne de silice (EP/AE 8/2 → 1/1) pour donner 17 % du produit de départ, 55 % du produit attendu (1,18 g, 5,40 mmol) et 30 % du produit isomérisé (642 mg, 2,90 mmol). La structure de la lactone est conforme à la littérature.[201]

Enfin, la lactone insaturée (708 mg, 3,25 mmol) en solution dans 13 mL d'acétate d'éthyle est agitée 45 minutes à température ambiante sous 1 atm d'hydrogène. Le milieu est ensuite filtré et la lactone **14** ne nécessite pas de purification particulière (714 mg, 3,25 mmol, Quantitatif). La structure du composé obtenu est conforme aux données de la littérature.[202]



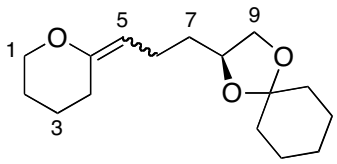
$C_{24}H_{34}O_4$
Masse Molaire : 386,52 g.mol^{-1}

15

2-(3-((*S*)-6-(benzyloxyméthyl)tétrahydro-2*H*-pyran-2-ylidène)propyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]décane

Le protocole est le même que celui décrit pour la préparation de **8** appliqué à la sulfone **3** et à la lactone **14**. Après purification sur alumine (EP/AE 95/5), un seul isomère est obtenu, sous la forme d'une huile incolore avec un rendement global de 55 % (61 mg, 0,16 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,82.
IR (ν_{max}) : 2933, 2860, 1722, 1676, 1497, 1450, 1364, 1331, 1279, 1233, 1163, 1099, 1069, 1041, 1028, 929, 908, 847, 828, 735, 697.
$[\alpha]^{20}_D$: +27,4°.
SM (ESI+) : *m/z* 409,2 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 409,2357 [MNa^+] – Calc : 409,2355.
RMN ^{1}H (CD_3COCD_3) δ : 7,38-7,25 (m, 5H, H Ar), 4,58 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph), 4,49 (m, 1H H_7), 4,01-3,96 (m, 3H, H_5 et H_{11}), 3,63 (dd, *J* = 10,2 Hz, *J* = 5,4 Hz, 1H, H_{6a}), 3,57 (dd, *J* = 10,2 Hz, *J* = 4,8 Hz, 1H, H_{6b}), 3,44 (dd, *J* = 7,2 Hz, *J* = 7,2 Hz, 1H, H_{10}), 2,07-1,95 (m, 4H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,65-1,45 (m, 13H), 1,38 (m, 2H).
RMN ^{13}C (CD_3COCD_3) δ : 154,8 (C), 140,2 (C), 129,5 (CH), 128,7 (CH), 128,6 (CH), 109,8 (C), 96,2 (CH), 76,7 (CH), 75,7 (CH), 74,1 (CH_2), 73,6 (CH_2), 70,1 (CH_2), 37,9 (CH_2), 36,5 (CH_2), 35,2 (CH_2), 34,4 (CH_2), 26,4 (CH_2), 25,5 (CH_2), 25,1 (CH_2), 25,0 (CH_2), 24,5 (CH_2), 20,9 (CH_2).



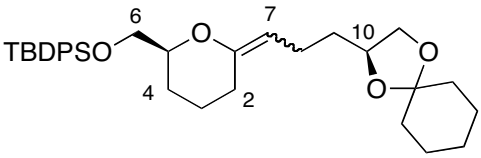
$C_{16}H_{26}O_3$
Masse Molaire : 266,38 g.mol^{-1}

16

2-(3-(tétrahydro-2*H*-pyran-2-ylidène)propyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]décane

À 11 mL de THF distillé (0,2 M) contenant 200 μL de δ-valérolactone (220 mg, 2,20 mmol) et 1,00 g de 2-(3'-(1,4-dioxaspiro[4.5]décan-2yl)propylsulfonyl)benzo[*d*]thiazole **3** (2,64 mmol, 1,2 éq.) sont additionnés sous argon et sous agitation 279 μL de $BF_3.Et_2O$ (2,20 mmol, 1 éq.) puis le milieu est refroidi à -78°C pour l'addition goutte à goutte de 4,39 mL d'une solution 1 M dans le THF de LiHMDS (4,39 mmol, 2 éq.). Après 30 minutes d'agitation à cette température, le milieu est hydrolysé par 500 μL d'eau et dilué à l'acétate d'éthyle. Une fois revenu à température ambiante, il est séché sur sulfate de sodium, filtré et évaporé pour donner un solide jaune pâle. Celui-ci est purifié sur colonne d'alumine (EP/AE 95/5). On recueille alors 348 mg (1,31 mmol, 60%) d'une huile incolore. Un seul isomère est isolé.

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,71 et 0,76.
IR (ν_{max}) : 2932, 2862, 1675, 1449, 1389, 1364, 1347, 1280, 1233, 1163, 1143, 1102, 1064, 1042, 978, 929, 909, 848, 827, 814, 761, 658.
$[\alpha]^{20}_D$: +7,1°.
SM (IC) : *m/z* 267,2 [MH+]
SM HR (ESI+) : 267,1960 [MH^+] – Calc : 267,1960.
RMN ^{1}H (CD_3COCD_3) : 4,50 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H, H_5), 4,13-4,02 (m, 2H), 3,97 (dd, *J* = 5,1 Hz, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,48 (dd, *J* = 7,2 Hz, *J* = 6,6 Hz, 1H, H_8), 2,04-1,98 (m, 4H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 12H), 1,45-1,39 (m, 2H).
RMN ^{13}C (CD_3COCD_3) : 155,1 (C), 109,5 (C), 96,0 (CH), 76,4 (CH), 69,9 (CH_2), 66,7 (CH_2), 37,6 (CH_2), 36,2 (CH_2), 35,1 (CH_2), 34,1 (CH_2), 26,1 (CH_2), 24,9 (CH_2), 24,7 (CH_2), 24,2 (CH_2), 23,4 (CH_2), 21,0 (CH_2).



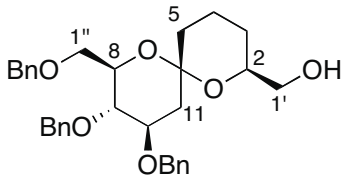
$C_{33}H_{46}O_4Si$
Masse Molaire : 534,80 g.mol^{-1}

21

(((2*S*)-6-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]décan-2-yl)propylidène)tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)méthoxy)(*tert*-butyl)diphénylsilane

Le protocole est le même que celui décrit pour la préparation de **8** à partir de la sulfone **3** et de la lactone monosilylée.[196] Après purification sur alumine (EP/AE 95/5), un seul isomère est isolé, avec un rendement de 31 % (224 mg, 0,42 mmol) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,95 et 0,90.
IR (ν_{max}) : 2932, 2857, 1741, 1676, 1473, 1462, 1448, 1428, 1390, 1363, 1332, 1280, 1235, 1163, 1104, 1069, 1044, 1006, 976, 930, 908, 848, 823, 796, 739, 700.
$[\alpha]^{20}_D$: +18,2°.
SM (ESI+) : *m/z* 557,3 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 557,3062 [MNa^+] – Calc : 557,3063.
RMN ^{1}H (CD_3COCD_3) δ : 7,79-7,75 (m, 4H, H Ar), 7,49-7,45 (m, 6H, H Ar), 4,49 (m, 1H, H_7), 4,09-3,92 (m, 3H), 3,84 (dd, *J* = 10,6 Hz, *J* = 4,9 Hz, 1H, H_{6a}), 3,80 (dd, *J* = 10,6 Hz, *J* = 5,1 Hz, 1H, H_{6b}), 3,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, H_{10}), 2,14-1,98 (m, 6H), 1,72-1,47 (m, 12H), 1,38 (m, 2H), 1,08 (s, 9H $C(CH_3)_3$).
RMN ^{13}C (CD_3COCD_3) δ : 154,0 (C), 135,9 (CH), 133,9 (C), 130,1 (CH), 128,1 (CH), 108,9 (C), 95,2 (CH), 76,2 (CH), 75,8 (CH), 69,2 (CH_2), 66,7 (CH_2), 37,0 (CH_2), 35,6 (CH_2), 34,4 (CH_2), 33,5 (CH_2), 26,7 ($(CH_3)_3$), 25,2 (CH_2), 24,2 (CH_2), 24,2 (CH_2), 24,1 (CH_2), 23,7 (CH_2), 20,1 (CH_2), 19,4 (C).



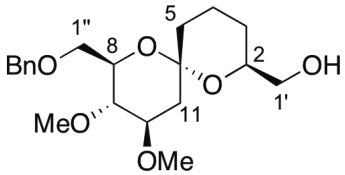
$C_{32}H_{38}O_6$
Masse Molaire : 518,64 g.mol^{-1}

22

((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*,10*R*)-9,10-bis(benzyloxy)-8-((benzyloxy)méthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)méthanol

300 mg de 2-(3-((4*R*,5*S*,6*R*)-6-(benzyloxyméthyl)-4,5-dibenzyloxytétrahydro-2*H*-pyran-2-ylidène)propyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]décane **8** (0,50 mmol) en solution dans 17 mL de méthanol sont agités une nuit à température ambiante en présence d'une quantité catalytique d'APTS. Le méthanol est ensuite évaporé et le résidu repris dans du toluène pour être purifié sur silice (EP/AE 7/3) pour donner 239 mg d'une huile incolore (0,46 mmol, 92 %).

R*f* (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,23.
IR (ν_{max}) : 3460, 3063, 3030, 2926, 2856, 1732, 1606, 1497, 1454, 1365, 1308, 1275, 1215, 1075, 1044, 1028, 981, 910, 849, 734, 697.
$[\alpha]^{20}_D$: +42,0°.
SM (ESI+) : *m/z* 541,4 [MNa$^+$].
SM HR (ESI+) : 541,2569 [MNa$^+$] – Calc : 541,2566.
RMN ^{1}H (C_6D_6) δ : 7,48-7,18 (m, 15H, H Ar), 5,16 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 4,80 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 4,64-4,54 (m, 4H, O*CH*$_2$Ph), 4,28 (ddd, *J* = 11,0 Hz, *J* = 8,8 Hz, *J* = 5,0 Hz, 1H, H_{10}), 4,04 (m, 1H, H_8), 3,92 (dd, *J* = 10,4 Hz, *J* = 4,7 Hz, 1H, $H_{1''a}$), 3,87-3,78 (m, 3H, $H1_{''b}$, H_9 et H_2), 3,49 (m, 2H, $H_{1'a}$ et $H_{1'b}$), 2,28 (dd, *J* = 12,9 Hz, *J* = 5,4 Hz, 1H, H_{11a}), 2,05 (ddddd, *J* = 13,2 Hz, *J* = 13,2 Hz, *J* = 13,2 Hz, *J* = 4,1 Hz, *J* = 4,1 Hz, 1H, H_{4a}), 1,72-1,58 (m, 2H, H_{5a} et H_{11b}), 1,47 (m, 1H, H_{4b}), 1,35 (ddd, *J* = 13,2 Hz, *J* = 13,2 Hz, *J* = 4,4 Hz, 1H, H_{5b}), 1,32 (m, 1H, H_{3a}), 1,25 (dddd, *J* = 12,6 Hz, *J* = 12,6 Hz, *J* = 12,6 Hz, *J* = 3,9 Hz, 1H, H_{3b}).
RMN ^{13}C (CD_3OD) δ : 140,7 (C), 140,5 (C), 140,4 (C), 129,5 (CH), 129,4 (CH), 129,3 (CH), 129,1 (CH), 128,8 (CH), 128,7 (CH), 128,6 (CH), 128,5 (CH), 98,4 (C), 80,1 (CH), 79,2 (CH), 75,7 (CH_2), 74,1 (CH_2), 72,4 (CH), 72,3 (CH_2), 72,2 (CH), 70,8 (CH_2), 66,8 (CH_2), 42,2 (CH_2), 35,6 (CH_2), 27,9 (CH_2), 19,8 (CH_2).



$C_{20}H_{30}O_6$
Masse Molaire : 366,45 g.mol^{-1}

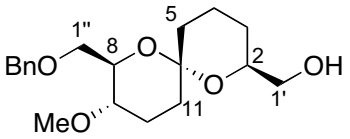
23

((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*,10*R*)-8-(benzyloxyméthyl)-9,10-diméthoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)méthanol

Le protocole décrit pour la synthèse de **22** est appliqué à l'éther d'énol **53** pour donner, après purification sur silice (EP/AE 1/1), le spirocétal **23** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement quantitatif (1,217 g, 3,33 mmol).

R*f* (SiO_2, EP/AE 1/1) : 0,39.
IR (ν_{max}) : 3454, 2935, 2866, 1723, 1497, 1453, 1386, 1365, 1307, 1275, 1221, 1195, 1165, 1087, 1044, 988, 955, 933, 909, 847, 838, 731, 698, 676.
$[\alpha]^{20}_D$: +43,0°.
SM (ESI+) : *m/z* 389,2 [MNa$^+$].
SM HR (EI) : 389,1941 [MNa$^+$] – Calc : 389,1940.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,37-7,28 (m, 5H, H Ar), 4,67 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H, Ph*CH*$_2$O), 4,58(d, *J* = 12,4 Hz, 1H, Ph*CH*$_2$O), 3,68-3,58 (m, 4H), 3,57-3,37 (m, 3H), 3,50 (s, 3H, O*CH*$_3$), 3,43 (s, 3H, O*CH*$_3$), 3,17 (dd,

J = 9,8 Hz, *J* = 9,0 Hz, 1H, H_9), 2,22 (s large, 1H, OH), 2,18 (dd, *J* = 13,0 Hz, *J* = 5,3 Hz, 1H, H_{11a}), 1,92 (m, 1H), 1,73-1,58 (m, 2H), 1,50-1,23 (m, 4H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 138,6 (C), 128,4 (CH), 127,7 (CH), 127,5 (CH), 97,6 (C), 80,2 (CH_2), 79,3 (CH), 73,4 (CH), 71,2 (CH), 70,4 (CH), 69,3 (CH_3), 66,1 (CH_3), 60,5 (CH_2), 57,3 (CH_2), 40,4 (CH_2), 34,4 (CH_2), 26,2 (CH_2), 18,4 (CH_2).



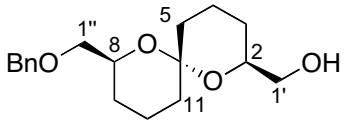
$C_{19}H_{28}O_5$
Masse Molaire : 336,42 g.mol^{-1}

24

((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*)-8-(benzyloxyméthyl)-9-méthoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)méthanol

Le protocole est identique à celui utilisé pour l'obtention de **22**, appliqué à l'éther d'énol **13**. Le spirocétal **24** est obtenu après colonne sur silice (EP/AE 9/1) sous la forme d'une huile incolore avec un rendement quantitatif (56 mg, 0,17 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,09.
IR (ν_{max}) : 3441, 2938, 2871, 1721, 1497, 1453, 1365, 1273, 1225, 1165, 1088, 1044, 986, 918, 843, 735, 697.
$[\alpha]^{20}_D$: +50,7°.
SM (ESI+) : *m/z* 359,2 [MNa^+], 337,1 [MH^+], 694,7 [$2MNa^+$].
SM HR (ESI+) : 359,1834 [MNa+] – Calc : 359,1834.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,36-7,23 (m, 5H, H Ar), 4,67 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H, PhCH_2O), 4,58 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H, PhCH_2O), 3,78-3,67 (m, 1H), 3,68 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H, $H_{1''}$), 3,62-3,56 (m, 2H), 3,49 (dd, *J* = 11,1 Hz, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H, OCH_3), 3,23 (m, 1H), 2,32 (s large, 1H, OH), 2,06-1,86 (m, 2H), 1,81-1,23 (m, 8H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 138,9 (C), 128,4 (CH), 127,6 (CH), 127,5 (CH), 95,8 (C), 74,9 (CH), 73,4 (CH_2), 72,2 (CH), 70,1 (CH), 69,7 (CH_2), 66,3 (CH_2), 56,5 (CH_3), 34,7 (CH_2), 34,5 (CH_2), 26,4 (CH_2), 24,0 (CH_2), 18,6 (CH_2).



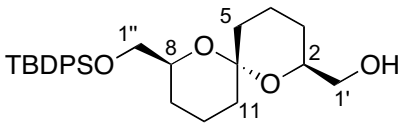
$C_{18}H_{26}O_4$
Masse Molaire : 306,40 g.mol^{-1}

25

((2*S*,6*S*,8*S*)-8-(benzyloxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)méthanol

Le protocole est identique à celui utilisé pour l'obtention de **22** appliqué à l'éther d'énol **15**. Le spirocétal **25** est obtenu après purification sur silice (EP/AE 7/3) sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 76 % (38 mg, 0,012 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 7/3) : 0,32.
IR (ν_{max}) : 3446, 2937, 2868, 1721, 1497, 1454, 1365, 1280, 1225, 1204, 1166, 1090, 1045, 1018, 984, 950, 923, 907, 841, 820, 734, 697.
$[\alpha]^{20}_D$: +32,3°.
SM (ESI+) : *m/z* 329,1 [MNa^+], 307,0 [MH^+].
SM HR (ESI+) : 329,1729 [MNa^+] – Calc : 329,1729.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,35-7,25 (m, 5H, H Ar), 4,60 (s, 2H, PhCH_2O), 3,88-3,74 (m, 2H, H_2 et H_8), 3,60 (m, 1H, $H_{1'a}$), 3,52-3,42 (m, 1H, $H_{1'b}$), 3,50 (dd, *J* = 10,2 Hz, *J* = 5,7 Hz, 1H, $H_{1''a}$), 3,44 (dd, *J* = 10,2 Hz, *J* = 4,8 Hz, 1H, $H_{1''b}$), 2,01 (s large, 1H, OH), 2,03-1,81 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 5H), 1,51-1,21 (m, 5H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 139,0 (C), 128,7 (CH), 127,9 (CH), 127,8 (CH), 96,5 (C), 74,0 (CH_2), 73,7 (CH_2), 70,0 (CH), 69,2 (CH), 66,6 (CH_2), 35,7 (CH_2), 35,5 (CH_2), 27,8 (CH_2), 26,9 (CH_2), 18,9 (CH_2), 18,6 (CH_2).



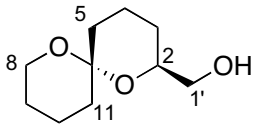
$C_{27}H_{38}O_4Si$
Masse Molaire : 454,67 g.mol^{-1}

26

((2*S*,6*S*,8*S*)-8-((*tert*-butyldiphénylsilyloxy)méthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)méthanol

Le protocole décrit pour la synthèse de **22** est appliqué à l'éther d'énol **21** pour donner, après purification sur silice (EP/AE 8/2), le spirocétal **26** sous la forme d'une huile jaunâtre avec un rendement de 92 % (180 mg, 0,40 mmol).

R*f* (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,53.
IR : 3485, 2934, 2858, 1741, 1590, 1473, 1458, 1428, 1373, 1239, 1226, 1112, 1089, 1074, 1045, 982, 949, 922, 840, 823, 802, 739, 701, 690.
$[\alpha]^{20}_D$: +9,5°.
SM (ESI+) : *m/z* 477,2 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 477,2437 [MH^+] – Calc : 477,2437.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$)) δ : 7,75-7,71 (m, 4H), 7,40-7,32 (m, 6H), 3,87-3,73 (m, 2H, H_2 et H_8), 3,68 (dd, *J* = 10,3 Hz, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* = 11,3 Hz, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,58 (dd, *J* = 10,4 Hz, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,49 (dd, *J* = 11,1 Hz, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,17 (s, large, 1H, OH), 1,93 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 5H), 1,48-1,25 (m, 6H), 1,07 (s, 9H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 135,8 (CH), 134,0 (C), 129,7 (C), 127,7 (CH), 127,7 (CH), 96,1 (C), 70,4 (CH), 69,5 (CH), 67,5 (CH_2), 66,4 (CH_2), 35,5 (CH_2), 35,3 (CH_2), 27,1 (CH_2), 26,9 ($(CH_3)_3$), 26,6 (CH_2), 19,7 (C), 19,4 (CH_2), 18,7 (CH_2).



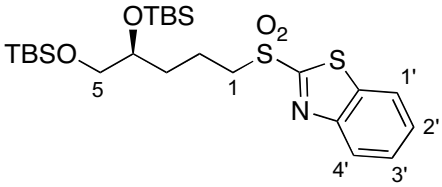
$C_{10}H_{18}O_3$
Masse Molaire : 186,25 g.mol^{-1}

27

(2*S*,6*S*)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-ylméthanol

Le protocole décrit pour la synthèse de **22** est appliqué à l'éther d'énol **16** pour donner le spirocétal **27** après purification sur silice (EP/AE 8/2) sous la forme d'une huile incolore avec un rendement quantitatif (301 mg, 1,62 mmol).

R*f* (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,23.
IR (ν_{max}) : 3436, 2938, 2870, 1439, 1383, 1280, 1258, 1227, 1210, 1182, 1146, 1119, 1092, 1076, 1059, 1046, 1021, 988, 949, 919, 894, 875, 862, 847, 806, 734.
$[\alpha]^{20}_D$: +77,4°.
SM (IC) : *m/z* 187 [MH^+].
SM HR (IC) : 187,1334 [MH^+] – Calc : 187,1333.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 3,71 (m, 1H, H_{8a}), 3,64-3,52 (m, 2H, H_2 et H_{8b}), 3,58 (dd, *J* = 11,2 Hz, *J* = 3,5 Hz, 1H, $H_{1'a}$), 3,47 (dd, *J* = 7,0 Hz, *J* = 11,3 Hz, 1H, $H_{1'b}$), 2,43 (s large, 1H, OH), 1,91-1,71 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,57-1,16 (m, 9H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 95,9 (C), 70,1 (CH_2), 66,6 (CH_2), 60,8 (CH_2), 35,9 (CH_2), 35,7 (CH_2), 26,8 (CH), 25,6 (CH_2), 18,9 (CH_2), 18,5 (CH_2).



$C_{24}H_{43}NO_4S_2Si_2$
Masse Molaire : 529,90 g.mol^{-1}

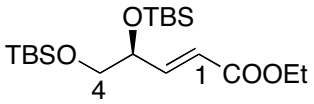
28

(*S*)-2-(4,5-bis(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)pentylsulfonyl)benzo[*d*]thiazole

Procédure A : 2,00 g de (*S*)-2-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]décan-2-yl)propylsulfonyl) benzo[*d*]thiazole **3** (5,25 mmol) en solution dans 17 mL d'acide acétique à 80% dans l'eau sont chauffés à 80°C pendant 3 heures. On co-évapore le milieu au toluène (5 x 25 mL). Le diol est alors dissous sous argon dans 52 mL de DMF anhydre et refroidi à 0°C pour l'addition successive de 1,07 g d'imidazole (15,75 mmol, 3 éq.), 2,37 g de chloro(*tert*-butyl)diméthylsilane (15,75 mmol, 3 éq.) et une quantité catalytique de 4-(*N*,*N*-diméthylamino)pyridine. Le milieu est alors agité une nuit à température ambiante puis dilué par 100 mL d'une solution de $NaCl_{sat}$ et extrait au DCM (3 x 75 mL). Les phases organiques sont regroupées pour être lavées à l'eau (5 x 50 mL) puis par 50 mL de $NaCl_{sat}$ avant d'être séchées sur Na_2SO_4, filtrées et évaporées pour donner une huile incolore qui est purifiée sur colonne de silice (EP/AE 95/5). On obtient finalement la sulfone **28** avec un rendement de 40 % (1,10g, 2,08 mmol) sous la forme d'un solide blanc.

Procédure B : 630 mg de (*S*)-2-(4,5-bis(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)pentylthio)benzo[*d*]thiazole **32** (1,27 mmol) en solution dans 5 mL d'éthanol absolu sont refroidis à 0°C pour l'addition goutte-à-goutte de 868 μL d'eau oxygénée à 35 % dans l'eau (10,10 mmol, 8 éq.) contenant 78 mg de molybdate d'ammonium tétrahydraté (0,06 mmol, 0,05 éq.). Le bain est retiré et la solution jaune est agitée à température ambiante jusqu'à disparition complète du sulfure : un précipité blanc se forme progressivement. Après 3 heures, 25 mL d'eau sont ajoutés et le milieu est extrait au dichlorométhane (3 x 25 mL). Les phases organiques réunies sont lavées par une solution de thiosulfate de sodium à 10 % (2 x 25 mL) puis 25 mL d'une solution de $NaCl_{sat}$. Après séchage sur Na_2SO_4, filtration et évaporation, on obtient la sulfone **28** sous la forme d'un solide blanc qui ne nécessite pas de purification (644 mg, 1,22 mmol, 96 %).

F : 69°C.
R_f (SiO_2, EP/AE 9/1) : 0,48.
IR : 2952, 2928, 2857, 1556, 1469, 1403, 1388, 1360, 1316, 1249, 1224, 1133, 1088, 1074, 1047, 1021, 1005, 986, 938, 910, 833, 775, 762, 729, 690, 671.
$[\alpha]^{20}_D$: -12,5°.
SM (ESI+) : *m/z* 552,1 [MNa^+], 529,9 [MH^+].
SM HR (ESI+) : 552,2071 [MNa+] – Calc : 552,2070.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 8,21 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, $H_{4'}$), 8,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H, $H_{1'}$), 7,61 (m, 2H, $H_{2'}$ et $H_{3'}$), 3,68-3,59 (m, 1H, H_4), 3,56-3,46 (m, 2H, H_{1a} et H_{1b}), 3,54 (dd, *J* = 9,1 Hz, *J* = 7,2 Hz, 1H, H_{5a}), 3,33 (dd, *J* = 9,8 Hz, *J* = 7,2 Hz, 1H, H_{5b}), 2,04-1,80 (m, 2H, H_{2a} et H_{2b}), 1,74-1,63 (m, 1H, H_{3a}), 1,59-1,48 (m, 1H, H_{3b}), 0,85 (s, 9H, $(CH_3)_3$), 0,76 (s, 9H, $(CH_3)_3$), 0,01 (s, 6H, 2 CH_3), -0,03 (s, 6H, 2 CH_3).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 153,0 (C), 136,9 (C), 128,1 (CH), 127,7 (CH), 125,6 (CH), 122,4 (CH), 122,4 (C), 72,3 (CH), 66,8 (CH_2), 55,2 (CH_2), 32,8 (CH_2), 26,1 ($(CH_3)_3$), 25,9 ($(CH_3)_3$), 18,5 (CH_2), 18,4 (C), 18,1 (C), -4,2 (CH_3), -4,7 (CH_3), -5,3 (CH_3), -5,3 (CH_3).



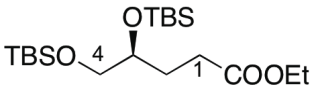
$C_{19}H_{40}O_4Si_2$
Masse Molaire : 388,69 g.mol^{-1}

29

(*E*)-(4*S*)-4,5-bis(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)pent-2-ènoate d'éthyle

La procédure A utilisée pour l'accès au composé **28** est appliquée au (*S*, *E*)-3-(1,4-dioxaspiro[4.5]décan-2-yl)acrylate d'éthyle pour donner, après purification sur silice (EP/AE 99/1 → 98/2) l'ester **29** avec un rendement de 78 % (410 mg, 1,06 mmol) sous la forme d'une huile incolore.

R_f (SiO_2, EP/AE 98/2) : 0,42.
IR : 2957, 2931, 2898, 2859, 1725, 1661, 1473, 1464, 1390, 1364, 1259, 1162, 1115, 1048, 1006, 979, 939, 921, 836, 813, 778, 667.
$[\alpha]^{20}_D$: -22,5°.
SM (IC): *m/z* 389,3 [MH^+], 257,2 [MH^+-TBSOH].
SM HR (ESI+) : [MNa^+] 411,2363 – Calc : 411,2362.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,01 (dd, *J* = 15,6 Hz, *J* = 4,1 Hz, 1H, H_2), 6,04 (dd, *J* = 15,6 Hz, *J* = 1,9 Hz, 1H, H_1), 4,33 (m, 1H, H_3), 4,19 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, O$CH_2$$CH_3$), 3,59 (dd, *J* = 9,9 Hz, *J* = 6,3 Hz, 1H, H_{4a}), 3,48 (dd, *J* = 9,8 Hz, *J* = 6,4 Hz, 1H, H_{4b}), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 0,91 (s, 9H, $(CH_3)_3$), 0,89 (s, 9H, $(CH_3)_3$), 0,08 (s, 3H, CH_3), 0,06 (s, 3H, CH_3), 0,05 (s, 6H, 2 CH_3).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 166,7 (C), 148,7 (CH), 121,0 (CH), 72,9 (CH), 67,4 (CH_2), 60,4 (CH_2), 26,1 ($(CH_3)_3$), 26,0 ($(CH_3)_3$), 18,5 (C), 18,4 (C), 14,4 (CH_3), -4,6 (CH_3), -4,7 (CH_3), -5,2 (CH_3), -5,3 (CH_3).



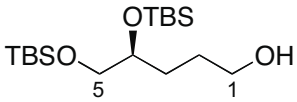
$C_{19}H_{42}O_4Si_2$
Masse Molaire : 390,71 g.mol^{-1}

30

(*S*)-4,5-bis(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)pentanoate d'éthyle

361 mg de (*E*)-(4*S*)-4,5-bis(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)pent-2-ènoate d'éthyle **29** (0,93 mmol) dissous dans 3 mL de méthanol sont dégazés par trois cycles vide/argon avant qu'une quantité catalytique de palladium 10 % sur charbon ne soit ajoutée. De nouveau dégazée puis placée sous atmosphère d'hydrogène, la solution est agitée une nuit à température ambiante. Elle est ensuite filtrée sur célite que l'on lave abondamment à l'AcOEt avant d'évaporer le filtrat ; on obtient alors une huile incolore qui ne nécessite pas de purification, avec un rendement de 96% (350 mg, 0,90 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 98/2) : 0,51.
IR : 2957, 2931, 2897, 2859, 1740, 1473, 1464, 1446, 1389, 1362, 1349, 1256, 1176, 1125, 1089, 1006, 989, 939, 836, 777, 668.
$[\alpha]^{20}_D$: -16,6°.
SM (ESI+) : *m/z* 413,2 [MNa^+], 391,0 [MH^+].
SM HR (ESI+) δ : 413,2519 [MNa^+] – Calc : 413,2519.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, O$CH_2$$CH_3$), 3,71 (m, 1H, H_3), 3,53 (dd, *J* = 10,1 Hz, *J* = 5,1 Hz, 1H, H_{4a}), 3,39 (dd, *J* = 10,0 Hz, *J* = 6,8 Hz, 1H, H_{4b}), 2,38 (m, 2H, H_{1a} et H_{1b}), 1,93 (m, 1H, H_{2a}), 1,69 (m, 1H, H_{2b}), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 0, 89 (s, 9H, $(CH_3)_3$), 0,88 (s, 9H, $(CH_3)_3$), 0,05 (s, 6H, 2 x SiCH_3), 0,05 (s, 3H, SiCH_3), 0,04 (s, 3H, SiCH_3).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 174,0 (C), 72,1 (CH), 67,2 (CH_2), 60,4 (CH_2), 30,0 (CH_2), 29,5 (CH_2), 26,1 ($(CH_3)_3$), 26,0 ($(CH_3)_3$), 18,5 (C), 18,2 (C), 14,4 (CH_3), -4,2 (CH_3), -4,7 (CH_3), -5,2 (CH_3), -5,3 (CH_3).



$C_{17}H_{40}O_3Si_2$
Masse Molaire 348,67 g.mol^{-1}

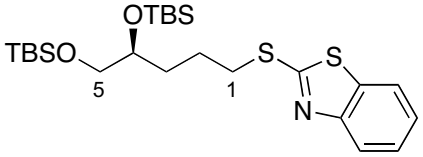
31

(*S*)-4,5-bis(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)pentan-1-ol

À 610 mg de (*S*)-4,5-bis(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)pentanoate d'éthyle **30** (1,56 mmol) en solution dans 5,2 mL de THF distillé sont additionnés, à 0°C et sous argon, 59 mg de LAH (1,56 mmol, 1 éq.). Après 45 minutes d'agitation à température ambiante, la CCM (98/2) montre la complète conversion de l'ester initial en alcool donc le milieu est de nouveau refroidi à 0°C pour l'addition successive de 60 μL d'eau, 60 μL d'une solution 1M de NaOH et 180 μL d'eau. On dilue avec 10 mL d'AcOEt avant de filtrer la suspension obtenue sur célite que l'on lave abondamment. Après évaporation du filtrat, on recueille l'alcool **31** avec un rendement quantitatif, sous la forme d'une huile incolore (544 mg, 1,56

mmol) qui ne nécessite pas de purification.

R_f (SiO_2, EP/AE 9/1) : 0,33.
IR : 3349, 2955, 2930, 2859, 1473, 1464, 1389, 1362, 1256, 1101, 1056, 1006, 939, 836, 776, 668.
$[\alpha]^{20}_D$: -10,7°.
SM (IC) : *m/z* 349,4 [MH^+].
SM HR (ESI+) : 371,2414 [MNa^+] – Calc : 371,2414.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 3,78-3,70 (m, 1H, H_4), 3,67-3,59 (m, 2H, H_{1a} et H_{1b}), 3,55 (dd, *J* = 10,0 Hz, *J* = 5,5 Hz, 1H, H_{5a}), 3,45 (dd, *J* = 10,0 Hz, *J* = 6,8 Hz, 1H, H_{5b}), 1,95 (s large, 1H, OH), 1,71-1,53 (m, 4H, H_{2a} H_{2b} H_{3a} et H_{3b}), 0,89 (s, 18H, 2 $(CH_3)_3$), 0,07 (s, 6H, 2 CH_3), 0,05 (s, 6H, 2 CH_3).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 72,9 (CH), 66,9 (CH_2), 63,4 (CH_2), 30,9 (CH_2), 28,2 (CH_2), 26,1 ($(CH_3)_3$), 26,0 ($(CH_3)_3$), 18,5 (C), 18,3 (C), -4,2 (CH_3), -4,6 (CH_3), -5,2 (CH_3), -5,2 (CH_3).



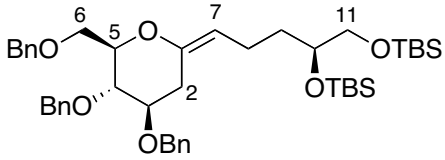
$C_{24}H_{43}NO_2S_2Si_2$
Masse Molaire : 497,90 g.mol^{-1}

32

(*S*)-2-(4,5-bis(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)pentylthio)benzo[*d*]thiazole

À 530 mg de (*S*)-4,5-bis(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)pentan-1-ol **31** (1,52 mmol) en solution sous argon et à 0°C dans 15,2 mL de toluène anhydre sont ajoutés successivement 599 mg de triphénylphosphine (2,28 mmol, 1,5 éq.), 453 µL de DIAD (462 mg, 2,28 mmol, 1,5 éq.) et 382 mg de 2-mercaptobenzo[*d*]thiazole (2,28 mmol, 1,5 éq.). Le bain est retiré et le milieu est agité à température ambiante pendant 4 heures. La CCM montre la conversion totale de l'alcool ; le solvant est donc évaporé et le résidu, déposé sur alumine basique, est purifié sur silice (EP/AE 99/1 → 95/5). On obtient finalement 656 mg d'une huile incolore (1,32 mmol, 87 %).

R_f (SiO_2, EP/AE 98/2) : 0,31.
IR : 2954, 2929, 2857, 1463, 1429, 1388, 1361, 1309, 1256, 1124, 1086, 996, 939, 836, 776, 755, 726, 669.
$[\alpha]^{20}_D$: -9,1°.
SM (IC) : *m/z* 498,4 [MH^+].
SM HR (ESI+) : 498,2352 [MH^+] – Calc : 498,2352.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,86 (ddd, *J* = 6,2 Hz, *J* = 1,1 Hz, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,75 (ddd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 1,1 Hz, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,41 (ddd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 7,4 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,28 (ddd, *J* = 8,5 Hz, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,71 (m, 1H, H_4), 3,54 (dd, *J* = 5,3 Hz, *J* = 10,0 Hz, 1H, H_{5a}), 3,40 (dd, *J* = 9,9 Hz, *J* = 6,9 Hz, 1H, H_{5b}), 3,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, H_{1a} et H_{1b}), 2,03-1,82 (m, 2H, H_{2a} et H_{2b}), 1,82-1,71 (m, 1H, H_{3a}), 1,64-1,50 (m, 1H, H_{3b}), 0,88 (s, 9H, $(CH_3)_3$), 0,86 (s, 9H $(CH_3)_3$), 0,05 (s, 6H, 2 CH_3), 0,03 (s, 6H, 2 CH_3).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 167,4 (C), 153,5 (C), 135,3 (C), 126,1 (CH), 124,2 (CH), 121,6 (CH), 121,0 (CH), 72,6 (CH), 67,2 (CH_2), 34,1 (CH_2), 33,5 (CH_2), 26,1 ($(CH_3)_3$), 26,0 ($(CH_3)_3$), 25,0 (CH_2), 18,5 (C), 18,2 (C), -4,1 (CH_3), -4,6 (CH_3), -5,2 (CH_3), -5,2 (CH_3).



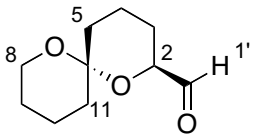
$C_{44}H_{66}O_6Si_2$
Masse molaire: 747,16 g.mol^{-1}

33

(*S*)-(3-((4*R*,5*S*,6*R*)-4,5-bis(benzyloxy)-6-(benzyloxyméthyl)tétrahydro-2*H*-pyran-2-ylidène)-4,5-bis(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)pentane

Le protocole est le même que celui décrit pour la préparation de **8** à partir de la sulfone **28** et le la 2-désoxy-3,4,6-tri-*O*-benzyl-D-*arabino*-hexonolactone pour donner, après purification sur alumine (EP/AE 98/2), le composé **33** avec un rendement de 51 % (265 mg, 0,36 mmol). Un seul diastéréoisomère a été isolé : il s'agirait du *E* par analogie au composé **8**.

R_f (SiO_2, EP/AE 95/5) : 0,39.
IR : 2928, 2856, 1454, 1362, 1253, 1087, 1049, 991, 835, 776, 734, 697.
$[\alpha]^{20}_D$: +40,9°.
SM (ESI+) : *m/z* 769,4 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 769,4296 [MNa^+] – Calc : 769,4296.
RMN ^{1}H (CD_3COCD_3) δ : 7,41-7,27 (m, 15H, H Ar), 4,89 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 4,73 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 4,68-4,55 (m, 5H, O*CH*$_2$Ph et H_7), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,76-3,63 (m, 3H), 3,60-3,48 (m, 3H), 2,76 (dd, *J* = 13,2 Hz, *J* = 4,1 Hz, 1H, H_{2a}), 2,35-2,16 (m, 1H, H_{8a}), 2,13-2,01 (m, 2H, H_{2b} et H_{8b}), 1,63 (m, 1H, H_{9a}), 1,43 (m, 1H, H_{9b}), 0,91 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0,91 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 0,09 (s, ,3H, CH_3), 0,09 (s, ,3H, CH_3), 0,07 (s, ,3H, CH_3), 0,07 (s, ,3H, CH_3).
RMN ^{13}C (CD_3COCD_3) δ : 149,6 (C), 140,4 (C), 129,3 (CH), 129,2 (CH), 128,8 (CH), 128,7 (CH), 128,6 (CH), 128,4 (CH), 110,6 (CH), 80,6 (CH), 80,2 (CH), 78,8 (CH), 75,0 (CH_2), 74,1 (CH_2), 71,8 (CH_2), 70,6 (CH_2), 68,3 (CH_2), 35,5 (CH_2), 35,2 (CH_2), 26,6 ($(CH_3)_3$), 26,6 ($(CH_3)_3$), 21,5 (CH_2), 19,2 (C), 18,9 (C), -3,7 (CH_3), -4,1 (CH_3), -4,8 (CH_3), -4,9 (CH_3).

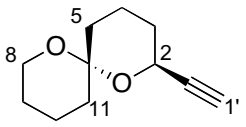


$C_{10}H_{16}O_3$
Masse molaire : 184,23 g.mol^{-1}

37

(2*S*,6*S*)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane-2-carbaldéhyde

Une solution de 1,82 mL de DCM distillé contenant 720 µL d'une solution 2M de chlorure d'oxalyle (1,44 mmol, 2 éq.) dans le DCM est refroidie sous argon à -78°C pour l'addition goutte à goutte de 205 µL de DMSO anhydre (2,88 mmol, 4 éq.) dilués dans 600 µL de DCM puis ce sont 134 mg d'alcool **27** (0,72 mmol, 1éq.) en solution dans 818 µL de DCM qui sont additionnés. Après 15 minutes d'agitation à -78°C, 600 µL de Et_3N (4,32 mmol, 6 éq.) sont ajoutés et le milieu est laissé remonter lentement à température ambiante. Dilué par 20 mL de $NaCl_{sat}$, il est extrait par 3 x 25 mL d'Et_2O puis les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées puis évaporées pour donner après purification sur colonne de silice (EP/AE 8/2) l'aldéhyde **37** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 75 %. La purification diminue fortement les rendements et n'est pas indispensable.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 9,67 (s, 1H, $H_{1'}$), 4,03 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,85-1,21 (m, 12H).



$C_{11}H_{16}O_2$
Masse Molaire : 180,24 g.mol^{-1}

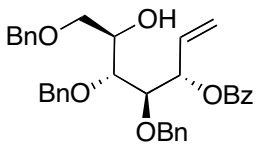
39

(2*S*,6*S*)-2-éthynyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane

À 100 mg de (2*S*,6*S*)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane-2-carbaldéhyde (0,51 mmol) en solution sous argon dans 8 mL de MeOH distillé sont additionnés 150 mg de K_2CO_3 (1,09 mmol, 2 éq.) puis 118 mg de 1-diazo-2-oxopropylphosphonate de diméthyle (0,61 mmol, 1,2 éq.) en solution dans 1 mL de

MeOH et le milieu est agité à température ambiante pendant 2 heures. Le suivi par CCM montre alors la complète conversion de l'aldéhyde donc le milieu est dilué par 50 mL d'éther et lavé par 25 mL de $NaHCO_{3sat}$, puis par 25 mL de $NaCl_{sat}$. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis évaporée ; le résidu est purifié sur colonne de silice (EP/AE 95/5). On obtient finalement l'alcyne attendu sous la forme d'aiguilles blanches, avec un rendement quantitatif (98 mg, 0,51 mmol).

F : 64-66°C.
R_f (SiO_2, EP/AE 95/5) : 0,39.
IR (ν_{max}) : 3217, 2944, 2877, 2115, 1451, 1438, 1384, 1355, 1301, 1281, 1254, 1231, 1209, 1181, 1143, 1111, 1091, 1064, 1052, 1043, 1031, 979, 947, 932, 909, 891, 865, 849, 814, 740, 721.
$[\alpha]^{20}_D$: +52,7°.
SM (IC) : *m/z* 181,2 [MH^+].
SM HR (IC) : Mes : 181,1230 [MH^+] – Calc : 181,1229.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 4,42 (dt, *J* = 11,3 Hz, *J* = 2,2 Hz, 1H, H_2), 3,71 (m, 1H, H_{8a}), 3,65-3,59 (m, 1H, H_{8b}), 2,42 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, $H_{1'}$), 2,01-1,78 (m, 3H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,63-1,37 (m, 8H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 96,5 (C), 84,3 (C), 72,2 (CH), 61,0 (CH_2), 60,3 (CH), 35,8 (CH_2), 35,1 (CH_2), 32,1 (CH_2), 25,5 (CH_2), 18,8 (CH_2), 18,7 (CH_2).



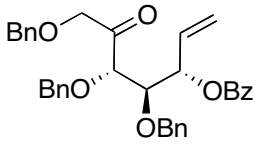
$C_{35}H_{36}O_6$
Masse molaire : 552,66 g.mol^{-1}

40

Benzoate de (3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-4,5,7-tris(benzyloxy)-6-hydroxyhept-1-èn-3-yle[159]

À 1,21 g de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1,3,4-tris(benzyloxy)hept-6-ène-2,5-diol (2,70 mmol) en solution dans 54 mL de DCM sont ajoutés 54 mL d'une solution de NaOH 1M puis le milieu est refroidi à 0°C pour l'addition de 50 mg de TBAI et 313 μL de chlorure de benzoyle. Après 3 h d'agitation à 0°C, la conversion est complète donc les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au DCM (3 x 50 mL). Les phases organiques réunies sont lavées par 50 mL de HCl 1M puis 50 mL de $NaCl_{sat}$, séchées sur Na_2SO_4 et évaporées. Le résidu est purifié sur colonne de silice (EP/AE 9/1 → 8/2) pour donner 1,44 g d'une huile incolore (2,61 mmol, 97 %).

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,51.
SM (ESI+) : *m/z* 1126,8 [$2MNa^+$], 575,2 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 575,2411 [MNa^+] – Calc : 575,2410 .
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 8,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,9 Hz, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,53-7,28 (m, 15H), 5,91 (m, 2H), 5,37 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 5,29-5,16 (m, 1H), 4,79-4,66 (m, 2H), 4,62 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,16-4,05 (m, 2H), 4,00 (dd, *J* = 6,0 Hz, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 6,9 Hz, *J* = 3,6 Hz,1H), 3,62 (m, 2H).



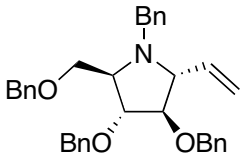
$C_{35}H_{34}O_6$
Masse molaire : 550,64 g.mol^{-1}

41

Benzoate de (3*S*,4*R*,5*S*)-4,5,7-tris(benzyloxy)-6-oxohept-1-èn-3-yle[159]

Le protocole est le même que celui décrit pour la préparation de **37** à partir de l'alcool **40**. Après purification sur silice (EP/AE 9/1 → 8/2), le composé **41** est obtenu sous la forme d'une huile un peu jaune avec un rendement de 74 % (1,028 g, 1,87 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,58.
SM (ESI+) : *m/z* 1122,8 [$2MNa^+$], 573,2 [MNa+].
SM HR (ESI+) : 573,2254 [MH^+] – Calc : 573,2253 .
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 8,02 (dd, *J* = 8,5 Hz, *J* = 1,5 Hz, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,34-7,14 (m, 15H), 5,93-5,81 (m, 2H), 5,38 (m, 1H), 5,26 (dd, *J* = 9,4 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 4,57-4,43 (m, 4H), 4,33 (m, 1H), 4,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,19-4,11 (m, 3H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 208,3 (C), 165,4 (C), 137,4 (C), 137,3 (C), 136,6 (C), 133,3 (CH), 132,7 (CH), 130,1 (C), 129,8 (CH), 128,7 (CH), 128,6 (CH), 128,6 (CH), 128,5 (CH), 128,5 (CH), 128,5 (CH), 128,4 (CH), 128,1 (CH), 128,1 (CH), 119,8 (CH_2), 83,3 (CH), 81,3 (CH), 75,2 (CH_2), 74,9 (CH), 74,7 (CH_2), 74,3 (CH_2), 73,4 (CH_2).



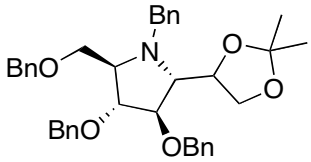
$C_{35}H_{37}NO_3$
Masse molaire : 519,67 g.mol^{-1}

D-*manno*-42

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-1-benzyl-3,4-bis(benzyloxy)-2-(benzyloxyméthyl)-5-vinylpyrrolidine

À 1,96 g du composé **41** (3,56 mmol) en solution sous argon dans 60 mL de MeOH distillé sont additionnés à 0°C du tamis moléculaire 3 Å flambé, 1,06 mL d'acide acétique (18,51 mmol, 5,2 éq.), 1,12 g de $NaBH_3CN$ (17,80 mmol, 5 éq.) et 3,89 mL de benzylamine fraîchement distillée (35,59 mmol, 10 éq.). Après 2 heures d'agitation à 0°C, le milieu est chauffé à 40°C pendant 6 jours. Le milieu est ensuite filtré sur célite et le filtrat est évaporé. Le résidu est repris dans 150 mL d'AcOEt et lavé par 100 mL de $NaHCO_{3sat}$ puis par 100 mL de $NaCl_{sat}$. Après séchage sur Na_2SO_4, filtration et évaporation, la purification sur silice (EP/AE 95/5) permet de séparer le **D-*manno*-42** du **L-*gulo*-42**. Le rendement global est de 67 % (1,24 g, 2,39 mmol) pour une sélectivité de 75/25 en faveur du D-*manno*.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,32-7,19 (m, 20H), 5,87 (m, 1H), 5,21 (s, 1H), 5,16 (dd, *J* = 9,2 Hz, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,60-4,40 (m, 6H), 4,03 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J* = 4,7 Hz, *J* = 3 Hz, 1H), 3,63-3,48 (m, 4H), 3,25 (m, 1H).



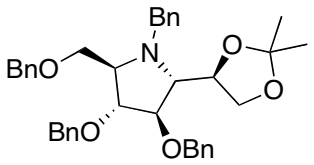
$C_{38}H_{43}NO_5$
Masse molaire : 593,75 g.mol^{-1}

44

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-1-benzyl-3,4-bis(benzyloxy)-2-(benzyloxyméthyl)-5-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)pyrrolidine

À 255 mg de vinylpyrrolidine **42** (0,49 mmol) en solution dans 2,5 mL d'un mélange acétone/eau (80/20) sont ajoutés 92 mg de NMO (0,79 mmol, 1,6 éq.) et 123 µL d'une solution de OsO_4 à 2,5 % en masse dans le *tert*-BuOH (9,8 µmol, 0,02 éq.) et le milieu est agité à température ambiante jusqu'à complète conversion du produit de départ. Le milieu est alors hydrolysé par 20 mL de $Na_2S_2O_5$ à 10 % dans l'eau puis filtré sur célite. Le filtrat est évaporé et le résidu extrait par 3 x 25 mL de DCM. Les phases organiques réunies sont lavées par 2 x 25 mL de $Na_2S_2O_3$ puis 25 mL de $NaCl_{sat}$, séchées sur Na_2SO_4, filtrées puis évaporées. Les diols **43** obtenus ne sont pas isolés.

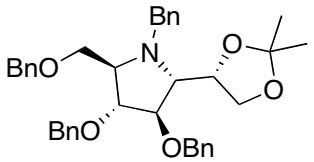
Le brut est dissous dans 5 mL d'un mélange acétone/2,2-DMP (1/1) et 125 mg de CSA (0,54 mmol, 1,1 éq.) sont ajoutés et le milieu est agité une nuit à température ambiante. Il est ensuite neutralisé par 10 mL de $NaHCO_{3sat}$ puis extrait au DCM (3 x 25 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et évaporées. Le résidu est purifié sur colonne de silice (EP/AE 9/1). Le rendement global est de 84 % (245 mg, 0,41 mmol) et la sélectivité est nulle. Les diastéréoisomères **44a** et **44b** ont été séparés.



44a

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-1-benzyl-3,4-bis(benzyloxy)-2-(benzyloxyméthyl)-5-((*R*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)pyrrolidine

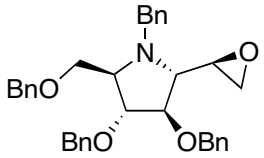
La structure et la configuration sont confirmées par comparaison avec la littérature.[158]



44b

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-1-benzyl-3,4-bis(benzyloxy)-2-(benzyloxyméthyl)-5-((*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)pyrrolidine

La structure et la configuration sont confirmées par comparaison avec la littérature.[158]



$C_{35}H_{37}NO_4$

Masse molaire : 535,67 $g.mol^{-1}$

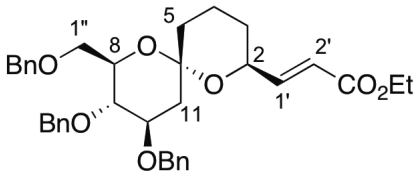
46a

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-1-benzyl-3,4-bis(benzyloxy)-2-(benzyloxyméthyl)-5-((*R*)-oxiran-2-yl)pyrrolidine

54,5 mg de l'acétonide **44a** (0,092 mmol) en solution dans 920 μL d'un mélange H_2O/TFA (1:1) sont agités à température ambiante jusqu'à complète conversion de l'acétonide. Le milieu est neutralisé par l'addition de 10 mL de $NaHCO_{3sat}$ et extrait par 3 x 25 mL de DCM. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 et évaporées pour donner le diol **47a** (41,9 mg, 0,076 mmol, 82 %). Celui-ci est repris dans 750 μL de DCM distillé et refroidi à 0°C pour l'addition de 14,5 mg de TsCl (0,77 mmol, 1,01 éq.), 21,1 μL de triéthylamine (0,152 mmol, 2 éq.) et une quantité catalytique de DMAP. Après 45 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu est dilué par 10 mL de DCM, lavé par 15 mL de $NaCl_{sat}$. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 puis évaporée et le résidu est filtré sur silice (EP/AE 8/2). Seuls 11,4 mg de tosylate (0,016 mmol, 21 %) sont isolés car la conversion est incomplète. Ils sont ensuite dissous dans 1,64 mL de DMF anhydre et refroidis à 0°C

pour l'addition d'un équivalent de NaH en dispersion à 60 % (0,7 mg, 0,016 mmol). La CCM montre la totale conversion du tosylate donc le milieu est dilué par 5 mL d'eau puis extrait par 3 x 15 mL de DCM. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées et évaporées. Le résidu est purifié sur silice (EP/AE 95/5) pour donner 7,1 mg (0,013 mmol, 81 %) d'une huile incolore.

R_f (SiO_2, EP/AE 9/1) : 0,36.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,35-7,21 (m, 20H), 4,57-4,39 (m, 8H), 4,10 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,57 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,40 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,02 (dt, *J* = 8,7 Hz, *J* = 2,6 Hz, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,21 (dd, *J* = 5,1 Hz, *J* = 2,6 Hz, 1H).



$C_{36}H_{42}O_7$
Masse molaire : 586,71 g.mol^{-1}

49

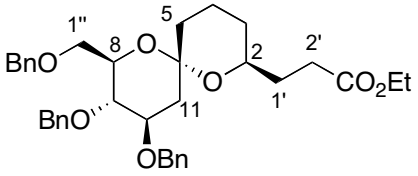
(*E*)-3-((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*,10*R*)-9,10-bis(benzyloxy)-8-(benzyloxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)acrylate d'éthyle

Une solution de 2,63 mL de DCM distillé contenant 1,04 mL de chlorure d'oxalyle en solution 2M dans le DCM (2,08 mmol, 2 éq.) est refroidie sous argon à -78°C pour l'addition goutte à goutte de 296 µL de DMSO anhydre (4,17 mmol, 4 éq.) dilués dans 863 µL de DCM, puis l'addition de 540 mg de ((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*,10*R*)-8-(benzyloxyméthyl)-9,10-bis(benzyloxy)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)méthanol **22** (1,04 mmol) dissous dans 1,18 mL de DCM. Après 15 minutes d'agitation à -78°C, ce sont 869 µL de triéthylamine anhydre (6,25 mmol, 6 éq.) qui sont additionnés et on laisse le milieu revenir lentement à température ambiante. Il est alors dilué par 15 mL d'une solution de $NaCl_{sat}$ et extrait par 3 x 25 mL d'Et_2O. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 puis évaporées sous vide pour donner 550 mg d'une huile jaune trouble ($m_{attendue}$ = 538 mg).

D'autre part, 50 mg de NaH en dispersion à 60% dans de l'huile minérale (1,25 mmol, 1,2 éq.) en suspension sous argon dans 2,50 mL de THF sont refroidis à 0°C pour l'addition goutte à goutte de 228 µL de phosphonoacétate de triéthyle (1,15 mmol, 1,1 éq.) et le milieu est agité à température ambiante tant qu'un dégagement gazeux est observé. D'autre part, l'aldéhyde brut est dissous sous argon dans 745 µL de THF et refroidi à 0°C pour l'addition goutte à goutte de la précédente solution. Le bain est retiré et le milieu agité une nuit à température ambiante. Il est neutralisé par l'ajout de 10 mL d'une solution de $NaCl_{sat}$ puis extrait par 3 x 25 mL de DCM. Les phases organiques réunies sont lavées par 25 mL d'eau, 25 mL de $NaCl_{sat}$ et séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées pour donner une huile jaune qui est purifiée sur colonne de silice (EP/AE 9/1). On recueille alors 471 mg d'une huile incolore (0,80 mmol, 77%, E/Z : 94/6).

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,71.
IR (ν_{max}) : 2938, 2866, 1718, 1660, 1497, 1454, 1367, 1296, 1273, 1223, 1156, 1090, 1028, 975, 917, 885, 841, 750, 734, 697, 667.
$[\alpha]^{20}_D$: +4,3°.
SM (ESI+) : *m/z* 609,3 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : Mes : 609,2828 [MNa^+] – Calc : 609,2828.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,33-7,22 (m, 15H, H Ar), 6,84 (dd, *J* = 15,7 Hz, *J* = 4,0 Hz, 1H, $H_{1'}$), 5,96 (dd, *J* = 15,7 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1H, $H_{2'}$), 4,90 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H, PhCH_2O), 4,61 (m, 5H, PhCH_2O), 4,23-4,16 (m, 1H, H_2), 4,20 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4,05 (m, 1H, H_{10}), 3,70 (m, 2H, H_8 et H_9), 3,56 (m, 2H,

$H_{1''a}$ et $H_{1''b}$), 2,27 (dd, *J* = 12,8 Hz, *J* = 5,1 Hz, 1H, H_{11a}), 1,98 (m, 1H), 1,76-1,42 (m, 6H), 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, OCH_2CH_3).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 167,1 (C), 148,2 (CH), 139,0 (C), 138,9 (C), 138,9 (C), 128,8 (CH), 128,7 (CH), 128,4 (CH), 128,2 (CH), 128,0 (CH), 127,9 (CH), 120,0 (CH), 98,2 (C), 78,9 (CH), 78,2 (CH), 75,4 (CH_2), 73,7 (CH_2), 72,3 (CH_2), 71,8 (CH), 69,7 (CH_2), 68,7 (CH), 60,8 (CH_2), 41,3 (CH_2), 34,3 (CH_2), 30,4 (CH_2), 19,3 (CH_2), 14,7 (CH_3).



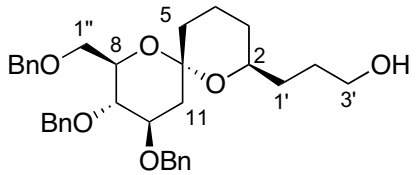
$C_{36}H_{44}O_7$
Masse Molaire 588,73 g.mol^{-1}

50

3-((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*,10*R*)-9,10-bis(benzyloxy)-8-(benzyloxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)propionate d'éthyle

Le protocole décrit pour la synthèse de **30** est appliqué à l'ester insaturé **49** pour donner, après purification sur silice (EP/AE 9/1) l'analogue saturé **50** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 69 % (351 mg, 0,60 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 9/1) : 0,33.
IR (ν_{max}) : 3031, 2934, 2867, 1733, 1497, 1454, 1366, 1304, 1275, 1212, 1181, 1089, 1048, 1028, 970, 909, 847, 734, 696.
$[\alpha]^{20}_D$: +31,6°.
SM (ESI+) : *m/z* 611,4 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 611,2984 [MNa^+] – Calc : 611,2985.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,21-7,34 (m, 15H, H Ar), 4,90 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H, $PhCH_2O$), 4,69-4,55 (m, 5H, $PhCH_2O$), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3,98 (m, 1H, H_{10}), 3,74 (dd, *J* = 10,8 Hz, *J* = 3,7 Hz, 1H, $H_{1''a}$), 3,68 (dd, *J* = 10,7 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1H, $H_{1''b}$), 3,54 (m, 3H, H_2 H_8 et H_9), 2,44 (m, 1H, $H_{2'a}$), 2,31 (m, 1H, $H_{2'b}$), 2,23 (dd, *J* = 12,9 Hz, *J* = 5,2 Hz, 1H, H_{11a}), 1,96-1,69 (m, 4H), 1,58-1,39 (m, 4H), 1,28-1,14 (m, 1H), 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH_2CH_3).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 174,1 (C), 139,2 (C), 128,8 (CH), 128,7 (CH), 128,6 (CH), 128,4 (CH), 128,0 (CH), 128,0 (CH), 127,9 (CH), 127,9 (CH), 127,8 (CH), 97,9 (C), 79,1 (CH), 78,6 (CH), 75,3 (CH_2), 73,7 (CH_2), 72,2 (CH_2), 71,7 (CH), 69,7 (CH_2), 69,0 (CH), 60,7 (CH_2), 41,6 (CH_2), 34,8 (CH_2), 31,6 (CH_2), 31,1 (CH_2), 31,0 (CH_2), 19,2 (CH_2), 14,6 (CH_3).



$C_{34}H_{42}O_6$
Masse Molaire : 546,69 g.mol^{-1}

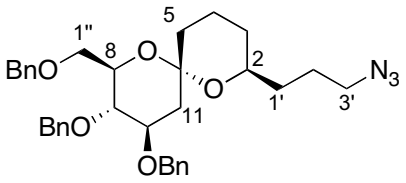
51

(2*R*,3*S*,4*R*,6*S*,8*S*)-8-(3'-hydroxypropyl)-3,4-bis(benzyloxy)-2-(benzyloxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane

Le protocole décrit pour la synthèse de **31** est appliqué à l'ester **50** pour donner l'alcool **51** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement quantitatif (318 mg, 0,58 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 1/1) : 0,86.
IR (ν_{max}) : 3449, 3031, 2937, 2867, 1497, 1454, 1365, 1307, 1273, 1214, 1180, 1087, 1027, 1008, 973, 910, 844, 731, 696.
$[\alpha]^{20}$: +31,2°.
SM (ESI+) : *m/z* 569,4 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 569,2879 [MNa^+] – Calc : 569,2879 [MNa+].

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,34-7,28 (m, 15H, H Ar), 4,89 (d, J = 10,9 Hz, 1H, PhCH_2O), 4,65-4,55 (m, 5H, PhCH_2O), 4,01 (m, 1H, H_{10}), 3,72 (d, 2H, J = 2,8 Hz, $H_{1''a}$ et $H_{1''b}$), 3,55 (m, 5H), 2,25 (dd, J = 12,9 Hz, J = 5,1 Hz, 1H, H_{11a}), 1,91-1,39 (m, 11H), 1,27-1,14 (m, 1H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 139,2 (C), 139,0 (C), 128,8 (CH), 128,7 (CH), 128,5 (CH), 128,0 (CH), 128,0 (CH), 127,9 (CH), 98,0 (C), 79,1 (CH), 78,6 (CH), 75,4 (CH_2), 73,7 (CH_2), 72,2 (CH_2), 71,7 (CH), 69,9 (CH), 69,8 (CH_2), 63,4 (CH_2), 41,6 (CH_2), 34,8 (CH_2), 32,9 (CH_2), 31,0 (CH_2), 29,2 (CH_2), 19,3 (CH_2).



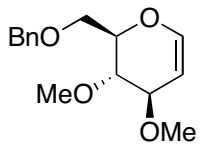
$C_{34}H_{41}N_3O_5$
Masse Molaire : 571,71 g.mol^{-1}

52

(2*R*,3*S*,4*R*,6*S*,8*S*)-8-(3'-azidopropyl)-3,4-bis(benzyloxy)-2-(benzyloxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane

À 300 mg de (2*R*,3*S*,4*R*,6*S*,8*S*)-8-(3'-hydroxypropyl)-3,4-bis(benzyloxy)-2-(benzyloxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane **51** (0,55 mmol) en solution sous argon et à 0°C dans 5,5 mL de toluène anhydre sont additionnés 216 mg de triphénylphosphine (0,82 mmol, 1,5 éq.), 163 µL de DIAD (0,82 mmol, 1,5 éq.) et 178 µL de DPPA (0,82 mmol, 1,5 éq.) et le milieu est agité à température ambiante une nuit. Le solvant est ensuite évaporé et le résidu repris dans du toluène pour être purifié sur colonne de silice (toluène → EP/AE 9/1). On obtient finalement 220 mg de l'azoture **52** sous la forme d'une huile incolore (0,39 mmol, 70%).

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,65.
IR (ν_{max}) : 3031, 2936, 2868, 2170, 2095, 1589, 1490, 1454, 1365, 1302, 1272, 1207, 1182, 1161, 1088, 1027, 1010, 966, 910, 849, 785, 733, 696.
$[\alpha]^{20}_D$: +28,3°.
SM (ESI+) : *m/z* 594,3 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 594,2946 [MNa^+] – Calc : 594,2944.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,41-7,15 (m, 15H, H Ar), 4,90 (d, J = 10,9 Hz, 1H, PhCH_2O), 4,69-4,55 (m, 5H, PhCH_2O), 3,98 (m, 1H, H_{10}), 3,71 (d, J = 3,2 Hz, 2H, $H1_{''a}$ et $H1_{''b}$), 3,62-3,48 (m, 3H, H_2 H_8 et H_9), 3,26 (dd, J = 6,0 Hz, J = 6,0 Hz, 2H, $H_{3'a}$ et $H_{3'b}$), 2,24 (dd, J = 12,8 Hz, J = 5,1 Hz, 1H, H_{11a}), 1,98-1,81 (m, 1H), 1,74-1,70 (m, 1H), 1,59-1,44 (m, 8H), 1,26-1,16 (m, 1H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 139,2 (C), 139,0 (C), 130,5 (C), 128,8 (CH), 128,7 (CH), 128,7 (CH), 128,4 (CH), 128,0 (CH), 128,0 (CH), 128,0 (CH), 127,9 (CH), 127,9 (CH), 97,9 (C), 79,2 (CH), 78,6 (CH), 77,6 (CH), 75,3 (CH_2), 73,7 (CH_2), 72,2 (CH_2), 69,8 (CH_2), 69,5 (CH), 52,1 (CH_2), 41,6 (CH_2), 34,8 (CH_2), 33,6 (CH_2), 31,2 (CH_2), 25,7 (CH_2), 19,3 (CH_2).



$C_{15}H_{20}O_4$
Masse Molaire : 264,32 g.mol^{-1}

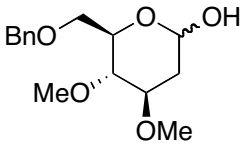
53

(2*R*,3*S*,4*R*)-2-(benzyloxyméthyl)-3,4-diméthoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrane

3,23 g de 6-*O*-benzyl-D-glucal (13,7 mmol) sont dissous dans 68 mL de DMF et refroidis à 0°C sous argon pour l'addition de 466 mg d'imidazole (6,8 mmol, 0,5 éq.) suivis de 2,19 de NaH, en dispersion à 60 % dans de l'huile minérale (54,7 mmol, 4 éq.) par fractions. On agite ainsi tant qu'un dégagement gazeux est observé (45 minutes environ) puis on additionne goutte à goutte 2,56 mL de iodométhane (41,1 mmol, 3 éq.). La suspension beige résultante est agitée une nuit à température ambiante. Le

milieu est alors neutralisé par 20 mL de méthanol et dilué par 75 mL d'une solution de $NaCl_{sat}$. Il est extrait par du DCM (3 x 75 mL) et les phases organiques regroupées sont lavées par 4 x 75 ml d'eau, 2 fois 50 mL de $NaCl_{sat}$, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées pour donner une huile jaune-orange qui est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (EP/AE 8/2). On obtient finalement le 3,4-di-*O*-méthyl-6-*O*-benzyl-D-glucal sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 88 % (12,05 mmol, 3,18 g).

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,43.
IR : 3065, 3033, 2935, 2833, 1723, 1704, 1651, 1602, 1585, 1497, 1455, 1367, 1313, 1249, 1198, 1100, 810, 738, 699.
$[\alpha]^{20}_D$: +19,0°.
SM (ESI+) : *m/z* 287 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 287,1259 [MNa^+] – Calc : 287,1259.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,35-7,28 (m, 5H), 6,40 (dd, *J* = 6,1 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H, H_1), 4,83 (dd, *J* = 6,1 Hz, *J* = 2,7 Hz, 1H, H_2), 4, 63 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,01 (m, 1H, H_5), 3, 87 (dddd, *J* = 6,0 Hz, *J* = 2,8 Hz, *J* = 1,3 Hz, *J* = 0,6 Hz, 1H, H_3), 3,79 (dd, *J* = 10,7 Hz, *J* = 5,1 Hz, 1H, H_{6a}), 3,74 (dd, *J* = 10,7 Hz, *J* = 3,4 Hz, 1H, H_{6b}), 3,53 (m, 1H, H_4), 3,52 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 144,8 (CH), 128,5 (CH), 127,9 (CH), 127,8 (CH), 99,6 (CH), 76,9 (CH), 76,6 (CH), 75,6 (CH), 73,6 (CH_2), 68,6 (CH_2), 59,4 (CH_3), 55,9 (CH_3).



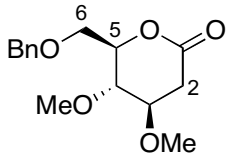
$C_{15}H_{22}O_5$
Masse Molaire : 282,32 g.mol^{-1}

54

(4*R*,5*S*,6*R*)-6-(benzyloxyméthyl)-4,5-diméthoxytétrahydro-2*H*-pyran-2-ol ou 2-désoxy-6-*O*-benzyl-3,4-diméthoxy-D-*arabino*-pyranose

2,4 g de 3,4-di-*O*-méthyl-6-*O*-benzyl-D-glucal (9,10 mmol) en solution dans 73 mL d'un mélange acétonitrile/eau (95/5) sont refroidis à 0°C pour l'addition par fractions de 2,25 g de N-iodosuccinimide (10 mmol, 1,1 éq.). Le bain est retiré et le milieu agité 15 minutes puis le solvant est évaporé et l'huile brune résiduelle est reprise dans 45 mL de DMF et 45 mL d'eau contenant 7,64 g de $NaHCO_3$ (91 mmol, 10 éq.) et refroidie de nouveau à 0°C pour l'addition de 6,33 g de dithionite de sodium (36,4 mmol, 4 éq.). Le milieu est agité une nuit à température ambiante puis dilué par 75 mL d'eau et extrait par 4 x 75 mL d'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées par 4 x 75 mL d'eau, 50 mL de $NaCl_{sat}$ et séchées sur $MgSO_4$, filtrées avant d'être évaporées pour donner 2,40 g d'une huile qui ne nécessite pas de purification (8,50 mmol, 94 %). Les composés α et β ne sont pas séparables.

R_f (SiO_2, EP/AE 1/1) : 0,21 et 0,28.
IR (ν_{max}): 3403, 2936, 2835, 1714, 1497, 1454, 1366, 1259, 1190, 1109, 996, 771, 739, 699 cm^{-1}.
SM (ESI+) : *m/z* 305,1 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 305,1364 [MNa^+] – Calc : 305,1365.



$C_{15}H_{20}O_5$
Masse Molaire : 280,32 g.mol^{-1}

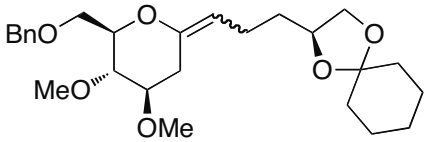
55

(4*R*,5*S*,6*R*)-6-(benzyloxyméthyl)-4,5-diméthoxytétrahydro-2*H*-pyran-2-one ou 2-désoxy-6-*O*-

benzyl-3,4-diméthoxy-D-*arabino*-hexonolactone

535 mg de 2-désoxy-6-*O*-benzyl-3,4-diméthoxy-D-*arabino*-pyranose **54** (1,90 mmol) sont dissous dans 32 mL de CH_2Cl_2 distillé et 2 g de tamis moléculaire 3 Å broyés avec 2,04 g de PCC (9,49 mmol, 5 éq.) sont ajoutés au milieu qui est agité une nuit à température ambiante. On verse alors le milieu dans 200 mL d'Et_2O et les sels de chrome précipités sont filtrés sur célite, lavée à l'éther. L'évaporation du filtrat donne une huile marron qui est purifiée sur silice (EP/AE 1/1). On recueille la (4*R*,5*S*,6*R*)-6-(benzyloxyméthyl)-4,5-diméthoxytétrahydro-2*H*-pyran-2-one **55** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 89 % (472 mg, 1,69 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 1/1) : 0,51.
IR : 3064, 3032, 2990, 2934, 2830, 1760, 1603, 1497, 1455, 1426, 1344, 1237, 1197, 1165, 1102, 1028, 976, 874, 820, 742, 700.
$[\alpha]^{20}_D$: +56,7°.
SM (ESI+) : *m/z* 582,9 [2MNa+], 303,1 [MNa+], 280,9 [MH+].
SM HR (IC) : 281,1389 [MH^+] – Calc : 281,1389.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,37-7,22 (m, 5H), 4,62 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,21 (m, 1H, H_5), 3,74 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H, H_{6a} et H_{6b}), 3,69 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 4,5 Hz, 1H, H_3), 3,53 (dd, *J* = 7,4 Hz, *J* = 3,7 Hz, 1H, H_4), 3,42 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,78 (dd, *J* = 16,3 Hz, *J* = 4,4 Hz, 1H, H_{2a}), 2,70 (dd, *J* = 16,4 Hz, *J* = 4,7 Hz, 1H, H_{2b}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 170,0 (C), 138,2 (CH), 128,8 (CH), 128,2 (CH), 79,5 (CH), 77,4 (CH), 77,1 (CH), 73,9 (CH_2), 69,4 (CH_2), 58,6 (CH_3), 57,1 (CH_3), 33,6 (CH_2).



$C_{26}H_{38}O_6$
Masse Molaire : 446,58 g.mol^{-1}

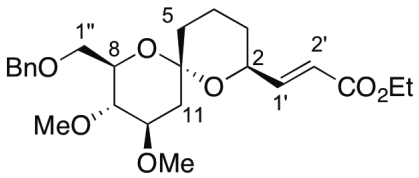
56

2-(3-((4*R*,5*S*,6*R*)-6-(benzyloxymethyl)-4,5-diméthoxytetrahydro-2*H*-pyran-2-ylidène)propyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]décane

Le protocole est le même que celui décrit pour la préparation de **8** à partir de la sulfone **3** et de la lactone **55**. Les *exo*-glycals sont purifiés sur alumine (EP/AE 7/1) sans être séparés ; ils sont obtenus sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 71 % (532 mg, 1,19 mmol) .

Les analyses portent sur le mélange d'isomères.

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,54 et 0,40.
SM (ESI+) : *m/z* 915,5 [$2MNa^+$], 469,3 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 469,2564 [MNa^+] – Calc : 469,2566.



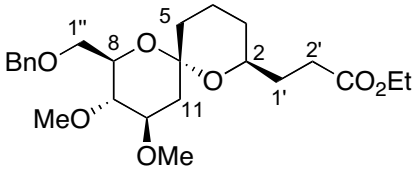
$C_{24}H_{34}O_7$
Masse molaire : 434,52 g.mol^{-1}

57

(*E*) 3-((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*,10*R*)-8-(benzyloxyméthyl)-9,10-dimethoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-2-yl)acrylate d'éthyle

Le protocole décrit pour la synthèse de **49** est appliqué au spirocétal **23** pour donner, après purification sur silice (EP/AE 9/1), l'ester insaturé **57** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 93 % (*E*/*Z* > 26/1, 1,37 g, 3,16 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,59.
IR (ν_{max}) : 2937, 1718, 1661, 1497, 1453, 1367, 1296, 1271, 1222, 1157, 1090, 1061, 1031, 977, 933, 915, 884, 840, 751, 713, 698, 667.
$[\alpha]^{20}_D$: +4,9°.
SM (ESI+) : *m/z* 457,2 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 457,2203 [MNa^+] – Calc : 457,2202.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,28-7,39 (m, 5H H Ar), 6,85 (dd, *J* = 15,6 Hz, *J* = 4,0 Hz, 1H, $H_{1'}$), 5,99 (dd, *J* = 15,6 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1H, $H_{2'}$), 4,66 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H, PhCH_2O), 4,58 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H, PhCH_2O), 4,24-4,16 (m, 1H, H_2), 4,20 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, O$CH_2$$CH_3$), 3,68 (m, 3H, H_{10}, $H_{1''a}$ et $H_{1''b}$), 3,49 (s, 3H, OCH_3), 3,47 (m, 1H, H_8), 3,45 (s, 3H, OCH_3), 3,14 (dd, *J* = 9,4 Hz, *J* = 9,4 Hz, 1H, H_9), 2,22 (dd, *J* = 12,8 Hz, *J* = 5,3 Hz, 1H, H_{11a}), 1,96 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 3H), 1,43 (m, 2H dont H_{11b}), 1,32-1,27 (m, 1H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H OCH_2CH_3).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 166,8 (C), 147,9 (CH), 138,7 (C), 128,4 (CH), 127,6 (CH), 127,6 (CH), 119,8 (CH), 97,8 (C), 80,3 (CH), 79,3 (CH), 73,4 (CH_2), 71,5 (CH), 69,4 (CH_2), 68,4 (CH), 60,5 (CH_3), 60,5 (CH_2), 57,4 (CH_3), 40,4 (CH_2), 34,1 (CH_2), 30,1 (CH_2), 19,0 (CH_2), 14,4 (CH_3).



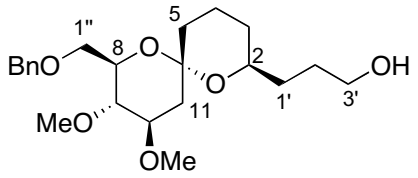
$C_{24}H_{36}O_7$
Masse Molaire : 436,54 g.mol^{-1}

58

3-((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*,10*R*)-8-(benzyloxyméthyl)-9,10-diméthoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)propanoate d'éthyle

Le protocole décrit pour la synthèse de **30** est appliqué à l'ester insaturé **57** pour donner après purification sur silice (EP/AE 8/2), l'analogue saturé **58** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 99 % (1,22 g, 2,80 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,30.
IR (ν_{max}) : 2934, 1733, 1497, 1453, 1374, 1304, 1275, 1222, 1180, 1159, 1088, 1049, 1028, 991, 967, 903, 847, 733, 714, 697, 671.
$[\alpha]^{20}_D$: +37,2°.
SM (ESI+) : *m/z* 459,3 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 459,2357 [MNa^+] – Calc : 459,2359.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,37-7,27 (m, 5H, H Ar), 4,67 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H, PhCH_2O), 4,59 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H, PhCH_2O), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, O$CH_2$$CH_3$), 3,73-3,58 (m, 2H, $H_{1''}$), 3,57-3,41 (m, 3H), 3,50 (s, 3H, OCH_3), 3,43 (s, 3H, OCH_3), 3,14 (dd, *J* = 9,8 Hz, *J* = 9,1 Hz, 1H, H_9), 2,46 (m, 1H, $H_{2'a}$), 2,31 (m, 1H, $H_{2'b}$), 2,15 (dd, *J* = 12,8 Hz, *J* = 5,3 Hz, 1H, H_{11a}), 1,95-1,65 (m, 4H), 1,58-1,53 (m, 2H), 1,47-1,34 (m, 2H), 1,28-1,13 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H OCH_2CH_3).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 173,8 (C), 138,7 (C), 128,4 (CH), 127,7 (CH), 127,5 (CH), 97,5 (C), 80,4 (CH), 79,3 (CH), 73,5 (CH_2), 71,4 (CH), 69,4 (CH_2), 68,8 (CH), 60,5 (CH_3), 60,4 (CH_2), 57,3 (CH_3), 40,6 (CH_2), 34,5 (CH_2), 31,3 (CH_2), 30,9 (CH_2), 30,8 (CH_2), 18,9 (CH_2), 14,3 (CH_3).



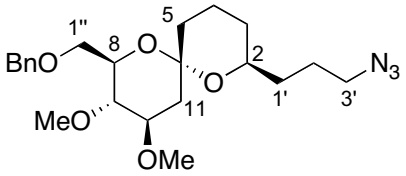
$C_{22}H_{34}O_6$
Masse Molaire : 394,50 g.mol^{-1}

59

3-((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*,10*R*)-8-(benzyloxyméthyl)-9,10-dimethoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-2-yl)propan-1-ol

Le protocole décrit pour la synthèse de **31** est appliqué à l'ester **58** pour donner, après purification sur silice (EP/AE 1/1), l'alcool **59** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 95 % (820 mg, 2,08 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 1/1) : 0,26.
IR (ν_{max}) : 3455, 2936, 2867, 1739, 1497, 1453, 1386, 1373, 1305, 1240, 1221, 1194, 1089, 1046, 1027, 1008, 983, 968, 932, 909, 844, 735, 698, 672 .
$[\alpha]^{20}_D$: +42,4°.
SM (ESI+) : *m/z* 417,3 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 417,2253 [MNa^+] – Calc : 417,2253.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,37-7,27 (m, 5H, H Ar), 4,66 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H, PhCH_2O), 4,59 (dd, *J* = 12,6 Hz, 1H, PhCH_2O), 3,69 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H, $H_{1''}$), 3,66-3,55 (m, 4H), 3,52 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H, H_8), 3,49 (s, 3H, OCH_3), 3,42 (s, 3H, OCH_3), 3,12 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H, H_9), 2,16 (dd, *J* = 12,9 Hz, *J* = 5,1 Hz, 1H, H_{11a}), 1,88 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,61-1,34 (m, 7H), 1,21 (m, 1H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 138,8 (C), 128,4 (CH), 127,7 (CH), 127,6 (CH), 97,6 (C), 80,5 (CH), 79,4 (CH), 73,5 (CH_2), 71,4 (CH), 69,6 (CH), 69,5 (CH_2), 63,1 (CH_2), 60,5 (CH_3), 57,3 (CH_3), 40,6 (CH_2), 34,5 (CH_2), 32,6 (CH_2), 30,9 (CH_2), 29,0 (CH_2), 19,1 (CH_2).



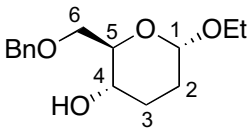
$C_{22}H_{33}N_3O_5$
Masse Molaire : 419,51 g.mol^{-1}

60

(2*R*,3*S*,4*R*,6*S*,8*S*)-8-(3'-azidopropyl)-2-(benzyloxyméthyl)-3,4-diméthoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane

Le protocole décrit pour la synthèse de **52** est appliqué à l'alcool **59** pour donner l'azoture **60** sous la forme d'une huile incolore après purification sur silice (EP/AE 9/1 → 8/2) avec un rendement de 73 % (620 mg, 1,48 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,45.
IR (ν_{max}) : 2935, 2871, 2094, 1736, 1497, 1453, 1388, 1365, 1304, 1272, 1221, 1194, 1180, 1160, 1088, 1027, 969, 956, 932, 906, 844, 832, 735, 698, 672.
$[\alpha]^{20}_D$: +33,4°.
SM (ESI+) : *m/z* 442,2 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 442,2318 [MNa^+] – Calc : 442,2318.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,36-7,29 (m, 5H, H Ar), 4,67 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H, PhCH_2O), 4,60 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H, PhCH_2O), 3,70 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H, $H_{1''}$), 3,65-3,42 (m, 3H, H_2 H_8 et H_{10}), 3,50 (s, 3H, OCH_3), 3,43 (s, 3H, OCH_3), 3, 28 (dd, *J* = 9,8 Hz, *J* = 8,9 Hz, 2H, $H_{3'}$), 3,12 (m, 1H, H_9), 2,16 (dd, *J* = 12,6 Hz, *J* = 5,5 Hz, 1H, H_{11a}), 1,95-1,13 (m, 11H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 138,8 (C), 128,4 (CH), 127,6 (CH), 127,6 (CH), 97,5 (C), 80,5 (CH), 79,5 (CH), 73,5 (CH_2), 71,5 (CH), 69,5 (CH_2), 69,2 (CH), 60,5 (CH_3), 57,3 (CH_3), 51,8 (CH_2), 40,6 (CH_2), 34,5 (CH_2), 33,4 (CH_2), 31,0 (CH_2), 25,4 (CH_2), 19,0 (CH_2).



$C_{15}H_{22}O_4$
Masse Molaire : 266,33 g.mol^{-1}

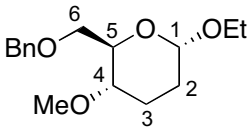
61

(2*R*,3*S*)-2-(benzyloxyméthyl)-6-éthoxytétrahydro-2*H*-pyran-3-ol

606 mg de (2R,3S)-6-éthoxy-2-(hydroxyméthyl)tétrahydro-2H-pyran-3-ol (3,44 mmol) en solution sous argon dans 11,5 mL de DMF anhydre sont refroidis à -40°C pour l'addition goutte à goutte de 3,79 mL

d'une solution 1M de LiHMDS dans le THF (3,79 mmol, 1,1 éq.), suivis de 409 μL de bromure de benzyle distillé (3,44 mmol, 1 éq.) et le milieu est laissé remonter lentement à température ambiante. Il est alors neutralisé par l'addition de 5 mL d'une solution de NH_4Cl_{sat}, puis extrait par 3 x 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par 4 x 50 mL d'eau, puis par 50 mL de $NaCl_{sat}$, séchées sur $MgSO_4$ et évaporées pour donner une huile orangée qui est purifiée sur colonne de silice (EP/AE 8/2 → 1/1). On recueille alors le produit **61** sous la forme d'une huile légèrement jaune avec un rendement de 58% (530 mg, 1,99 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,15.
IR : 3446, 2937, 2898, 1497, 1454, 1371, 1343, 1220, 1189, 1128, 1090, 1049, 981, 922, 876, 733, 697.
$[\alpha]^{20}_D$: +68,2°.
SM (ESI+) : *m/z* 554,7 [2MNa+], 289,1 [MNa+].
SM HR (ESI+) : 289,1416 [MNa+] – Calc : 289,1416.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,36-7,28 (m, 5H), 4,79 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H, H_1), 4,63 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H, PhCH_2O), 4,56 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H, PhCH_2O), 3,83-3,60 (m, 5H), 3,44 (dq, *J* = 10,0 Hz, *J* = 7,0 Hz, 1H, OCH_2CH_3), 2,29 (s large, 1H, OH), 1,88-1,66 (m, 4H, H_{2a}, H_{2b}, H_{3a} et H_{3b}), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, Et).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 137,9 (C), 128,6 (CH), 128,0 (CH), 127,9 (CH), 96,0 (CH), 73,9 (CH_2), 71,9 (CH_2), 70,9 (CH), 69,2 (CH), 62,5 (CH_2), 29,2 (CH_2), 26,8 (CH_2), 15,2 (CH_3).



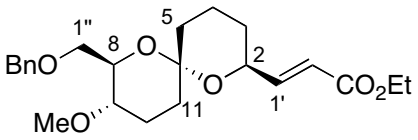
$C_{16}H_{24}O_4$
Masse Molaire : 280,36 g.mol^{-1}

62

(2*R*,3*S*)-2-(benzyloxyméthyl)-6-éthoxy-3-méthoxytétrahydro-2*H*-pyrane

520 mg de (2*R*,3*S*)-2-(benzyloxyméthyl)-6-éthoxytétrahydro-2*H*-pyran-3-ol **61** (1,95 mmol) en solution dans 10 mL de DMF sont refroidis à 0°C pour l'addition de 67 mg d'imidazole (0,98 mmol, 0,5 éq.) suivis de 156 mg de NaH en dispersion à 60% dans de l'huile minérale (3,91 mmol, 2 éq.). Une fois le dégagement gazeux terminé (30 minutes environ), ce sont 183 μL d'iodure de méthyle (2,93 mmol, 1,5 éq.) qui sont additionnés goutte à goutte. Le bain est retiré et le milieu agité une nuit à température ambiante. Le milieu est neutralisé par l'addition de 10 mL de méthanol, dilué par 25 mL de $NaCl_{sat}$ puis extrait par 3 fois 50 mL de DCM. Les phases organiques réunies sont lavées par 5 x 50 mL d'eau, 50 mL de $NaCl_{sat}$, séchées sur $MgSO_4$, filtrées puis évaporées pour donner une huile jaunâtre qui est reprise dans du toluène pour être purifiée par chromatographie sur colonne de silice (EP/AE 8/2). On recueille alors le (2*R*,3*S*)-2-(benzyloxyméthyl)-6-éthoxy-3-méthoxytétrahydro-2*H*-pyranne **62** sous la forme d'une huile incolore, avec un rendement de 85% (463 mg, 1,65 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,56.
IR : 2931, 2897, 1497, 1453, 1372, 1224, 1191, 1129, 1097, 1059, 995, 978, 920, 869, 849, 832, 734, 697.
$[\alpha]^{20}_D$: +106,9°.
SM (ESI+) : *m/z* 303,1 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 303,1752 [MNa^+] – Calc : 303,1752.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,35-7,23 (m, 5H, H Ar), 4,83 (m, 1H, H_1), 4,66 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H, PhCH_2O), 4,53 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H, PhCH_2O), 3,75-3,63 (m, 4H), 3,45 (dq, *J* = 9,8 Hz, *J* = 7,0 Hz, 1H, OCH_2CH_3), 3,33-3,24 (m, 1H), 3,31 (s, 3H, OCH_3), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,88-1,61 (m, 3H), 1,20 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, OCH_2CH_3).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 138,9 (C), 128,6 (CH), 128,0 (CH), 127,8 (CH), 96,4 (CH), 75,0 (CH), 73,7 (CH_2), 71,7 (CH), 69,8 (CH_2), 62,6 (CH_2), 56,7 (CH_3), 29,3 (CH_2), 23,7 (CH_2), 15,5 (CH_3).



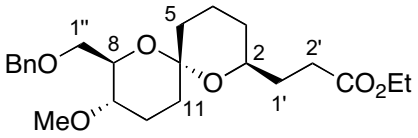
$C_{23}H_{32}O_6$
Masse Molaire : 404,50 g.mol^{-1}

63

(*E*)-3-((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*)-8-(benzyloxyméthyl)-9-méthoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)acrylate d'éthyle

Le protocole décrit pour la synthèse de **49** est appliqué au spirocétal **13** pour donner, après purification sur silice (EP/AE 95/5 → 9/1), l'ester insaturé **63** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 85 % (*E*/*Z* > 95/5, 408 mg, 1,01 mmol).

R*f* (SiO_2, EP/AE 9/1) : 0,29.
IR (ν_{max}) : 2940, 2871, 2820, 1718, 1660, 1497, 1453, 1367, 1296, 1268, 1225, 1164, 1142, 1098, 1032, 1005, 969, 920, 847, 828, 735, 713, 697.
$[\alpha]^{20}_D$: +8,1°.
SM (ESI+) : *m/z* 427,1 [MNa^+], 404,9 [MH^+], 830,5 [$2MNa^+$].
SM HR (ESI+) : 427,2097 [MNa^+] – Calc : 427,2097.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,37-7,23 (m, 5H, H Ar), 6,88 (dd, *J* = 15,7 Hz, *J* = 3,9 Hz, 1H, $H_{1'}$), 6,04 (dd, *J* = 15,6 Hz, *J* = 2,1 Hz, 1H, $H_{2'}$), 4,65 (d, *J* = 12, 5 Hz, 1H, PhCH_2O), 4,58 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H, PhCH_2O), 4,28 (m, 1H, H_2), 4,19 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3,67 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H, $H_{1''a}$), 3,66 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H, $H_{1''b}$), 3,53 (ddd, *J* = 9,6 Hz, *J* = 4,5 Hz, *J* = 2,6, 1H, H_8), 3,32 (s, 3H, OCH_3), 3,20 (m, 1H, H_9), 2,05-1,90 (m, 2H, H_{11}), 1,86-1,76 (m, 2H, H_{10}), 1,74-1,50 (m, 4H), 1,49-1,38 (m, 1H), 1,34-1,24 (m, 1H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH_2CH_3).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 166,9 (C), 148,3 (CH), 138,9 (C), 128,4 (CH), 127,6 (CH), 127,5 (CH), 119,6 (CH), 96,1 (C), 74,9 (CH), 73,4 (CH_2), 72,4 (CH), 69,8 (CH_2), 68,2 (CH), 60,4 (CH_2), 56,4 (CH_3), 34,7 (CH_2), 34,1 (CH_2), 30,3 (CH_2), 23,9 (CH_2), 19,1 (CH_2), 14,4 (CH_3).



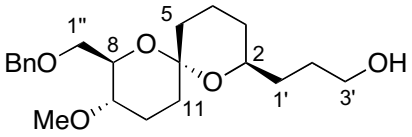
$C_{23}H_{34}O_6$
Masse Molaire : 406,51 g.mol^{-1}

64

3-((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*)-8-(benzyloxyméthyl)-9-méthoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)propanoate d'éthyle

Le protocole décrit pour la synthèse de **30** est appliqué à l'ester insaturé **63** pour donner, après purification sur silice (EP/AE 8/2) l'ester saturé **64** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 89 % (298 mg, 0,73 mmol).

R*f* (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,42.
IR (ν_{max}) : 2937, 2871, 1733, 1497,1453, 1374, 1322, 1273, 1226, 1177, 1136, 1098, 1029, 990, 965, 916, 855, 735, 714, 697.
$[\alpha]^{20}_D$: +53,2°.
SM (ESI+) : *m/z* 429,2 [MNa^+], 407,0 [MH^+].
SM HR (ESI+) : 429,2253 [MNa^+] – Calc : 429,2254.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,39-7,32 (m, 5H, H Ar), 4,63 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H, PhCH_2O), 4,59 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H, PhCH_2O), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3,67 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H, $H_{1''}$), 3,62-3,54 (m, 1H, H_8), 3,50 (dt, *J* = 9,6 Hz, *J* = 3,4 Hz, 1H, H_9), 3,32 (s, 3H, OCH_3), 3,20 (td, *J* = 10,0 Hz, *J* = 4,7 Hz, 1H, H_2), 2,51 (m, 1H, $H_{2'a}$), 2,33 (m, 1H, $H_{2'b}$), 2,02-1,86 (m, 2H), 1,78-1,48 (m, 8H), 1,39 (m, 1H), 1,27-1,15 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH_2CH_3).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 173,9 (C), 139,0 (C), 128,4 (CH), 127,6 (CH), 127,5 (CH), 95,7 (C), 75,1 (CH), 73,4 (CH_2), 72,4 (CH), 69,8 (CH_2), 68,6 (CH), 60,4 (CH_2), 56,4 (CH_3), 34,9 (CH_2), 34,5 (CH_2), 31,5 (CH_2), 31,1 (CH_2), 30,8 (CH_2), 24,0 (CH_2), 19,1 (CH_2), 14,3 (CH_3).



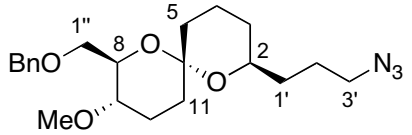
$C_{21}H_{32}O_5$
Masse Molaire 364,48 g.mol^{-1}

65

3-((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*)-8-(benzyloxyméthyl)-9-méthoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)propan-1-ol

Le protocole décrit pour la synthèse de **31** est appliqué à l'ester **64** pour donner l'alcool **65** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 88 % (226 mg, 0,62 mmol).

R*f* (SiO_2, EP/AE 1/1) : 0,33.
IR (ν_{max}) : 3431, 2938, 2869, 1497, 1453, 1364, 1271, 1225, 1199, 1177, 1094, 1053, 1027, 1010, 965, 917, 848, 732, 697.
$[\alpha]^{20}_D$: +54,5°.
SM (ESI+) : *m/z* 387,2 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 387,2147 [MNa^+] – Calc : 387,2147.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,39-7,26 (m, 5H, H Ar), 4,67 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H, Ph*CH$_2$*O), 4,60 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H, Ph*CH$_2$*O), 3,74-3,55 (m, 5H), 3,33 (s, 3H, O*CH$_3$*), 3,20 (td, *J* = 9,8 Hz, *J* = 4,7 Hz, 1H), 2,04-1,86 (m, 4H), 1,81-1,37 (m, 11H), 1,31-1,17 (m, 1H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 139,0 (C), 128,4 (CH), 127,6 (CH), 127,5 (CH), 95,9 (C), 75,1 (CH), 73,4 (CH_2), 72,4 (CH), 69,9 (CH_2), 69,4 (CH), 63,1 (CH_2), 56,4 (CH_3), 34,8 (CH_2), 34,6 (CH_2), 32,8 (CH_2), 31,0 (CH_2), 29,0 (CH_2), 24,0 (CH_2), 19,1 (CH_2).



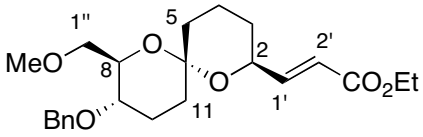
$C_{21}H_{31}N_3O_4$
Masse Molaire 389,49 g.mol^{-1}

66

(2*R*,3*S*,6*S*,8*S*)-8-(3-azidopropyl)-2-(benzyloxyméthyl)-3-méthoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane

Le protocole décrit pour la synthèse de **52** est appliqué à l'alcool **65** pour donner, après purification sur silice (toluène → EP/AE 9/1) l'azoture **66** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 77 % (176 mg, 0,45 mmol).

R*f* (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,54.
IR (ν_{max}) : 2938, 2870, 2170, 2094, 1741, 1590, 1490, 1453, 1364, 1272, 1225, 1201, 1181, 1162, 1096, 1025, 1010, 965, 916, 857, 784, 734, 697.
$[\alpha]^{20}_D$: +42,5°.
SM (ESI+) : *m/z* 412,1 [MNa^+], 384,1 [MNa^+-N_2].
SM HR (ESI+) : 412,2212 [MNa^+]– Calc : 412,2212.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,40-7,27 (m, 5H, H Ar), 4,66 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H, Ph*CH$_2$*O), 4,59 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H, Ph*CH$_2$*O), 3,73-3,62 (m, 2H), 3,61-3,56 (m, 1H), 3,53 (ddd, *J* = 9,6 Hz, *J* = 4,7 Hz, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,34-3,25 (m, 2H, $H_{3'a}$ et $H_{3'b}$), 3,32 (s, 3H, OC*H$_3$*), 3,19-3,15 (m, 1H), 2,04-1,36 (m, 13H), 1,29-1,13 (m, 1H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 130,2 (C), 128,4 (CH), 127,6 (CH), 127,5 (CH), 95,8 (C), 75,2 (CH), 73,4 (CH_2), 72,4 (CH), 69,9 (CH_2), 69,0 (CH), 56,5 (CH_3), 51,8 (CH_2), 34,9 (CH_2), 33,5 (CH_2), 31,2 (CH_2), 31,1 (CH_2), 25,5 (CH_2), 24,1 (CH_2), 19,1 (CH_2).



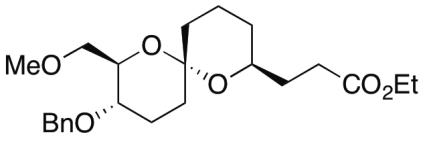
$C_{23}H_{32}O_6$
Masse Molaire 404,50 g.mol^{-1}

67

(*E*)- 3-((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*)-9-(benzyloxy)-8-(méthoxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)acrylate d'éthyle

Ce composé n'a pas été préparé volontairement, mais séparé de son régioisomère **63** après la séquence oxydation – oléfination. Il n'y a donc pas de rendement disponible. Il s'agit d'une huile incolore (64 mg, 0,16 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 9/1) : 0,22.
IR : 2939, 2871, 1716, 1660, 1454, 1368, 1296, 1267, 1224, 1165, 1094, 1075, 1032, 1007, 974, 919, 847, 828, 737, 698.
$[\alpha]^{20}_D$: +25,6°.
SM (ESI+) : *m/z* 830,5,2 [2MNa$^+$], 427,1 [MNa$^+$], 404,9 [MH$^+$].
SM HR (ESI+) : 427,2097 [MNa$^+$] – Calc : 427,2097.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,35-7,28 (m, 5H, H Ar), 6,90 (dd, *J* = 15,7 Hz, *J* = 3,9 Hz, 1H, $H_{1'}$), 6,06 (dd, *J* = 15,6 Hz, *J* = 2,1 Hz, 1H, $H_{2'}$), 4,63 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 4,48 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 4,29-4,19 (m, 1H), 4,20 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, O*CH*$_2$CH$_3$), 3,62-3,41 (m, 4H), 3,39 (s, 3H O*CH*$_3$), 2,11-1,89 (m, 3H), 1,85-1,57 (m, 5H), 1,42 (td, *J* = 13,6 Hz, *J* = 4,5 Hz, 1H), 1,34-1,21 (m, 1H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, OCH$_2$*CH*$_3$).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 176,9 (C), 148,3 (CH), 138,7 (C), 128,5 (CH), 127,9 (CH), 127,8 (CH), 119, 7 (CH) 96,2 (C), 73,1 (CH), 72,2 (CH_2), 72,1 (CH), 71,0 (CH_2), 68,2 (CH), 60,4 (CH_2), 59,6 (CH_3), 34,8 (CH_2), 34,0 (CH_2), 30,3 (CH_2), 24,7 (CH_2), 19,1 (CH_2), 14,4 (CH_3).



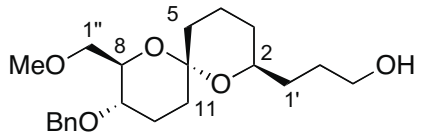
$C_{23}H_{34}O_6$
Masse Molaire : 406,51 g.mol^{-1}

68

3-((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*)-9-(benzyloxy)-8-(méthoxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)propanoate d'éthyle

Le protocole décrit pour la synthèse de **30** est appliqué à l'ester insaturé **67** pour donner l'analogue saturé **68** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement quantitatif (50 mg, 0,12 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,43.
IR : 2937, 2871, 1732, 1497, 1454, 1373, 1319, 1272, 1226, 1203, 1177, 1138, 1075, 1094, 1029, 968, 914, 854, 737, 714, 698.
$[\alpha]^{20}_D$: +59,1°.
SM (ESI+) : *m/z* 429,2 [MNa$^+$], 407,1 [MH$^+$].
SM HR (ESI+) : 429,2253 [MNa$^+$] – Calc : 429,2253.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,37-7,27 (m, 5H, H Ar), 4,63 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H, Ph*CH*$_2$O), 4,48 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H, Ph*CH*$_2$O), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, O*CH*$_2$CH$_3$), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,49-3,41 (m, 1H), 3,39 (s, 3H, O*CH*$_3$), 2,58-2,47 (m, 1H, $H_{2'a}$), 2,42-2,31 (m, 1H, $H_{2'b}$), 1,98-1,67 (m, 5H), 1,62-1,48 (m, 4H), 1,37 (m, 1H), 1,29-1,12 (m, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, OCH$_2$*CH*$_3$).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 173,9 (C), 138,8 (C), 128,5 (CH), 127,9 (CH), 127,7 (CH), 95,8 (C), 73,2 (CH), 72,2 (CH_2), 72,1 (CH_2), 71,0 (CH), 68,5 (CH), 60,4 (CH_2), 59,6 (CH_3), 35,1 (CH_2), 34,4 (CH_2), 31,5 (CH_2), 31,1 (CH_2), 30,8 (CH_2), 24,8 (CH_2), 19,0 (CH_2), 14,3 (CH_3).



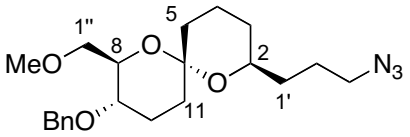
$C_{21}H_{32}O_5$
Masse Molaire : 364,48 g.mol^{-1}

69

3-((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*)-9-(benzyloxy)-8-(méthoxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)propan-1-ol

Le protocole décrit pour la synthèse de **31** est appliqué à l'ester **68** pour donner l'alcool **69** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 92 % (123 mg, 0,34 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 1/1) : 0,45.
IR (ν_{max}) : 3449, 2938, 2871, 1739, 1497, 1455, 1372, 1270, 1226, 1165, 1092, 1052, 1028, 1010, 972, 917, 847, 736, 698.
$[\alpha]^{20}_D$: +59,9°.
SM (ESI+) : *m/z* 387,2 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 387,2148 [MNa^+] – Calc : 387,2147.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,39-7,28 (m, 5H, H Ar), 4,62 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 4,47 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 3,68-3,58 (m, 6H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,39 (s, 3H, O*CH*$_3$), 2,04-1,48 (m, 13H), 1,39 (dt, *J* = 13,4 Hz, *J* = 4,2 Hz, 1H), 1,30-1,16 (m, 1H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 138,7 (C), 128,5 (CH), 128,0 (CH), 127,8 (CH), 98,4 (C), 73,3 (CH), 72,3 (CH_2), 71,1 (CH_2), 69,5 (CH), 63,2 (CH_2), 59,7 (CH_3), 35,0 (CH_2), 34,5 (CH_2), 32,8 (CH_2), 30,9 (CH_2), 29,0 (CH_2), 24,8 (CH_2), 19,1 (CH_2).



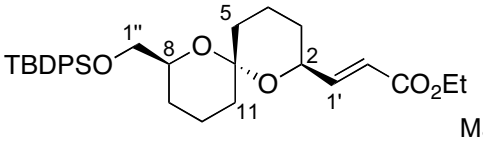
$C_{21}H_{31}N_3O_4$
Masse Molaire : 389,49 g.mol^{-1}

70

(2*R*,3*S*,6*S*,8*S*)-8-(3-azidopropyl)-3-(benzyloxy)-2-(méthoxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane

Le protocole décrit pour la synthèse de **52** est appliqué à l'alcool **69** pour donner, après purification sur silice (EP/AE 9/1) l'azoture **70** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 69 % (83 mg, 0,21 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,62.
IR (ν_{max}) : 2938, 2872, 2170, 2094, 1722, 1590, 1490, 1455, 1371, 1271, 1225, 1204, 1181, 1163, 1093, 1026, 1010, 968, 915, 857, 785, 736, 698.
$[\alpha]^{20}_D$: +47,0°.
SM (ESI+) : *m/z* 412,0 [MNa^+], 384,1 [MNa^+-N_2].
SM HR (ESI+) : 412,2211 [MNa^+] – Calc : 412,2212.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,40-7,35 (m, 5H, H Ar), 4,63 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 4,48 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 3,62-3,53 (m, 4H, H_2, H_8, $H1_{''a}$ et $H1_{''b}$), 3,40 (s, 3H, O*CH*$_3$), 3,32-3,25 (m, 2H, $H_{3'a}$ et $H_{3'b}$), 2,02-1,47 (m, 14H), 1,43-1,32 (m, 1H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 138,7 (C), 128,5 (CH), 127,9 (CH), 127,8 (CH), 72,3 (CH), 72,2 (CH_2), 71,1 (CH_2), 69,1 (CH), 59,7 (CH_3), 51,9 (CH_2), 35,0 (CH_2), 34,4 (CH_2), 33,5 (CH_2), 31,2 (CH_2), 25,5 (CH_2), 24,9 (CH_2), 19,1 (CH_2).



$C_{31}H_{42}O_5Si$
Masse Molaire : 522,75 g.mol^{-1}

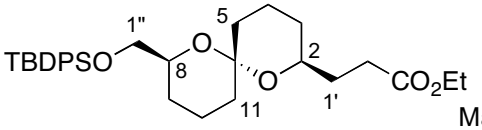
71

(*E*)-3-((2*S*,6*S*,8*S*)-8-((*tert*-butyldiphénylsilyloxy)méthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)acrylate d'éthyle

Le protocole décrit pour la synthèse de **49** est appliqué au spirocétal **26** pour donner, après purification sur silice (EP/AE 95/5) l'ester insaturé **71** sous la forme d'une huile légèrement jaune avec un rendement de 57 % (*E*/*Z* > 95/5, 111 mg, 0,21 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 95/5) : 0,32.
IR (ν_{max}) : 2935, 2858, 1721, 1660, 1590, 1473, 1428, 1368, 1296, 1264, 1226, 1164, 1131, 1112, 1089, 1039, 978, 960, 920, 845, 823, 803, 739, 701.
$[\alpha]^{20}_D$: -9,6°.
SM (ESI+) : *m/z* 545,1 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 545,2700 [MNa^+] – Calc : 545,2699.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,73-7,68 (m, 4H, H Ar), 7,42-7,35 (m, 6H, H Ar), 6,91 (dd, *J* = 15,6 Hz, *J* = 4,0 Hz, 1H, $H_{1'}$), 6,06 (dd, *J* = 15,7 Hz, *J* = 1,9 Hz, 1H, $H_{2'}$), 4,38 (dddd, *J* = 11,7 Hz, *J* = 4,0 Hz, *J* = 2,1 Hz, *J* = 1,9 Hz, 1H, H_2), 4,23 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 2,10-1,85 (m, 2H), 1,69-1,53 (m, 6H), 1,47-1,17 (m, 4H), 1,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,04 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 167,1 (C), 149,0 (CH), 135,8 (CH), 135,8 (CH), 129,7 (CH), 129,7 (C), 127,8 (CH), 127,7 (CH), 119,4 (CH), 96,4 (C), 70,6 (CH), 67,8 (CH), 67,5 (CH_2), 60,5 (CH_2), 35,3 (CH_2), 35,0 (CH_2), 30,4 (CH_2), 27,1 (CH_2), 26,9 ($(CH_3)_3$), 19,4 (C), 18,9 (CH_2), 18,6 (CH_2), 14,5 (CH_3).



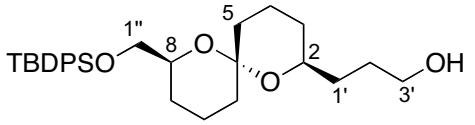
$C_{31}H_{44}O_5Si$
Masse Molaire : 524,76 g.mol^{-1}

72

3-((2*S*,6*S*,8*S*)-8-((*tert*-butyldiphénylsilyloxy)méthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)propanoate d'éthyle

Le protocole décrit pour la synthèse de **30** est appliqué à l'ester insaturé **71** pour donner l'ester saturé **72** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 90 % (90 mg, 0,17 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 95/5) : 0,47.
IR (ν_{max}) : 2933, 2858, 1735, 1590, 1473, 1456, 1428, 1374, 1273, 1226, 1203, 1178, 1112, 1086, 1071, 1038, 983, 956, 918, 855, 823, 801, 738, 700.
$[\alpha]^{20}_D$: +10,3°.
SM (ESI+) : *m/z* 547,1 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 547,2856 [MNa^+] – Calc : 547,2856.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,76-7,71 (m, 4H, H Ar), 7,47-7,38 (m, 6H, H Ar), 4,14 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3,74-3,65 (m, 3H, H_8 et $H_{1''}$), 3,60-3,44 (m, 1H, H_2), 2,57 (m, 1H, $H_{2'a}$), 2,36 (m, 1H, $H_{2'b}$), 2,02-1,85 (m, 2H), 1,78-1,62 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 6H), 1,44-1,23 (m, 2H), 1,29-1,17 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,06 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 174,2 (C), 136,1 (CH), 136,0 (CH), 134,3 (C), 134,2 (C), 129,9 (CH), 129,9 (CH), 128,0 (CH), 127,9 (CH), 96,3 (C), 70,7 (CH), 68,4 (CH), 67,9 (CH_2), 60,6 (CH_2), 35,8 (CH_2), 35,7 (CH_2), 31,8 (CH_2), 31,5 (CH_2), 31,3 (CH_2), 27,5 (CH_2), 27,2 ($(CH_3)_3$), 19,6 (C), 19,1 (CH_2), 18,9 (CH_2), 14,7 (CH_3).



$C_{29}H_{42}O_4Si$
Masse Molaire : 482,73 g.mol^{-1}

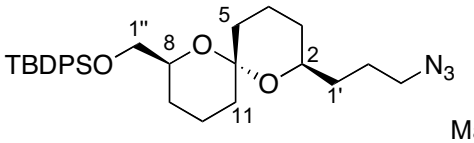
73

3-((2*S*,6*S*,8*S*)-8-((*tert*-butyldiphénylsilyloxy)méthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)propan-1-ol

Le protocole décrit pour la synthèse de **31** est appliqué à l'ester **72** pour donner l'alcool **73** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 49 % (41 mg, 0,09 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,38.
IR (ν_{max}) : 3374, 3072, 2932, 2857, 1741, 1590, 1473, 1456, 1428, 1389, 1361, 1282, 1226, 1202, 1112, 1090, 1070, 997, 980, 959, 931, 823, 802, 739, 700.
$[\alpha]^{20}_D$: +15,2°.
SM (ESI+) : *m/z* 505,2 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : 505,2750 [MNa^+] – Calc : 505,2754.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 7,76-7,70 (m, 4H, H Ar), 7,41-7,37 (m, 6H, H Ar), 3,83-3,73 (m, 2H, H_2 et H_8), 3, 69 (dd, *J* = 10,4 Hz, *J* = 6,6 Hz, 1H, $H_{1''a}$), 3,67 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, $H_{3'}$), 3,59 (dd, *J* = 10,2 Hz, *J* = 4,1 Hz, 1H, $H_{1''b}$), 2,11 (s large, 1H, OH), 2,02-1,82 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,68-1,51 (m, 7H), 1,41 (m, 2H), 1,32-1,14 (m, 3H), 1,05 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 136,1 (CH), 136,0 (CH), 134,3 (C), 134,2 (C), 129,9 (CH), 129,9 (CH), 128,0 (CH), 127,9 (CH), 96,6 (C), 70,8 (CH), 69,3 (CH), 67,9 (CH_2), 63,6 (CH_2), 35,8 (CH_2), 35,7 (CH_2), 33,3 (CH_2), 31,4 (CH_2), 29,3 (CH_2), 27,4 (C), 27,1 ($(CH_3)_3$), 19,6 (CH_2), 19,1 (CH_2), 18,9 (CH_2).



$C_{29}H_{41}N_3O_3Si$

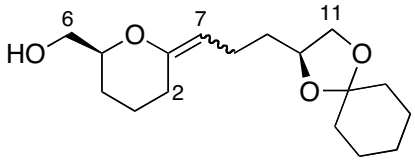
Masse Molaire : 507,74 g.mol^{-1}

74

(((2*S*,6*S*,8*S*)-8-(3-azidopropyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)méthoxy)(*tert*-butyl)diphénylsilane

Le protocole décrit pour la synthèse de **52** est appliqué à l'alcool **73** pour donner, après purification sur silice (EP/AE 95/5) l'azoture **74** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 51 % (23 mg, 0,05 mmol).

R*f* (SiO_2, EP/AE 95/5) : 0,46.
IR (ν_{max}) : 2932, 2858, 2094, 1736, 1590, 1456, 1428, 1390, 1361, 1281, 1261, 1226, 1203, 1112, 1089, 1073, 981, 958, 930, 853, 823, 802, 739, 701.
SM (ESI+) : m/z 530,2 [MNa$^+$].
SM HR (ESI+) : 530,2814 [MNa$^+$] - Calc : 530,2815.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,76-7,69 (m, 4H, H Ar), 7,45-7,34 (m, 6H, H Ar), 3,75-3,64 (m, 3H, H_2, H_8 et $H_{1''a}$), 3,57 (dd, *J* = 10,0 Hz, *J* = 4,0 Hz, 1H, $H_{1''b}$), 3,31 (m, 2H, $H_{3'a}$ et $H_{3'b}$), 2,04-1,77 (m, 2H), 1,68-1,47 (m, 10H), 1,44-1,33 (m, 1H), 1,28-1,11 (m, 3H), 1,05 (s, 9H, $(CH_3)_3$).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 135,8 (CH), 135,8 (CH), 134,0 (C), 129,7 (CH), 129,7 (CH), 127,7 (CH), 127,7 (CH), 96,1 (C), 70,6 (CH), 68,5 (CH), 67,7 (CH_2), 51,9 (CH_2), 35,5 (CH_2), 33,6 (CH_2), 31,4 (CH_2), 31,1 (CH_2), 27,2 (C), 26,9 ($(CH_3)_3$), 25,6 (CH_2), 19,4 (CH_2), 18,9 (CH_2), 18,8 (CH_2).



$C_{17}H_{28}O_4$

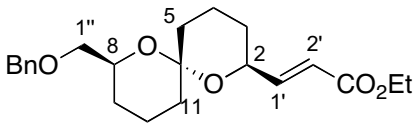
Masse Molaire : 296,40 g.mol^{-1}

75

((2*S*)-6-(3-(1,4-dioxaspiro[4.5]décan-2-yl)propylidène)tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)méthanol

À 212 mg d'éther d'énol **21** (0,40 mmol) en solution dans 4 mL de THF distillé sont additionnés 790 µL d'une solution 1M de TBAF dans le THF (0,79 mmol, 2 éq.) et le milieu est agité à température ambiante pendant 90 minutes. Le solvant est évaporé et le résidu purifié sur alumine (EP/AE 8/2 → 6/4) pour donner 84 mg d'une huile incolore (0,28 mmol, 71 %).

R*f* (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,31.
IR (ν_{max}) : 3374, 3072, 2932, 2857, 1741, 1590, 1473, 1456, 1428, 1389, 1361, 1282, 1226, 1202, 1112, 1090, 1070, 997, 980, 959, 931, 823, 802, 739, 700.
$[\alpha]^{20}_D$: +31,9°.
SM (ESI+) : *m/z* 319,2 [MNa$^+$].
SM HR (ESI+) : 319,1885 [MNa$^+$] – Calc : 319,1885.
RMN ^{1}H (CD_3COCD_3) δ : 4,49 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, H_7), 4,21-3,99 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,73-3,59 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 2,89 (s large, 1H, O*H*), 2,15-1,83 (m, 5H), 1,70-1,40 (m, 15H).
RMN ^{13}C (CD_3COCD_3) δ : 154,52 (C), 109,5 (C), 95,7 (CH), 77,1 (CH), 76,4 (CH), 69,8 (CH_2), 65,3 (CH_2), 37,5 (CH_2), 36,1 (CH_2), 34,8 (CH_2), 34,1 (CH_2), 26,0 (CH_2), 24,8 (CH_2), 24,6 (CH_2), 24,1 (CH_2), 20,7 (CH_2).



$C_{22}H_{30}O_5$

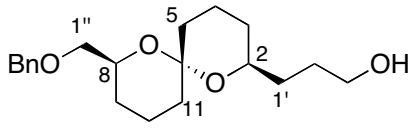
Masse Molaire : 374,47 g.mol^{-1}

76

***(E)*- 3-((2*S*,6*S*,8*S*)-8-(benzyloxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)acrylate d'éthyle**

Le protocole décrit pour la synthèse de **49** est appliqué au spirocétal **25** pour donner après purification sur silice (EP/AE 9/1) l'ester insaturé **79** sous la forme d'une huile incolore correspondant exclusivement à l'isomère *E* avec un rendement de 61 % (176 mg, 0,47 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 9/1) : 0,33.
IR : 3065, 3030, 2941, 2869, 1721, 1660, 1497, 1455, 1367, 1297, 1266, 1226, 1204, 1166, 1094, 1038, 982, 920, 845, 736, 698.
$[\alpha]^{20}_D$: -28,1°.
SM (ESI+) : *m/z* 397,1 [MNa^+], 375,0 [MH^+].
SM HR (ESI+) : 397,1992 [MNa^+] – Calc : 297,1991.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,28-7,17 (m, 5H, H Ar), 6,85 (dd, *J* = 15,6 Hz, *J* = 4,0 Hz, 1H, $H_{1'}$), 5,99 (dd, *J* = 15,6 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1H, $H_{2'}$), 4,54 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H, PhCH_2O), 4,49 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H, PhCH_2O), 4,26 (m, 1H, H_2), 4,13 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3,70 (m, 1H, H_8), 3,41 (dd, *J* = 10,2 Hz, *J* = 5,9 Hz, 1H, $H_{1''a}$), 3,35 (dd, *J* = 10,2 Hz, *J* = 4,7 Hz, 1H, $H_{1''b}$), 2,00-1,81 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 6H), 1,41-1,30 (m, 2H), 1,28-1,14 (m, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, OCH_2CH_3).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 167,0 (C), 148,8 (CH), 138,8 (C), 128,4 (CH), 127,6 (CH), 127,5 (CH), 119,4 (CH), 96,5 (C), 73,7 (CH_2), 73,4 (CH_2), 69,1 (CH), 67,9 (CH), 60,4 (CH_2), 35,2 (CH_2), 35,0 (CH_2), 30,4 (CH_2), 27,5 (CH_2), 18,9 (CH_2), 18,5 (CH_2), 14,4 (CH_3).



$C_{20}H_{30}O_4$

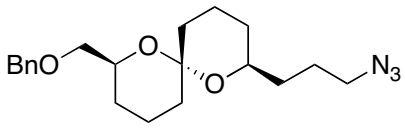
Masse Molaire : 334,45 g.mol^{-1}

77

3-((2*S*,6*S*,8*S*)-8-(benzyloxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)propan-1-ol

Le protocole décrit pour la synthèse de **31** est appliqué à l'ester insaturé **76** pour donner après purification sur silice (EP/AE 8/2 → 1/1) l'alcool **77** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 49 % (68 mg, 0,20 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,24.
SM (IC) : *m/z* 335,2 [MH^+].
SM HR (IC) : Mes : 335,2224 [MNa^+] – Calc : 335,2222.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,35-7,27 (m, 5H, H Ar), 4,63 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4,58 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4,15 (s large, 1H, O*H*), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 2H), 3,52-3,42 (m, 3H), 2,10-1,21 (m, 16 H).



$C_{20}H_{29}N_3O_3$

Masse Molaire : 359,46 g.mol^{-1}

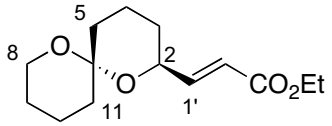
78

(2*S*,6*S*,8*S*)-2-(3-azidopropyl)-8-(benzyloxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane

Le protocole décrit pour la synthèse de **52** est appliqué à l'alcool **67** pour donner après purification sur silice (EP/AE 95/5 → 9/1) l'azoture **78** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 51 % (80 mg, 0,22 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 9/1) : 0,56.

SM (ESI+) : *m/z* 382,2 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : Mes : 382,2104 [MNa^+] – Calc : 382,2107.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,42-7,27 (m, 5H H Ar), 4,63 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 4,59 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 3H), 3,32-3,27 (dt, *J* = 7,0 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1H), 2,00-1,76 (m, 2H), 1,69-1,14 (m, 14H).



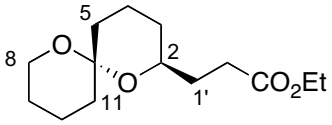
$C_{14}H_{22}O_4$
Masse Molaire : 254,32 g.mol^{-1}

79

(*E*) 3-((2*S*,6*S*)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)acrylate d'éthyle

Le protocole décrit pour la synthèse de **49** est appliqué au spirocétal **27** pour donner, après purification sur silice (EP/AE 9/1 → 75/25) l'ester insaturé **79** sous la forme d'une huile incolore correspondant exclusivement à l'isomère *E* avec un rendement de 75 % (164 mg, 0,65 mmol).

R$_f$ (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,85.
IR (ν_{max}) : 2940, 2870, 1719, 1660, 1440, 1368, 1296, 1261, 1228, 1210, 1175, 1160, 1138, 1123, 1095, 1082, 1065, 1046, 1034, 978, 952, 935, 917, 900, 875, 853, 837, 812, 758, 709.
$[\alpha]^{20}_D$: +17,7°.
SM (IE) : *m/z* 254 [$M^{+\cdot}$].
SM HR (IE) : 254,1524 [$M^{+\cdot}$] – Calc : 254,1518.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 6,95 (dd, *J* = 16,0 Hz, *J* = 4,0Hz, 1H, $H_{1'}$), 6,11 (dd, *J* = 16,0Hz, *J* = 2,1 Hz, 1H, $H_{2'}$), 4,30 (dddd, *J* = 11,7 Hz, *J* = 4,1 Hz, , *J* = 4,1 Hz, *J* = 2,0 Hz *J* = 2,0 Hz, 1H, H_2), 4,21 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, O*CH*$_2$CH$_3$), 3,61 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 3,0 Hz, 2H, H_{8a} et H_{8b}), 1,98 (ddd, *J* = 13,2 Hz, *J* = 4,2 Hz, *J* = 4,2 Hz, 1H), 1,89 (ddd, *J* = 13,2 Hz, *J* = 4,2 Hz, *J* = 4,2 Hz, 1H), 1,78-1,47 (m, 8H), 1,46-1,22 (m, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, O*CH*$_2$CH$_3$).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 167,3 (C), 149,0 (C), 119,8 (C), 96,2 (C), 68,2 (CH), 60,9 (CH_2), 60,7 (CH_2), 36,0 (CH_2), 35,4 (CH_2), 30,7 (CH_2), 25,6 (CH_2), 19,2 (CH_2), 18,9 (CH_2), 14,7 (CH_3).



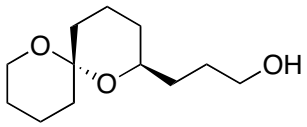
$C_{14}H_{24}O_4$
Masse Molaire : 256,34 g.mol^{-1}

80

3-((2*S*,6*S*)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)propionate d'éthyle

Le protocole décrit pour la synthèse de **30** est appliqué à l'ester insaturé **79** pour donner, après purification sur silice (EP/AE 95/5) l'ester saturé **80** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 94 % (119 mg, 0,46 mmol).

R$_f$ (SiO_2, EP/AE 9/1) : 0,61.
IR (ν_{max}) : 2938, 2870, 1735, 1440, 1374, 1350, 1320, 1278, 1228, 1211, 1198, 1176, 1136, 1115, 1096, 1072, 1061, 1046, 1032, 991, 974, 949, 913, 880, 863, 814, 775.
$[\alpha]^{20}_D$: +65,9°.
SM (IC) : *m/z* 257,2 [MH^+].
SM HR (IE) : 257,1753 [MH^+] – Calc : 257,1753.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 4,14 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, O*CH*$_2$CH$_3$), 3,65-3,51 (m, 3H), 2,54 (ddd, *J* = 16,0 Hz, *J* = 8,5 Hz, *J* = 6,4 Hz, 1H, $H_{2'a}$), 2,42 (ddd, *J* = 15,8 Hz, *J* = 8,5 Hz, *J* = 7,0 Hz, 1H, $H_{2'b}$), 1,94-1,67 (m, 3H), 1,62-1,12 (m, 11H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, OCH$_2$*CH*$_3$).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 174,2 (C), 95,8 (C), 68,4 (CH), 60,7 (CH_2), 60,6 (CH_2), 36,2 (CH_2), 35,8 (CH_2), 31,8 (CH_2), 31,5 (CH_2), 31,1 (CH_2), 25,8 (CH_2), 19,1 (CH_2), 18,9 (CH_2), 14,7 (CH_3).



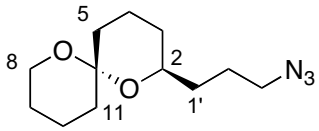
$C_{12}H_{22}O_3$
Masse Molaire : 214,30 g.mol^{-1}

81

3-((2*S*,6*S*)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)propan-1-ol

Le protocole décrit pour la synthèse de **31** est appliqué à l'ester **80** pour donner l'alcool **81** sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 99 % (91 mg, 0,43 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 1/1) : 0,69.
IR (ν_{max}) : 3381, 2937, 2868, 1439, 1385, 1279, 1256, 1227, 1210, 1181, 1095, 1062, 1046, 1004, 982, 949, 915, 871, 808, 732.
$[\alpha]^{20}_D$: +65,8°.
SM (IE) : *m/z* 215,2 [$M^{+\cdot}$].
SM HR (IE) : 215,1648 [$M^{+\cdot}$]– Calc : 215,1648.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ : 3,67-3,61 (m, 5H), 2,38 (s large, 1H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,71-1,49 (m, 12H), 1,44-1,15 (m, 2H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 96,1 (C), 69,5 (CH), 63,5 (CH_2), 60,8 (CH_2), 36,1 (CH_2), 35,8 (CH_2), 33,3 (CH_2), 31,4 (CH_2), 29,4 (CH_2), 25,7 (CH_2), 19,1 (CH_2), 18,9 (CH_2).



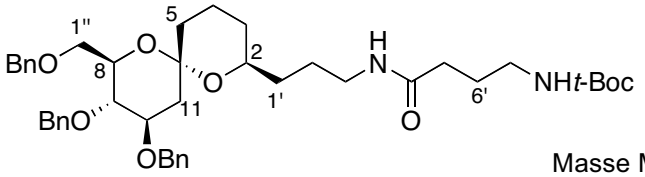
$C_{12}H_{21}N_3O_2$
Masse Molaire : 239,31 g.mol^{-1}

82

(2*S*,6*S*)-2-(3'-azidopropyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane

Le protocole décrit pour la synthèse de **52** est appliqué à l'alcool **81** pour donner, après purification sur silice (toluène → EP/AE 95/5) l'azoture **82** sous la forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 77 % (90 mg, 0,38 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 8/2) : 0,59.
IR (ν_{max}) : 2938, 2869, 2091, 1449, 1439, 1386, 1350, 1279, 1258, 1227, 1210, 1181, 1095, 1065, 1047, 1022, 983, 950, 936, 916, 871, 808.
$[\alpha]^{20}_D$: +65,7°.
SM (IC) : *m/z* 240,2 [MH^+].
SM HR (IC) : 240,1712 [MH^+] – Calc : 240,1712.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 3,64-3,60 (m, 3H, H_2 et H_{8a} et H_{8b}), 3,36 (m, 2H, $H_{3'}$), 1,93-1,77 (m, 3H), 1,70-1,31 (m, 12 H), 1,25-1,13 (m, 1H, H_{3a}).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 95,9 (C), 69,0 (CH), 60,8 (CH_2), 52,1 (CH_2), 36,2 (CH_2), 35,8 (CH_2), 33,8 (CH_2), 31,6 (CH_2), 25,9 (CH_2), 25,8 (CH_2), 19,1 (CH_2), 19,0 (CH_2).



$C_{43}H_{58}N_2O_8$
Masse Molaire : 730,93 g.mol^{-1}

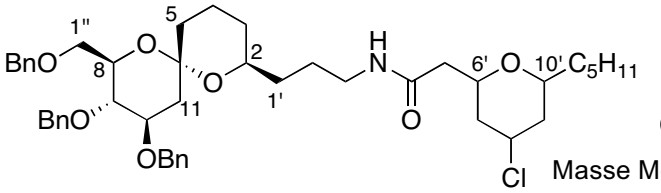
83

4-(3-((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*,10*R*)-9,10-bis(benzyloxy)-8-(benzyloxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)propylamino)-4-oxobutylcarbamate de *tert*-butyle

À 120 mg d'azoture **52** (0,21 mmol) en solution sous argon dans 323 µL de toluène anhydre contenant 107 mg de SuO-GABA-Boc (0,36 mmol, 1,7 éq.) et 200 mg de TM 4 Å broyé sont additionnés goutte à

goutte 320 μL de toluène contenant 83 mg de triphénylphosphine (0,32 mmol, 1,5 éq.) et le milieu est agité 24 heures à température ambiante. Il est filtré sur célite puis le filtrat est évaporé. Le résidu est purifié sur silice (EP/AE 8/2 → 0/1) pour donner 70 mg d'une huile incolore (46 %, 0,10 mmol).

R_f (SiO_2, AE 100%) : 0,75.
SM (ESI+) : *m/z* 753,2 [MNa^+].
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,36-7,20 (m, 15H, H Ar), 4,89-4,52 (m, 8H, O*CH*$_2$Ph et N*H*), 3,97 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,58-3,43 (m, 3H), 2,67-2,57 (m, 2H, $H_{3'a}$ et $H_{3'b}$), 2,65 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, $H_{7'a}$ et $H_{7'b}$), 2,40 (m, 2H, $H_{5'a}$ et $H_{5'b}$), 2,23 (dd, *J* = 13,0 Hz, *J* = 5,4 Hz, 1H, H_{11a}), 1,98-1,15 (m, 13H), 1,43 (s, 9H, (*CH*$_3$)$_3$).



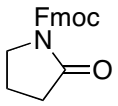
$C_{46}H_{62}ClNO_7$
Masse Molaire : 776,44 g.mol^{-1}

84

***N*-(3-((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*,10*R*)-9,10-bis(benzyloxy)-8-(benzyloxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)propyl)-2-(4-chloro-6-pentyltétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)acétamide**

À 70 mg de **83** (0,096 mmol) en solution dans 2,4 mL de DCM distillé sont additionnés à 0°C 142 μL de TFA (1,92 mol, 20 éq.) et le milieu est agité 3 heures à température ambiante. Le solvant est évaporé et le résidu est séché puis repris dans 300 μL de toluène anhydre. L'ester activé (33 mg, 0,096 mol, 1 éq.) est additionné, suivi de 33 μL de DIPEA (0,192 mmol, 2 éq.). Le milieu est agité une nuit à température ambiante. Il est ensuite dilué à l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 25 mL). Les phases organiques réunies sont lavées par 25 mL de NH_4Cl_{sat} puis 25 mL de $NaCl_{sat}$. Elles sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées puis évaporées. Le résidu est purifié sur silice (EP/AE 8/2 → 1/1) pour donner 43 mg d'un solide blanc qui s'est révélé être le composé **84** (0,055 mmol).

R_f (SiO_2, EP/AE 1/1) : 0,86.
SM (ESI+) : *m/z* 798,5 [MNa^+].
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,40-7,21 (m, 15H, H Ar), 4,88 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 4,69-4,55 (m, 5H, O*CH*$_2$Ph), 4,01-3,86 (m, 3H), 3,80-3,61 (m, 3H), 3,50-3,22 (m, 5H), 2,82 (dd, *J* = 15,8 Hz, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,65 (dd, *J* = 15,6 Hz, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,55 (dd, *J* = 15,6 Hz, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,40 (dd, *J* = 15,8 Hz, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,68-1,01 (m, 17H), 0,81 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, *CH*$_3$).



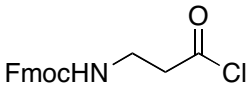
$C_{19}H_{17}NO_3$
Masse Molaire : 307,34 g.mol^{-1}

85

(9*H*-fluorèn-9-yl)méthyl 2-oxopyrrolidine-1-carboxylate

9,1 mg d'acide *N*-Fmoc-4-aminobutyrique en solution dans 100 μL de DCM distillé sont agités une heure à température ambiante en présence de 24,3 μL de chlorure d'oxalyle puis 2 équivalents de benzylamine distillée sont additionnés. Le milieu est évaporé puis séché.

L'analyse par RMN est comparée à la littérature pour confirmer la structure de **85**.[203]



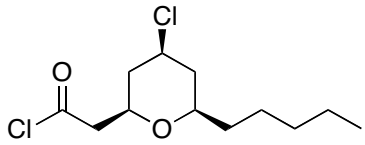
$C_{19}H_{16}ClNO_3$
Masse Molaire : 329,78 g.mol^{-1}

86

(9*H*-fluorèn-9-yl)méthyl 3-chloro-3-oxopropylcarbamate

Le protocole utilisé est le même que pour la préparation du chlorure d'acyle **87**.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,77 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, H Ar), 7,57 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, H Ar), 7,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H Ar), 7,32 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H Ar), 5,16 (s large, 1H, N*H*), 4,43 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,21 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,47 (d large, 2H), 3,16 (t large, 2H).



$C_{12}H_{20}Cl_2O_2$

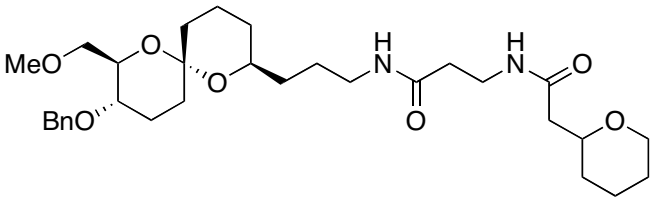
Masse Molaire : 267,19 g.mol^{-1}

87

(+/-)-chlorure de 2-((2*R*,4*S*,6*R*)-4-chloro-6-pentyltétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)acétyle

À 7 mg d'acide 2-((2*R*,4*S*,6*R*)-4-chloro-6-pentyltétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)acétique (0,03 mmol) en solution sous argon dans 100 µL de chlorure d'oxalyle sont agités une heure à température ambiante puis le milieu est évaporé et séché à la pompe pour donner le chlorure d'acyle **87** avec un rendement quantitatif (7 mg, 0,03 mmol).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 4,02 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,13-2,93 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,62-1,27 (m, 10H), 0,88 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H).



$C_{31}H_{48}N_2O_7$

Masse Molaire : 560,72 g.mol^{-1}

88

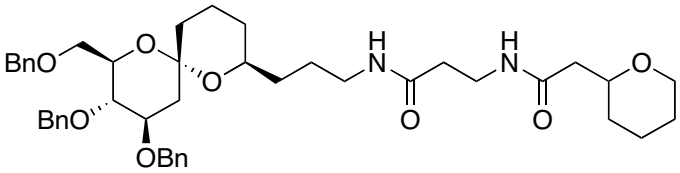
***N*-(3-((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*)-9-(benzyloxy)-8-(méthoxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)propyl)-3-(2-(tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)acétamido)propanamide**

À 16,2 mg de l'azoture **70** (0,042 mmol) en solution dans 139 µL de THF distillé sont ajoutés 12,0 mg de triphénylphosphine (0,046 mmol, 1,1 éq.) puis 13,9 µL d'eau et le milieu est agité 2 heures puis co-évaporé au toluène et ajouté au chlorure d'acyle **86** (27,4 mg, 0,083 mmol, 2 éq.) en solution dans 100 µL de DCM distillé. On additionne ensuite 36,3 µL de DIPEA (0,208 mmol, 5 éq.) et une quantité catalytique de DMAP. Le milieu est agité une nuit à température ambiante. Il est ensuite dilué par 5 mL de DCM et lavé par 5 mL d'eau. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4, filtrée puis évaporée et purifiée sur silice (EP/AE 1/1) pour donner le premier adduit (**R_f** (SiO_2, AE 100 %) : 0,31). Celui-ci est dissous sous argon dans 2 mL de DMF anhydre pour l'addition goutte à goutte de 521 µL de diéthylamine. Après 30 minutes, la conversion est totale donc le milieu est dilué à l'eau puis extrait par 3 x 5 mL de DCM et les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4, filtrées puis évaporées. Le résidu est dissous dans 100 µL de DCM et additionné à 13,4 mg de chlorure de 2-cyclohexylacétyle (0,082 mmol, 2 éq.) en solution, lui aussi, dans 100 µL de DCM. 36,3 µL de DIPEA (0,208 mmol, 5 éq.) sont additionnés ainsi qu'une quantité catalytique de DMAP. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le milieu est dilué par 5 mL de DCM et lavé par 10 mL de $NaCl_{sat}$, séché sur

Na_2SO_4 et évaporé. Le résidu est purifié sur silice (AE 100 % → AE/MeOH 99/1 → 95/5). On obtient ce premier analogue sous la forme d'une huile incolore (4,9 mg, 0,008 mmol, 21 %).

R_f (SiO_2, AE/MeOH 95/5) : 0,44.
SM (ESI+) : *m/z* 583,4 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : Mes : 583,3360 [MNa^+] – Calc : 583,3359.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) : 7,37-7,29 (m, 5H, H Ar), 6,93 (large, 1H, N*H*), 5,84 (large, 1H, N*H*), 4,62 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4,47 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H, OCH_2Ph), 3,97 (m, 1H), 3,62-3,43 (m, 10H), 3,39 (s, 3H, OCH_3), 3,24 (m, 1H), 2,39-2,28 (m, 4H), 2,01-1,15 (m, 20H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 400 MHz) : 171,1 (C), 138,6 (C), 128,5 (CH), 128,1 (CH), 127,9 (CH), 95,9 (C), 77,4 (CH), 74,9 (CH_2), 73,4 (CH_2), 72,4 (CH_2), 72,2 (CH), 71,3 (CH_2), 69,2 (CH), 68,7 (CH_2), 59,7 (CH_3), 43,7 (CH_2), 39,7 (CH_2), 36,1 (CH_2), 35,6 (CH_2), 35,1 (CH_2), 34,5 (CH_2), 33,6 (CH_2), 31,7 (CH_2), 31,2 (CH_2), 25,9 (CH_2), 25,8 (CH_2), 25,0 (CH_2), 23,4 (CH_2), 19,1 (CH_2).

Tous les autres analogues ont été obtenus de façon similaire :



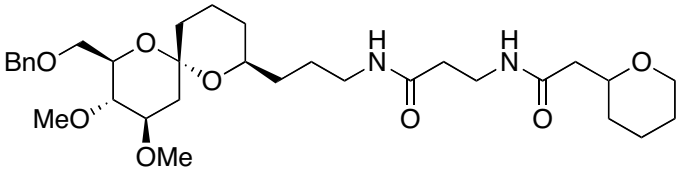
$C_{44}H_{58}N_2O_8$
Masse Molaire : 742,94 g.mol^{-1}

89

***N*-(3-((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*,10*R*)-9,10-bis(benzyloxy)-8-(benzyloxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)propyl)-3-(2-(tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)acétamido)propanamide**

2 mg de cet analogue (0,003 mmol) ont été obtenus après purification sur silice (EP/AE 1/1 → AE 100 % → AE/MeOH 99/1).

R_f (SiO_2, AE 100%) : 0,14.
SM (ESI+) : *m/z* 765,4 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : Mes : 765,4091 [MNa^+] – Calc : 765,4091.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) : 7,37-7,29 (m, 15 H, H Ar), 6,91 (large, 1H, N*H*), 5,76 (large, 1H, N*H*), 4,89 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4,70-4,55 (m, 5H, OCH_2Ph), 3,98 (m, 1H), 3,73 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 3,66-3,38 (m, 8H), 3,20 (m, 2H), 2,36-2,22 (m, 6H), 1,91-1,11 (m, 16H).



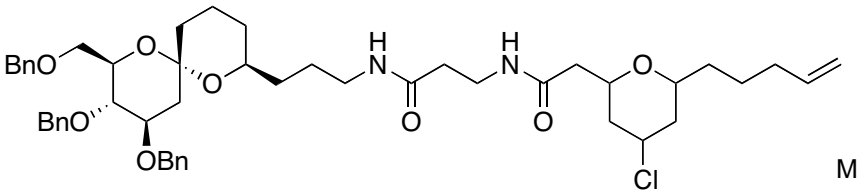
$C_{32}H_{50}N_2O_8$
Masse Molaire : 590,75 g.mol^{-1}

90

***N*-(3-((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*,10*R*)-8-(benzyloxyméthyl)-9,10-diméthoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)propyl)-3-(2-(tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)acétamido)propanamide**

Cet analogue a été obtenu après purification sur silice (AE 100 % → AE/MeOH 98/2).

R_f (SiO_2, AE/MeOH 99/1) : 0,39.
SM (ESI+) : *m/z* 613,4 [MNa^+].
SM HR (ESI+) : Mes : 613,3466 [MNa^+] – Calc : 613,3465.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,37-7,28 (m, 5 H, H Ar), 6,95 (large, 1H, N*H*), 5,81 (large, 1H, N*H*), 4,67 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4,59 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H, OCH_2Ph), 3,97 (m, 1H), 3,70 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 3,65-3,57 (m, 3H), 3,52-3,40 (m, 4H), 3,50 (s, 3H, OCH_3), 3,43 (s, 3H, OCH_3), 3,24-3,10 (m, 3H), 2,40-2,30 (m, 4H), 2,16 (dd, *J* = 12,9 Hz, *J* = 5,1 Hz, 1H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,71-1,11 (m, 15H).



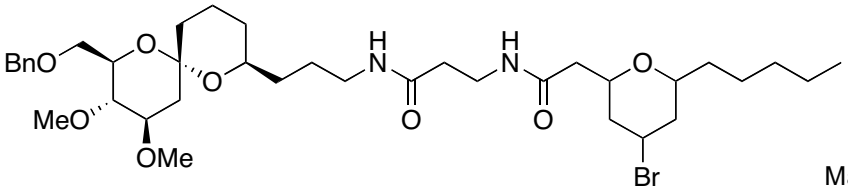
$C_{49}H_{65}ClN_2O_8$
Masse Molaire : 845,50 g.mol^{-1}

91

***N*-(3-((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*,10*R*)-9,10-bis(benzyloxy)-8-(benzyloxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)propyl)-3-(2-(4-chloro-6-(pent-4-ènyl)tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)acétamido)propanamide**

Cet analogue a été obtenu après purification sur silice (EP/AE 1/1 → 3/7).

R*f* (SiO_2, AE 100%) : 0,63.
SM (ESI+) : *m/z* 869,4 [MNa$^+$].
SM HR (ESI+) : Mes : 869,4485 [MNa$^+$] – Calc : 869,4484.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,35-7,28 (m, 15 H, H Ar), 6,82 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, N*H*), 5,68 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, N*H*), 4,91 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 4,70-4,55 (m, 6H, O*CH*$_2$Ph), 4,03-3,93 (m, 3H), 3,78-3,62 (m, 1H), 3,73 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 3,57-3,39 (m, 6H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 2H), 2,42-2,22 (m, 6H), 2,11 (dd, *J* = 13,4 Hz, *J* = 4,0 Hz, 1H), 1,74-1,13 (m, 19H).



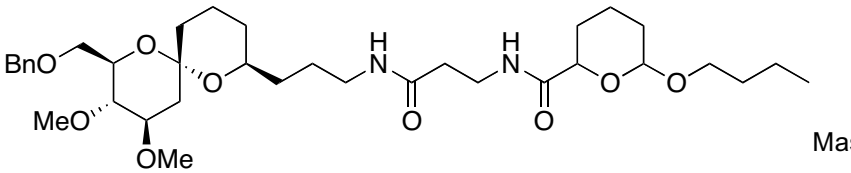
$C_{37}H_{59}BrN_2O_8$
Masse Molaire : 739,78 g.mol^{-1}

92

***N*-(3-((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*,10*R*)-8-(benzyloxyméthyl)-9,10-diméthoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)propyl)-3-(2-(4-bromo-6-pentyltétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)acétamido)propanamide**

Cet analogue a été obtenu après purification sur silice (AE 100% → AE/MeOH 98/2).

R*f* (SiO_2, AE 100%) : 0,36.
SM (ESI+) : *m/z* 761,3 [MNa$^+$], 681,4 [MNa$^+$-Br].
SM HR (ESI+) : Mes : 761,3358 [MNa$^+$] – Calc : 761,3353.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,38-7,29 (m, 5 H, H Ar), 6,95 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H, N*H*), 5,83 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H, N*H*), 4,67 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 4,59 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 4,21 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,70 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 3,64-3,56 (m, 3H), 3,55-3,40 (m, 3H), 3,50 (s, 3H, O*CH*$_3$), 3,43 (s, 3H, O*CH*$_3$), 3,25-3,10 (m, 3H), 2,41-2,33 (m, 4H), 2,16 (dd, *J* = 12,8 Hz, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,05-1,15 (m, 23H), 0,89 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H, C*H*$_3$).



$C_{35}H_{56}N_2O_9$
Masse Molaire : 648,83 g.mol^{-1}

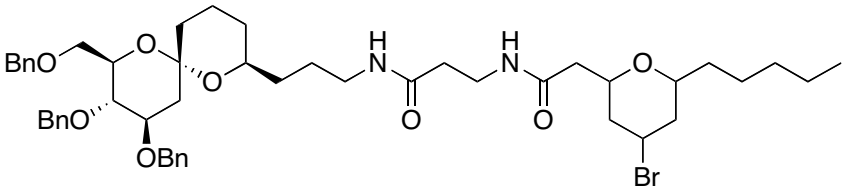
93

***N*-(3-(3-((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*,10*R*)-8-(benzyloxyméthyl)-9,10-diméthoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)propylamino)-3-oxopropyl)-6-butoxytétrahydro-2*H*-pyran-2-carboxamide**

Cet analogue a été obtenu après purification sur silice (AE 100% → AE/MeOH 98/2).

R*f* (SiO_2, AE 100%) : 0,27.
SM (ESI+) : *m/z* 671,5 [MNa$^+$].
SM HR (ESI+) : Mes : 671,3885 [MNa$^+$] – Calc : 671,3884.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,37-7,29 (m, 5 H, H Ar), 7,16 (large, 1H, N*H*), 5,81 (large, 1H, N*H*), 4,87 (m, 1H), 4,67 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 4,59 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H, O*CH*$_2$Ph), 4,18 (dd, *J* = 11,9 Hz, *J* = 2,5

Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,69 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 3,65-3,54 (m, 3H), 3,52-3,34 (m, 4H), 3,50 (s, 3H, O*CH₃*), 3,43 (s, 3H, O*CH₃*), 3,25-3,09 (m, 2H), 2,41 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,16 (dd, *J* = 13,0 Hz, *J* = 5,3 Hz, 1H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,68-1,11 (m, 19H), 0,91 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, C*H₃*).



$C_{49}H_{67}BrN_2O_8$

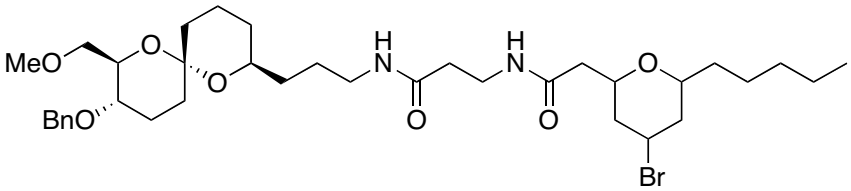
Masse Molaire : 891,97 g.mol^{-1}

94

***N*-(3-((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*,10*R*)-9,10-bis(benzyloxy)-8-(benzyloxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)propyl)-3-(2-(4-bromo-6-pentyltétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)acétamido)propanamide**

Cet analogue a été obtenu après purification sur silice (AE 100% → AE/MeOH 98/2).

R*f* (SiO_2, AE 100%) : 0,55.
SM (ESI+) : *m/z* 913,3 [MNa$^+$], 891,1 [MH$^+$], 833,4 [MNa$^+$-Br].
SM HR (ESI+) : Mes : 913,3978 [MNa$^+$] – Calc : 913,3978.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,36-7,27 (m, 15 H, H Ar), 6,96 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H, N*H*), 5,78 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H, N*H*), 4,88 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H, O*CH₂*Ph), 4,70-4,55 (m, 5H, O*CH₂*Ph), 4,19 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,73 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 3,57-3,44 (m, 5H), 3,23-3,17 (m, 2H), 2,57-2,54 (m, 1H), 2,38-2,31 (m, 4H), 2,24 (dd, *J* = 12,8 Hz, *J* = 5,3 Hz, 1H), 2,08-1,12 (m, 22H), 0,89 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H, C*H₃*).



$C_{36}H_{57}BrN_2O_7$

Masse Molaire : 709,75g.mol^{-1}

95

***N*-(3-((2*S*,6*S*,8*R*,9*S*)-9-(benzyloxy)-8-(méthoxyméthyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécan-2-yl)propyl)-3-(2-(4-bromo-6-pentyltétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)acétamido)propanamide**

Cet analogue a été obtenu après purification sur silice (EP/AE 1/1 → AE 100% → AE/MeOH 98/2).

R*f* (SiO_2, AE 100%) : 0,41.
SM (ESI+) : *m/z* 731,3 [MNa$^+$], 651,4 [MNa$^+$-Br].
SM HR (ESI+) : Mes : 731,3247 [MNa$^+$] – Calc : 731,3247.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 7,35-7,28 (m, 5 H, H Ar), 6,98 (large, 1H, N*H*), 5,85 (large, 1H, N*H*), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,62 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, O*CH₂*Ph), 4,47 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, O*CH₂*Ph), 4,20 (m, 1H), 3,97-3,84 (m, 2H), 3,62 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 3,58-3,41 (m, 4H), 3,39 (s, 3H, O*CH₃*), 3,27-3,19 (m, 3H), 2,63-2,49 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 4H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,68-1,11 (m, 22H), 0,89 (t, *J* = 6,3 Hz, 3H, C*H₃*).

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

(1) Heathcock, C. H.; Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry*; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 2.
(2) Huet, J.; Fabre, O.; Zimmermann, D. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3739-3749.
(3) PC Spartan Pro; 1.0.3 ed.; Wavefunction, Inc.: Irvine, 2000.
(4) Rasmussen, J. K. *Synthesis* **1977**, 91-110.
(5) Stork, G.; Hudrlik, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4462-4464.
(6) House, H. O.; Czuba, L. J.; Gall, M.; Olmstead, H. D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324-2336.
(7) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868-2877.
(8) Masamune, S.; Ellingboe, J. W.; Choy, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *104*, 5526-5528.
(9) Pearson, R. G.; Songstad, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1827-1836.
(10) Kurz, A. L.; Beletskaya, I. P.; Macias, A.; Reutov, O. A. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3679-3682.
(11) Le Noble, W. J.; Morris, H. F. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1969-1973.
(12) Singh, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3368-3369.
(13) Brieger, G.; Pelletier, W. M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 3555-3558.
(14) Heiszwolf, G. J.; Kloosterziel, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1966**, 51.
(15) Fleming, I.; Patel, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2321-2324.
(16) Fleming, I.; Perry, D. A. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4027-4034.
(17) Tambar, U. K.; Kano, T.; Zepernick, J. F.; Stoltz, B. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8357-8364.
(18) Ojima, I.; Kogure, T. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5035-5038.
(19) Stork, G.; Singh, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6181-6182.
(20) Danishefsky, S.; Kitahara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807-7808.
(21) Cazeau, P.; Duboudin, F.; Moulines, F.; Babot, O.; Dunogues, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2075-2088.
(22) Miller, R. D.; McKean, D. R. *Synthesis* **1979**, 730-732.
(23) Brook, A. G.; MacRae, D. M.; Limburg, W. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5493-5495.
(24) Matsuda, I.; Sato, S.; Hattori, M.; Izumi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3215-3218.
(25) Coates, R. M.; Sandefur, L. O.; Smillie, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1619-1621.
(26) Sola, L.; Castro, J.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2863-2866.
(27) Charbonnier, F.; Moyano, A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2303-2306.
(28) Baldwin, J. E.; Höfle, G. A.; Lever, O. W., Jr *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7125-7127.
(29) Godebout, V.; Lecomte, S.; Levasseur, F.; Duhamel, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7255-7258.
(30) Sageot, O.; Monteux, D.; Langlois, Y.; Riche, C.; Chiaroni, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7019-7022.
(31) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3224.
(32) Suzuki, H.; Koyama, Y.; Moro-Oka, Y.; Ikawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1415-1418.
(33) Watanabe, W. H.; Conlon, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2828-2833.
(34) Dehli, J. R.; Legros, J.; Bolm, C. *Chem Commun* **2005**, 973-986.
(35) Okimoto, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1590-1591.
(36) Keegstra, M. A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2681-2690.
(37) Chéry, F.; Desroses, M.; Tatibouët, A.; De Lucchi, O.; Rollin, P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4563-4572.
(38) Hudrlik, P. F.; Hudrlik, A. M.; Kulkarni, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4260-4264.
(39) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Marini, F. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1349-1354.
(40) Barbot, F.; Miginiac, P. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1451-1457.
(41) Miller, R. D.; McKean, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 323-326.
(42) Gassman, P. G.; Burns, S. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5574-5576.
(43) Gassman, P. G.; Burns, S. J.; Pfister, K. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1449-1457.
(44) Dujardin, G.; Rossignol, S.; Brown, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1653-1656.
(45) Deagostino, A.; Mella, M.; Prandi, C.; Venturello, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2757-2760.
(46) Earnshaw, C.; Wallis, C. J.; Warren, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 314-315.
(47) Surprenant, S.; Chan, W. Y.; Berthelette, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4851-4854.
(48) Pine, S. H.; Zahler, R.; Evans, D. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3270-3272.
(49) Okazoe, T.; Takai, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4410-4412.
(50) Arisawa, M.; Theeraladanon, C.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8029-8033.
(51) Fujimura, O.; Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4029-4031.
(52) Dirat, O.; Vidal, T.; Langlois, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4801-4802.
(53) Clark, J. S. *Chem Commun* **2006**, 3571-3581.
(54) Nicolaou, K. C.; Postema, M. H. D.; Claiborne, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1565-1566.
(55) McDonald, F. E.; Connolly, C. B.; Gleason, M. M.; Towne, T. B.; Treiber, K. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6952-6953.
(56) Edwards, G. L.; Muldoon, C. A.; Sinclair, D. J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7779-7788.
(57) Antonioletti, R.; Cecchini, C.; Ciani, B.; Magnanti, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9019-9022.
(58) Antonioletti, R.; Magnanti, S.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2619-2620.
(59) Lavoisier, T.; Rodriguez, J. *Synlett* **1996**, 339-340.
(60) Schmidt, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4319-4320.

(61) Schmidt, B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7672-7687.
(62) Moody, C. J.; Sie, E.-R. H. B.; Kulagowski, J. J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3991-4004.
(63) Weatherman, R. V.; Mortell, K. H.; Chervenak, M.; Kiessling, L. L.; Toone, E. J. *Biochemistry* **1996**, *35*, 3619-3624.
(64) Gervay, J.; Flaherty, T. M.; Holmes, D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16355-16364.
(65) Vidal, T.; Haudrechy, A.; Langlois, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5677-5680.
(66) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613.
(67) Wilcox, C. S.; Long, G. W.; Suh, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 395-398.
(68) RajanBabu, T. V.; Reddy, G. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5458-5461.
(69) Csuk, R.; Glänzer, B. I. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1655-1664.
(70) Chapleur, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 449-450.
(71) Lakhrissi, Y.; Taillefumier, C.; Chretien, F.; Chapleur, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7265-7268.
(72) Lakhrissi, M.; Chapleur, Y. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 750-752.
(73) Colinas, P. A.; Lieberknecht, A.; Bravo, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9065-9068.
(74) Martin, O. R.; Xie, F. *Carbohydr. Res.* **1994**, *264*, 141-146.
(75) Praly, J.-P.; Chen, G.-R.; Gola, J.; Hetzer, G.; Raphoz, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8185-8188.
(76) Yang, W. B.; Chang, C. F.; Wang, S. H.; Teo, C. F.; Lin, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4657-4660.
(77) Yang, W.-B.; Yang, Y.-Y.; Gu, Y.-F.; Wang, S.-H.; Chang, C.-C.; Lin, C.-H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3773-2782.
(78) Lichtenthaler, F. W.; Hahn, S.; Flath, F.-J. *Liebigs Annalen* **1995**, 2081-2088.
(79) Lancelin, J. M.; Pougny, J. R.; Sinay, P. *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 369-74.
(80) Griffin, F. K.; Murphy, P. V.; Paterson, D. E.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8179-8182.
(81) Belica, P. S.; Franck, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8225-8228.
(82) Griffin, F. K.; Paterson, D. E.; Murphy, P. V.; Taylor, R. J. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1305-1322.
(83) Zhu, X.; Jin, Y.; Wickham, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2670-2673.
(84) Toth, M.; Somsak, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 942-943.
(85) Yamanoi, T.; Nara, Y.; Matsuda, S.; Oda, Y.; Yoshida, A.; Katsuraya, K.; Watanabe, M. *Synlett* **2007**, 785-789.
(86) Patnam, R.; Juarez-Ruiz, J. M.; Roy, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2691-2694.
(87) Gomez, A. M.; Barrio, A.; Amurrio, I.; Valverde, S.; Jarosz, S.; Lopez, J. C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6243-6246.
(88) Gomez Ana, M.; Danelon Gerardo, O.; Pedregosa, A.; Valverde, S.; Lopez, J. C. *Chem Commun* **2002**, 2024-2025.
(89) Gueyrard, D.; Haddoub, R.; Salem, A.; Bacar, N. S.; Goekjian, P. G. *Synlett* **2005**, 520-522.
(90) Julia, M.; Paris, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833-4836.
(91) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175-1178.
(92) Kocienski, P. *Phosphorus and Sulfur and the Related Elements* **1985**, *24*, 477-507.
(93) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 829-834.
(94) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Waterhouse, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1045-1050.
(95) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1290-1293.
(96) Bordwell pKa table (Acidity in DMSO): http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/.
(97) Schreiber, S. L.; Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry* Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 1.
(98) Keck, G. E.; Savin, K. A.; Weglarz, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3194-3204.
(99) Kende, A. S.; Mendoza, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7105-7108.
(100) Bourdais, J.; Abenhaim, D.; Sabourault, B.; Lorre, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 491-496.
(101) Plesniak, K.; Zarecki, A.; Wicha, J. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *275*, 163-250.
(102) Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563-2585.
(103) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Lorne, R.; Ruel, O. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 856-878.
(104) Charette, A. B.; Berthelette, C.; St-Martin, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5149-5153.
(105) Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26-28.
(106) Kocienski, P. J.; Bell, A.; Blakemore, P. R. *Synlett* **2000**, 365-366.
(107) Alonso, D. A.; Najera, C.; Varea, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 573-577.
(108) Mirk, D.; Grassot, J.-M.; Zhu, J. *Synlett* **2006**, 1255-1259.
(109) Aïssa, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 1831-1844.
(110) Banwell, M. G.; McRae, K. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6768-6774.
(111) Harris, J. M.; O'Doherty, G. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5161-5171.
(112) Gueyrard, D.; Fontaine, P.; Goekjian, P. G. *Synthesis* **2006**, 1499-1503.
(113) Aouadi, K.; Defaut, B.; Goekjian, P. G.; Gueyrard, D. *Synlett* **2007**, 2590-2592.
(114) Bourdon, B.; Corbet, M.; Fontaine, P.; Goekjian, P. G.; Gueyrard, D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 747-749.
(115) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New-York, 1994.
(116) Sharma, A.; Iyer, P.; Gamre, S.; Chattopadhyay, S. *Synthesis* **2004**, 1037-1040.
(117) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.
(118) Loupy, A.; Haudrechy, A. *Effets de milieu en synthèse organique*; Masson: Paris, 1996.
(119) Fleming, I.; Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry*; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 8.

(120) Hall, P. L.; Gilchrist, J. H.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9571-9574.
(121) Bunn, B. J.; Simpkins, N. S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 533-534.
(122) Xu, D. D.; Waykole, L.; Calienni, J. V.; Ciszewski, L.; Lee, G. T.; Liu, W.; Szewczyk, J.; Vargas, K.; Prasad, K.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 856-865.
(123) Gascon-Lopez, M.; Motevalli, M.; Paloumbis, G.; Bladon, P.; Wyatt, P. B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9349-9360.
(124) Buechi, G.; Wuest, H. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 977-978.
(125) Levine, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6150-6151.
(126) Corey, E. J.; Nozoe, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5728-5733.
(127) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509.
(128) Vincent, A.; Prunet, J. *Synlett* **2006**, 2269-2271.
(129) Mukaiyama, T.; Matsui, S.; Kashiwagi, K. *Chem. Lett.* **1989**, 993-996.
(130) Saigo, K.; Osaki, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1975**, 989-990.
(131) Enderlin, G.; Taillefumier, C.; Didierjean, C.; Chapleur, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2459-2474.
(132) Benltifa, M.; Vidal, S.; Gueyrard, D.; Goekjian, P. G.; Msaddek, M.; Praly, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6143-6147.
(133) Deslongchamps, P.; Rowan, D. D.; Pothier, N.; Sauve, T.; Saunders, J. K. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 1105-1121.
(134) Aho, J. E.; Pihko, P. M.; Rissa, T. K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4406-4440.
(135) Pothier, N.; Goldstein, S.; Deslongchamps, P. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 604-620.
(136) Favre, S.; Vogel, P.; Gerber-Lemaire, S. *Molecules* **2008**, *13*, 2570-2600.
(137) Huang, H.; Mao, C.; Jan, S.-T.; Uckun, F. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1699-1702.
(138) Perron, F.; Albizati, K. F. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617-61.
(139) Forsyth, C. J.; Wang, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3043-3046.
(140) Lowe, J. T.; Wrona, I. E.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 327-330.
(141) Pihko, P. M.; Aho, J. E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3849-3852.
(142) El Sous, M.; Ganame, D.; Zanatta, S.; Rizzacasa, M. A. *ARKIVOC* **2006**, 105-119.
(143) Marsini, M. A.; Huang, Y.; Lindsey, C. C.; Wu, K.-L.; Pettus, T. R. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1477-1480.
(144) Haudrechy, A.; Sinay, P. *Carbohydr. Res.* **1991**, *216*, 375-379.
(145) Ley, S. V.; Lygo, B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 113-116.
(146) Gao, Y.; Wu, W.-L.; Wu, Y.-L.; Ye, B.; Zhou, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12523-12538.
(147) Corbet, M.; Bourdon, B.; Gueyrard, D.; Goekjian, P. G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 750-754.
(148) Potuzak, J. S.; Moilanen, S. B.; Tan, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13796-13797.
(149) Moilanen, S. B.; Potuzak, J. S.; Tan, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1792-1793.
(150) Shibano, M.; Kitagawa, S.; Kusano, G. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 505-508.
(151) Shibano, M.; Kitagawa, S.; Nakamura, S.; Akazawa, N.; Kusano, G. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 700-705.
(152) Shibano, M.; Tsukamoto, D.; Kusano, G. *Heterocycles* **2002**, *57*, 1539-1553.
(153) Shibano, M.; Nakamura, S.; Akazawa, N.; Kusano, G. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1048-1050.
(154) Shibano, M.; Tsukamoto, D.; Inoue, T.; Takase, Y.; Kusano, G. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 504-506.
(155) Trost, B. M.; Horne, D. B.; Woltering, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5987-5990.
(156) Trost, B. M.; Horne, D. B.; Woltering, M. J. *Chem. ; Eur. J.* **2006**, *12*, 6607-6620.
(157) Brimble, M. A.; Park, J. H.; Taylor, C. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5861-5868.
(158) Behr, J.-B.; Guillerm, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2369-2372.
(159) Rambaud, L.; Compain, P.; Martin, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1807-1809.
(160) Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.
(161) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769-37772.
(162) Mueller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521-522.
(163) Callant, P.; D'Haenens, L.; Vandewalle, M. *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 155-161.
(164) Yamaguchi, M.; Hirao, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 391-394.
(165) Eis, M. J.; Wrobel, J. E.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *106*, 3693-3694.
(166) Fried, J.; Lin, C.-H.; Ford, S. H. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 1379-1381.
(167) Whitby, R.; Kocienski, P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3619-3622.
(168) Evans, A. B.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6947-6948.
(169) Gouiffes, D.; Moreau, S.; Helbecque, N.; Bernier, J. L.; Henichart, J. P.; Barbin, Y.; Laurent, D.; Verbist, J. F. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 451-459.
(170) Gouiffes, D.; Juge, M.; Grimaud, N.; Welin, L.; Sauviat, M. P.; Barbin, Y.; Laurent, D.; Roussakis, C.; Henichart, J. P.; Verbist, J. F. *Toxicon* **1988**, *26*, 1129-1136.
(171) Degnan, B. M.; Hawkins, C. J.; Lavin, M. F.; McCaffrey, E. J.; Parry, D. L.; Watters, D. J. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1354-1359.
(172) Foster, M. P.; Mayne, C. L.; Dunkel, R.; Pugmire, R. J.; Grant, D. M.; Kornprobst, J. M.; Verbist, J. F.; Biard, J. F.; Ireland, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1110-1111.
(173) Gallagher, P. O.; McErlean, C. S. P.; Jacobs, M. F.; Watters, D. J.; Kitching, W. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 531-535.
(174) Solladie, G.; Bauder, C.; Biard, J. F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7747-7750.
(175) Wipf, P.; Uto, Y.; Yoshimura, S. *Chem. ; Eur. J.* **2002**, *8*, 1670-1681.
(176) Statsuk, A. V.; Liu, D.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9546-9547.

(177) Crimmins, M. T.; DeBaillie, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4936-4937.
(178) Yadav, J. S.; Chetia, L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4587-4589.
(179) Watters, D.; Marshall, K.; Hamilton, S.; Michael, J.; McArthur, M.; Seymour, G.; Hawkins, C.; Gardiner, R.; Lavin, M. *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *39*, 1609-1614.
(180) Roussakis, C.; Robillard, N.; Riou, D.; Biard, J. F.; Pradal, G.; Piloquet, P.; Debitus, C.; Verbist, J. F. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* **1991**, *28*, 283-292.
(181) Watters, D.; Garrone, B.; Coomer, J.; Johnson, W. E.; Brown, G.; Parsons, P. *Biochem. Pharmacol.* **1998**, *55*, 1691-1699.
(182) Griffiths, G.; Garrone, B.; Deacon, E.; Owen, P.; Pongracz, J.; Mead, G.; Bradwell, A.; Watters, D.; Lord, J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1996**, *222*, 802-808.
(183) Statsuk, A. V.; Bai, R.; Baryza, J. L.; Verma, V. A.; Hamel, E.; Wender, P. A.; Kozmin, S. A. *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *1*, 383-388.
(184) Rizvi, S. A.; Tereshko, V.; Kossiakoff, A. A.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3882-3883.
(185) Melville, J. L.; Moal, I. H.; Baker-Glenn, C.; Shaw, P. E.; Pattenden, G.; Hirst, J. D. *Biophys. J.* **2007**, *92*, 3862-3867.
(186) Rizvi, S. A.; Courson, D. S.; Keller, V. A.; Rock, R. S.; Kozmin, S. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2008**, *105*, 4088-4092.
(187) Wrona, I. E.; Lowe, J. T.; Turbyville, T. J.; Johnson, T. R.; Beignet, J.; Beutler, J. A.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1897-1916.
(188) Hiebel, M.-A.; Pelotier, B.; Lhoste, P.; Piva, O. *Synlett* **2008**, 1202-1204.
(189) Costantino, V.; Imperatore, C.; Fattorusso, E.; Mangoni, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9177-9180.
(190) Reddy, G. V. S.; Rao, G. V.; Subramanyam, R. V. K.; Iyengar, D. S. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2233-2237.
(191) Lal, B.; Pramanik, B. N.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1977-1980.
(192) Deshpande, P. P.; Kim, H. M.; Zatorski, A.; Park, T.-K.; Ragupathi, G.; Livingston, P. O.; Live, D.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1600-1614.
(193) Jarglis, P.; Lichtenthaler, F. W. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3781-3784.
(194) Ferrier, R. J.; Prasad, N. *J Chem Soc (C)* **1969**, 570-575.
(195) Prasad, K. R.; Anbarasan, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2479-2483.
(196) Ahmed, A.; Hoegenauer, E. K.; Enev, V. S.; Hanbauer, M.; Kaehlig, H.; Oehler, E.; Mulzer, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3026-3042.
(197) Caille, J.-C.; Govindan, C. K.; Junga, H.; Lalonde, J.; Yao, Y. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 471-476.
(198) Lafont, D.; Bouchu, M.-N.; Girard-Egrot, A.; Boullanger, P. *Carbohydr. Res.* **2001**, *336*, 181-194.
(199) Novak, A.; Humphreys, L. D.; Walker, M. D.; Woodward, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5767-5769.
(200) Aragonès, S.; Bravo, F.; DÌaz, Y.; Matheu, M. I.; Castillon, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1847-1856.
(201) Keck, G. E.; Li, X.-Y.; Knutson, C. E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 411-413.
(202) Barua, N. C.; Schmidt, R. R. *Synthesis* **1986**, 1067-1070.
(203) Barco, A.; Benetti, S.; De Risi, C.; Marchetti, P.; Pollini, G. P.; Zanirato, V. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 337-340.

RÉSUMÉ

ABSTRACT

RÉSUMÉ

Les spirocétals sont des sous-unités présentes dans de nombreuses molécules naturelles d'intérêt biologique. Pour accéder à ces structures, la spirocyclisation d'éthers d'énol en milieu acide est une méthode de choix. L'application de la réaction de Julia-Kocienski à des lactones a permis d'obtenir *exo*-glycals et éthers d'énol *exo*-cycliques tri- et tétrasubstitués. Selon l'hétérocycle porté par la sulfone engagée, l'un ou l'autre des diastéréoisomères de l'éther d'énol peut être obtenu préférentiellement. La spirocyclisation des produits formés, si elle est réalisée dans des conditions thermodynamiques, mène au [6.6]-spirocétal le plus stable. Des conditions permettant d'obtenir le diastéréoisomère cinétique ont également été étudiées. Les spirocétals ainsi préparés ont été utilisés en synthèse totale. Par exemple, le fragment spirocétal de la Broussonetine H, ainsi que l'unité iminosucre, ont été obtenus efficacement de façon énantiopure. Enfin, les spirocétals diversement substitués ont permis de préparer plusieurs analogues du Bistramide A. Ce métabolite marin est un agent anticancéreux puissant qui se lie à l'actine pour bloquer la division cellulaire mais des interactions avec PKC-δ, notamment impliquant l'apoptose, sont à l'étude.

Mots-clés : Julia-Kocienski, éther d'énol, *exo*-glycal, lactone, sulfone hétérocyclique, [6.6]-spirocétal, Bistramide A, Broussonetine H.

ABSTRACT

Spiroketals are often found as structural subunits of many biologically active natural compounds. One of the more powerful methods to access this structure is the acid-catalyzed cyclization of enol ethers. The reaction of Julia-Kocienski reagents with lactones allows us to synthesize various tri- and tetrasubstituted *exo*-glycals and *exo*-cyclic enol ethers. It is possible to obtain preferentially either one or the other of the two diastereoisomeric enol ethers by varrying the heterocycle moiety of the sulfone. These enol éthers are cyclized under thermodynamic conditions leading to the more stable [6.6]-spiroketal but other conditions may allow us to obtain the kinetic isomer. Thermodynamic spiroketals were used in total synthesis. For example, both fragments of Broussonetine H (one iminosugar and one spiroketal) have been readily and effectively prepared. Finally, diversely substituted spiroketals have been synthesized to prepare analogues of Bistramide A. This marine metabolite is a powerful antitumor agent that binds to actin and thus blocks cell division although some interactions involving PKC-δ are actually under study.

Keywords: Julia-Kocienski, enol ether, *exo*-glycal, lactone, heterocyclic sulfone, [6.6]-spiroketal, Bistramide A, Broussonetine H.

RÉSUMÉ

Les spirocétals sont des sous-unités présentes dans de nombreuses molécules naturelles d'intérêt biologique. Pour accéder à ces structures, la spirocyclisation d'éthers d'énol en milieu acide est une méthode de choix. L'application de la réaction de Julia-Kocienski à des lactones a permis d'obtenir *exo*-glycals et éthers d'énol *exo*-cycliques tri- et tétrasubstitués. Selon l'hétérocycle porté par la sulfone engagée, l'un ou l'autre des diastéréoisomères de l'éther d'énol peut être obtenu préférentiellement. La spirocyclisation des produits formés, si elle est réalisée dans des conditions thermodynamiques, mène au [6.6]-spirocétal le plus stable. Des conditions permettant d'obtenir le diastéréoisomère cinétique ont également été étudiées. Les spirocétals ainsi préparés ont été utilisés en synthèse totale. Par exemple, le fragment spirocétal de la Broussonetine H, ainsi que l'unité iminosucre, ont été obtenus efficacement de façon énantiopure. Enfin, les spirocétals diversement substitués ont permis de préparer plusieurs analogues du Bistramide A. Ce métabolite marin est un agent anticancéreux puissant qui se lie à l'actine pour bloquer la division cellulaire mais des interactions avec PKC-δ, notamment impliquant l'apoptose, sont à l'étude.

Mots-clés : Julia-Kocienski, éther d'énol, *exo*-glycal, lactone, sulfone hétérocyclique, [6.6]-spirocétal, Bistramide A, Broussonetine H.

Laboratoire Chimie Organique 2
Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires - UMR 5246
Université Claude Bernard Lyon 1 - Université de Lyon
43, Boulevard du 11 Novembre 1918
69622 VILLEURBANNE Cedex