



HAL
open science

Nouveaux spiroacétals incorporant des hétéroatomes en bêta du carbone spiranique : synthèse et études structurales

Marlène Goubert

► **To cite this version:**

Marlène Goubert. Nouveaux spiroacétals incorporant des hétéroatomes en bêta du carbone spiranique : synthèse et études structurales. Chimie analytique. Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, 2007. Français. NNT : 2007CLF21731 . tel-00717740

HAL Id: tel-00717740

<https://theses.hal.science/tel-00717740>

Submitted on 13 Jul 2012

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° d'Ordre : D. U. 1731

UNIVERSITE BLAISE PASCAL
(U.F.R. de Recherche Scientifique et Technique)

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES FONDAMENTALES
N°: 524

THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR D'UNIVERSITÉ
Spécialité : Chimie Organique

Par

Marlène GOUBERT

Ingénieur de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Clermont-Ferrand
Diplômée d'Études Approfondies de l'Université Blaise Pascal

Nouveaux spiroacétals incorporant des hétéroatomes en β du carbone spiranique : Synthèse et études structurales

Soutenue publiquement le 26 Janvier 2007, devant la commission d'examen :

Président :

BOLTE Jean

Professeur

Université Blaise Pascal - Clermont II

Rapporteurs :

MANN André

Directeur de Recherche - CNRS

Université Louis Pasteur – Strasbourg

ROYER Jacques

Directeur de Recherche - CNRS

Université René Descartes - Paris V

Examineurs :

CANET Isabelle

Maître de Conférence

Université Blaise Pascal - Clermont II

SINIBALDI-TROIN Marie-Eve

Chargée de Recherche - CNRS

Université Blaise Pascal - Clermont II

VAN DE WEGHE Pierre

Chargé de Recherche – CNRS

École Nationale Supérieure de Chimie de Mulhouse

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de Synthèse et d'Etude de Systèmes à Intérêt Biologique (UMR 6504 du CNRS) de l'Université Blaise Pascal de Clermont-Ferrand, sous les directions de *Mesdames Isabelle CANET* et *Marie-Eve SINIBALDI-TROIN*.

Je tiens à remercier le directeur de ce laboratoire, *Monsieur Jean BOLTE*, Professeur et Directeur de l'UMR 6504, pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire.

Je remercie *Madame Isabelle CANET*, Maître de Conférence, et *Marie-Eve SINIBALDI-TROIN*, Chargée de Recherche, pour la formation en chimie organique et en RMN, les nombreux conseils et les encouragements dont elles ont fait preuve durant ces trois années.

Je remercie *Monsieur André MANN*, Directeur de Recherche à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, et *Monsieur Jacques ROYER*, Directeur de Recherche à l'Université René Descartes de Paris V, qui me font l'honneur de porter un jugement sur ce travail et d'en être les rapporteurs.

J'adresse également mes remerciements à *Monsieur Pierre VAN DE WEGHE*, Chargé de Recherche à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Mulhouse, pour avoir bien voulu juger ce travail en participant à la commission d'examen.

J'adresse également ma reconnaissance à :

- ☺ *Bettina ABOAB* pour sa gentillesse et pour le temps qu'elle m'a accordé en modélisation moléculaire.
- ☺ *Anne-Sophie BIESSE-MARTIN* pour sa bonne humeur et ses rires, ainsi que pour les spectres de RMN NOESY qu'elle a réalisés.
- ☺ *Régis EGROT* pour les analyses de RMN à chaud qui m'ont permis de finaliser le dernier chapitre de ma thèse.
- ☺ *Arnaud GAUTIER* pour ces conseils et les notions de complexation et de « click chemistry ».
- ☺ *Bertrand LEGERET* pour les spectres de masse qu'il a réalisés toujours avec la bonne humeur.
- ☺ *Henri VESCHAMBRE* pour ses encouragements et son aide dans la préparation de certains produits qui m'ont permis d'appréhender les perspectives.

Mes remerciements les plus chaleureux vont à :



L'**Amicale du Café** avec sa bonne humeur à la pause de 10h et ses fréquents p'tits dej... Je remercie plus particulièrement : Anne-Marie (la deuxième Nymphé), Anne-Sophie (notre « Madame Sécurité »), Martine (qui a pris soin de moi pendant trois ans), Elodie, Bruno, Fabrice (qui pose des questions très utiles), Pascale...



Elisabeth (alias **Zab**) qui, grâce à son forfait illimité, m'a énormément soutenue dans certains moments difficiles. Toujours le mot pour rire, toujours à l'écoute, toujours là pour remonter le moral quand ça ne va pas, fashion et intelligente en plus, mais comment fais-tu pour être si parfaite ?



Stéphanie (alias **Steph**) qui a partagé mon bureau pendant presque trois ans et demi. Arrivées le même jour au laboratoire, nous nous sommes très vite bien entendues. Elle a toujours été là, elle aussi, pour m'écouter et me soutenir. Maintenant, c'est à mon tour de prendre soin de toi dans la dernière ligne droite...



Fadoua (alias **Doudou**) que j'ai rencontrée alors qu'elle n'était qu'une « Petite » de Maîtrise. Et puis, elle a grandi, elle a commencé une thèse et elle nous a rejoint... Heureusement que tu étais là pour me rappeler « l'heure du café »...



Charlène, une chanteuse et écrivain hors pair, qui a intégré le groupe lors de ma dernière année de thèse. Nos conversations me manqueront aussi...



Et notre « petite dernière » : **Nicolas** (alias **Nico**) qui m'a supportée et entendue râler pendant une année entière à la paillasse d'en face. Ca a été dur, mais tu as survécu...

Une petite pensée pour :

- ☺ ceux qui ont partagé mes premières années de thèse : **Samir**, **Mathieu** et **Radouane** (avec lesquels j'ai passé de très bons moments de rigolade et d'intenses discussions), **Ahmatjan**, **Hélène**, **Estelle** et **Jérémy**.
- ☺ ceux qui ont passé quelques jours à mes côtés : **Hervé** et **Laurent**.

Enfin, je voudrais adresser un énorme remerciement à



Mes parents qui m'ont encouragée et fait confiance pendant ces trois années car ils ont souvent entendu dire que « rien ne marchait »...



Arnaud qui a su me comprendre et me soutenir, mais surtout me supporter pendant une dernière année difficile. Merci aussi pour toutes les petites attentions dont tu as fait preuve.

Préambule

Quelques éléments utiles pour la lecture de ce rapport de thèse, concernant la numérotation, les références et les abréviations utilisées, vont tout d'abord être précisés :

Les molécules présentées dans l'introduction et la partie bibliographique (chapitre I) seront numérotées en *italique souligné*.

Dans les chapitres suivants, la numérotation reprendra à partir du numéro 1.

Les composés que nous avons nous même préparés seront indiqués en **chiffre arabe gras**.

Les structures, utiles à la compréhension de nos propos, seront notées en **chiffre romain gras**. A chaque chapitre, la numérotation reprendra au numéro I.

Pour faciliter la lecture, les références citées dans le texte seront explicitées en bas de page. C'est pourquoi, des références mentionnées plusieurs fois dans ce mémoire auront des numéros différents.

Les conventions utilisées dans ce rapport concernant la détermination de la configuration absolue des carbones spiraniques, sont indiquées en annexe.

A la fin du rapport, un glossaire répertorie les abréviations concernant les produits chimiques utilisés au cours de ce travail.

Sommaire

Introduction	1
Chapitre I :	
Etude bibliographique	9
I.1. Introduction	11
I.2. Rappels d'analyse conformationnelle	11
I.2.1. Spiroacétals non substitués	12
I.2.2. Spiroacétals substitués	13
I.3. Synthèses	14
I.3.1. Spiroacétals « symétriques »	15
I.3.1.1. Synthèse de 1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane	15
I.3.1.1.1. Synthèse à partir du D-fructose	15
I.3.1.1.2. Synthèse par spiroacétalisation de cétones linéaires	16
I.3.1.1.2.1. Synthèse à partir d'une cétone α,ω -éthylénique 22	16
I.3.1.1.2.2. Synthèse à partir du solkétal	17
I.3.1.2. Synthèse de 1,7-dioxa-4,10-dithiaspiro[5.5]undécane	18
I.3.1.3. Synthèse de 4,10-diaza-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane	19
I.3.2. Spiroacétals « dissymétriques »	21
I.3.2.1. Synthèse de 4-thia-1,7,10-trioxaspiro[5.5]undécane	21
I.3.2.2. Synthèse de 7-aza-1,4,10-trioxaspiro[5.5]undécane	21
I.3.2.2.1. Synthèse à partir du D-fructose	21
I.3.2.2.2. Synthèse à partir du solkétal	22
I.4. Spiroacétals d'intérêt biologique	23
I.4.1. Analogues d'ivermectines	23
I.4.2. Antagonistes du récepteur NK1	25
I.4.3. Analogues de tonghaosu	27
I.4.3.1. Analogues lactames	27
I.4.3.2. Analogues oxygénés	28
I.4.4. Analogues de gangliosides	29
I.4.4.1. Analogues lactames	29
I.4.4.2. Analogues soufrés	30
I.5. Conclusion	31

Chapitre II :

Synthèse de 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane incorporant des atomes d'oxygène ou de soufre en positions 4 et 10..... 33

II.1. Stratégie de synthèse..... 35

II.2. Préparation des synthons de départ..... 38

II.2.1. Synthèse de l'oxime **3** 38

II.2.2. Synthèse du précurseur oxygéné **1** 38

II.2.3. Synthèse du précurseur soufré **2** 39

II.2.3.1. Synthèse des thiols (*R*)- et (*S*)-**2**.....39

II.2.3.2. Synthèse de (\pm)-**2**40

II.3. Synthèse de 1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane 41

II.3.1. Réaction de substitution – Synthèse de l'oxime **6** 41

II.3.2. Synthèse du 2,8-dihydroxyméthyl-1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane **7** 42

II.3.2.1. Séries énantiopures.....44

II.3.2.2. Série racémique46

II.3.3. Conclusion..... 48

II.4. Synthèse de 1,7-dioxa-4,10-dithiaspiro[5.5]undécane..... 48

II.4.1. Réaction de substitution – Synthèse de **8**..... 48

II.4.2. Synthèse du 2,8-dihydroxyméthyl-1,7-dioxa-4,10-dithia spiro [5.5]undécane **9**..... 49

II.4.2.1. Séries énantiopures.....49

II.4.2.2. Série racémique55

II.4.3. Conclusion..... 60

II.5. Résumé des résultats obtenus 62

Chapitre III :

Approches vers le motif 4,10-diaza-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane..... 65

III.1. Introduction..... 67

III.2. Utilisation de la stratégie développée en séries oxygénée et soufrée 67

III.2.1. Utilisation d'une amine primaire 68

III.2.1.1. Préparation de **11**68

III.2.1.2. Essais de couplage sur l'oxime **3**.....68

III.2.2. Utilisation d'une amine secondaire..... 70

III.2.2.1. Préparation de l'amine benzylée **12**70

III.2.2.2. Couplage sur l'oxime **3**.....71

III.2.2.3. Etape de cyclisation – Synthèse de **17**71

III.2.3. Utilisation d'un amide	74
III.2.3.1. Remplacement du groupement benzyle de 15 par un groupement benzoyle.....	74
III.2.3.2. Synthèse et réactivité de 18	75
III.2.3.3. Synthèse et réactivité de 19	78
III.2.4. Utilisation d'un carbamate.....	80
III.2.4.1. Préparation des carbamates 20 et 21	80
III.2.4.2. Condensation de 20 et 21 sur l'oxime 3	81
III.2.5. Conclusion	81
III.3. Introduction de l'atome d'azote à partir de l'oxime.....	83
III.3.1. Nouvelles stratégies envisagées.....	83
III.3.2. Synthèse des précurseurs	85
III.3.2.1. Synthèse des éthers d'oxime 23 , 25 et 26	85
III.3.2.1.1. Synthèse de la diamine 23	85
III.3.2.1.2. Synthèse de l'amide 25 et du carbamate 26	86
III.3.2.2. Synthèse de l'iodure 24	87
III.3.2.3. Synthèse des chlorures d'acyle 27 et de 28	87
III.3.2.3.1. Synthèse de 27	87
III.3.2.3.2. Synthèse de 28	88
III.3.3. Etude de la voie A.....	90
III.3.4. Etude de la voie B.....	91
III.3.4.1. Utilisation du chlorure d'acyle 27	91
III.3.4.1.1. Réaction de condensation – Synthèse de l'éther d'oxime 35	91
III.3.4.1.2. Réaction de déprotection-cyclisation de l'éther d'oxime 35	91
III.3.4.1.2.1. Etude de la réaction.....	91
III.3.4.1.2.2. Etude de la structure de 37	92
III.3.4.2. Protection des alcools primaires	97
III.3.4.2.1. Synthèse à partir de l'intermédiaire 35	97
III.3.4.2.2. Synthèse à partir du chlorure d'acyle 28	101
III.3.4.2.2.1. Condensation de l'éther d'oxime 23 sur le chlorure d'acyle 28	101
III.3.4.2.2.2. Déprotection des fonctions alcool secondaire et cétone de 42	102
III.3.4.2.2.3. Essais de cyclisation	104
III.3.5. Conclusion	108
III.4. Conclusion générale du chapitre	109

Chapitre IV :

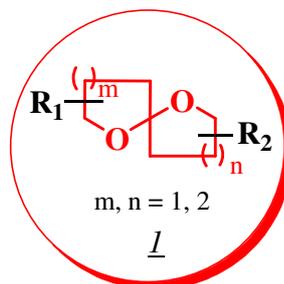
Synthèse de 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane « dissymétriques »

IV.1. Introduction	113
IV.2. Mise au point de la réaction de monosubstitution.....	114
IV.2.1. Réactions de substitution d' α -halogéno-oximes : généralités.....	114

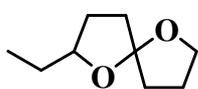
IV.2.2. Synthèse de 48	115
IV.2.2.1. Mise au point des conditions opératoires.....	115
IV.2.2.2. Synthèse de 48	116
IV.2.3. Synthèse de 49	117
IV.2.4. Synthèse de 22	118
IV.3. Préparation de 4-thia-1,7,10-trioxaspiro[5.5]undécane.....	118
IV.3.1. Introduction.....	118
IV.3.2. Synthèse de 50 selon la voie A.....	119
IV.3.3. Synthèse de 50 selon la voie B	119
IV.3.4. Réaction de cyclisation : Synthèse de 51	120
IV.3.5. Conclusion	124
IV.4. Accès aux séries 10-aza-1,7-dioxa-4-thiaspiro[5.5]undécane et 10-aza-1,4,7-trioxaspiro[5.5]undécane	126
IV.4.1. Stratégie	126
IV.4.2. Synthèse de la série 10-aza-1,7-dioxa-4-thiaspiro[5.5] undécane par la voie A.....	127
IV.4.2.1. Synthèse de l'oxime 52	127
IV.4.2.2. Essai de déprotection – acétalisation de 52	127
IV.4.3. Synthèse des séries 10-aza-1,7-dioxa-4-thiaspiro[5.5]undécane et 10-aza- 1,4,7-trioxaspiro[5.5]undécane par la voie B	128
IV.4.3.1. Choix du groupement protecteur de l'amine	128
IV.4.3.2. Synthèse de 54 et 55	129
IV.4.3.3. Synthèse de 56 et 57	130
IV.4.3.4. Déprotection-spirocyclisation des oximes 56 et 57 – Accès aux spiroacétals 58 et 59	131
IV.4.4. Conclusion	135
IV.5. Conclusion générale du chapitre	135
 Conclusion / perspectives	 137
 Partie expérimentale	 149
 Annexe	 225
 Abréviations et Acronymes	 226
 Répertoire des produits synthétisés	 227

Introduction

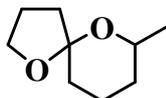
Le motif spiroacétal I constitue une partie du squelette de nombreux produits naturels de sources et de complexités diverses. On le trouve principalement sous forme d'un enchaînement spiranique de cycles à 5 et/ou 6 chaînons ($m, n = 1, 2$).



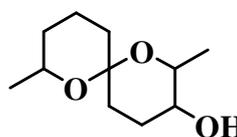
Les structures les plus simples le contenant sont les phéromones.¹ Ces composés, isolés chez un grand nombre d'espèces d'insectes, sont des moyens de reconnaissance et de communication entre individus.



Phéromone de coléoptère



Phéromone de guêpe



Phéromone de mouche et de guêpe

Ce motif est également présent dans des molécules naturelles beaucoup plus élaborées dont les origines et les activités biologiques sont variées.

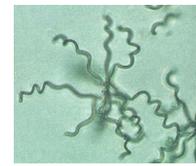
En voici quelques exemples :



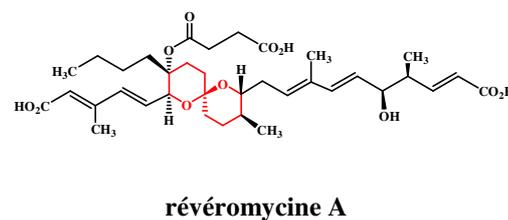
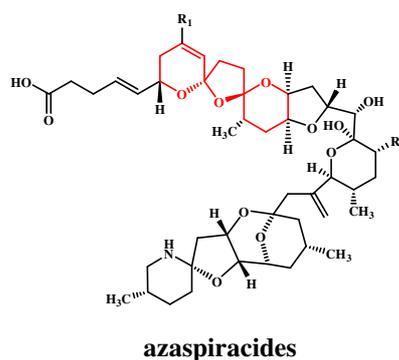
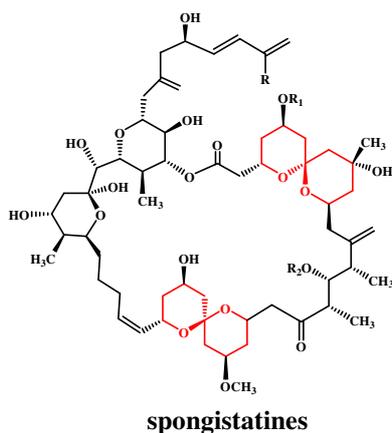
Éponge de l'Océan Indien



Moule



Streptomyces



¹ a) Y. Q. Tu, A. Hübener, H. Zhang, C. J. Moore, M. T. Fletcher, P. Hayes, K. Dettner, W. Francke, C. S. P. McErlean, W. Kitching, *Synthesis* **2000**, 13, 1956–1978. b) W. Francke, W. Kitching, *Curr. Org. Chem.* **2001**, 5, 233–251. c) P. Y. Hayes, M. T. Fletcher, S. Chow, M. J. McGrath, Y. Q. Tu, H. Zhang, N. L. Hungerford, C. S. P. McErlean, J. E. Stok, C. J. Moore, J. J. DeVoss, W. Kitching, *Chirality* **2003**, 15, S116–S127.

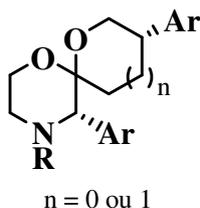
- Les spongistatines² sont des lactones macrocycliques d'origine marine contenant deux motifs 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane \underline{I} ($m = n = 2$). La spongistatine 1 ($R = Cl$, $R_1 = R_2 = COCH_3$) est un agent naturel de **dépolymérisation de la tubuline**.
- Les azaspiracides³ sont des **neurotoxines**, que l'on trouve dans les moules et dans de nombreux coquillages, aux conséquences graves pour la santé.
- La révéromycine A⁴, isolée de bactéries *Streptomyces*, est un inhibiteur de l'activité mitogénique du facteur épidermique de croissance. Elle présente une forte **activité antiproliférative** sur les cellules cancéreuses humaines KB et K562 ($IC_{50} = 1.6 - 1.9 \mu g.mL^{-1}$) et possède également une **activité antifongique**.

Cette diversité d'origines, de structures et d'activités a suscité un grand intérêt pour les chimistes et biologistes. La préparation de telles structures constituant, en effet, un défi synthétique, de nombreuses équipes de recherche ont développé diverses stratégies afin d'accéder à ces composés naturels.⁵

Ces dernières années, de nouveaux composés non naturels de type 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane incorporant un hétéroatome supplémentaire (oxygène, azote ou soufre) en position β du carbone spiranique, ont été décrits. Ces spiroacétals originaux possèdent également des activités biologiques intéressantes et variées.

Ainsi, on peut citer:

- des **antagonistes du récepteur NK_1** , récepteur de la tachykinine.⁶ Ces composés agissent sur les systèmes nerveux central et périphérique et sur le système circulatoire (douleurs, maladie d'Alzheimer, scléroses, arthrite rhumatoïde, maladies respiratoires, dépression...).



² G. R. Pettit, *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 812-821.

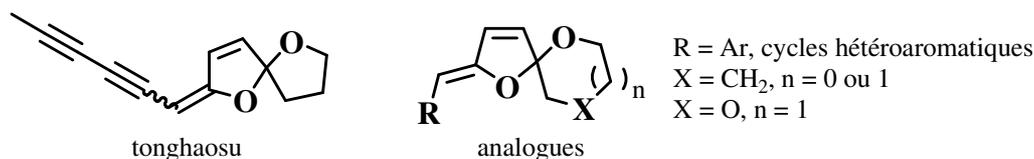
³ a) M. Satake, K. Ofuji, H. Naoki, K. J. James, A. Furey, T. McMahon, J. Silke, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9967-9968. b) R. G. Carter, D. J. Weldon, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3913-3916.

⁴ a) H. Takahashi, H. Osada, H. Koshino, T. Kudo, S. Amano, S. Shimizu, M. Yoshihama, K. Isono, *J. Antibiot.* **1992**, 45, 1409-1413. b) H. Koshino, H. Takahashi, H. Osada, K. Isono, *J. Antibiot.* **1992**, 45, 1420-1427. c) Y. Miyamoto, K. Machida, M. Mizunuma, Y. Emoto, N. Sato, K. Miyahara, D. Hirata, T. Usui, H. Takahashi, H. Osada, T. Miyakawa, *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 28810-28814. d) M. El Sous, D. Ganame, P. A. Tregloan, M. A. Rizzacasa, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3001-3004.

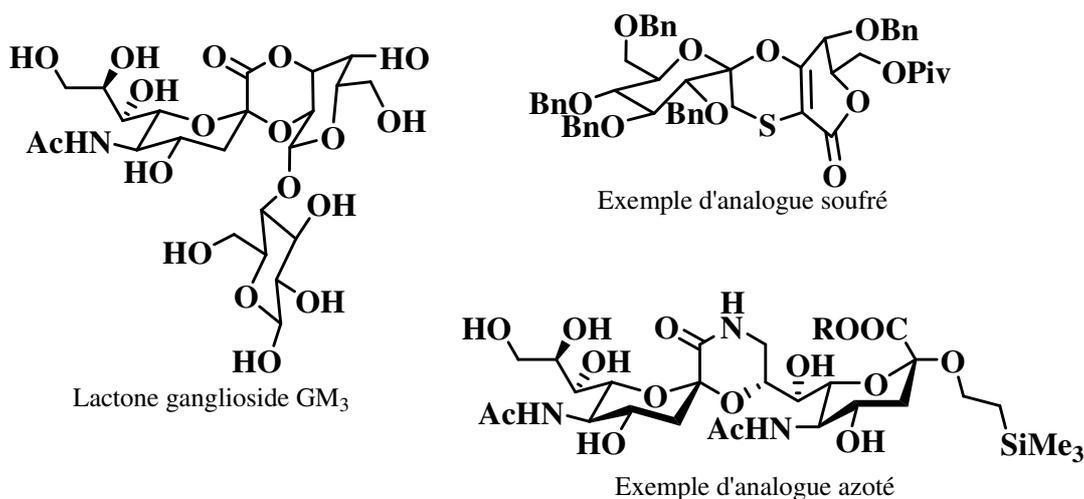
⁵ a) K. T. Mead, B. N. Brewer, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 227-256. b) J. E. Aho, P. M. Pihko, T. K. Rissa, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4406-4440.

⁶ a) J. D. Moseley, C. J. Swain WO 97/30056. b) E. M. Seward, E. Carlson, T. Harrison, K. E. Haworth, R. Herbert, F. J. Kelleher, M. M. Kurtz, J. Moseley, S. N. Owen, A. P. Owens, S. J. Sadowski, C. J. Swain, B. J. Williams, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2515-2518.

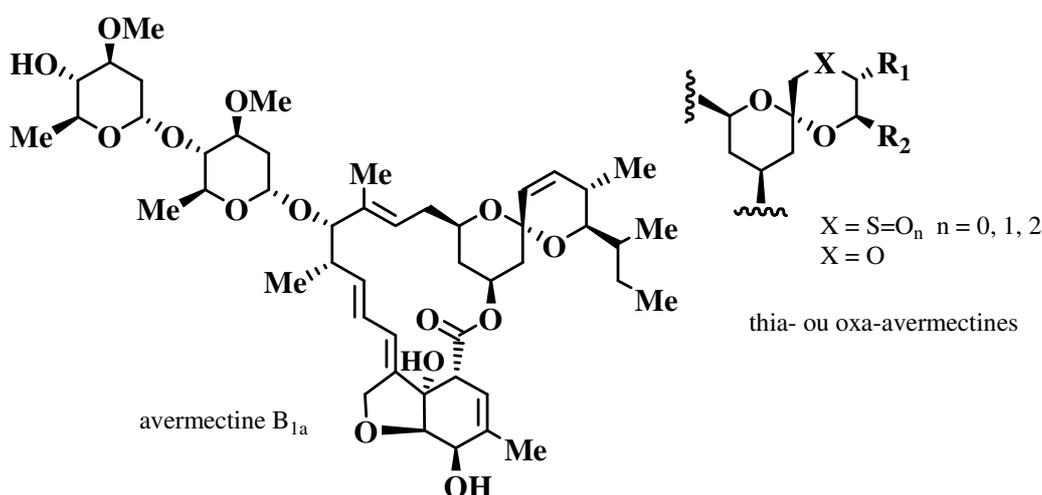
- des *anti-appétents* d'insectes comme les analogues de « tonghaosu ».⁷



- des ligands pour le développement de *vaccins anti-mélanome*, analogues azotés⁸ ou soufrés⁹ de lactones gangliosides.



- des *antiparasitaires*, comme les analogues soufrés ou oxygénés de l'ivermectine.¹⁰



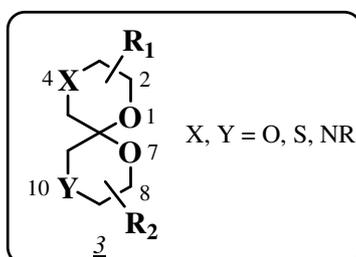
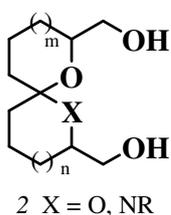
⁷ B.-L. Yin, Z.-M. Yang, T.-S. Hu, Y.-L. Wu, *Synthesis* **2003**, 13, 1995-2000.

⁸ a) T. Ercégovic, G. Magnusson, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 179-184. b) N. Hossain, A. Zapata, M. Wilstermann, U. J. Nilsson, G. Magnusson, *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 569-580.

⁹ A. Bartolozzi, G. Capozzi, S. Menichetti, C. Nativi, *Org. Lett.* **2000**, 2, 251-253.

¹⁰ a) P. T. Meinke, S. P. O'Connor, M. H. Fisher, H. Mrozik, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5343-5346. b) P.T. Meinke and H. Mrozik WO 97/30055.

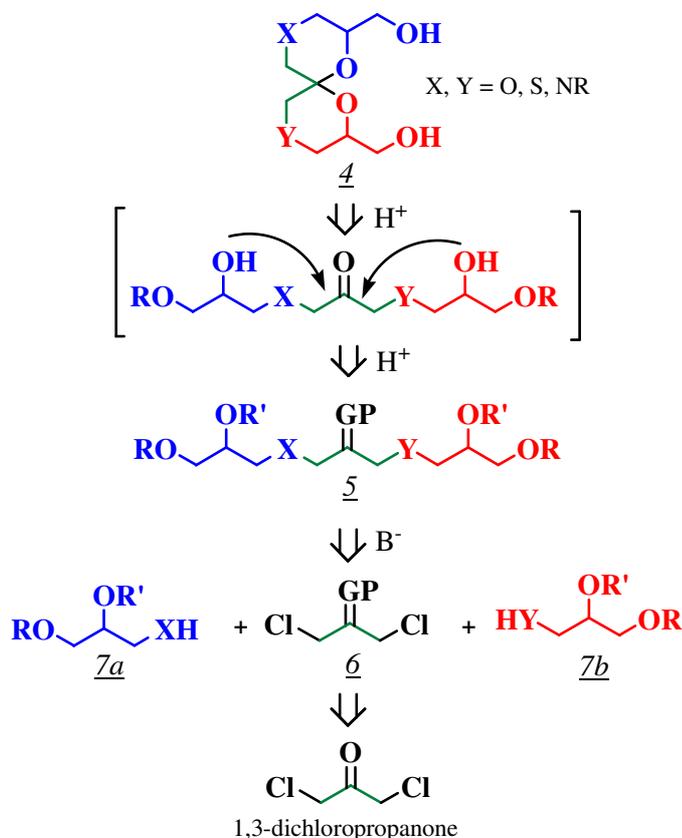
Compte tenu de l'expérience de l'équipe dans la préparation de spirohétérocycles 2,¹¹ nous avons souhaité développer une stratégie de synthèse qui permettrait d'accéder à des spiroacétals originaux 3 incorporant des atomes d'oxygène, de soufre et/ou d'azote en position 4 et/ou 10 du squelette 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane.



Cette nouvelle stratégie doit être :

- **efficace et stéréosélective.**
- **modulable** : elle doit permettre d'introduire à *volonté* des hétéroatomes X et Y, identiques ou non, et des substituants R₁ et R₂ sur les cycles.

Nous avons choisi, dans notre étude, d'introduire des groupements hydroxyméthyles (R₁ = R₂ = CH₂OH) en position 2 et 8 du spiroacétal. Ces bras pourront ainsi constituer des points d'ancrage pour des substitutions ultérieures.



¹¹ a) A. Tursun, I. Canet, B. Aboab, M.-E. Sinibaldi, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2291-2294. b) A. Tursun, A.-S. Martin, B. Aboab, M.-E. Sinibaldi, I. Canet, *Synlett* **2005**, 2397-2399. c) A. Tursun, *Thèse de doctorat*, Université Blaise Pascal, D.U. 1649, **2006**.

Selon notre approche, le spirohétérocycle 4 sera obtenu par réaction de spirocyclisation acido-catalysée de la cétone masquée 5, au cours de laquelle s'opéreront simultanément les déprotections nécessaires et la réaction intramoléculaire d'acétalisation.

Le composé 5 sera issu d'une double substitution nucléophile de la 1,3-dichloropropanone protégée 6 par les précurseurs 7a et 7b.

Dans le premier chapitre, nous indiquerons les données bibliographiques concernant les synthèses de spiroacétals incorporant un ou plusieurs hétéroatomes supplémentaires dans les cycles, ainsi que leurs activités biologiques.

Dans le deuxième chapitre, nous exposerons nos résultats concernant la synthèse de 1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane ($X = Y = O$) et de 1,7-dioxa-4,10-dithiaspiro[5.5]undécane ($X = Y = S$), ainsi que leurs études structurales.

Différentes approches vers la préparation de 4,10-diaza-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane ($X = Y = NR$) seront rapportées dans le troisième chapitre.

Le quatrième chapitre sera consacré à la synthèse de spiroacétals « dissymétriques » ($X \neq Y$).

Enfin, nous conclurons et nous présenterons les orientations issues de ce travail.

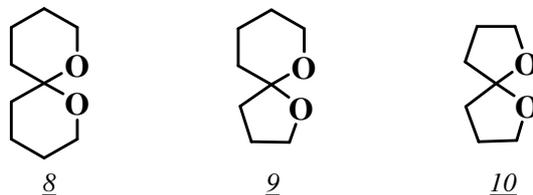
Les différents composés synthétisés seront décrits, accompagnés de leurs données spectroscopiques, dans la partie expérimentale.

Chapitre I :

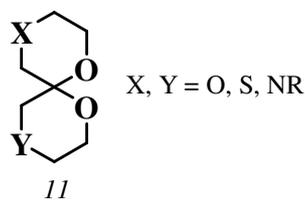
Etude bibliographique

I.1. Introduction

La plupart des synthèses décrites dans la littérature concerne la préparation de 1,7-dioxaspiro[5.5]undécanes 8, de 1,6-dioxaspiro[4.5]décane 9 ou de 1,6-dioxaspiro[4.4]nonane 10.



Par contre, il en existe très peu concernant les 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane de type 11, incorporant des hétéroatomes en β du carbone spiranique. Les premières synthèses de ce motif particulier datent du début des années 80, et elles constituaient alors principalement un défi synthétique.



Depuis la fin des années 90, la préparation de nouveaux composés spiroacétaliques incorporant des hétéroatomes supplémentaires dans l'un ou les deux cycles, et possédant de réels intérêts biologiques, a été rapportée.

Après avoir brièvement donné quelques rappels d'analyse conformationnelle concernant les spiroacétals, nous nous intéresserons exclusivement aux spiroacétals incluant des hétéroatomes supplémentaires dans leur cycle. Nous détaillerons tout d'abord les synthèses connues, puis nous présenterons les activités biologiques relatives à certains de ces composés.

I.2. Rappels d'analyse conformationnelle

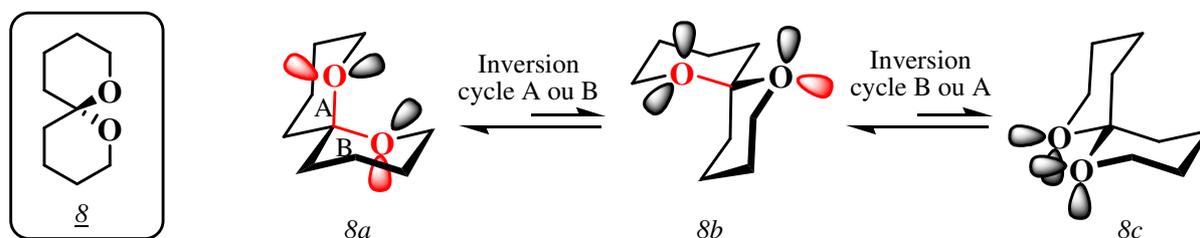
Nous présentons ici l'analyse conformationnelle de 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane.

Quatre types d'effets influencent les conformations préférentielles :

- les interactions stériques.
- les effets stéréoelectroniques (effet anomère).
- les liaisons hydrogènes intramoléculaires.
- les effets de chélation.

I.2.1. Spiroacétals non substitués

Deslongchamps¹² a étudié les effets stériques et stéréoélectroniques du spiroacétal δ qui peut exister sous trois conformations δ_a , δ_b et δ_c . Les conformations les plus stables sont celles où le nombre d'effets anomères est maximal, et les interactions stériques, non favorables, minimales.



Le conformère δ_a possède deux effets anomères, δ_b en a un seul, alors que δ_c n'en a aucun. La contribution de la stabilisation anomère par rapport à l'énergie totale est estimée à environ 1.4 kcal/mol par interaction. Le conformère δ_a sera donc plus stable de 1.4 kcal/mol par rapport à δ_b , lui-même plus stable de 1.4 kcal/mol par rapport à δ_c .

Dans la conformation δ_a , les deux atomes d'oxygène sont en position axiale par rapport à l'autre cycle, ce qui correspond à deux formes propyléther gauche, évaluées à 0.4 kcal/mol chacune. Dans δ_c , deux groupements méthylènes sont orientés en position axiale, ce qui correspond à deux formes butane gauche, évaluées à 0.9 kcal/mol chacune. Dans δ_b , un atome d'oxygène et un groupement méthylène sont en position axiale. Les effets stériques correspondent donc à une augmentation d'énergie de 1.6 kcal/mol pour δ_a , 2.6 kcal/mol pour δ_b , et 3.6 kcal/mol pour δ_c .

Les énergies dues aux effets stéréoélectroniques et stériques pour chacune des conformations possibles, sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

	δ_a	δ_b	δ_c
Effet anomère (stabilisant)	2 effets anomères -2.8 kcal/mol (2 x 1.4)	1 effet anomère -1.4 kcal/mol (1 x 1.4)	Pas d'effet anomère 0 kcal/mol
Effet stérique (déstabilisant)	+1.6 kcal/mol (2 x 2 x 0.4)	+2.6 kcal/mol (2 x 0.4 + 2 x 0.9)	+3.6 kcal/mol (2 x 2 x 0.9)
total	-1.2 kcal/mol	+1.2 kcal/mol	+3.6 kcal/mol

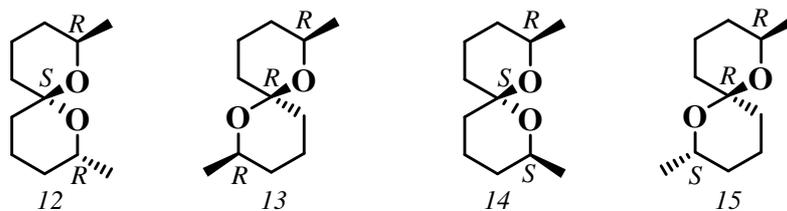
Cette analyse montre, qu'en théorie, le composé δ doit adopter majoritairement la conformation δ_a présentant un axe de symétrie C₂. Ce résultat a été vérifié expérimentalement en réalisant sa synthèse. En effet, le spectre de RMN ¹³C de δ est simplifié et présente seulement 5 pics. La conformation δ_a a de plus été confirmée par une analyse par rayon X.

¹² P. Deslongchamps, D. D. Rowan, N. Pothier, G. Sauvé, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.* **1981**, 59, 1105-1121.

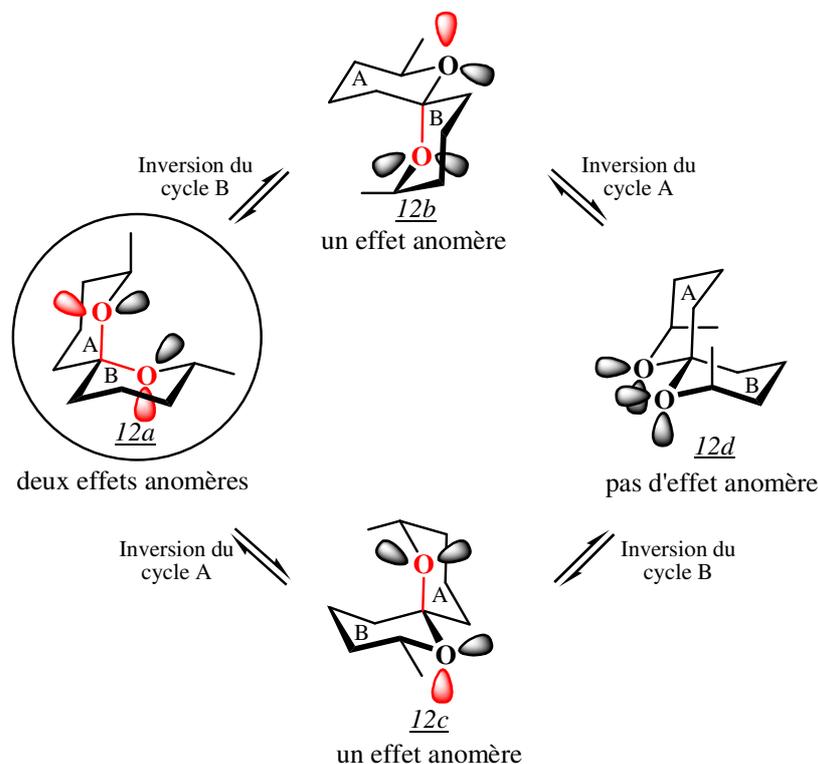
I.2.2. Spiroacétals substitués

Lorsque les spiroacétals sont substitués, l'étude est beaucoup plus complexe, car il faut tenir compte des effets supplémentaires dus aux substituants. Nous ne présenterons ici que des résultats concernant les spiroacétals fonctionnalisés en position 2 et 8 par un groupement méthyle, qui ont fait l'objet d'une étude particulière.¹³

Le 2,8-diméthyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane peut exister sous forme de quatre stéréoisomères : 12, 13, 14 et 15. Pour chacun, il existe plusieurs conformations possibles.



Ainsi, l'isomère 12 peut, en théorie, adopter quatre conformations 12a, 12b, 12c et 12d.



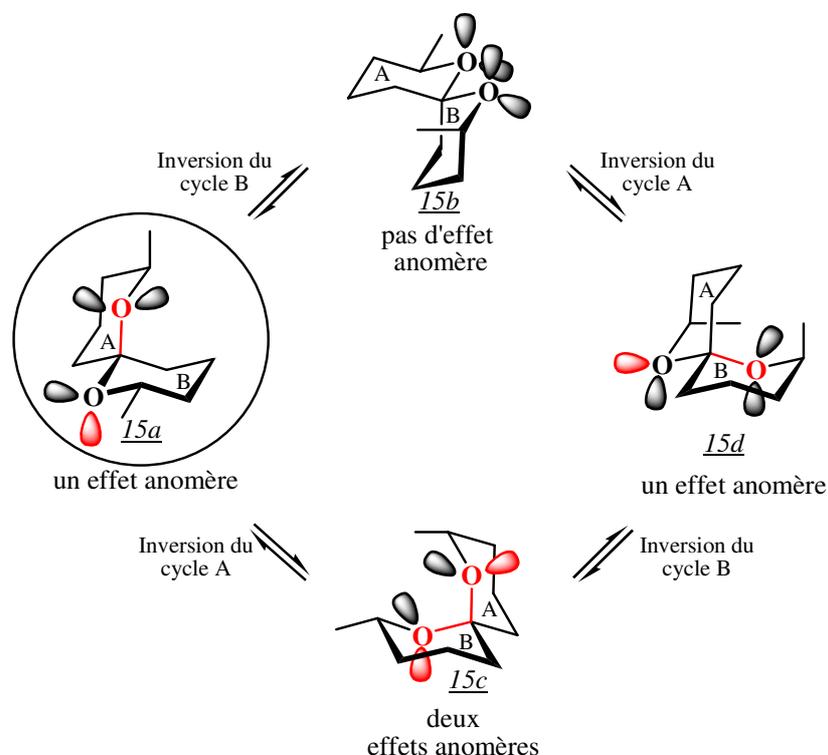
La conformation 12a est doublement stabilisée. Elle présente un double effet anomère, et les deux groupements méthyles sont en position équatoriale. Le conformère 12d est, lui, très défavorisé : il n'y a pas d'effet anomère, et les groupements méthyles sont en position axiale.

Comme précédemment, l'énergie de chaque conformère peut être calculée en tenant compte des interactions anomères et stériques. Il faut cependant rajouter ici, un effet stérique déstabilisant supplémentaire dû aux interactions 1,3-diaxiales entre le groupement méthyle et un groupe méthylène (estimé alors à 4.0 kcal/mol), ou entre le groupement méthyle et un

¹³ N. Pothier, S. Goldstein, P. Deslongchamps, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 604-620.

atome d'oxygène (estimé à 2.4 kcal/mol). Les calculs d'énergie montrent que l'isomère 12 doit exister exclusivement dans la conformation 12a. Ce résultat a été confirmé expérimentalement.

De même, l'isomère 15 peut adopter quatre conformations : 15a, 15b, 15c et 15d.



Le conformère 15a possède un seul effet anomère, et les deux groupements méthyles se placent en position équatoriale. Le conformère 15c possède un double effet anomère, cependant un des deux méthyles est en position axiale. 15b ne possède aucun effet anomère. Les groupements méthyles de 15d sont en position axiale.

Les calculs d'énergie de chaque conformère montrent que l'isomère 15 devrait exister comme un mélange de deux conformères 15a et 15c, dans lequel 15a est majoritaire. Dans la pratique, à température ambiante, seul le conformère 15a est observé.

Les mêmes types de calculs ont été réalisés sur les deux autres isomères 13 et 14.

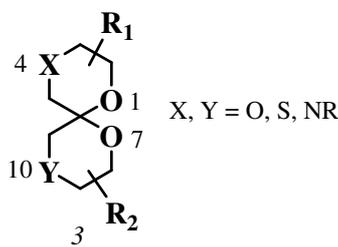
On constate cependant que la théorie n'est pas toujours confirmée par la pratique, et qu'il est nécessaire, pour chaque composé, d'étudier la conformation des différents isomères formés.

I.3. Synthèses

Nous allons présenter les différentes approches décrites dans la littérature, permettant de préparer des 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane de type 3, pour lesquels X et Y sont, soit des atomes d'oxygène, soit des atomes de soufre, soit des atomes d'azote.

Nous avons choisi de classer les spiroacétals de type 3 en deux catégories :

- les spiroacétals que nous appellerons « symétriques » où $X = Y$.
- les spiroacétals que nous nommerons « dissymétriques » lorsque $X \neq Y$.



I.3.1. Spiroacétals « symétriques »

I.3.1.1. Synthèse de 1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane

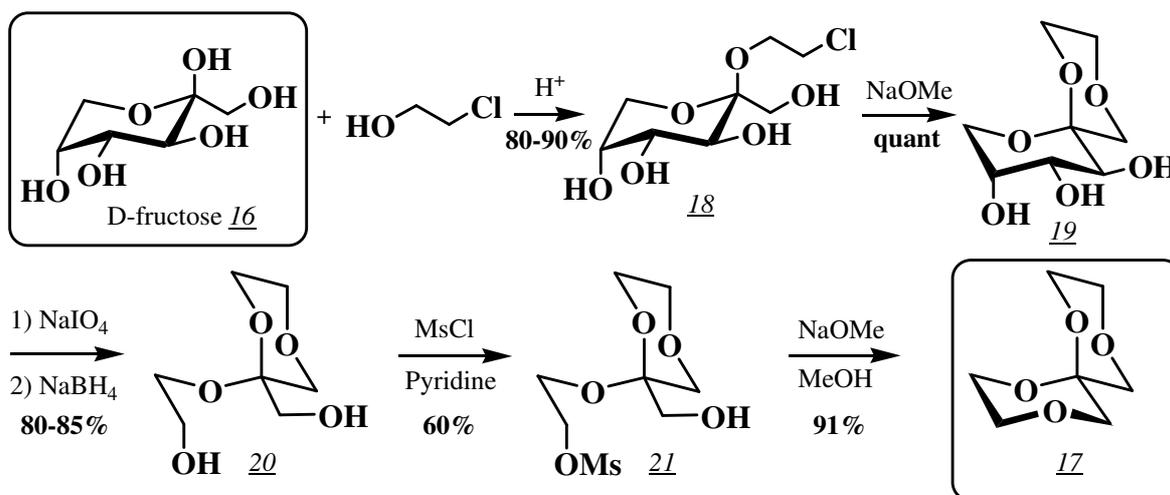
I.3.1.1.1. Synthèse à partir du D-fructose

En 1982, Richardson et coll.¹⁴ sont les premiers à rapporter la synthèse asymétrique de 1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane.

La synthèse est effectuée à partir du D-fructose 16 ; la configuration du carbone spiranique est, dans ce cas, issue de celle du carbone anomérique du glycoside. Le composé 1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane 17 a été obtenu en **6 étapes** et **40%** de rendement.

Dans un premier temps, le D-fructose 16 réagit avec le 2-chloroéthanol pour former le β -D-fructopyranoside 18 qui, par réaction de Williamson, conduit au spiroacétal 19. Le composé 19, traité par le métapériodate de sodium, fournit le dialdéhyde qui est immédiatement réduit par le borohydrure de sodium pour conduire au diol 20. Après synthèse du monomésylate 21, la cyclisation finale est effectuée en milieu basique.

Un seul énantiomère 17 de configuration (*R*) est obtenu. Il se présente sous la forme d'un seul conformère possédant un double effet anomère.



¹⁴ a) J. Y. C. Chan, L. Hough, A. C. Richardson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1151-1153. b) J. Y. C. Chan, L. Hough, A. C. Richardson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 1457-1462.

I.3.1.1.2. Synthèse par spiroacétalisation de cétones linéaires

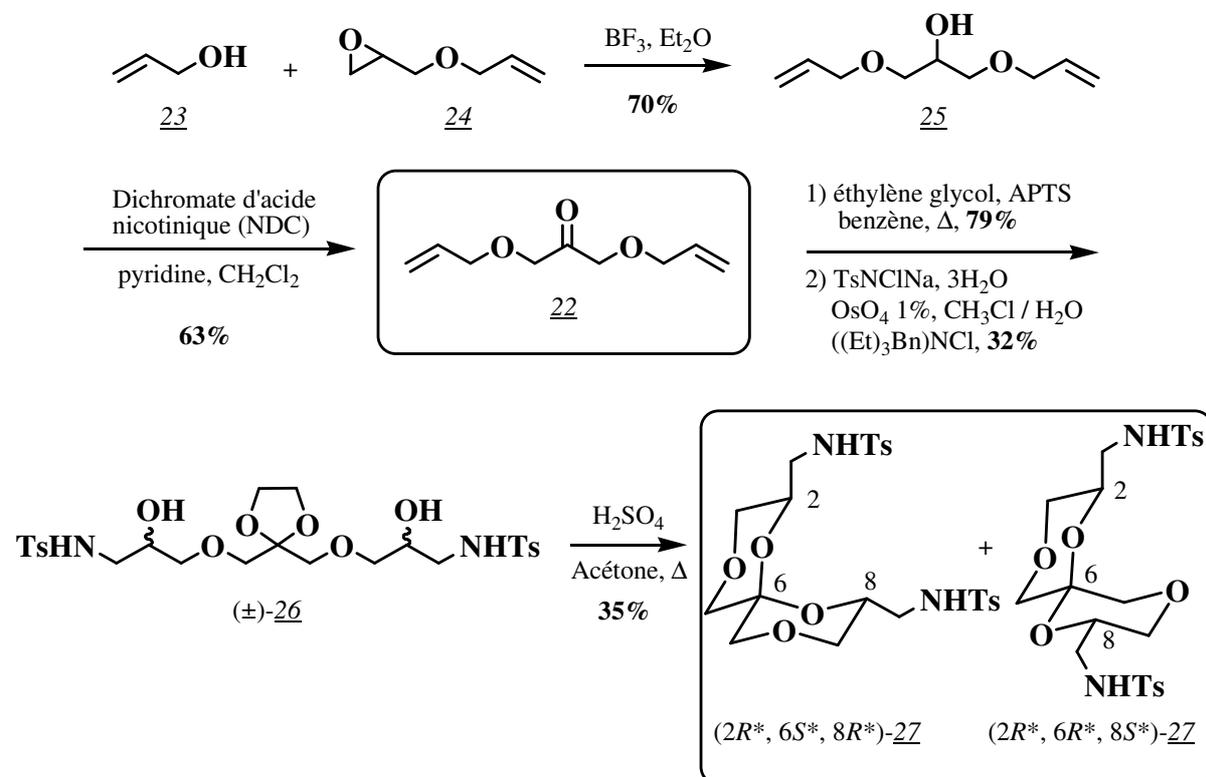
I.3.1.1.2.1. Synthèse à partir d'une cétone α,ω -éthylénique 22

En 1990, Jeminet et coll.¹⁵ ont mis au point une voie de synthèse permettant d'accéder, pour la première fois, à des spiroacétals tétraoxygénés substitués en position 2 et 8.

Le synthon clé est la cétone α,ω -éthylénique 22, à partir de laquelle sont introduites les deux fonctions alcool nécessaires à la réaction d'acétalisation intramoléculaire permettant la formation des deux cycles spiraniques.

La cétone 22 est obtenue, en deux étapes et 44% de rendement, par ouverture de l'époxyde 24 par l'anion de l'alcool propargylique 23, suivie de l'oxydation de l'alcool 25 ainsi obtenu. Une réaction d'oxyamination de Sharpless permet d'introduire les deux fonctions alcool nécessaires à la spiroacétalisation. Pour cette réaction, la fonction cétone doit être préalablement protégée sous forme de dioxolane. Le diol 26 est obtenu sous forme de diastéréoisomères. Lors de la dernière étape, ont lieu simultanément la régénération de la fonction cétone et la réaction intramoléculaire d'acétalisation. Le spiroacétal 27 est isolé avec 35% de rendement, sous la forme de deux diastéréoisomères ($2R^*$, $6S^*$, $8R^*$) et ($2R^*$, $6R^*$, $8S^*$), difficilement séparables.

Le spiroacétal 27 a été préparé en 5 étapes et 4% de rendement global à partir de l'époxyde 24.



¹⁵ a) M. Lemaire, J.-G. Gourcy, G. Dauphin, G. Jeminet, *Synlett* **1990**, 615-617. b) M. Lemaire, *Thèse de doctorat*, Université Blaise Pascal, D.U. 417, **1992**.

Cette synthèse présente plusieurs inconvénients :

- Elle contient deux étapes limitantes :
 - la réaction de Sharpless qui conduit au diol 26, avec seulement 32% de rendement, et qui nécessite une protection préalable de la fonction cétone.
 - l'étape de déprotection-spirocyclisation qui est peu efficace (35%).
- Les auteurs obtiennent un mélange de diastéréoisomères.

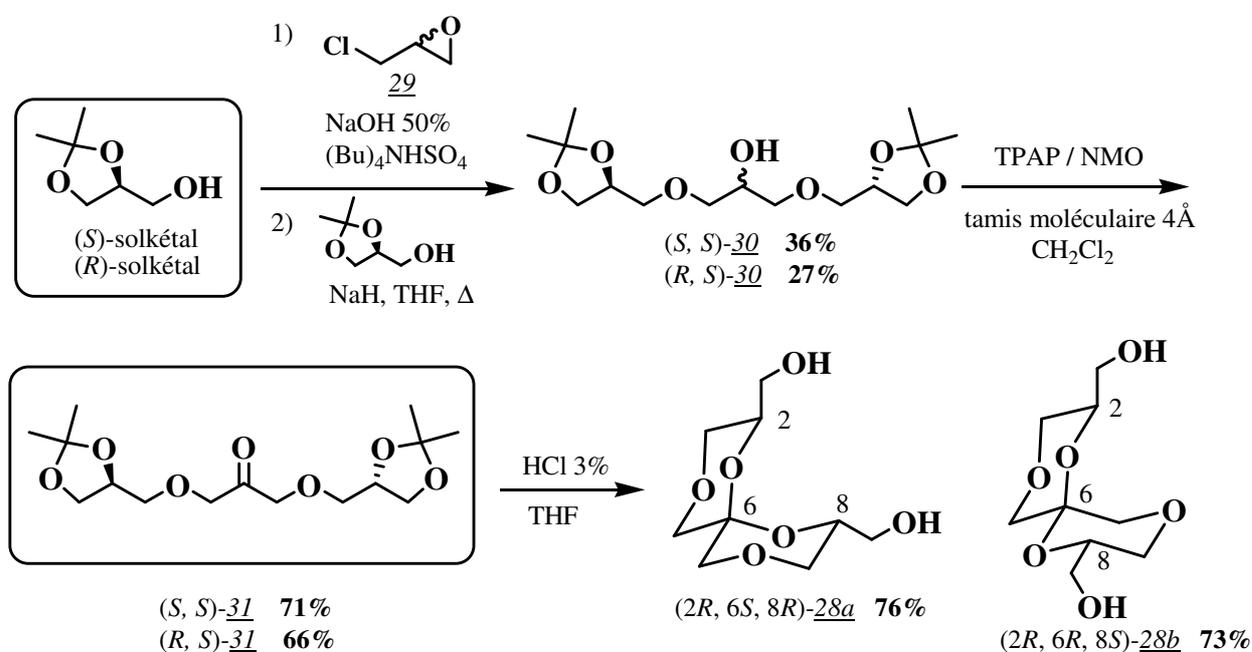
En parallèle de ce travail, une autre synthèse, utilisant une stratégie similaire au départ du solkétal, a été étudiée par la même équipe. Elle s'est avérée plus efficace.

I.3.1.1.2.2. Synthèse à partir du solkétal

❖ Synthèse du 2,8-dihydroxyméthyl-1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane 28

Afin d'accéder au motif 1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane 28, l'équipe de Jeminet a développé, en 1993, une autre approche pour préparer la cétone clé 31.¹⁶ Dans cette optique, les alcools nécessaires à la spiroacétalisation sont introduits dès le départ, mais sous forme masquée, par utilisation du solkétal.

La cétone 31 est issue du couplage de deux unités solkétal sur le chloroépoxypropane 29, suivi d'une oxydation de l'alcool intermédiaire 30. La dernière étape est la déprotection des fonctions alcool et la spirocyclisation finale. A partir de la cétone (*S, S*)-31, un seul isomère 28a de configuration (*2R, 6S, 8R*) est obtenu. La cétone *méso* (*S, R*)-31 libère elle, l'isomère 28b de pouvoir rotatoire nul et de configuration (*2R**, *6R**, *8S**).



¹⁶ M. Lemaire, G. Jeminet, J.-G. Gourcy, G. Dauphin, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2101-2108.

Cette méthode est plus efficace que la précédente : les spiroacétals 28a et 28b ont été obtenus en **4 étapes**, à partir du solkétal, avec respectivement **19%** et **13%** de rendement global.

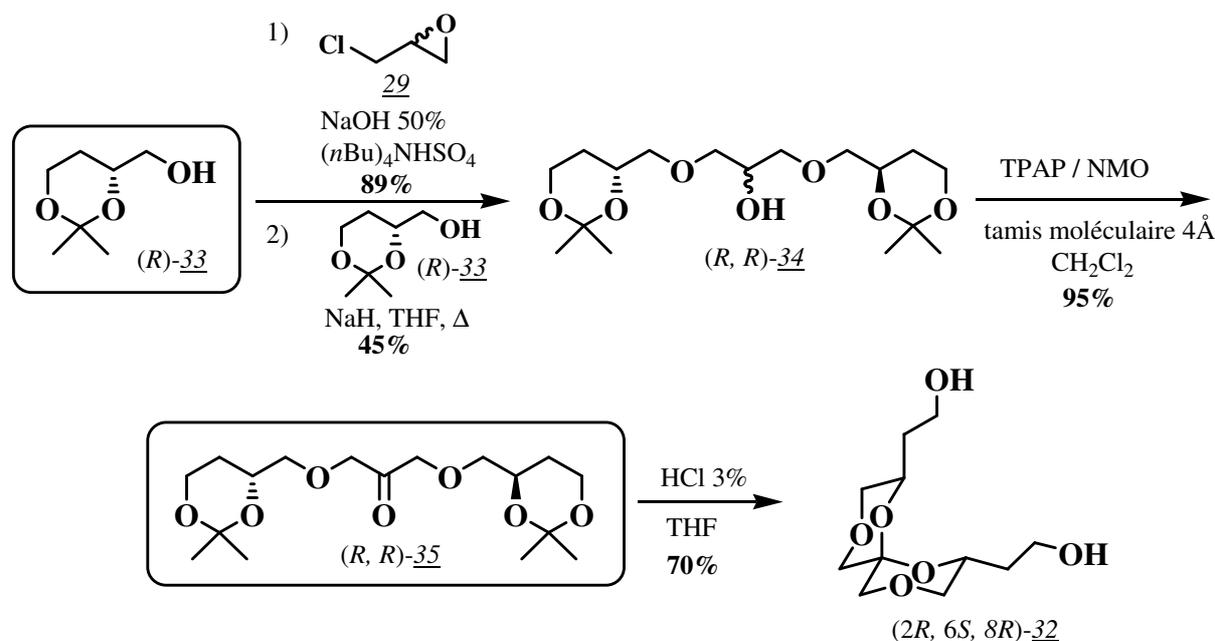
L'étape limitante de cette synthèse est l'ouverture régiosélective de l'époxyde intermédiaire par l'anion du solkétal, qui s'effectue avec un rendement voisin de 40%.

La présence de bras hydroxyméthyles en position 2 et 8 sur les deux cycles, permet des fonctionnalisations ultérieures.

❖ Synthèse du 2,8-dihydroxyéthyl-1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane 32

Dans le but de préparer un modèle hydrophile de la calcimycine, transporteur d'ions à travers les membranes cellulaires, ce même schéma réactionnel a été appliqué à la synthèse du 1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane possédant des bras hydroxyéthyles.¹⁷

La synthèse est alors effectuée au départ du précurseur 33, homologue du solkétal et préalablement préparé à partir de l'acide D-malique en 6 étapes et 39% de rendement.



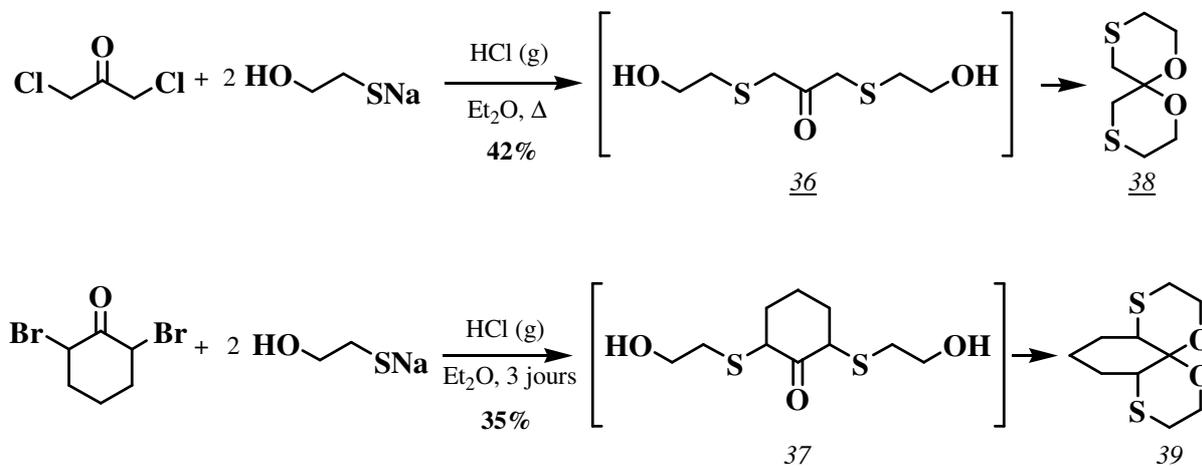
Le spiroacétal (2R, 6S, 8R)-32 est obtenu en **4 étapes** à partir de (R)-33 et **25%** de rendement (**10 étapes** à partir de l'acide D-malique et **10%** de rendement).

I.3.1.2. Synthèse de 1,7-dioxa-4,10-dithiaspiro[5.5]undécanes

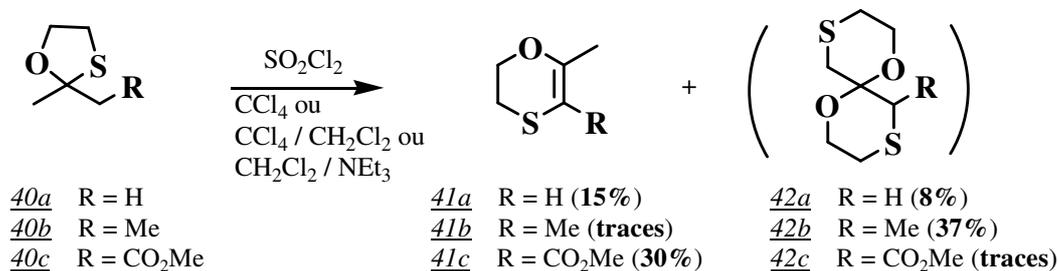
A notre connaissance, il n'existe que deux synthèses de 1,7-dioxa-4,10-dithiaspiro[5.5]undécanes.

¹⁷ S. Sauret-Cladière, G. Jeminet, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 417-423.

En 1941, Backer et Wiggerink¹⁸ ont substitué des α -dihalogénocétone par le monothioglycolate de sodium. Il se forme une cétone intermédiaire dihydroxylée 36 ou 37 qui, dans les conditions acides de la réaction, se transforme spontanément en spiroacétal 38 ou 39.



En 1988, Nevalainen et Pohjala¹⁹ ont traité des 1,3-oxathiolanes 40 par des agents d'halogénéation dans le but de préparer des dihydro-1,4-oxathiines 41. Parmi les sous-produits formés, ils ont pu identifier des 1,7-dioxa-4,10-dithiaspiro[5.5]undécane 42.



Dans certaines conditions, le spiroacétal 42 est le produit majoritaire de la réaction (42b), cependant, le rendement n'excède pas 37%.

Dans ces deux approches, les synthèses sont peu efficaces. Dans celle de Nevalainen et Pohjala, le spiroacétal est, la plupart du temps, un sous-produit de la réaction.

I.3.1.3. Synthèse de 4,10-diaza-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane

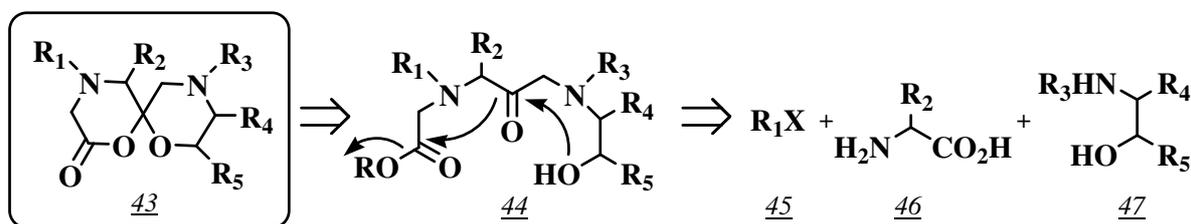
Nous n'avons répertorié qu'une seule référence concernant la synthèse de spiroacétals [6,6] incorporant deux atomes d'azote en β du carbone spiranique. En 2003, Bartlett et Trump²⁰ ont synthétisé, par chimie combinatoire, des lactones spirocycliques de structure 43, dans le but de développer une « librairie » de nouvelles molécules.

¹⁸ H. J. Backer, G. L. Wiggerink, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1941**, 60, 453-473.

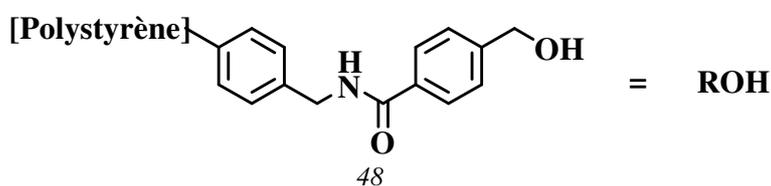
¹⁹ V. Nevalainen, E. Pohjala, *J. Chem. Res. Miniprint* **1988**, 6, 1401-1421.

²⁰ R. P. Trump, P. A. Bartlett, *J. Comb. Chem.* **2003**, 5, 285-291.

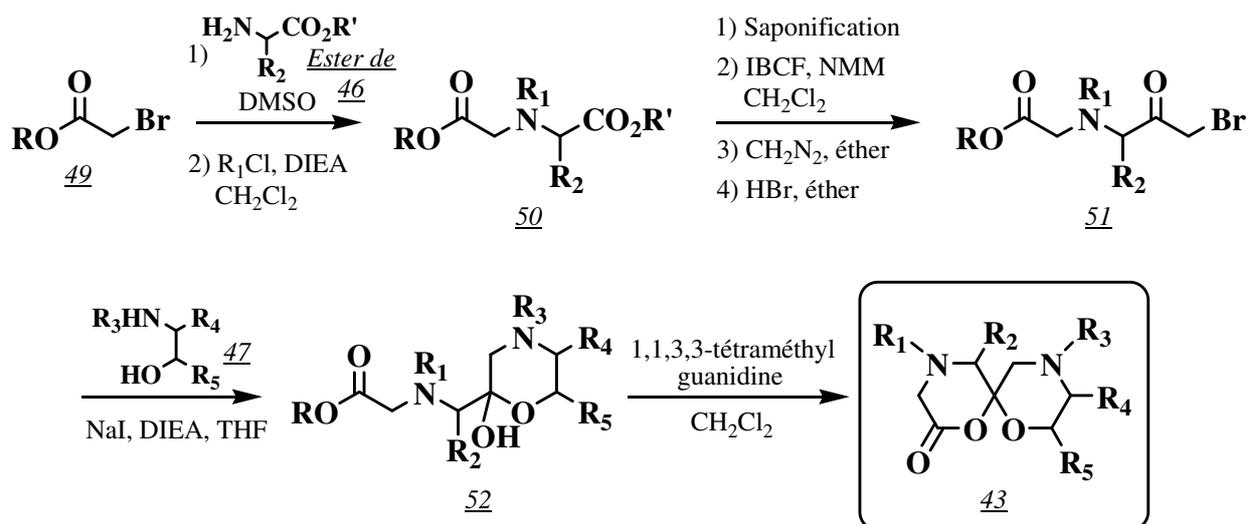
Les composés 43 sont obtenus par une série de réactions en cascade, à partir des cétones intermédiaires 44. Les précurseurs sont des dérivés halogénés 45, des α -aminoacides 46 et des 1,2-aminoalcools 47.



Le support solide utilisé est une résine polystyrène 48 portant un bras espaceur acide *p*-hydroxyméthylbenzoïque.



Ce matériau, estérifié par l'acide bromoacétique, donne le polymère 49. L'atome de brome est ensuite déplacé par l'acide 46 préalablement estérifié, pour conduire, après protection de l'atome d'azote, au composé 50. Après saponification, l'acide est transformé en bromocétone 51. L'atome de brome est déplacé par l'aminoalcool 47, et l'hémiacétal 52 est obtenu après cyclisation. La lactonisation de 52 conduit, après libération de la résine, au spiroacétal 43.



Facile à mettre en œuvre, cette synthèse conduit à des spiroacétals hautement substitués. L'introduction des centres chiraux se fait en utilisant des précurseurs aminoacides et aminoalcools chiraux. Dans la plupart des cas, elle est diastéréosélective ; les configurations des substituants déterminent celle du carbone spiranique.

Cette méthode a permis la préparation d'une « librairie » de spiroacétals de type 43, en faisant varier simplement la nature des aminoacides et des aminoalcools de départ. Elle s'effectue, suivant les groupements R_i utilisés, avec des rendements globaux compris entre **5%** et **36%**.

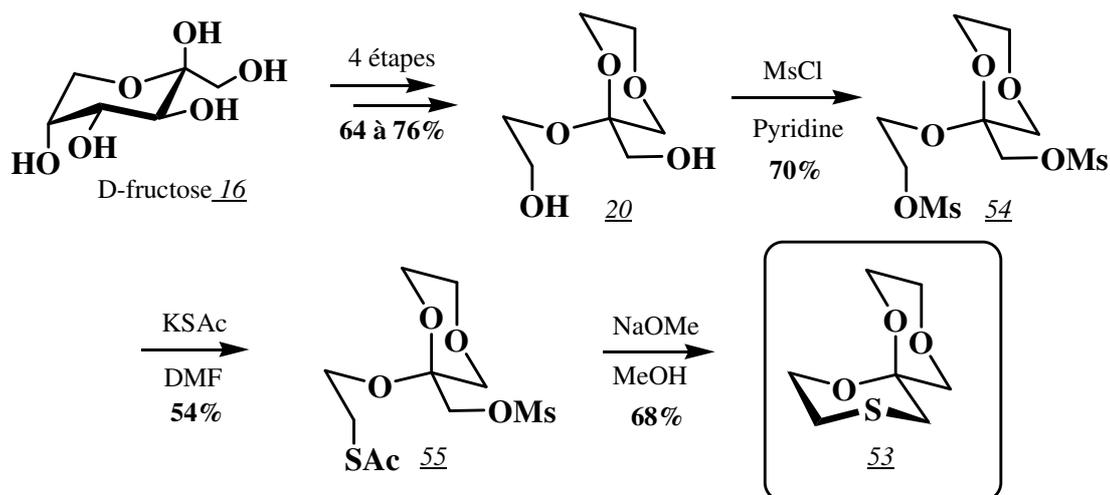
I.3.2. Spiroacétals « dissymétriques »

I.3.2.1. Synthèse de 4-thia-1,7,10-trioxaspiro[5.5]undécane

En s'inspirant de leur synthèse du 1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane (cf paragraphe I.3.1 p.12), l'équipe de Richardson a préparé le spiroacétal 4-thia-1,7,10-trioxaspiro[5.5]undécane 53.²¹

La synthèse est effectuée à partir du précurseur 20 issu du D-fructose 16. Après transformation du diol en dimésylate 54, suivie de la formation du monothioacétate 55, le deuxième cycle est formé par traitement en milieu basique, conduisant au spiroacétal 53.

Le composé 4-thia-1,7,10-trioxaspiro[5.5]undécane 53 a ainsi été préparé, à partir du D-fructose 16, en **7 étapes** et avec **19%** de rendement global.



I.3.2.2. Synthèse de 7-aza-1,4,10-trioxaspiro[5.5]undécane

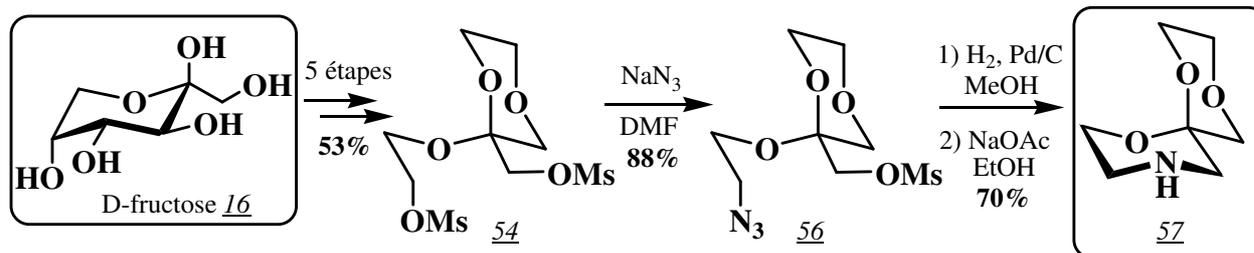
I.3.2.2.1. Synthèse à partir du D-fructose

Richardson et coll.²¹ ont également préparé le 7-aza-1,4,10-trioxaspiro[5.5]undécane 57, au départ du dimésylate 54 décrit dans le paragraphe précédent.

Le dimésylate 54 est, dans ce cas, transformé en azoture 56. Après hydrogénation, l'amine correspondante est libérée et son traitement basique permet d'obtenir le spiroacétal attendu.

²¹ a) J. Y. C. Chan, L. Hough, A. C. Richardson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1151-1153. b) J. Y. C. Chan, L. Hough, A. C. Richardson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 1457-1462.

Le composé 7-aza-1,4,10-trioxaspiro[5.5]undécane 57 a ainsi été préparé, à partir du D-fructose 16, en **8 étapes** et avec **32%** de rendement global.

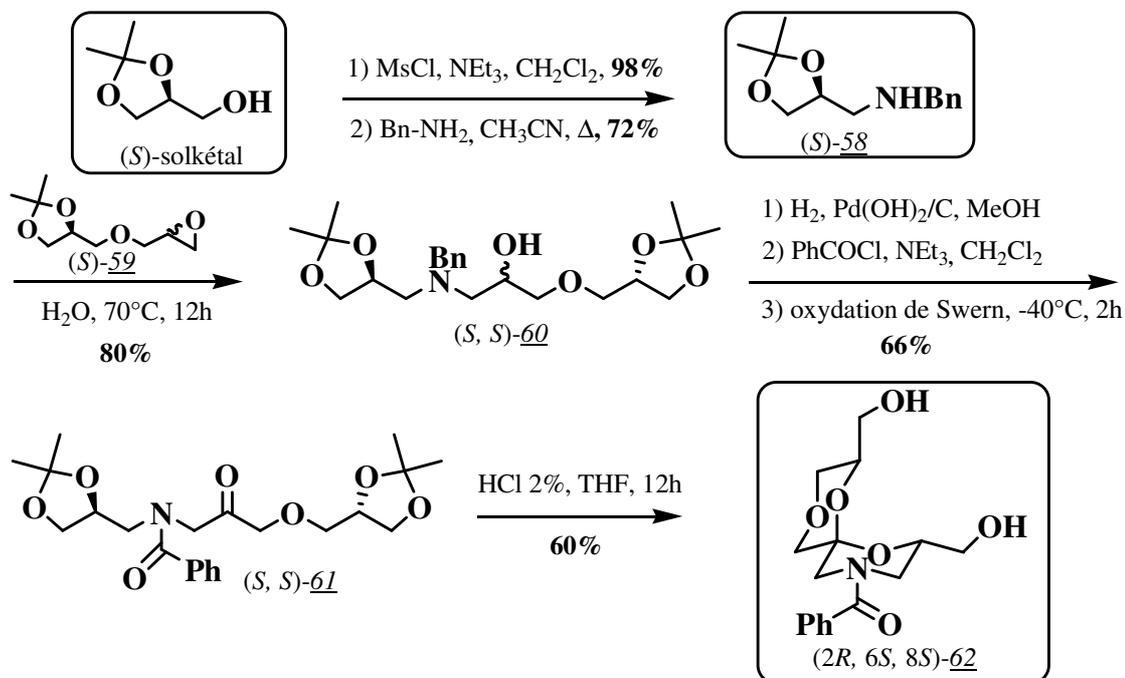


I.3.2.2.2. Synthèse à partir du solkétal

En 1995, l'équipe de Jeminet²² a appliqué l'approche mise au point pour la synthèse de 1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécanes (cf p.14), à la préparation de 7-aza-1,4,10-trioxaspiro[5.5]undécanes.

L'amine précurseur 58 est préparée en 2 étapes à partir du solkétal commercial. Elle est ensuite condensée sur l'époxyde 59, intermédiaire de la synthèse du 1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane, pour conduire à l'aminoalcool 60. Après changement du groupement protecteur de l'amine, la fonction cétone est générée par oxydation de Swern. Un traitement acide de 61 permet alors de libérer les fonctions alcool et de réaliser simultanément la spiroacétalisation, pour conduire au composé (2*R*, 6*S*, 8*S*)-62.

Le (2*R*, 6*S*, 8*S*)-7-aza-1,4,10-trioxaspiro[5.5]undécane 62 est ainsi obtenu en **7 étapes**, à partir du (*S*)-solkétal avec **22%** de rendement global.



²² G. Jeminet, M. Lemaire, J.-G. Gourcy, F. Posada, *Synthesis* **1995**, 627-629.

En conclusion, seulement deux équipes se sont intéressées à la préparation de spiroacétals « dissymétriques », incorporant deux hétéroatomes différents et supplémentaires dans leurs cycles. Ainsi,

- le 4-thia-1,7,10-trioxaspiro[5.5]undécane, spiroacétal non substitué, a été préparé en 7 étapes et avec 19% de rendement à partir du D-fructose.
- des 7-aza-1,4,10-trioxaspiro[5.5]undécanes ont pu être synthétisés selon deux approches :
 - à partir du D-fructose, en 8 étapes et avec 32% de rendement.
 - à partir du solkétal, en 7 étapes et avec 22% de rendement.

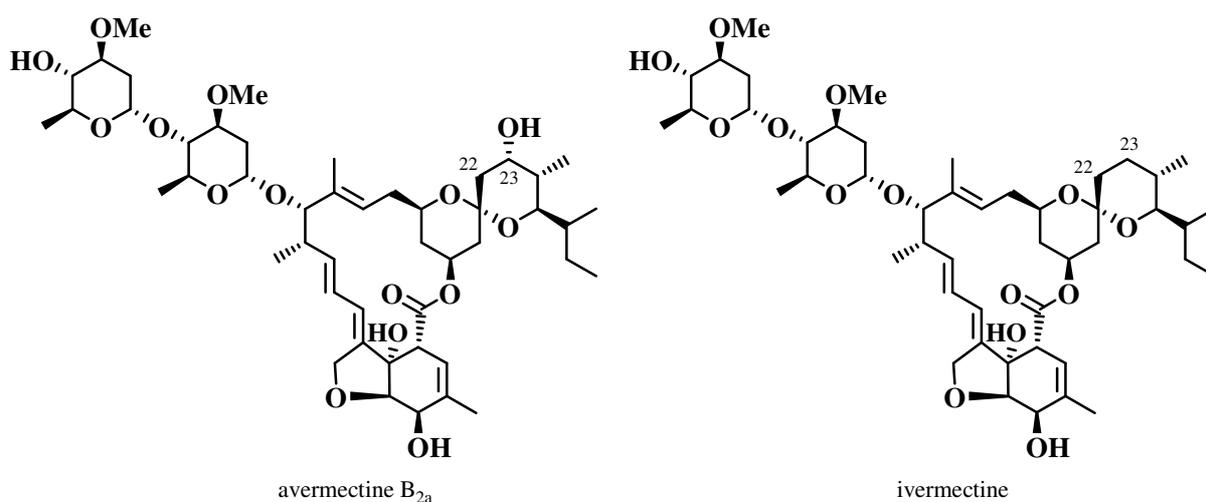
Certains spiroacétals incorporant un seul hétéroatome supplémentaire dans les cycles, ont été synthétisés pour leurs propriétés biologiques remarquables. Nous nous proposons d'en donner, ci-après, quelques exemples.

I.4. Spiroacétals d'intérêt biologique

I.4.1. Analogues d'ivermectines

Découvertes en 1979, les ivermectines font partie d'une nouvelle classe de macrolides possédant une efficacité antiparasitaire reconnue.²³

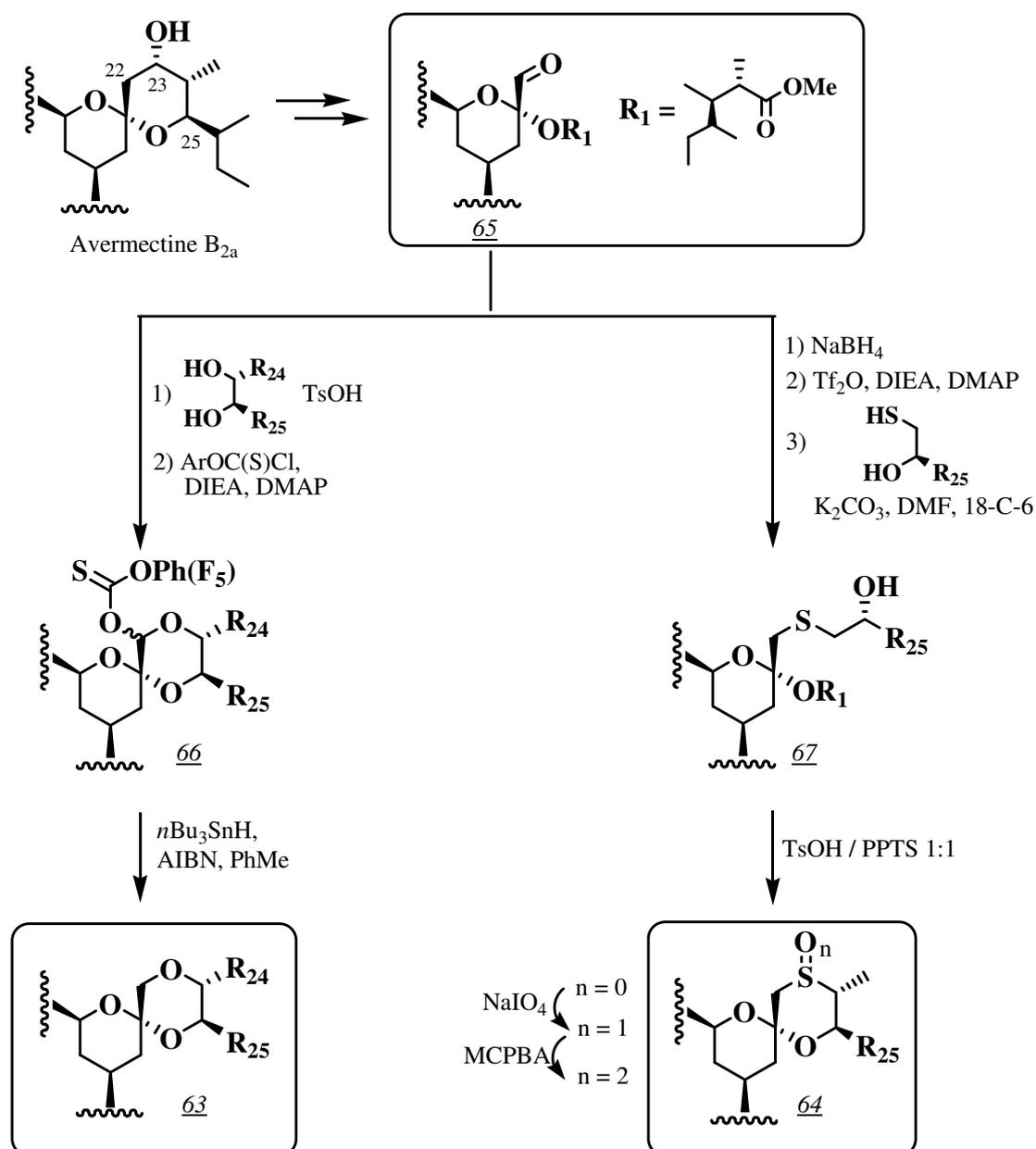
Tout d'abord utilisée chez les animaux, l'ivermectine est désormais employée pour traiter les individus atteints d'onchocerciasis (18 à 40 millions de personnes, principalement en Afrique). Insidieuse, mais non mortelle, cette maladie se traduit par des manifestations cutanées et cause la cécité. Elle est induite par un parasite, *Onchocerca volvulus*, qui est transmis à l'homme par certaines mouches.



²³ P. T. Meinke, S. P. O'Connor, M. H. Fisher, H. Mrozik, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5343-5346 et références citées.

L'activité anthelminthique prononcée de ces macrocycles a conduit à préparer des analogues des avermectines, possédant des propriétés biologiques accrues.

Dans cette optique, des avermectines dans lesquels le carbone 23 du spiroacétal a été remplacé par un atome d'oxygène (composé 63) ou de soufre (composé 64), ont été synthétisées. Ces substrats ont été préparés par hémisynthèse à partir de l'avermectine B_{2a}. L'intermédiaire commun pour l'introduction des hétéroatomes est l'aldéhyde 65.



Les analogues oxygénés sont préparés par réaction de transacétalisation de 65 par un diol vicinal. Le groupement hydroxyle formé est éliminé après préparation du pentafluorophénylthionocarbonate 66, conduisant ainsi au spiroacétal 63.

En ce qui concerne les analogues soufrés, l'aldéhyde 65 est réduit par le borohydrure de sodium, puis transformé en triflate. Le groupement sulfonate est alors déplacé par un thiol chiral, pour conduire au composé 67. La cyclisation finale s'effectue en présence d'un

mélange 1:1 d'acide *p*-toluènesulfonique et de *p*-toluènesulfonate de pyridinium dans le dichlorométhane, à 20°C. Le spiroacétal 64 ($n = 0$) peut alors être oxydé, pour conduire au sulfoxyde 64 ($n = 1$) ou à la sulfone correspondante 64 ($n = 2$).

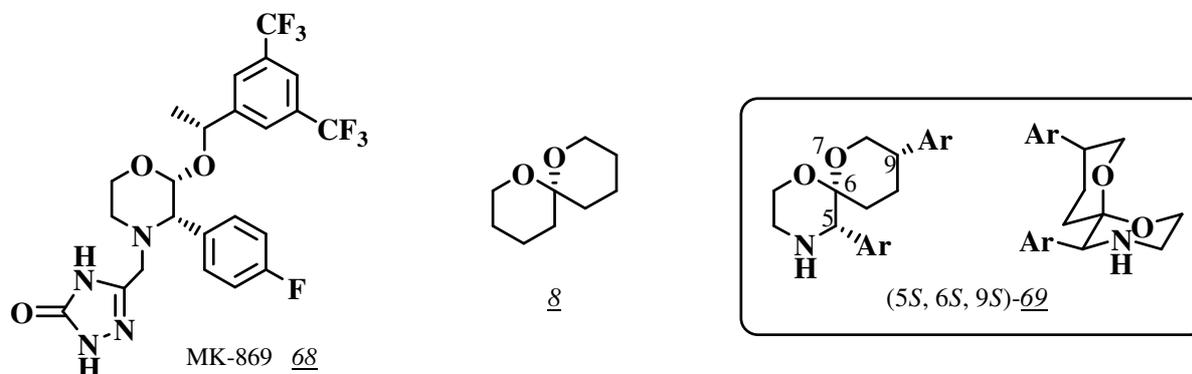
Les analogues 64 ont fait l'objet d'un brevet déposé par Merck & Co. aux Etats-Unis en 1992.²⁴ Ces substrats présentent une forte activité anthelminthique et antiparasitaire.

I.4.2. Antagonistes du récepteur NK₁

Les tachykinines sont des neuropeptides dont les récepteurs NK₁, NK₂ et NK₃, contrôlent un certain nombre d'effets biologiques comme la vasodilatation, la contraction musculaire et la sécrétion salivaire.²⁵

La substance P (SP), largement distribuée dans l'organisme au niveau du système nerveux central, est un agoniste de ces récepteurs, et joue un rôle dans la transmission de la douleur, les inflammations et la réponse immunitaire. Un antagoniste de SP peut donc agir dans le traitement des migraines, de certaines maladies inflammatoires et des vomissements induits par certaines chimiothérapies. Cependant, la plupart des antagonistes décrits sont peu sélectifs du récepteur, parfois peu stables *in vivo*, et induisent de nombreux effets secondaires indésirables.

Les laboratoires de recherche Merck Sharp and Dohme ont donc cherché à préparer un antagoniste non peptidique de la substance P inhibant sélectivement le récepteur NK₁. Ainsi, en 1998, ils ont développé le MK-869 68, premier composé d'une nouvelle classe d'antiémétiques et d'antidépresseurs.²⁶



Au cours de leurs travaux, ils ont mis en évidence la présence d'interactions intramoléculaires entre les deux noyaux aromatiques, favorisant la stabilisation de la conformation bioactive.

Ils se sont alors intéressés à des ligands conformationnellement restreints, dans lesquels la disposition de ces deux substituants serait fixée par la structure de la molécule.

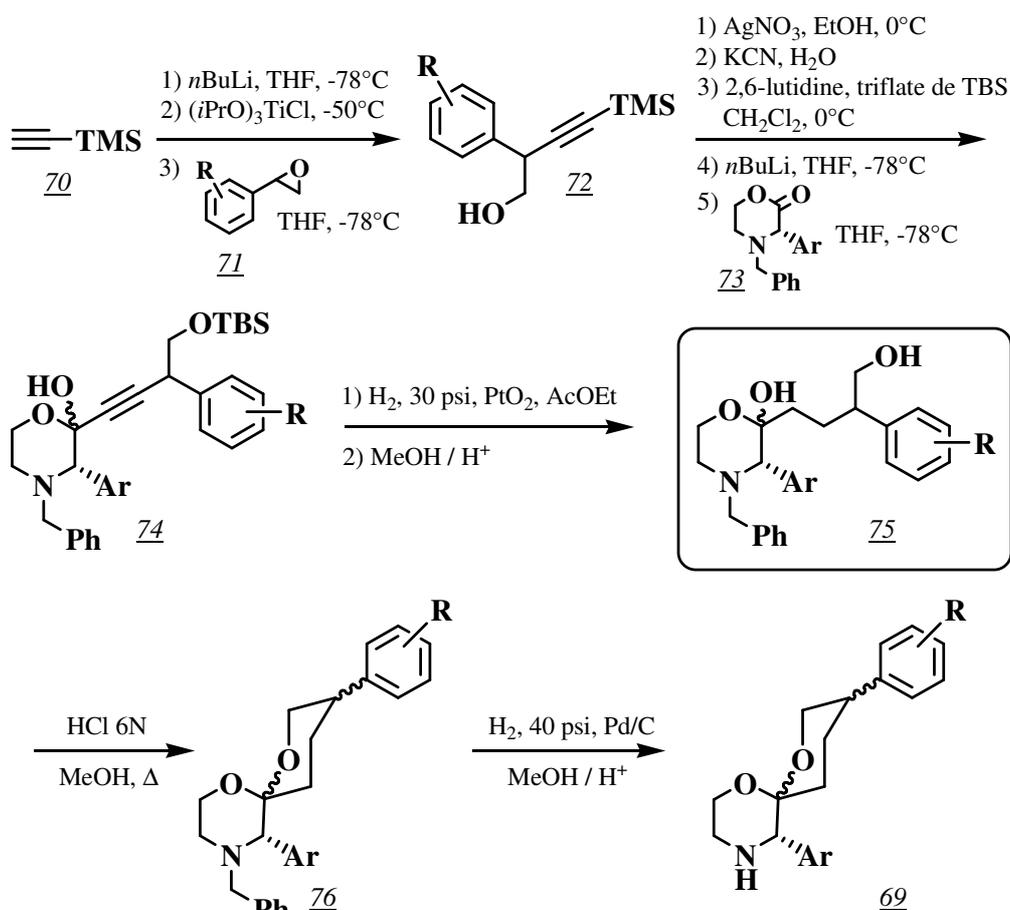
²⁴ P. T. Meinke, H. Mrozik, US 5162363, **1992**.

²⁵ C. J. Swain, E. M. Seward, M. A. Cascieri, T. M. Fong, R. Herbert, D. E. MacIntyre, K. J. Merchant, S. N. Owen, A. P. Owens, V. Sabin, M. Teall, M. B. VanNiel, B. J. Williams, S. Sadowski, C. Strader, R. G. Ball, R. Baker, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4793-4805.

²⁶ E. M. Seward, E. Carlson, T. Harrison, K. E. Haworth, R. Herbert, F. J. Kelleher, M. M. Kurtz, J. Moseley, S. N. Owen, A. P. Owens, S. J. Sadowski, C. J. Swain, B. J. Williams, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2515-2518.

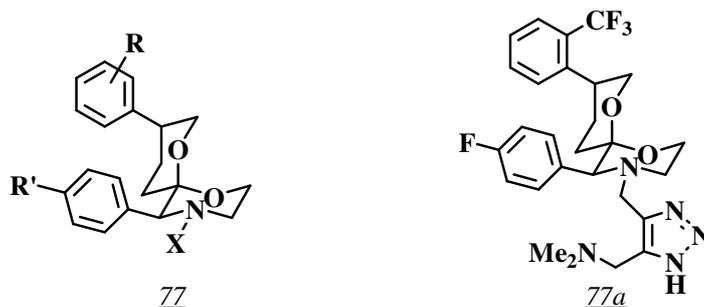
Un des systèmes envisagés était le système spiranique de type 8. En effet, des calculs de modélisation moléculaire ont indiqué que la disposition des cycles aromatiques était optimale dans le composé spiroacétalique (5*S*, 6*S*, 9*S*)-69, qui, de plus, peut établir une liaison hydrogène clé entre l'oxygène O-7 et le récepteur.

La synthèse du spiroacétal 69 est effectuée en 12 étapes. La première est l'attaque régiospécifique de la position benzylique de l'époxyde aromatique 71 par un complexe de titane de 70, pour conduire à l'alcool homopropargylique 72. L'acétylène déprotégé réagit alors avec la morpholinone 73 pour donner l'hémiacétal 74, qui est transformé en diol clé 75. La cyclisation finale est alors réalisée par traitement par l'acide chlorhydrique dans le méthanol. Le composé 76 se présente sous la forme de quatre isomères séparables par chromatographie et recristallisation. Une hydrogénation de 76 libère les amines 69 correspondantes.

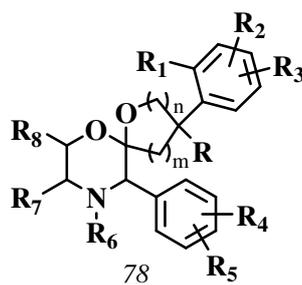


Des mesures d'affinité pour le récepteur NK_1 ont été effectuées pour différents substrats de type 77. Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque l'amine est substituée et que le groupement R est situé en position *ortho* sur le noyau aromatique. Ainsi le composé 77a a un IC_{50} de 1.1 ± 0.8 nM, ce qui est proche de celui du MK-869 68 de référence dont l' IC_{50} est de 0.09 ± 0.06 nM.²⁷

²⁷ J. J. Hale, S. G. Mills, M. MacCoss, P. E. Finke, M. A. Cascieri, S. Sadowski, E. Ber, G. G. Chicchi, M. Kurtz, J. Metzger, G. Eiermann, N. N. Tsou, F. D. Tattersall, N. M. J. Rupniak, A. R. Williams, W. Rycroft, R. Hargreaves, D. E. MacIntyre, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4607-4614.



Les composés de type 78, qui présentent une utilité dans le traitement ou la prévention de la douleur, des inflammations et des migraines, ont fait l'objet d'un brevet déposé par Merck & Co. en 1997.²⁸

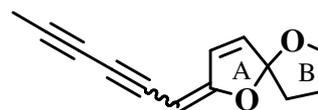
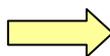


I.4.3. Analogues de tonghaosu

Le « tonghaosu », ou 2-(2,4-hexadiynyldène)-1,6-dioxaspiro[4.4]non-3-ène, est un spiroacétal extrait d'une plante, le *chrysanthemum segetum*, appelée « tong hao » en chinois et qui présente une activité anti-appétente.



chrysanthemum segetum



tonghaosu

Afin d'obtenir une activité biologique accrue, de nombreux analogues ont été préparés en modifiant notamment les groupements insaturés et le cycle B.

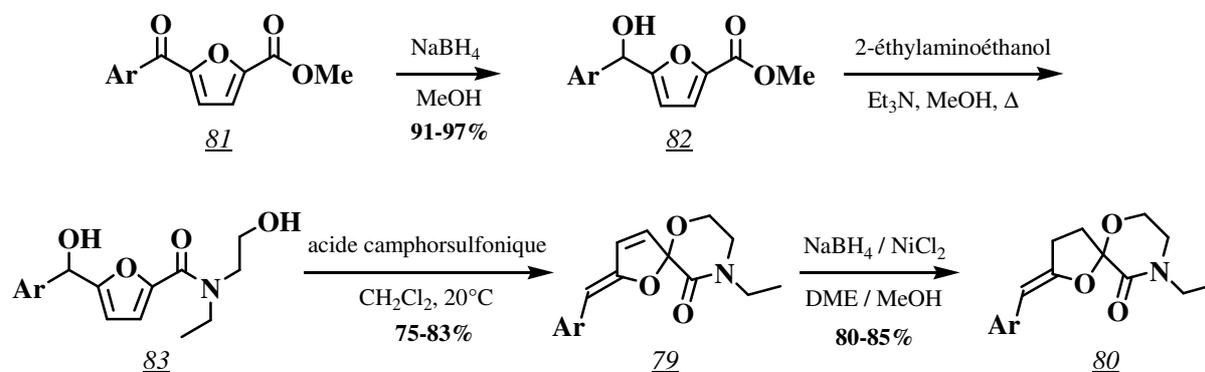
I.4.3.1. Analogues lactames

Les composés comportant des fonctions amides jouant un rôle important en agroalimentaire, Wu et coll.²⁹ ont préparé des analogues de « tonghaosu » comportant une fonction amide. Ils ont ainsi préparé les spiroacétals 79 et 80.

²⁸ J.D. Moseley, C. J. Swain WO 97/30056.

²⁹ B.-L. Yin, Z.-M. Yang, T.-S. Hu, Y.-L. Wu, *Synthesis* **2003**, 13, 1995-2000.

Le céto-ester 81, obtenu par réaction de Friedel-Crafts du 2-furoate de méthyle, est réduit sélectivement en alcool 82 par action de borohydrure de sodium. Ce composé réagit alors avec le 2-éthylaminoéthanol au reflux du méthanol pour conduire à l'amide 83 qui, traité par l'acide camphre sulfonique, fournit l'analogue du « tonghaosu » 79. Après réduction de la double liaison, le composé 80 est isolé. Les spiroacétals 79 et 80 ont été synthétisés sous forme racémique.

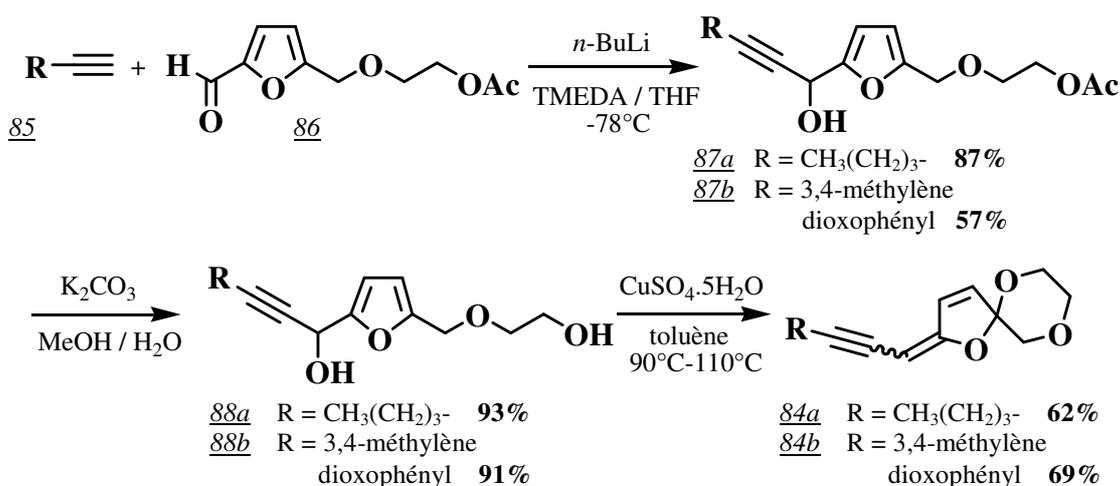


Ces analogues se sont avérés plus stables que d'autres déjà préparés, et présentent même une meilleure stabilité que les produits naturels. Les premiers tests ont montré une activité anti-appétente importante. D'autre part, certains présentent également une activité en tant que pesticides.

I.4.3.2. Analogues oxygénés

La même équipe a poursuivi la synthèse d'analogues en préparant de nouveaux dérivés 84 incorporant cette fois un atome d'oxygène supplémentaire dans le cycle B.³⁰

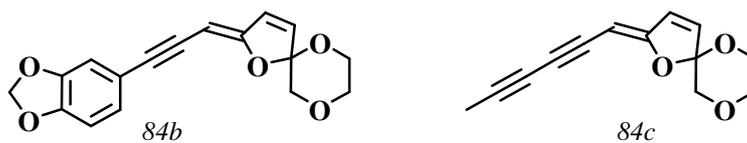
Ainsi, les composés 84 sont obtenus avec de bons rendements selon une séquence de trois étapes.^{30a} L'alcyne 85 réagit, en milieu basique, avec l'aldéhyde 86, pour conduire à l'alcool 87. Celui-ci, traité par le carbonate de potassium, fournit le diol 88, qui est ensuite transformé en spiroacétal 84.



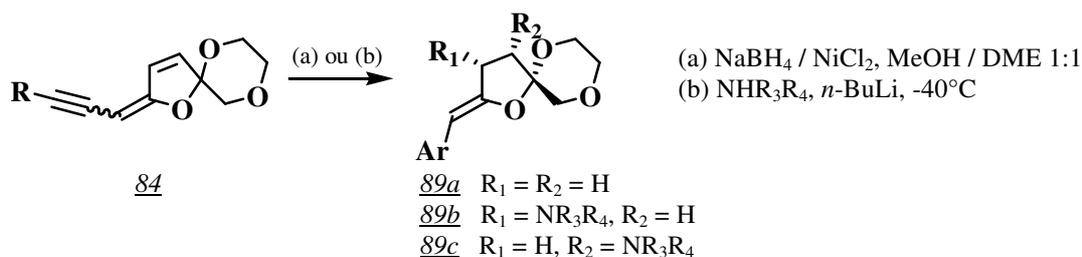
³⁰ a) L. Chen, H.-H. Xu, B.-L. Yin, C. Xiao, T.-S. Hu, Y.-L. Wu, *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 6719-6723.

b) B.-L. Yin, L. Chen, H.-H. Xu, T.-S. Hu, Y.-L. Wu, *Chin. J. Chem.* **2006**, *24*, 240-246.

Les composés 84b et 84c présentent une forte activité anti-appétente.^{30a}



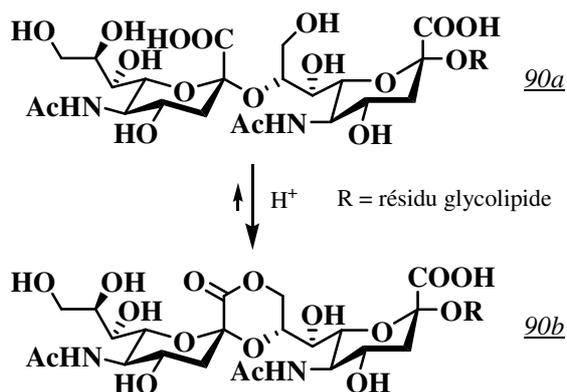
La double liaison du cycle A peut-être réduite (composé 89a) ou subir une hydroamination sélective (composés 89b et 89c).^{30b} L'activité anti-appétente est alors améliorée.



I.4.4. Analogues de gangliosides

Les gangliosides 90 sont des molécules contenant des acides sialiques. Ils sont présents à la surface des cellules mammaires et se trouvent en quantité plus importante sur les cellules tumorales.^{31a} Récemment, le concept de gangliosides comme « antigènes associés aux tumeurs », ainsi que l'idée d'utiliser les gangliosides, ou leurs analogues, comme immunogènes, ont été mentionnés dans la littérature.

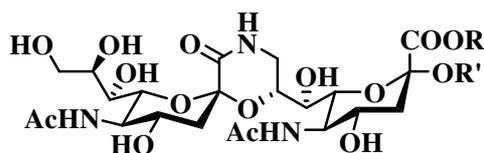
Les gangliosides peuvent exister, selon l'acidité du milieu, sous une forme ouverte 90a, ou sous la forme de lactone spiranique 90b. Ces lactones, plus immunogènes que leur forme ouverte, sont cependant instables, ce qui diminue leur efficacité.



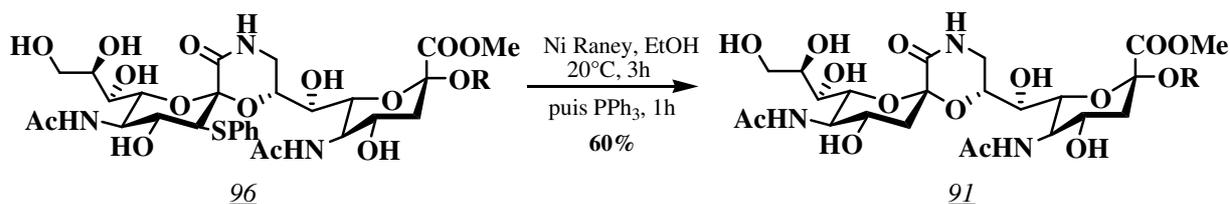
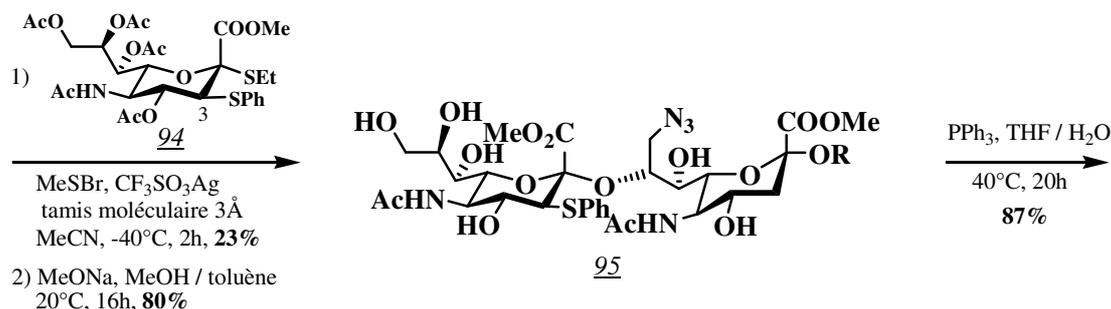
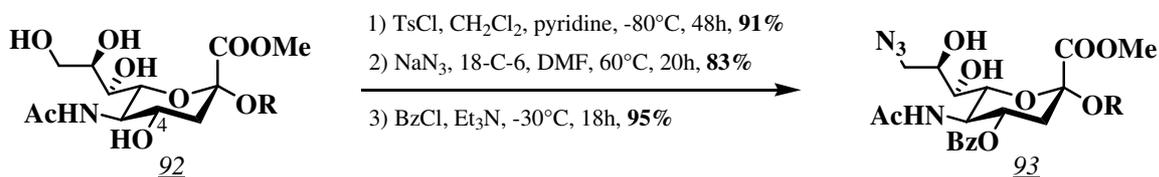
I.4.4.1. Analogues lactames

Dans le but d'éviter cette réaction d'hydrolyse, l'équipe de Magnusson a choisi de préparer des analogues lactames 91, plus stables.³¹

³¹ a) T. Ercégovic, G. Magnusson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 179-184 et références citées. b) N. Hossain, A. Zapata, M. Wilstermann, U. J. Nilsson, G. Magnusson, *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 569-580.

91

L'alcool primaire du glycoside 92 est transformé classiquement en azoture, et l'alcool en position 4 est protégé sélectivement par un groupement benzoyle pour conduire au composé 93. Le couplage entre deux unités acide sialique doit être réalisé par une liaison glycosidique α . Pour cela, c'est le donneur 94, comportant un substituant phénylthio en position 3 qui est utilisé. La jonction des deux unités 93 et 94 selon une liaison glycosidique $\alpha 2 \rightarrow 8$, s'effectue alors en présence de bromure de méthylsulfényle et de trifluorométhane sulfonate d'argent. Le bis(sialoside) 95 obtenu après déprotection des fonctions alcools, est réduit, libérant le lactame 96. Le substituant phénylthio est enfin éliminé en traitant 96 par le nickel de Raney dans l'éthanol.



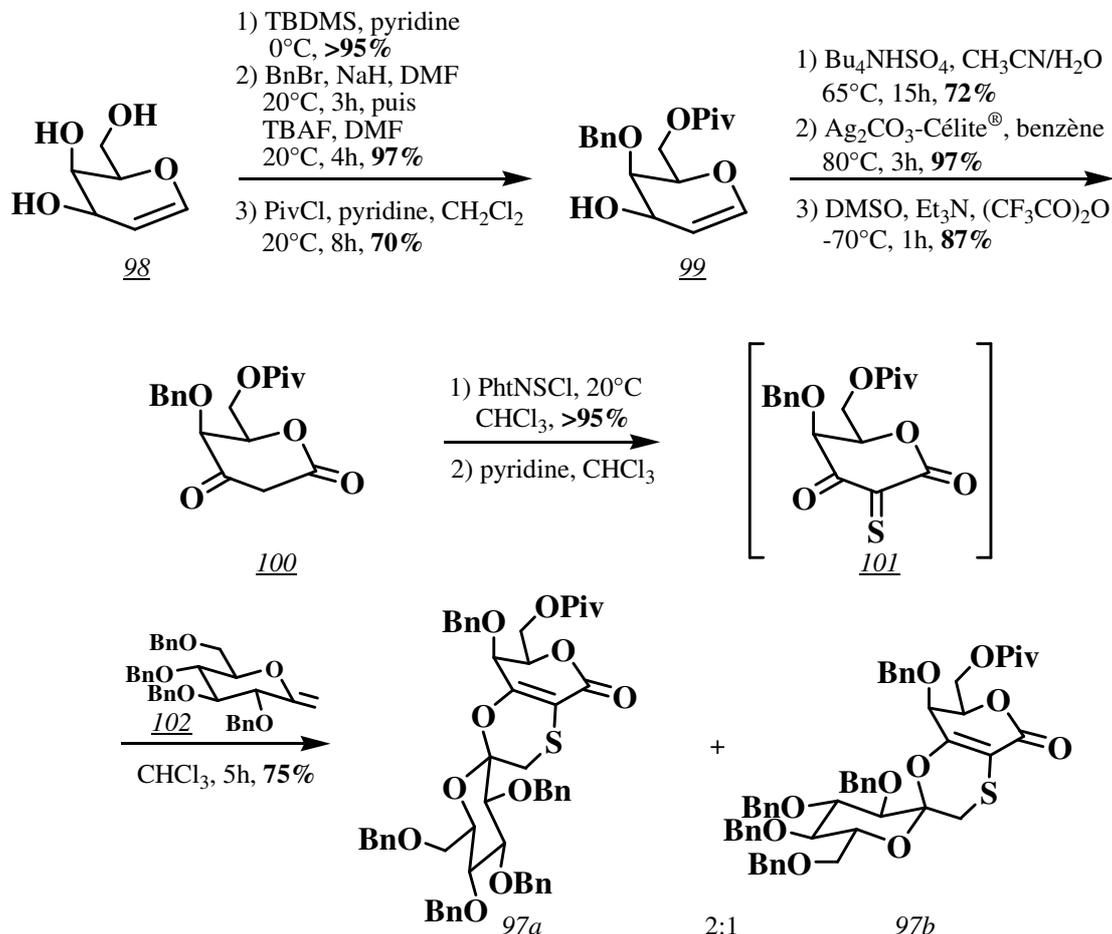
I.4.4.2. Analogues soufrés

Dans la même optique, en 2000, un analogue soufré 97 a été préparé par l'équipe de Capozzi et Nativi.³²

Ainsi, le glycol 98 est protégé sélectivement pour conduire au composé 99. Après transformation en lactol, les fonctions alcool sont oxydées en deux temps, afin d'éviter la

³² A. Bartolozzi, G. Capozzi, S. Menichetti, C. Nativi, *Org. Lett.* **2000**, 2, 251-253.

formation de sous-produits, et le composé dicarbonylé **100** est isolé. Traité par le chlorure de phthalimidodisulfényle, il est transformé en sulfénamide qui, après ajout de pyridine, donne la dioxothione **101** non isolée. Une réaction de cycloaddition avec l'exoglucal **102** conduit à un mélange 2:1 des deux composés spiraniques **97a** et **97b**. L'isomère **97b** présente la structure d'un analogue de lactone ganglioside.



I.5. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons montré qu'il existe très peu de synthèses permettant d'accéder à des spiroacétals incorporant des hétéroatomes en β du carbone spiranique.

En général, elles correspondent à la préparation d'un motif particulier, et ne sont pas toujours modulables en terme d'hétéroatomes.

De plus, la plupart ne sont pas applicables à la préparation de spiroacétals plus élaborés, car leurs fonctionnalisations ne sont pas directement réalisables.

Vu l'intérêt grandissant que suscitent ces motifs spiroacétaliques, ainsi que les applications biologiques qu'ils peuvent présenter, nous avons voulu mettre en place une nouvelle stratégie pour accéder à ce type de motif. Nous avons choisi de privilégier des voies d'accès modulaires, à la fois en terme d'hétéroatomes (O, S ou N) et en terme de « possibilités » de substitutions sur les deux cycles spiraniques.

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à la synthèse de spiroacétals « symétriques ».

Chapitre II :
Synthèse de 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane
incorporant des atomes d'oxygène ou de soufre
en positions 4 et 10

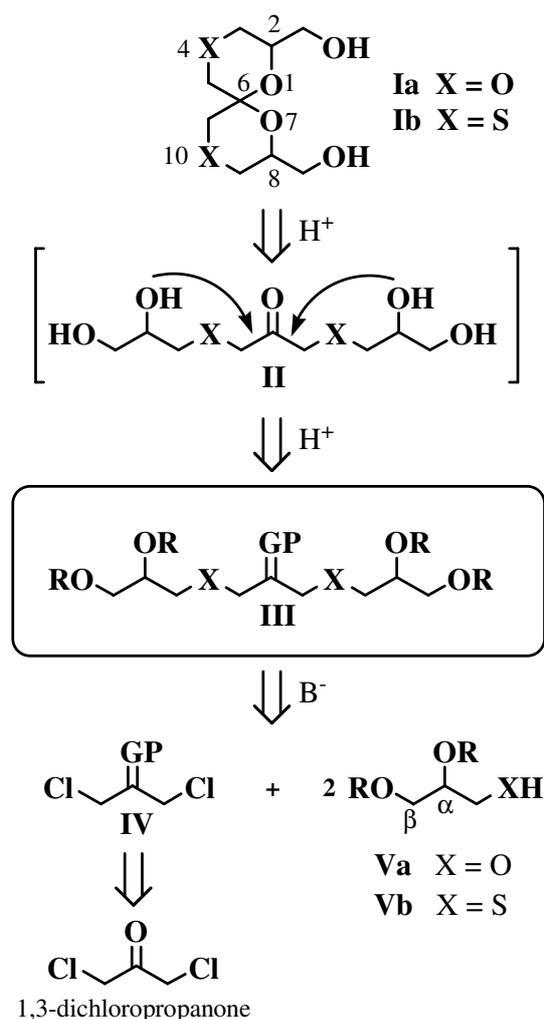
II.1. Stratégie de synthèse

Nous nous sommes proposé de préparer des 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane **Ia** et **Ib** incorporant des atomes d'oxygène ou de soufre en positions 4 et 10 en utilisant un schéma synthétique :

- ❖ qui soit le plus convergent possible,
- ❖ qui utilise, comme **produits de départ, des composés simples** permettant une fonctionnalisation aisée et l'introduction des centres de chiralité.

Pour ce faire, la stratégie que nous avons retenue, repose sur deux réactions clés :

- Une **spirocyclisation acido-catalysée** d'une cétone linéaire α - ω -dihydroxylée **II** issue d'un précurseur **III**. Au cours de cette réaction, s'opèreront simultanément les déprotections des fonctions alcool et cétone de **III**, et la réaction intramoléculaire d'acétalisation.
- Une **double substitution nucléophile** permettant l'obtention du précurseur clé **III**. Elle est réalisée par action sur la 1,3-dichloroacétone protégée **IV**,
 - soit de l'alcoolate de **Va**, ce qui permet l'accès à des spiroacétals oxygénés **Ia** (X = O),
 - soit du thiolate de **Vb**, qui conduit à des spiroacétals soufrés **Ib** (X = S).

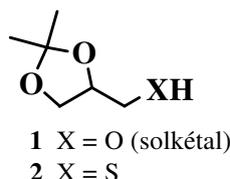


L'alcool **Va** et le thiol **Vb** sont substitués en α par une fonction alcool protégée à partir de laquelle sera formé le centre spiranique, et en β par un groupement hydroxyméthyle protégé qui constitue un point d'ancrage pour des substitutions ultérieures.

La présence d'un carbone asymétrique sur **V** permet d'introduire la chiralité en position 2 et 8 des spirohétérocycles **I**.

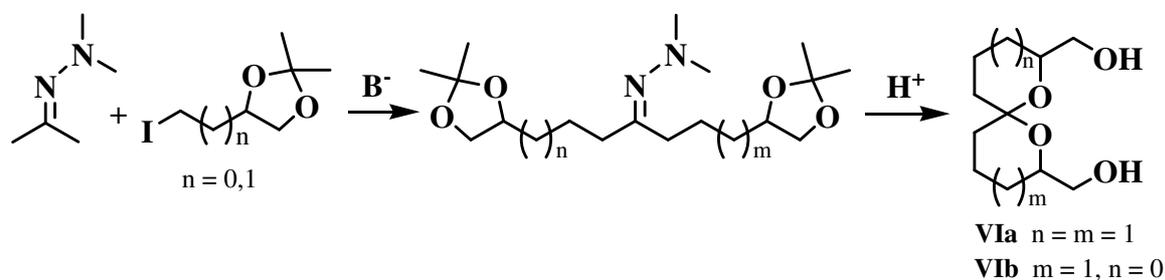
Les groupements R et GP, protecteurs des fonctions alcool et cétone, doivent résister aux conditions basiques des substitutions nucléophiles et pouvoir être clivés aisément dans le milieu acide nécessaire à l'étape de cyclisation. Nous avons donc choisi de protéger :

- i) les fonctions β -diols des composés **V** sous forme d'acétonides (utilisation de **1** et **2**).

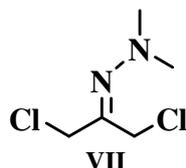


ii) la fonction cétone sous forme d'hydrazone (GP = NNR₂) ou d'éther d'oxime (GP = NOR). En effet, l'utilisation directe de la 1,3-dichloropropanone conduit uniquement, dans les conditions basiques de substitution nucléophile, à une auto-condensation.³³

Le groupement diméthylhydrazone a déjà été utilisé dans notre équipe comme groupe protecteur de fonction cétone, dans des réactions d'alkylation au cours de la synthèse de 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane **VIa** et de 1,6-dioxaspiro[4.5]décane **VIb** :³⁴



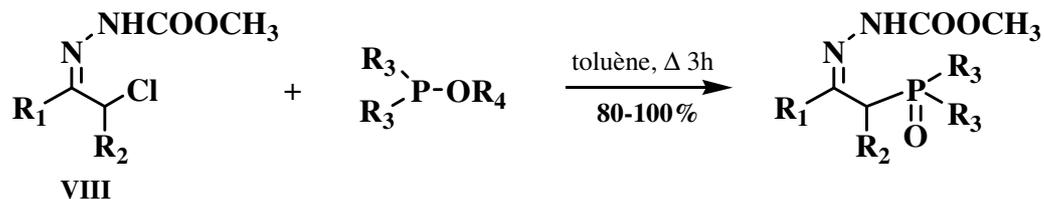
Nous avons tout d'abord étudié la substitution nucléophile de l'hydrazone **VII** par le solkétal **1**. Malheureusement, dans nos conditions de réaction, nous avons observé la formation de nombreux produits de dégradation.



³³ P.M. Sher, D. R. Kronenthal, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1997**, 39, 21–27.

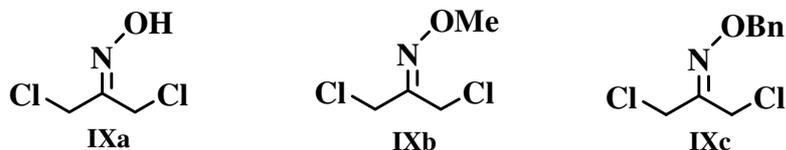
³⁴ a) A. Tursun, B. Aboab, I. Canet, M.-E. Sinibaldi, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2291-2294. b) A. Tursun, *Thèse de doctorat*, Université Blaise Pascal, D.U. 1649, **2006**.

Dans la littérature, Sturtz et coll.³⁵ ont décrit l'utilisation d'hydrazones α -halogénées de type **VIII** pour la préparation de phosphonates et d'oxydes de phosphine.

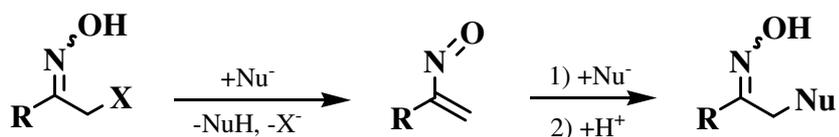


Dans notre cas, l'utilisation de ce groupement protecteur conduit également à de nombreux produits de dégradation. Dans les conditions basiques de la substitution nucléophile, la présence d'un NH libre sur l'hydrazone semble favoriser la formation de sous-produits.

Nous nous sommes donc orientés vers l'utilisation d'oximes de type **IX**.



La réaction d' α -halogénooximes avec des nucléophiles fortement basiques est connue pour s'effectuer par un mécanisme d'élimination-addition, *via* un nitrosoalcène, et consomme de ce fait un équivalent supplémentaire de nucléophile.³⁶



Nous avons donc choisi d'utiliser les éthers d'oxime **IXb** ou **IXc**.

La préparation de l'éther d'oxime méthylé **IXb** n'est pas décrite dans la littérature; en effet, cet oxime très volatil s'avère difficile à isoler.

Nous avons donc préparé l'éther d'oxime benzylé **IXc** qui constituera notre module d'ancrage. Facile d'accès, ce composé est stable dans le temps, et fournit de plus, une sonde UV intéressante pour le suivi des réactions.

Afin de mettre au point les différentes étapes de notre synthèse, nous avons tout d'abord travaillé en série racémique puis en séries énantiopures. Pour des raisons de clarté, nous exposerons nos résultats en séries énantiopures, puis en série racémique. Dans la suite de l'exposé, l'oxime benzylé **IXc** portera le numéro **3**.

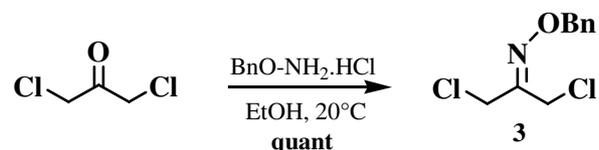
³⁵ B. Corbel, L. Medinger, J.-P. Haelters, G. Sturtz, *Synthesis* **1985**, 1048-1051.

³⁶ A. Kaiser, W. Wiegbe, *Monatsh. Chem.* **1998**, 129, 937-952 et références citées

II.2. Préparation des synthons de départ

II.2.1. Synthèse de l'oxime 3

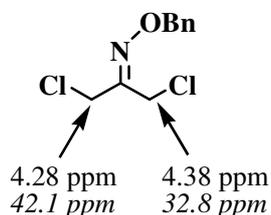
L'éther d'oxime **3** est préparé quantitativement en une étape à partir de la 1,3-dichloroacétone commerciale, par action d'un équivalent de chlorhydrate de benzyloxyamine dans l'éthanol à 20°C.³⁷



L'oxime **3** présente des caractéristiques spectrales en accord avec sa structure et notamment :

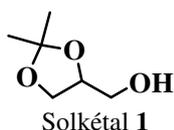
- en RMN ¹³C, un pic à 151.4 ppm correspondant au carbone C=N.
- en RMN ¹H, deux singulets à 4.28 ppm et 4.38 ppm qui correspondent aux groupements CH₂Cl.

La molécule n'étant pas symétrique du fait de la présence de la fonction oxime, on observe, pour les groupements CH₂ en α de l'oxime, deux signaux différents en RMN ¹H et ¹³C selon leur position (*E*) ou (*Z*) par rapport au groupement benzyloxy. Les carbones en position *cis* par rapport au groupement benzyle sont toujours blindés. Par contre, les déplacements relatifs des hydrogènes varient selon l'angle dièdre qu'ils forment avec la liaison C=N. Nous avons donc utilisé les données de RMN HSQC pour attribuer leur valeur.



II.2.2. Synthèse du précurseur oxygéné 1

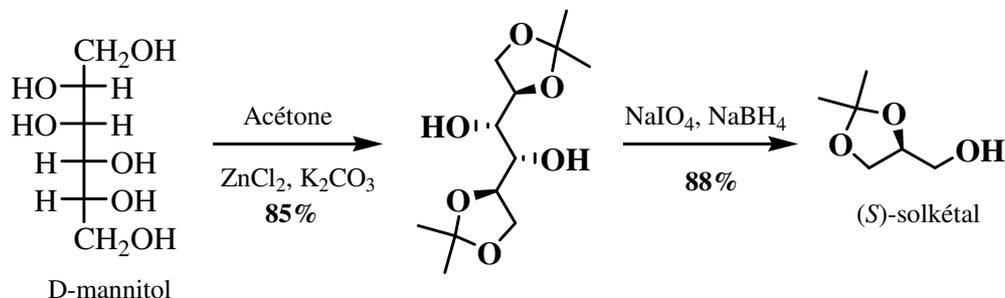
Le solkétal **1** est un produit commercial qui a été largement utilisé au laboratoire comme produit de départ sous sa forme racémique et également sous ses formes (*S*) ou (*R*).



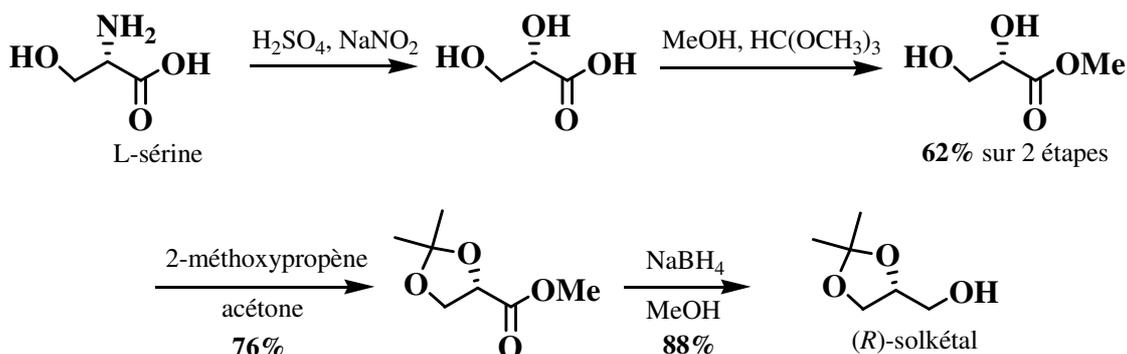
Si le solkétal racémique est bon marché (environ 18 € les 100g chez Aldrich et Acros), son coût en séries énantiopures (21 € le gramme de (*S*)-solkétal et 68 € le gramme de (*R*)-solkétal), nous a incités à les préparer selon des synthèses décrites.

³⁷ P.M. Sher, D. R. Kronenthal, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1997**, 39, 21–27.

Ainsi, le (*S*)-solkétal est synthétisé à partir du D-mannitol (33 € les 250g) en 2 étapes et 75% de rendement.^{38a} La première étape est une protection sélective des fonctions β-diols terminales du D-mannitol sous forme d'acétonide. La deuxième étape est une coupure oxydante par le périodate de sodium suivie d'une réduction « one-pot » de l'aldéhyde formé par le borohydrure de sodium.



Le (*R*)-solkétal est préparé à partir de la L-sérine.^{38b} La première étape est une désamination nitreuse avec rétention de configuration, suivie d'une estérification. Le diol est ensuite protégé sous forme d'acétonide, et l'ester réduit en alcool.



Le (*S*)- et le (*R*)-solkétal peuvent également être obtenus avec des excès énantiomériques de l'ordre de 97-98% par dédoublement enzymatique.^{38c}

II.2.3. Synthèse du précurseur soufré 2

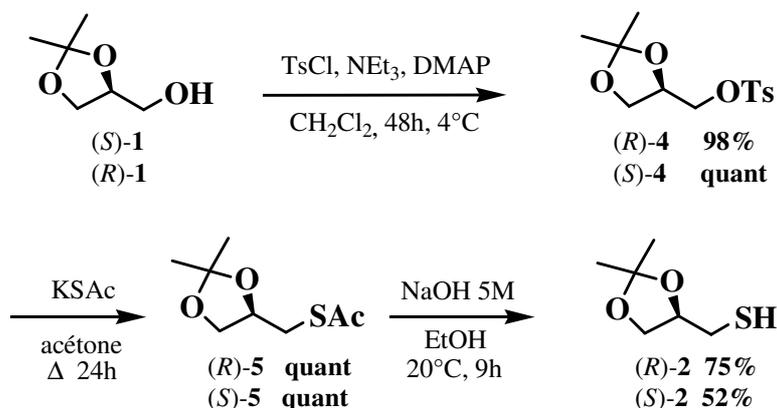
II.2.3.1. Synthèse des thiols (*R*)- et (*S*)-2

Les composés (*R*)- et (*S*)-2 sont obtenus en trois étapes à partir, respectivement, du (*S*)- et (*R*)-solkétal **1** avec 74% et 52% de rendement global.

Le solkétal **1** est tout d'abord transformé quantitativement en tosylate **4** par action de 1.2 équivalents de chlorure de tosylo, en présence de 2.3 équivalents de triéthylamine et d'une quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine dans le dichlorométhane pendant 48h à 4°C. Le thioacétate **5** est obtenu par l'addition de 1.2 équivalents de thioacétate de potassium sur **4**, dans l'acétone à reflux pendant 24h. Dans une dernière étape, le thioester **5** est saponifié en

³⁸ a) R. Katoch, G. K. Trivedi, R. S. Phadke, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 2753-2758. b) G. Hirth, W. Walther, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1863-1871. c) E. Vääntinen, L. T. Kanerva, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 923-933.

présence d'une solution aqueuse 5M de soude dans l'éthanol pendant 9h à 20°C, libérant le thiol **2**.³⁹

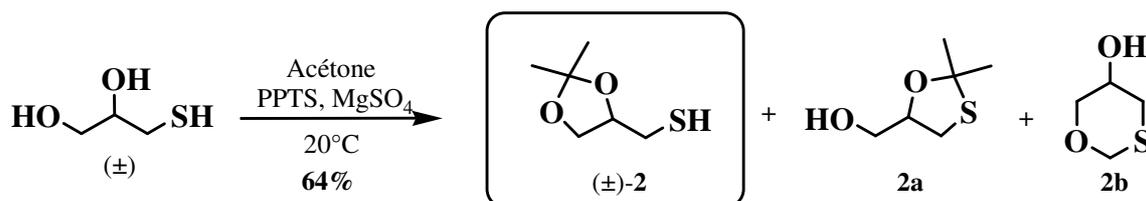


Les thiols (*R*)- et (*S*)-**2** présentent des caractéristiques spectroscopiques en accord avec leur structure et les données de la littérature, notamment :

- en RMN ¹H, le groupement SH résonne à 1.45 ppm sous la forme d'un triplet de constante de couplage 8.5 Hz.
- le composé (*R*) a un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{25} = +35.6$ (c 1.4, CHCl₃) (littérature : $[\alpha]_D^{25} = +31.4$ (c 5.5, CHCl₃)). Le pouvoir rotatoire mesuré pour son énantiomère est $[\alpha]_D^{25} = -31.1$ (c 1.4, CHCl₃).

II.2.3.2. Synthèse de (±)-**2**

Elle s'effectue en une étape, selon la méthode décrite par Jacobson et coll.,⁴⁰ à partir du 3-mercaptopropane-1,2-diol dans l'acétone à 20°C en présence d'une quantité catalytique de *p*-toluènesulfonate de pyridinium et de sulfate de magnésium.



Le rendement moyen en (±)-**2** de 64% s'explique par la formation des produits secondaires **2a** et **2b**.

³⁹ a) A.K.M. Anisuzzaman, L. N. Owen, *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 11, 1021–1026. b) P.C. Braga, US 4.910.220, **1988**.

⁴⁰ A.-H. Li, S. Moro, N. Forsyth, N. Melman, X.-D. Ji, K.-A. Jacobson, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 706–721.

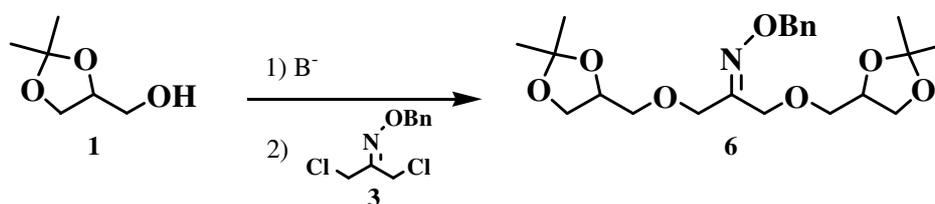
II.3. Synthèse de 1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécanes

Disposant des précurseurs **1** et **3**, nous avons entrepris la synthèse des 1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécanes selon le schéma général de la page 30.

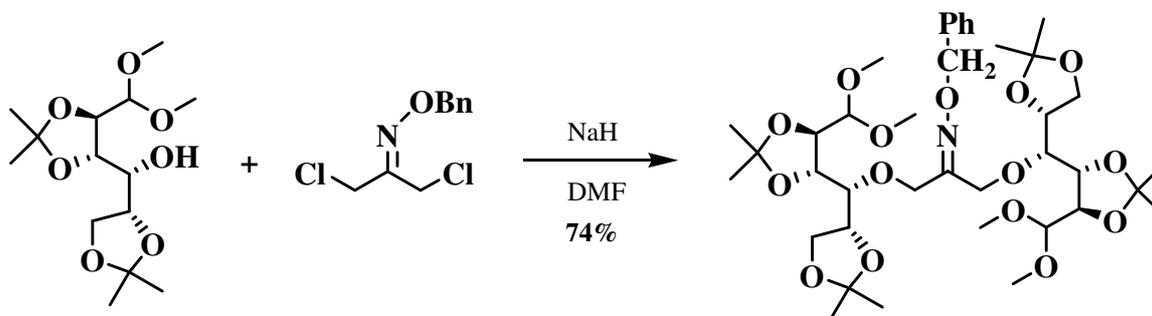
Pour cela, deux étapes sont nécessaires : une réaction de disubstitution de **3** par **1** puis une réaction de déprotection-spiroacétalisation.

II.3.1. Réaction de substitution – Synthèse de l'oxime **6**

La première étape est la substitution des atomes de chlore de l'oxime **3** par l'alcoolate issu du solkétal **1** selon le schéma réactionnel suivant :



La substitution nucléophile de **3** n'a été rapportée dans la littérature que par deux équipes.^{41,42} Dans les deux cas, la base utilisée est l'hydrure de sodium dans le diméthylformamide.



Nous avons appliqué ces conditions au départ du solkétal **1**. Les rendements obtenus en séries (*R*) et racémique sont voisins : 61% et 79%. Cependant, on observe une chute du rendement en série (*S*) : 28% dans le meilleur des cas. En effet, le (*S*)-solkétal mis en présence d'hydrure de sodium dans le diméthylformamide, forme immédiatement un gel très épais qui persiste lors de l'ajout de l'oxime, rendant alors l'agitation inefficace. Ce phénomène peut expliquer la mauvaise réactivité du (*S*)-alcoolate de sodium de **1**.

Un changement de la nature de la base et du solvant a donc été envisagé pour pallier ce problème.

Lorsque le (*S*)-solkétal est déprotoné par l'hydrure de potassium dans le tétrahydrofurane, le milieu s'épaissit légèrement mais l'agitation reste possible et l'obtention de **6** s'effectue alors avec un rendement de 70%.

⁴¹ P.M. Sher, D. R. Kronenthal, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1997**, 39, 21–27.

⁴² M. Hashimoto, Y. Hatanaka, J. Yang, J. Dhesi, G.D. Holman, *Carbohydr. Res.* **2001**, 331, 119–127.

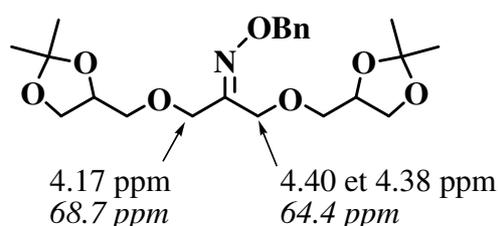
Nous avons donc testé ces conditions sur les alcools (\pm)- et (*R*)-**1**. Dans ce cas, les rendements sont supérieurs à ceux observés avec l'hydrure de sodium dans le diméthylformamide.

Les différents résultats obtenus en séries (*S*), (*R*) et racémique sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

Composé 6	Solvant	Base	Rendement
$(S^*, S^*)+(S^*, R^*)$	DMF	NaH	79%
	THF	KH	85%
(S, S)	DMF	NaH	28%
	THF	KH	70%
(R, R)	DMF	NaH	61%
	THF	KH	87%

La structure du composé **6** est confirmée par ses données spectrales :

- en IR, on note la présence d'une bande de vibration faible à 1680 cm^{-1} correspondant à la liaison C=N de la fonction oxime.
- en RMN ^{13}C , on observe plusieurs pics caractéristiques à 155.4 ppm (C=N), 109.4 ppm (carbone secondaire des acétonides), 26.8 ppm, 26.7 ppm et 25.4 ppm (CH_3 des acétonides).
- Les déplacements des protons et des carbones en α de l'oxime sont attribués selon leur position *cis* ou *trans* par rapport au groupement OBn (*cf* paragraphe II.2.1) :

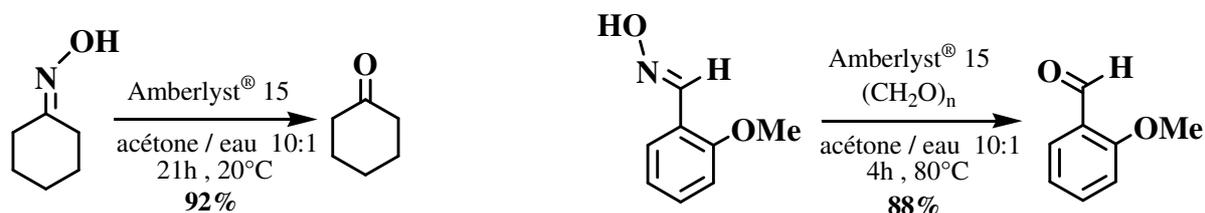


- Le pouvoir rotatoire mesuré pour le composé (*S, S*)-**6** est $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +13.9$ (c 1.2, CHCl_3). Son énantiomère (*R, R*)-**6** a un pouvoir rotatoire $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -11.6$ (c 1.5, CHCl_3).

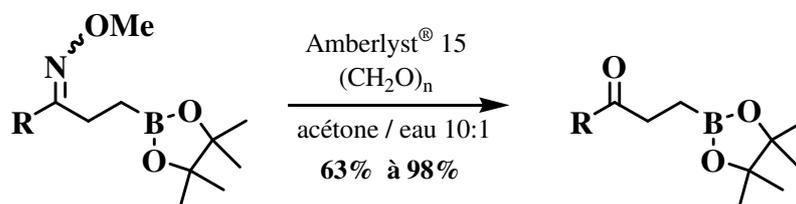
II.3.2. Synthèse du 2,8-dihydroxyméthyl-1,4,7,10-tétraoxa spiro[5.5]undécane **7**

La deuxième étape consiste à déprotéger simultanément les fonctions alcool et cétone de **6** et à effectuer la spiroacétalisation acido-catalysée finale.

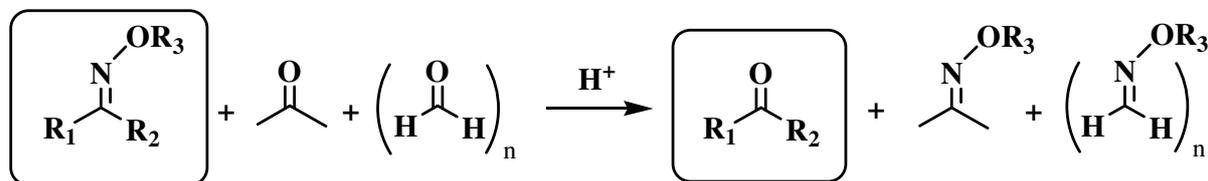
Ballini et coll.⁴³ ont développé une méthode simple pour régénérer des cétones à partir d'oximes ou d'hydrazones. Ils utilisent une résine acide, l'Amberlyst® 15, dans un mélange 10:1 (v/v) d'acétone et d'eau, à 20°C ou à reflux, en présence ou non de paraformaldéhyde.



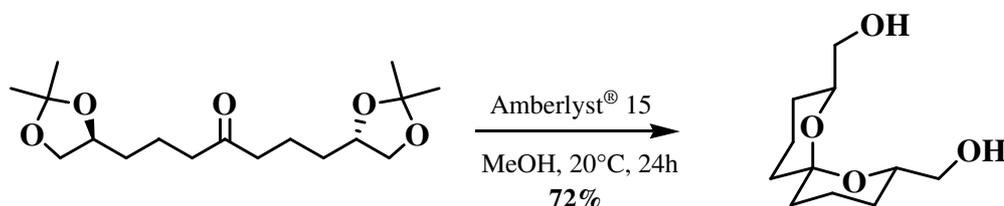
Kikugawa et coll.⁴⁴ ont repris avec succès ces conditions opératoires pour cliver des éthers d'oxime méthylés.



L'Amberlyst® 15, qui est une résine échangeuse d'ions macroréticulée, contient des fonctions acide sulfonique qui catalysent la réaction d'échange d'oximes. L'acétone est utilisée comme réactif d'échange. L'ajout de paraformaldéhyde $(\text{CH}_2\text{O})_n$ peut s'avérer nécessaire dans certains cas.



Ces conditions acides, appliquées à nos composés, seront suffisantes pour à la fois, déprotéger les diols terminaux et assurer la spiroacétalisation. En effet, l'Amberlyst® 15 a déjà été utilisé au laboratoire pour réaliser cette séquence et préparer efficacement des 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane.⁴⁵



⁴³ R. Ballini, M. Petrini, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1988**, 2563–2565.

⁴⁴ T. Sakamoto, Y. Kikugawa, *Synthesis* **1993**, 563-564

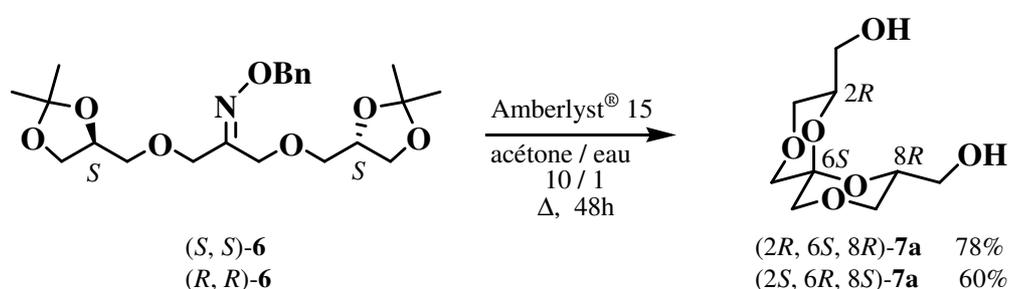
⁴⁵ a) A. Tursun, B. Aboab, I. Canet, M.-E. Sinibaldi, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2291-2294. b) A. Tursun, *Thèse de doctorat*, Université Blaise Pascal, D.U. 1649, **2006**.

En outre, ces conditions sont simples à mettre en œuvre et ne nécessitent, au final, aucun autre traitement qu'une simple filtration sur Célite®. Le résidu sera en fait constitué d'un produit apolaire, l'oxime de l'acétone, et d'un produit plus polaire, le spiroacétal, qui pourra être aisément purifié par filtration sur gel de silice.

II.3.2.1. Séries énantiopures

La déprotection-cyclisation de l'oxime **6** a été effectuée en présence d'Amberlyst® 15 dans un mélange 10:1 (v/v) d'acétone et d'eau. Ces conditions se sont avérées suffisantes : il n'est pas utile, dans ce cas, d'ajouter du paraformaldéhyde, cependant un chauffage à reflux est nécessaire.

A partir de l'oxime (*S, S*)- ou (*R, R*)-**6**, on obtient un seul isomère (*2R, 6S, 8R*)- ou (*2S, 6R, 8S*)-**7** avec de bons rendements de respectivement 78% et 60%.



Les conditions opératoires utilisées conduisent à l'isomère **7a** thermodynamique, c'est-à-dire celui présentant un double effet anomère. La molécule possède alors un axe de symétrie C_2 , ce qui est confirmé sur le spectre de RMN ^{13}C qui se réduit à 5 pics.

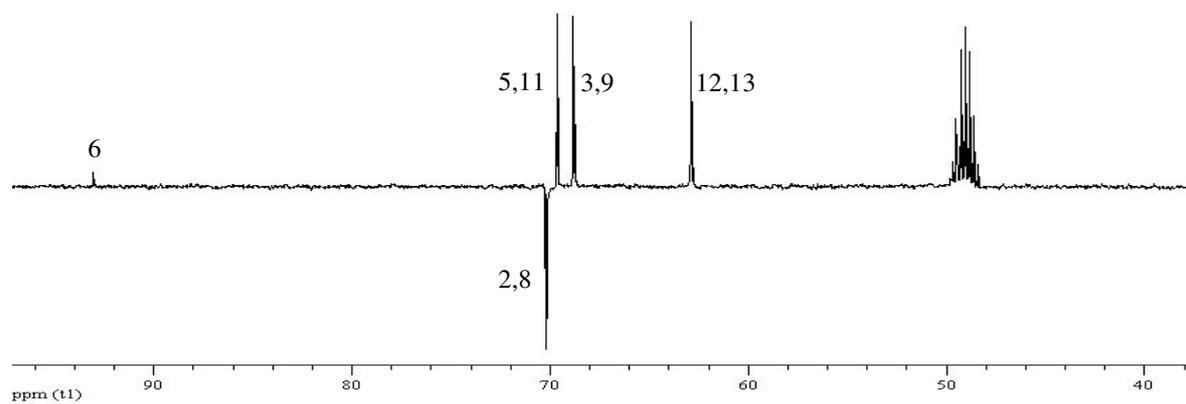
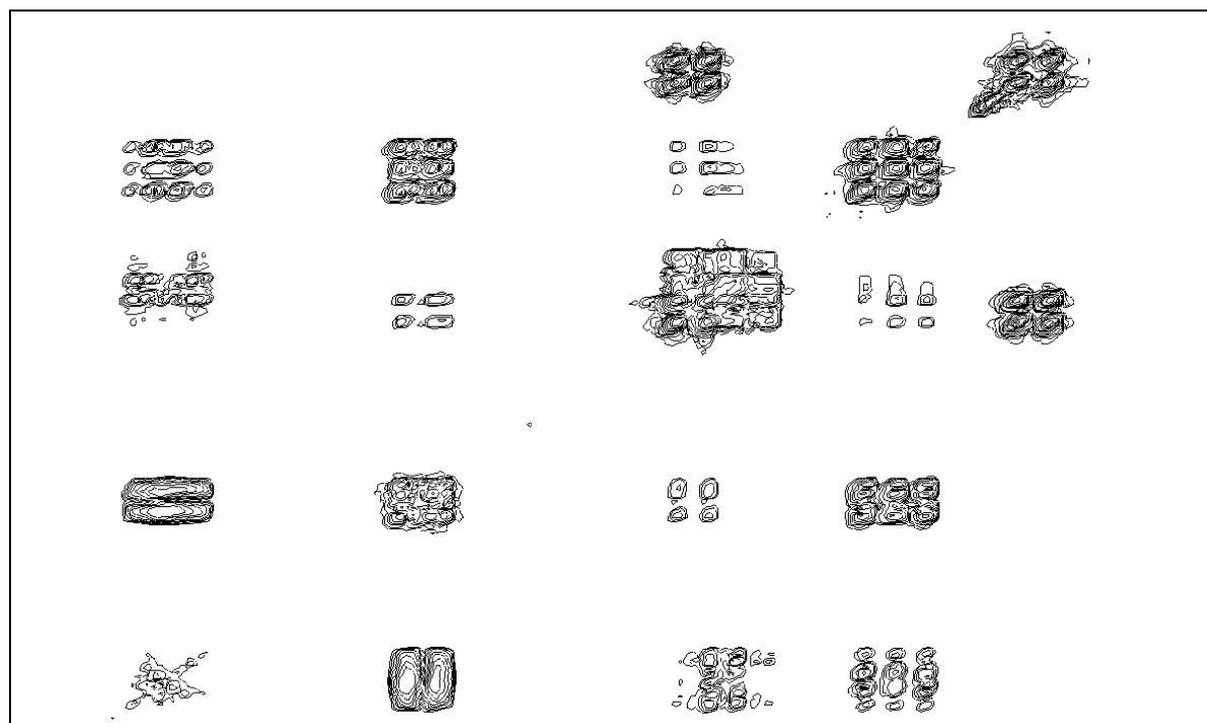
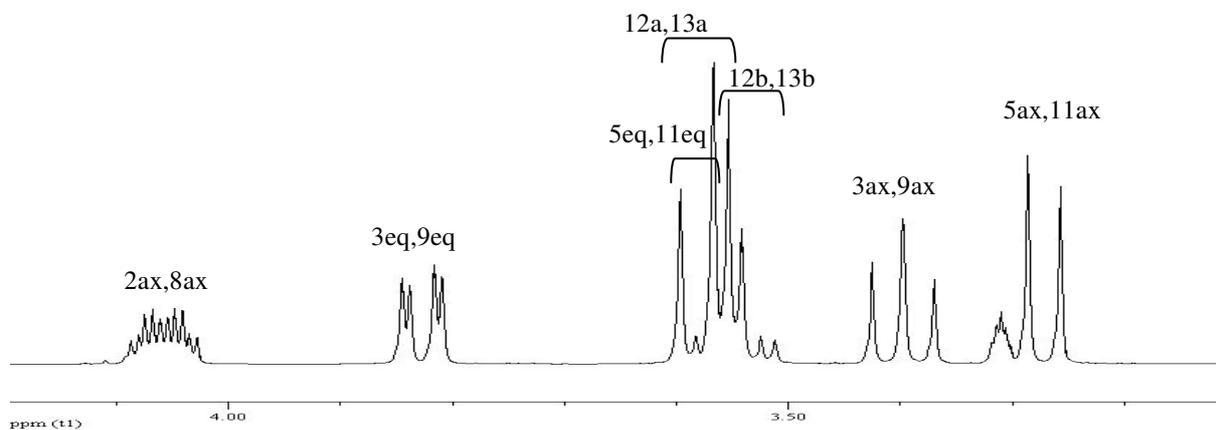
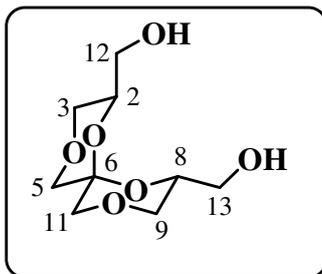
- Le carbone spiranique résonne à 93.0 ppm, déplacement chimique classique pour un spiroacétal [6.6] où les deux cycles adoptent une conformation chaise, avec une configuration (*S*) pour le carbone spiranique.⁴⁶
- En RMN 1H , les protons H-2 et H-8 résonnent à 4.06 ppm sous la forme d'un doublet détripilé dédoublé de constantes de couplage $J_{2ax3ax} = 11.0$ Hz, $J_{2ax12} = 5.0$ Hz et $J_{2ax3eq} = 3.0$ Hz. Les deux cycles adoptent donc bien une conformation chaise dans laquelle les protons H-2 et H-8 se placent en position axiale et les substituants CH_2OH en position équatoriale.

La configuration des carbones 2 et 8 de **7** est fixée par celle du solkétal **1** de départ.

A partir de l'oxime (*S, S*)-**6**, on obtient donc l'isomère de configuration (*2R, 6S, 8R*), et à partir de (*R, R*)-**6**, c'est le spiroacétal (*2S, 6R, 8S*)-**7a** qui est isolé.

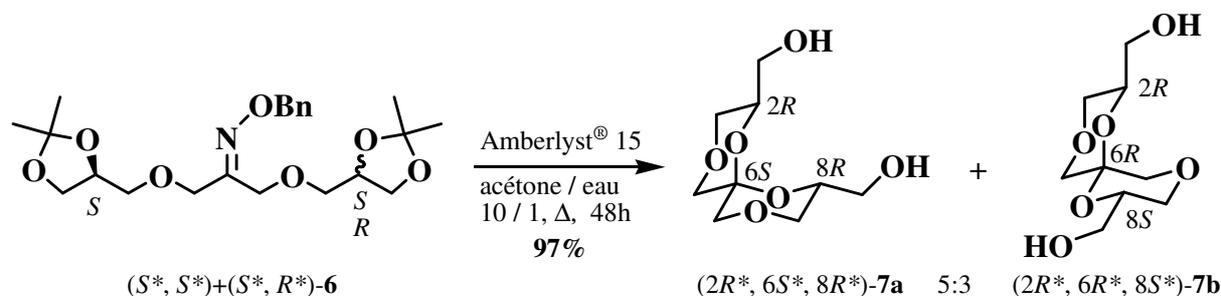
⁴⁶ J. S. Potuzak, S. B. Moilanen, D. S. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13796-13797.

Spectres de RMN ^1H et ^{13}C (CD_3OD) de (2*R*, 6*S*, 8*R*)-7a



II.3.2.2. Série racémique

L'oxime (S^* , S^*)+(S^* , R^*)-**6** conduit, avec un excellent rendement, à un mélange 5:3 (rapport déterminé par RMN ^{13}C en mode quantitatif) des deux isomères ($2R^*$, $6S^*$, $8R^*$)-**7a** et ($2R^*$, $6R^*$, $8S^*$)-**7b** qui peuvent être aisément séparés par chromatographie éclair sur gel de silice.



L'isomère majoritaire ($2R^*$, $6S^*$, $8R^*$)-**7a** présente des caractéristiques spectroscopiques identiques à celles obtenues pour le produit ($2R$, $6S$, $8R$)-**7a**. Il est issu de l'oxime (S^* , S^*)-**6**.

L'isomère minoritaire ($2R^*$, $6R^*$, $8S^*$)-**7b** provient de l'oxime (S^* , R^*)-**6** :

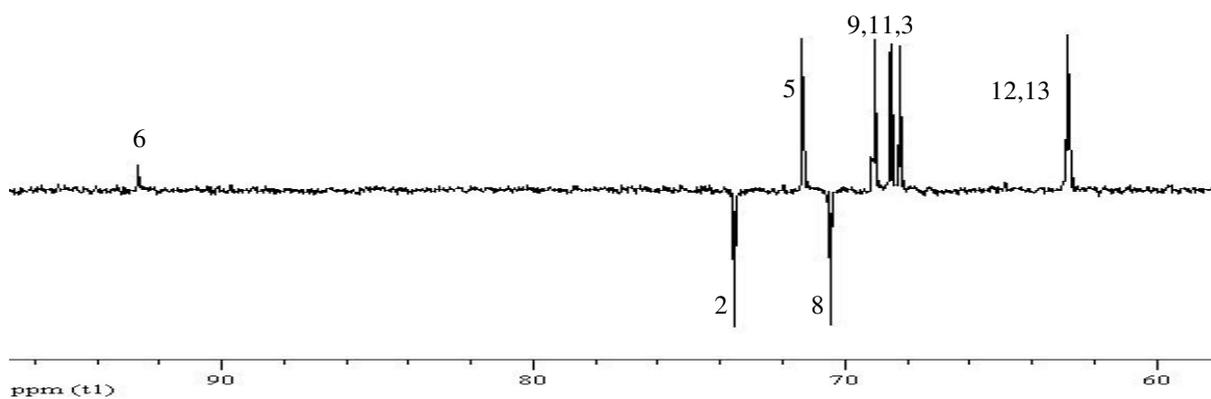
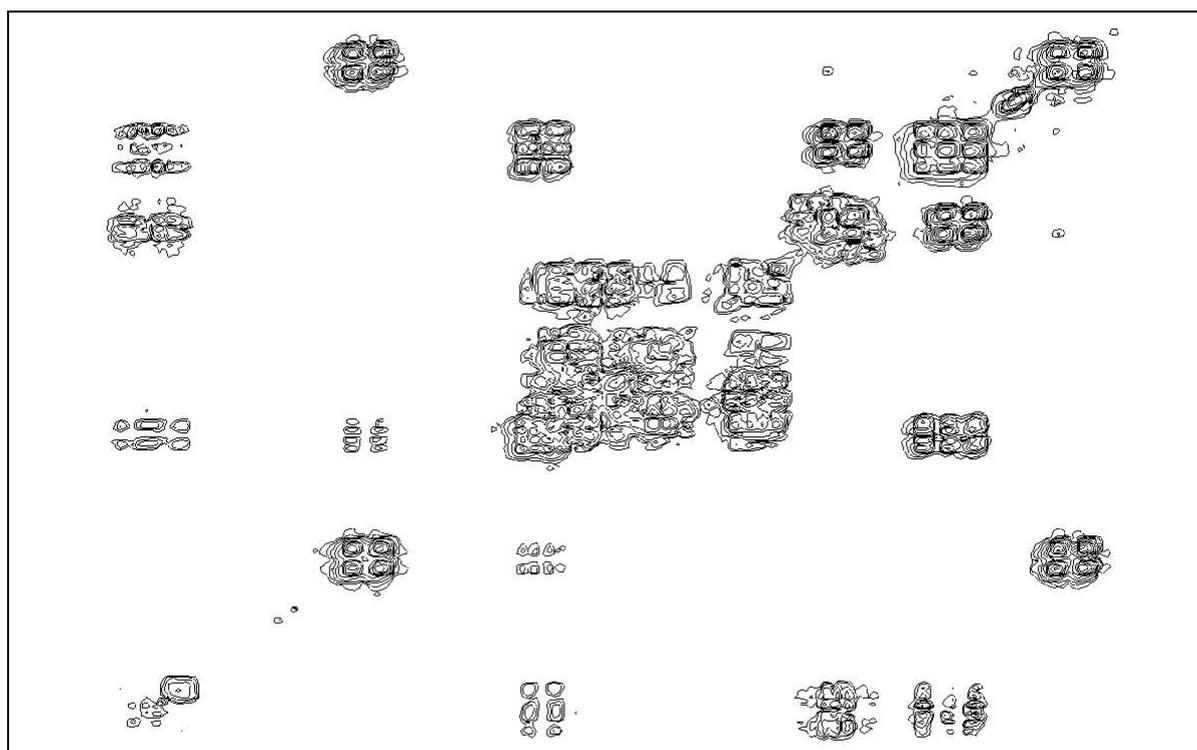
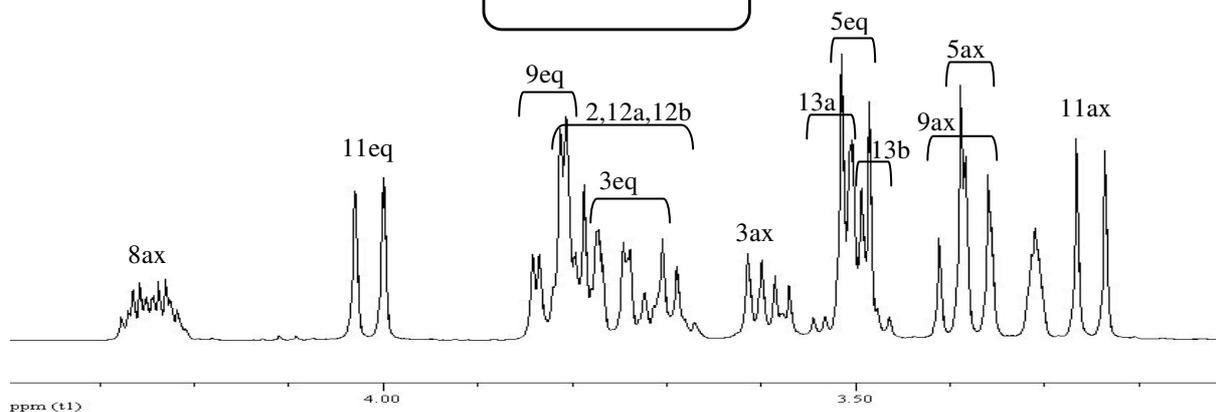
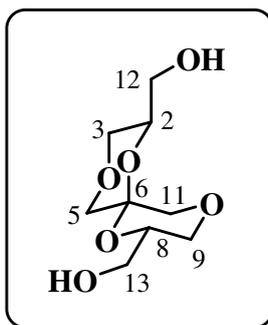
- Il ne présente plus d'axe de symétrie C_2 : son spectre de RMN ^{13}C comporte 9 pics. Le carbone spiranique est blindé et résonne à 92.7 ppm.
- En RMN ^1H , le proton H-2 résonne à 3.80 ppm sous la forme d'un multiplet. Il est blindé par rapport au déplacement chimique observé pour H-2 dans **7a**, ce qui témoigne d'un changement d'environnement dans le cycle inférieur. Le proton H-8 résonne lui à 4.24 ppm, sous forme d'un doublet détriplé dédoublé de constantes de couplage $J_{8\text{ax}9\text{ax}} = 11.5$ Hz, $J_{8\text{ax}13} = 5.0$ Hz et $J_{8\text{ax}9\text{eq}} = 3.0$ Hz ce qui correspond à nouveau à une position axiale pour H-8. Il reste déblindé du fait de sa position 1,3 diaxiale avec O-1.

Le composé **7b** comporte donc deux cycles en conformation chaise, et ne présente plus qu'un seul effet anomère.

Ces résultats sont en accord avec ceux décrits par M. Lemaire⁴⁷ selon une voie de synthèse différente.

⁴⁷ a) M. Lemaire, G. Jeminet, J.-G. Gourcy, G. Dauphin, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2621-2628. b) M. Lemaire, G. Jeminet, J.-G. Gourcy, G. Dauphin, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2101-2108.

Spectres de RMN ^1H et ^{13}C (CD_3OD) de $(2R^*, 6R^*, 8S^*)\text{-7b}$



II.3.3. Conclusion

Les spiroacétals tétraoxygénés **7** sont obtenus en **2 étapes**, à partir du solkétal **1**, avec un rendement global de :

- **82%** en série racémique.
- **55%** en série (*S*).
- **53%** en série (*R*).

Dans la littérature, les mêmes composés avaient été obtenus en **4 ou 5 étapes** avec des rendements globaux de **42-43%** (cf chapitre I).

L'approche synthétique que nous avons mise au point, a donc permis d'améliorer nettement l'accès aux motifs spirohétérocycliques 1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane puisque le nombre d'étapes a été réduit et que les rendements sont supérieurs.

II.4. Synthèse de 1,7-dioxa-4,10-dithiaspiro[5.5]undécane

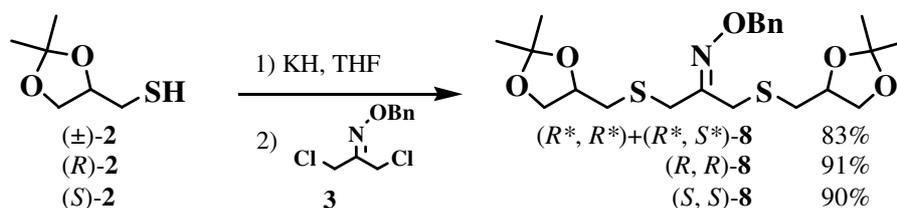
Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction générale, des spiroacétals incorporant des atomes de soufre présentent des propriétés biologiques intéressantes (anthelminthique par exemple).

Nous nous sommes donc proposé de préparer des analogues soufrés originaux de 1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane.

II.4.1. Réaction de substitution – Synthèse de **8**

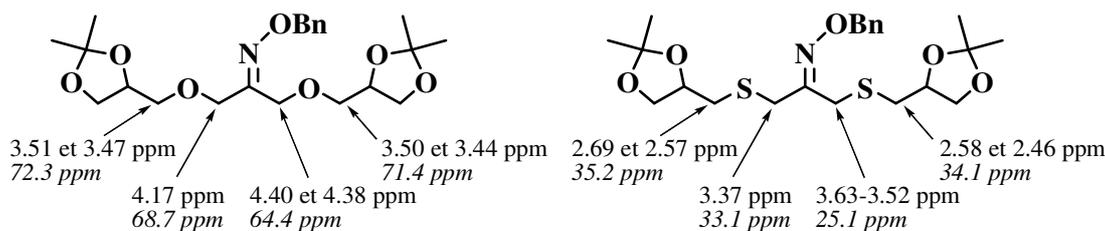
La première étape est la préparation de l'oxime **8**. Il a été synthétisé dans les conditions réactionnelles mises au point en série oxygénée, en déprotonant le thiol **2** par 3 équivalents d'hydruide de potassium dans le tétrahydrofurane suivi de l'ajout de l'oxime **3**.

A nouveau, les résultats sont excellents, et l'oxime **8** est isolé avec des rendements allant de 83% à 91%. Ces rendements sont du même ordre, voire supérieurs, à ceux obtenus en série oxygénée (70% à 87%).



Le composé **8** présente des données spectroscopiques en accord avec sa structure, notamment :

- en IR, on peut remarquer la présence de la bande de vibration caractéristique de la liaison C=N à 1615 cm⁻¹.
- les spectres de RMN ¹H et ¹³C sont similaires à ceux du composé oxygéné **6**. Les protons et carbones voisins des atomes de soufre sont toutefois blindés.
- en RMN ¹³C, les signaux caractéristiques sont à 154.1 ppm (C=N), 109.6 ppm (carbone secondaire des acétonides) et 76.2 ppm (OCH₂Ph).

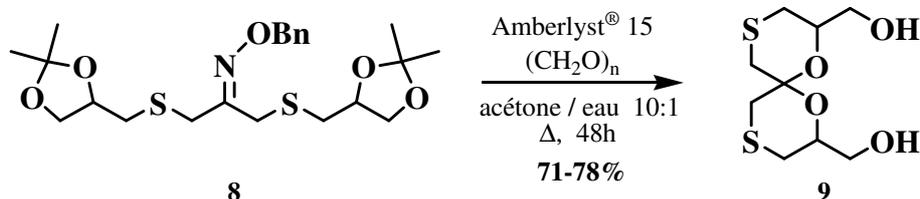


- Le composé (*R, R*)-**8** a un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{25} = +22.6$ (c 1.4, CHCl_3). Celui mesuré pour son énantiomère (*S, S*)-**8** est $[\alpha]_D^{25} = -25.8$ (c 1.5, CHCl_3).

II.4.2. Synthèse du 2,8-dihydroxyméthyl-1,7-dioxa-4,10-dithia spiro[5.5]undécane **9**

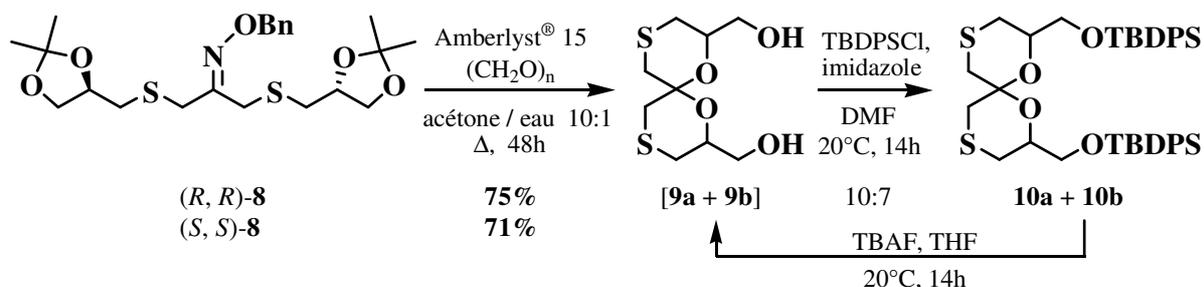
Afin d'effectuer l'étape de déprotection-spirocyclisation, nous nous sommes tout d'abord placés dans les conditions mises au point en série oxygénée, à savoir l'Amberlyst[®] 15 dans un mélange 10:1 (v/v) d'acétone et d'eau à reflux pendant 48h. Dans ce cas, la réaction n'est pas totale. En CCM, on observe l'apparition de produits plus ou moins polaires, toujours détectables par UV. Malgré un allongement du temps de réaction, la réaction n'évolue pas vers la formation du spiroacétal. *A priori*, la fonction cétone ne se déprotège pas totalement.

Nous avons vu au paragraphe II.3.2. que l'ajout de paraformaldéhyde pouvait aider à la déprotection des oximes.⁴⁸ Nous avons donc choisi d'en ajouter 10 équivalents, comme cité dans la littérature. Nous avons alors isolé les spiroacétals attendus **9** avec d'excellents rendements.



II.4.2.1. Séries énantiopures

En séries (*R*) et (*S*), un mélange inséparable 10:7 de deux isomères **9a** et **9b** est obtenu. Ce rapport a été déterminé par RMN ¹³C en mode quantitatif. Les rendements respectifs de 75% et 71% sont très satisfaisants.



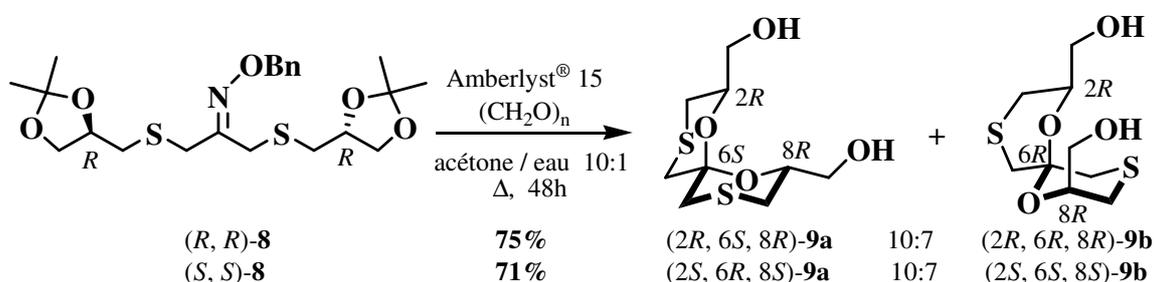
⁴⁸ R.J. Mears, H.E. Sailes, J.P. Watts, A. Whiting, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3250–3263.

Les deux isomères **9a** et **9b** possèdent le même R_f et sont très polaires. Afin de les séparer, nous avons envisagé de les transformer en éthers silylés de type *tert*-butyldiphénylsilyle **10a** et **10b**, ce qui les a également rendus moins polaires.

Le mélange de **9a** et **9b** a ainsi été traité par 2.2 équivalents de chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle en présence de 4.4 équivalents d'imidazole dans le diméthylformamide à 20°C pendant 14h. Les deux spiroacétals ainsi substitués **10a** et **10b**, possèdent alors des R_f suffisamment différents pour être séparés par chromatographie sur gel de silice. La régénération des fonctions alcool de chaque isomère a été effectuée classiquement par action de 2.4 équivalents de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane à 20°C pendant 14h.

L'analyse des spectres de RMN ^1H , ^{13}C , COSY et HSQC de chaque isomère nous a permis d'attribuer sans ambiguïté les déplacements chimiques de tous les protons et carbones.

Des expériences complémentaires de NOESY sur **10b** ont été nécessaires afin de déterminer les conformations des cycles.

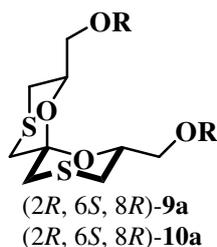


Nous détaillons ci-dessous l'analyse structurale des composés $(2R, 6S, 8R)$ -**9a** et $(2R, 6R, 8R)$ -**9b** issus de l'oxime (R, R) -**8**. La configuration des carbones 2 et 8 est (R) car issue du (S) -solkétal.

Les données de RMN pour tous les isomères sont rassemblées dans le tableau récapitulatif page 56.

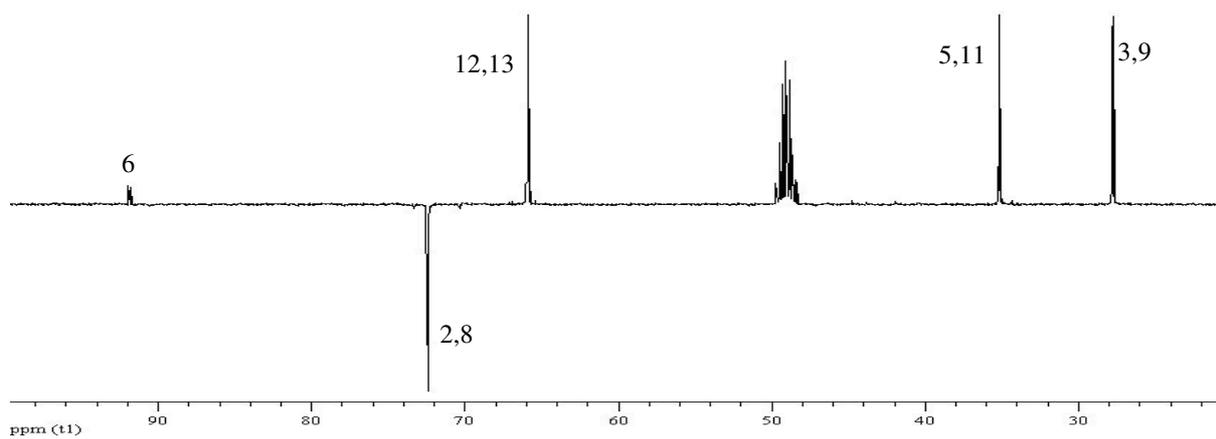
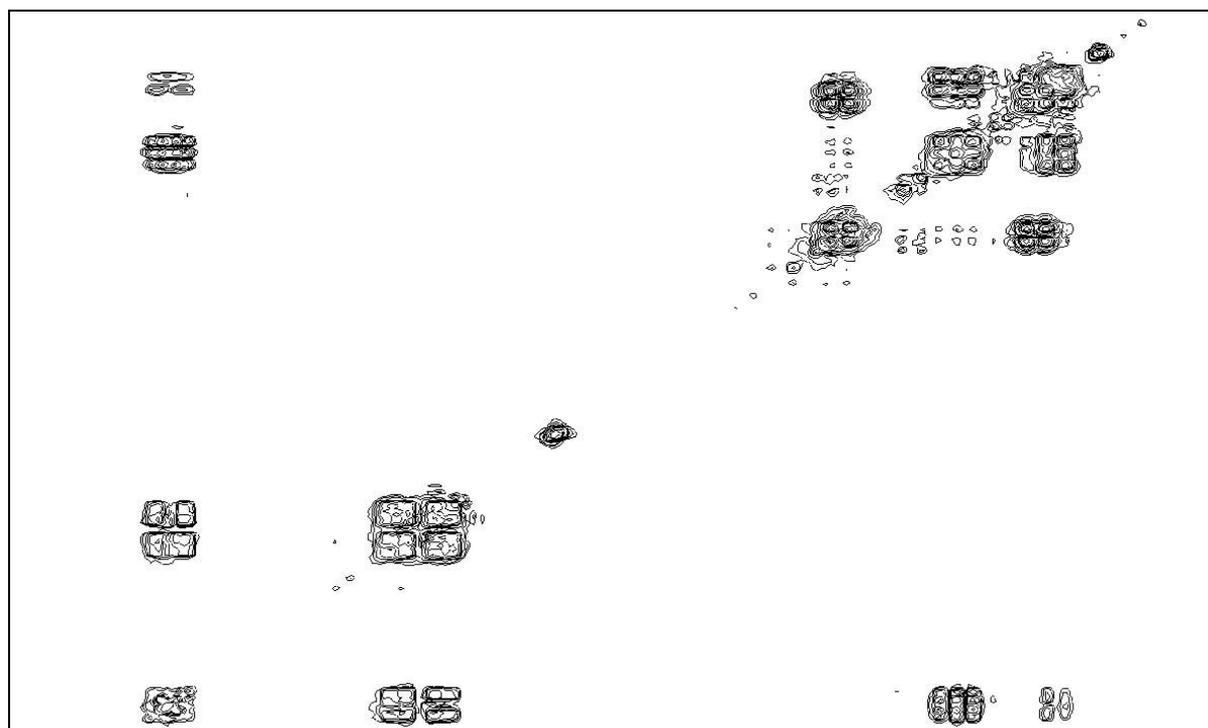
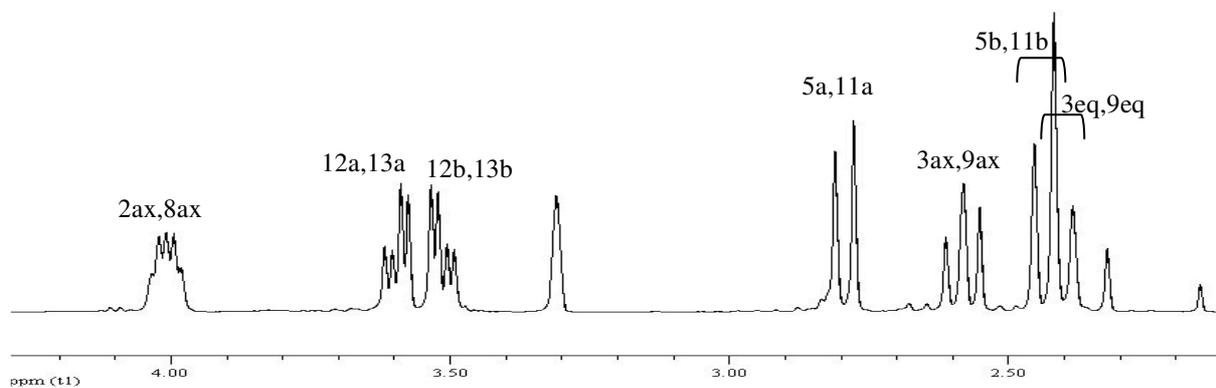
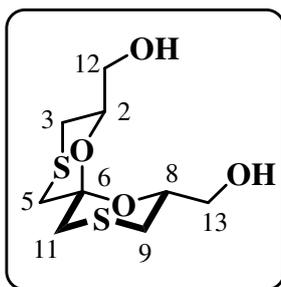
Isomère 9a : C'est l'isomère majoritaire de la réaction.

- Il présente un spectre de RMN ^{13}C simplifié avec seulement 5 pics. Le carbone spiranique résonne à 91.9 ppm.
- Les 2 cycles adoptent une conformation chaise et les substituants CH_2OH se placent en position équatoriale. En effet, les protons H-2 et H-8 résonnent à 4.01 ppm sous la forme d'un doublet détripilé de constantes de couplage $J_{2\text{ax}3\text{ax}} = 11.5$ Hz et $J_{2\text{ax}12} = 5.0$ Hz. La constante de couplage scalaire 3J entre H-2ax et H-3eq (H-8ax et H-9eq) est faible et non mesurable sur le spectre de RMN ^1H . Par contre, elle conduit bien à un pic de corrélation sur le spectre de RMN COSY.



Tous ces éléments sont en faveur d'un isomère présentant un double effet anomère et un axe de symétrie C_2 . Sa configuration est donc $(2R, 6S, 8R)$.

Spectres de RMN ^1H et ^{13}C (CD_3OD) de (2*R*, 6*S*, 8*R*)-**9a**



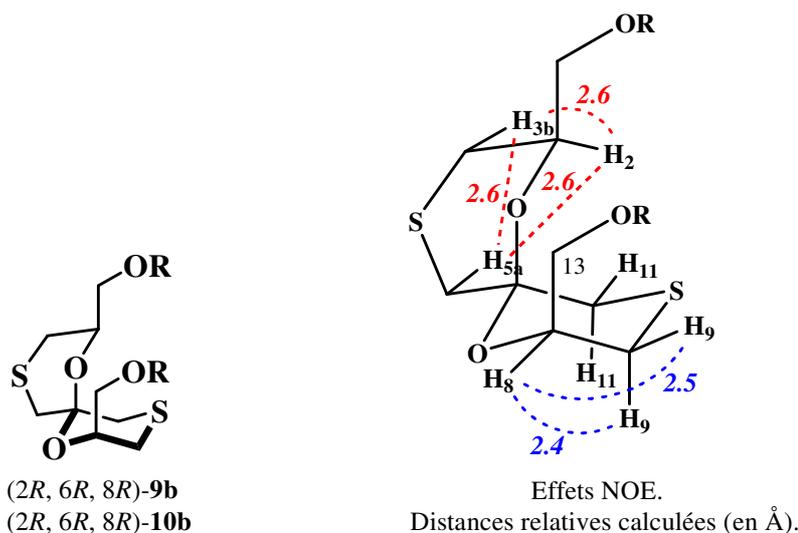
Isomère 9b : C'est l'isomère minoritaire de la réaction et l'épimère en C-6 de **9a**. Il doit donc présenter la configuration (2*R*, 6*R*, 8*R*).

Par rapport à **9a**, on peut noter :

- Le carbone spiranique C-6 est très fortement déblindé à $\delta = 108.3$ ppm, ce qui est exceptionnel pour un motif 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane.
- La constante de couplage entre H-8 et les protons H-9 est faible (moins de 2.0 Hz). Cette constante de couplage scalaire 3J , associée aux distances calculées entre ces protons (RMN NOESY, cf schéma ci-dessous) assurent une position équatoriale de H-8, et donc axiale pour le bras CH₂OH. Ce cycle adopte donc une conformation chaise.
- Les constantes de couplage, de valeurs moyennes, observées entre H-2 et les protons H-3 ($J_{23b} = 7.0$ Hz et $J_{23a} = 5.0$ Hz), ainsi que la configuration absolue (*R*) du carbone C-8, ne permettent pas une conformation chaise de l'autre cycle. Cette déformation est confirmée par les effets Overhauser forts, mesurés sur **10b** entre la triade H-2, H-3b et H-5a (en rouge sur le schéma ci-dessous).

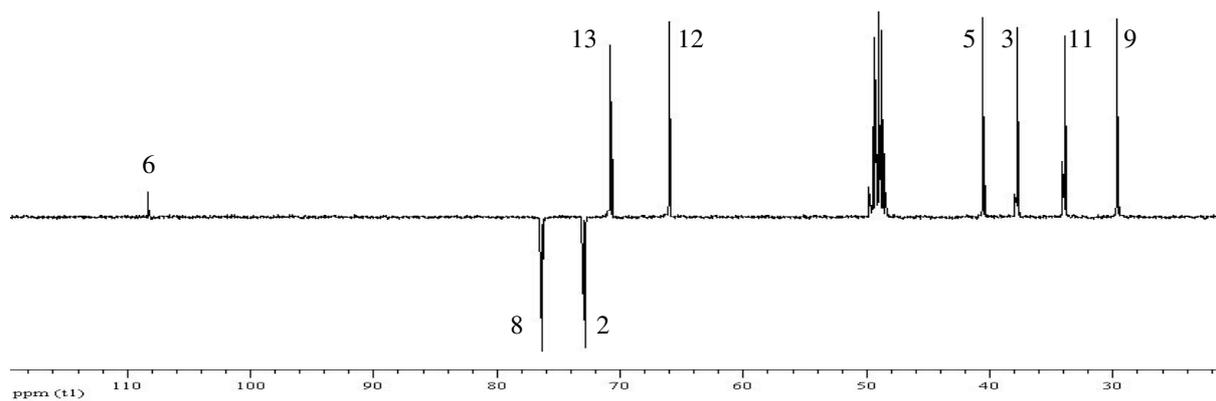
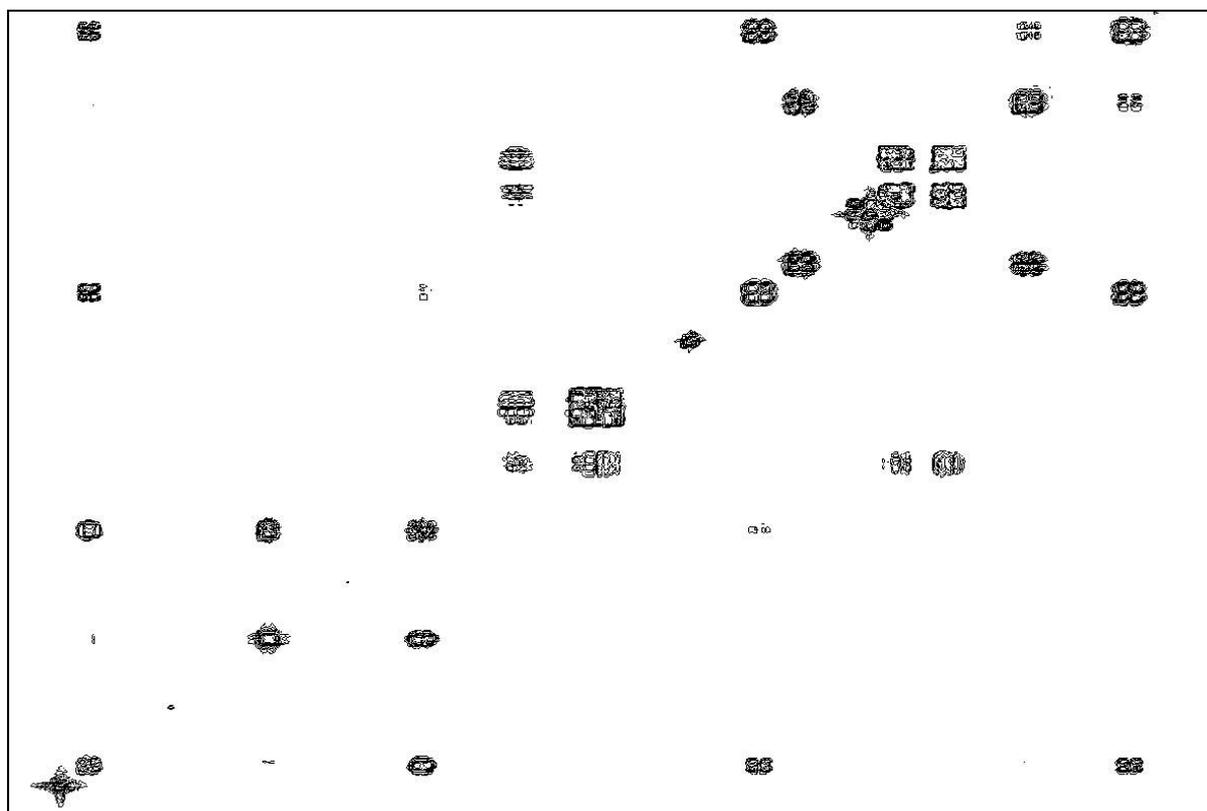
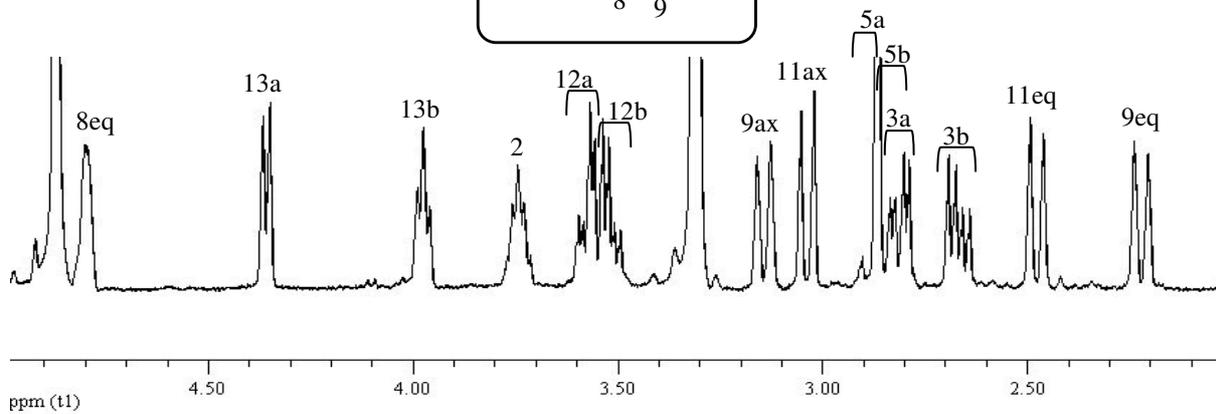
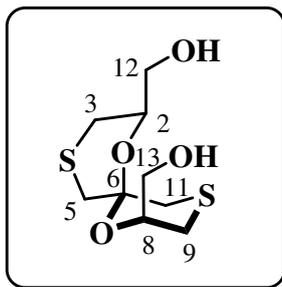
Ces données sont en accord avec une déformation « bateau » du cycle supérieur, et ainsi une position pseudo-axiale pour le proton H-2.

- Le déblindage de H-5b, qui résonne à 2.86 ppm ($\delta = 2.44$ ppm dans **9a**), et de C-5, qui résonne à $\delta = 40.6$ ppm ($\delta = 35.2$ ppm dans **9a**), conforte la position pseudo-équatoriale de la liaison C-6-O-7.
- Le déblindage des protons H-13, qui sont détectés à $\delta = 4.36$ ppm et 3.97 ppm ($\delta = 3.60$ ppm et 3.52 ppm dans **9a**), et de C-13, qui résonne à $\delta = 70.8$ ppm ($\delta = 65.9$ ppm dans **9a**), implique d'autre part une position 1,3-diaxiale de C-13 avec O-1, ce qui est en accord avec la structure proposée pour **9b**.

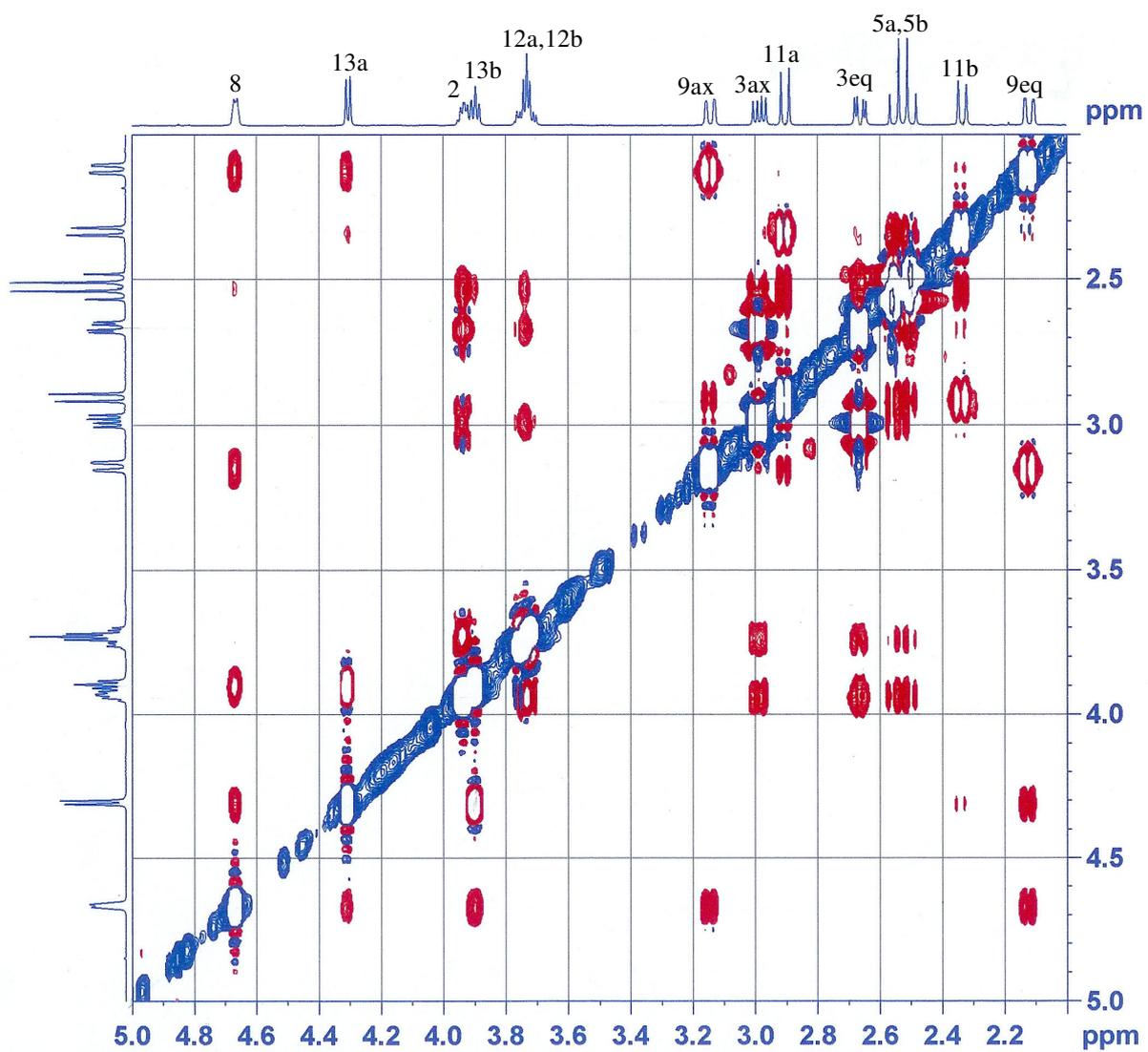
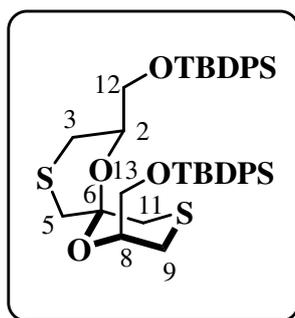


Tous ces éléments confirment une configuration (2*R*, 6*R*, 8*R*) pour **9b**.

Spectres de RMN ^1H et ^{13}C (CD_3OD) de (2*R*, 6*R*, 8*R*)-**9b**



NOESY (CDCl₃) de (2*R*, 6*R*, 8*R*)-10b

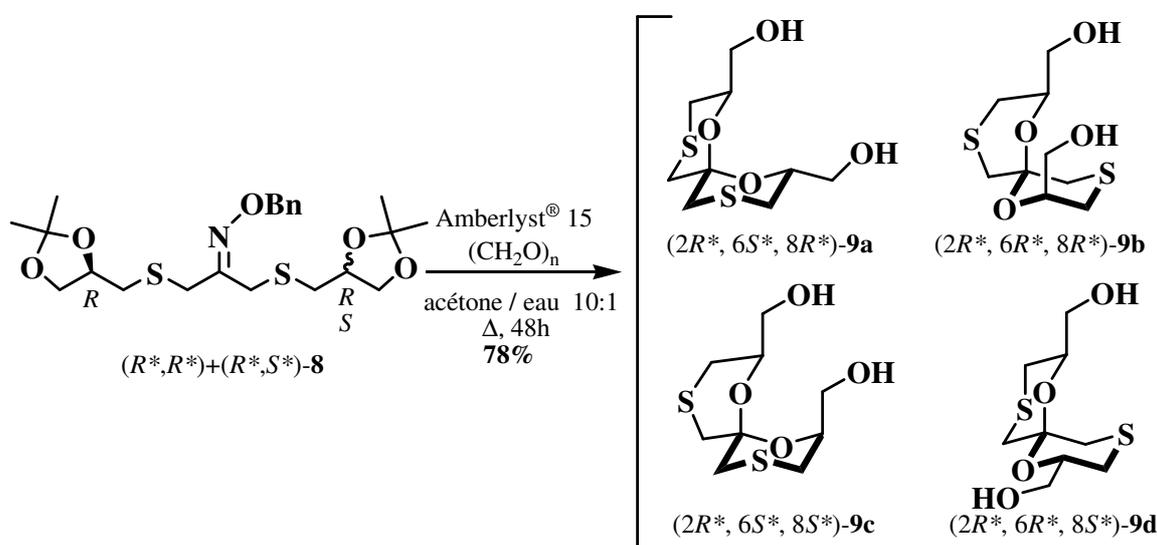


II.4.2.2. Série racémique

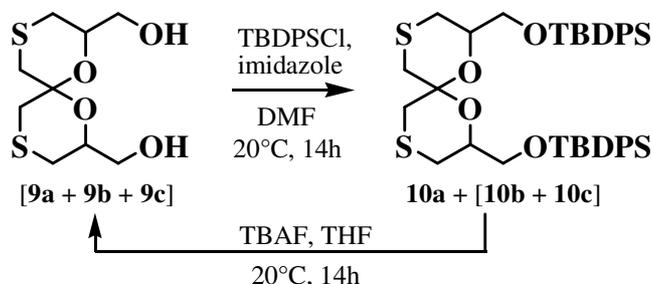
En séries énantiopures oxygénées, nous avons obtenu un seul isomère 1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane **7a**. Dans la série soufrée, nous avons observé la formation de deux isomères **9a** et **9b**.

D'après ces résultats, nous nous attendons donc à la formation de quatre isomères **9** en série racémique. C'est en effet ce que nous obtenons : en traitant le mélange d'oximes (R^* , R^*)- et (R^* , S^*)-**8** par l'Amberlyst[®] 15 en présence de paraformaldéhyde, il se forme un mélange 5:7:1 de quatre isomères **9a**, [**9b** + **9c**] et **9d**, avec 78% de rendement (rapport déterminé par RMN ¹³C en mode quantitatif).

Les isomères **9a** et **9b** sont issus de l'oxime (R^* , R^*)-**8**, les isomères **9c** et **9d** de l'oxime (R^* , S^*)-**8**.

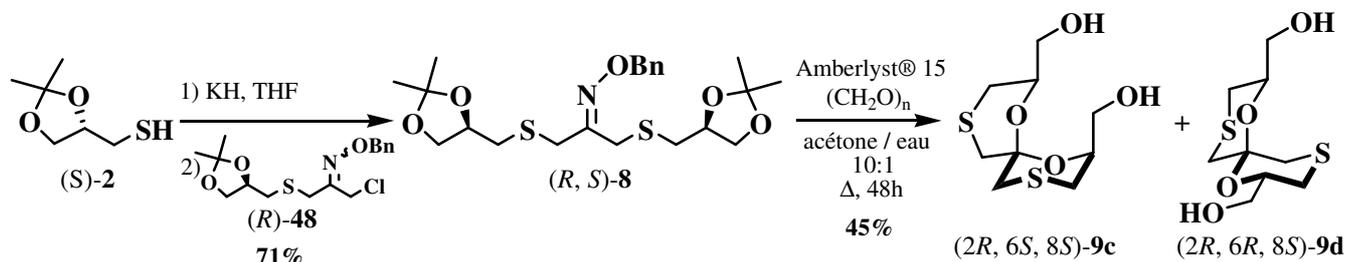


De nombreux essais de séparation de ces isomères ont été effectués. A ce stade, seul l'isomère minoritaire **9d** a pu être directement isolé par chromatographie sur gel de silice. Les trois autres isomères **9a**, **9b** et **9c** possèdent le même R_f . Nous avons donc appliqué la même démarche qu'en séries énantiopures. L'utilisation de la séquence protection-déprotection par le groupement TBDPS permet d'isoler l'isomère **9a**. Malheureusement, **9b** et **9c** restent toujours inséparables.



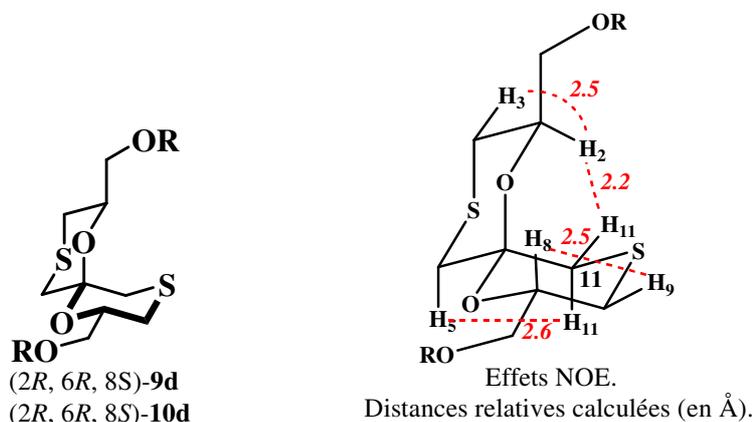
De manière surprenante, le spectre de RMN ¹³C du mélange [**9b** + **9c**] est strictement superposable à celui de **9b** obtenu en séries énantiopures. Les spectres de RMN ¹H présentent de faibles différences (cf tableau récapitulatif page 56).

Pour caractériser le composé **9c**, nous avons alors effectué la réaction de cyclisation à partir de l'oxime (*R, S*)-**8**, obtenu par substitution du composé (*R*)-**48**, dont la synthèse sera abordée au chapitre IV (page 107), par le thiol (*S*)-**2**, en présence de KH dans le tétrahydrofurane à 20°C.



Les deux spiroacétals isomères attendus **9c** et **9d** sont aisément séparables par chromatographie éclair sur gel de silice.

Isomère **9d** : c'est l'isomère minoritaire en séries (*R, S*) et racémique.



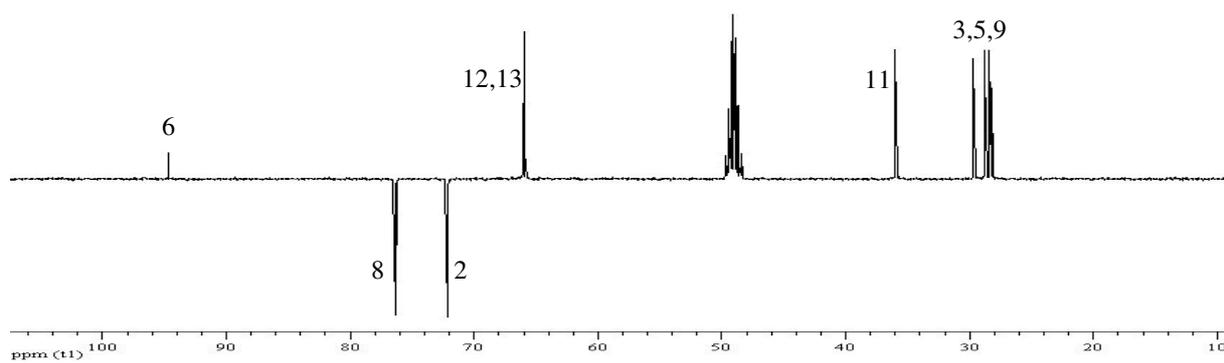
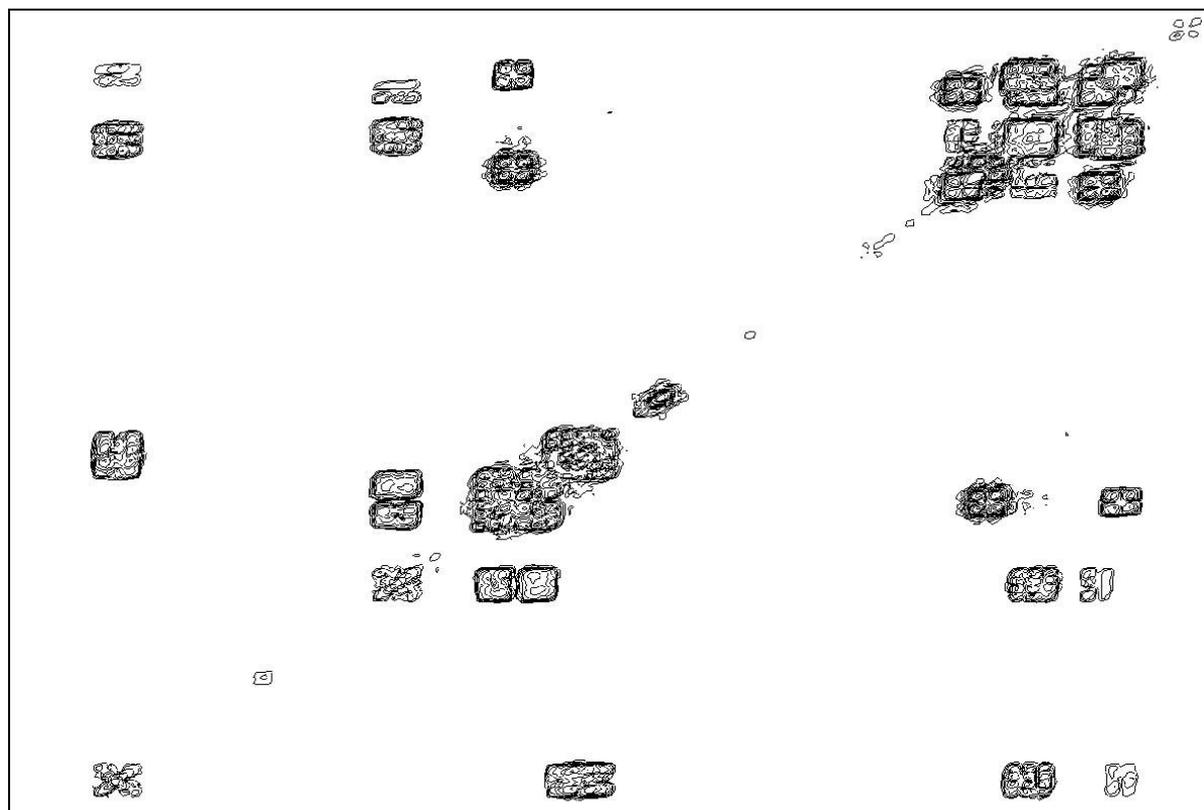
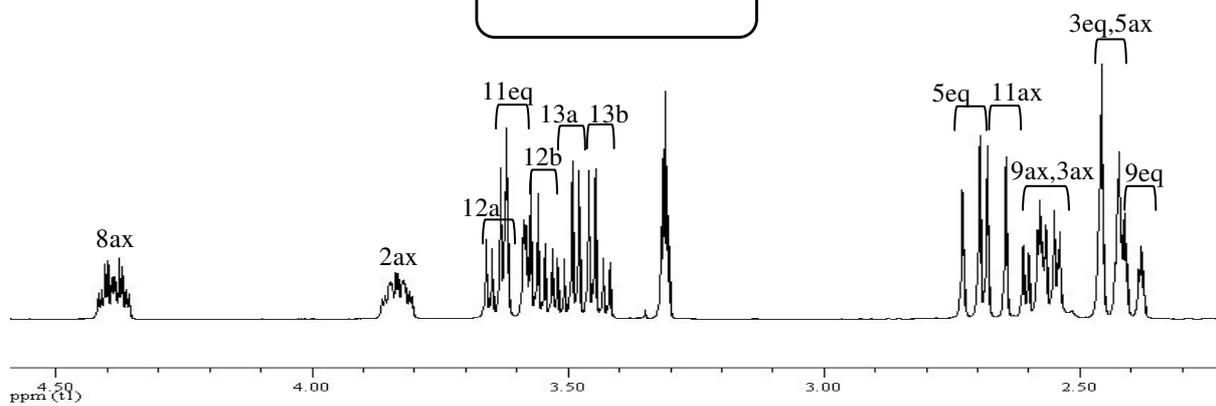
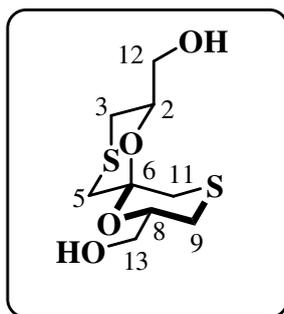
- Le carbone spiranique C-6 résonne à 94.7 ppm, il est légèrement déblindé par rapport à **9a**.
- Le proton H-2 résonne à 3.84 ppm sous la forme d'un doublet dédoublé dédoublé dont les constantes de couplage avec les protons H-3 sont $J_{2ax3ax} = 10.5$ Hz et $J_{2ax3eq} = 2.0$ Hz. Le proton H-8 résonne à 4.39 ppm sous la forme d'un doublet détriplé dédoublé, dont les constantes de couplage avec H-9 sont $J_{8ax9ax} = 11.0$ Hz et $J_{8ax9eq} = 2.0$ Hz.

Les protons H-2 et H-8 sont donc tous les deux en position axiale et les bras CH_2OH en position équatoriale. Les deux cycles adoptent une conformation chaise.

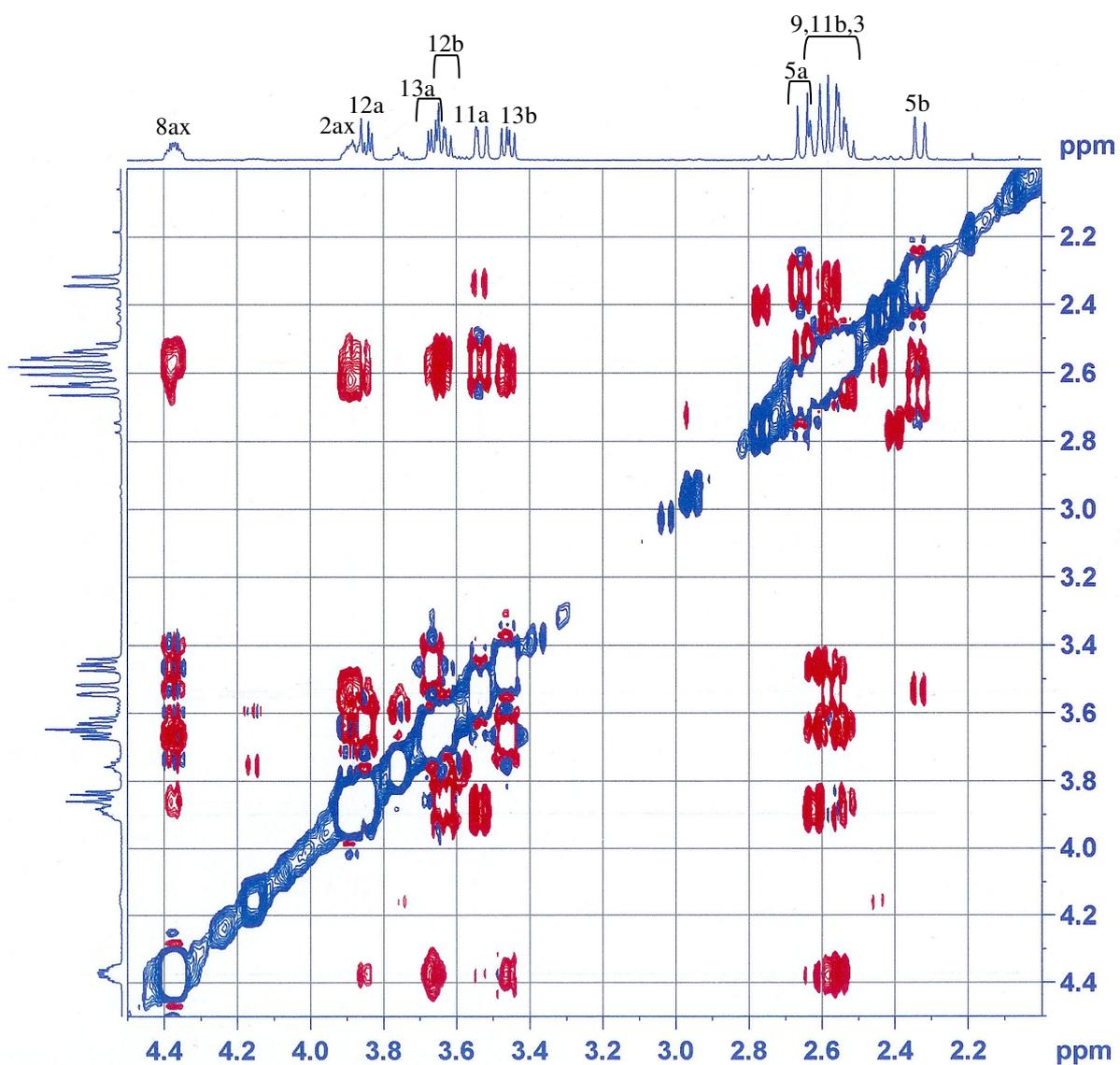
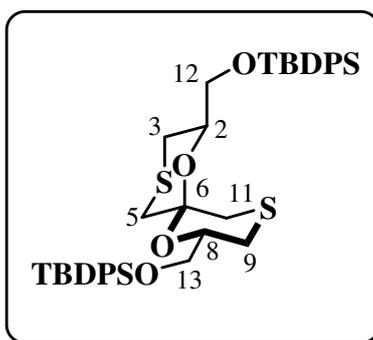
- Le proton H-11eq est déblindé, il résonne à 3.61 ppm ($\delta = 2.80$ ppm dans **9a**) alors que le carbone C-5 est blindé à 28.7 ppm ($\delta = 35.2$ ppm dans **9a**), ce qui est en accord avec une position équatoriale de la liaison C-6-O-7, et par conséquent, la perte d'un effet anomère (*cf* schéma ci-dessus).
- On remarque également un fort effet Overhauser entre H-2 et H-11eq.

Tous ces résultats confirment une configuration (*2R, 6R, 8S*) pour l'isomère **9d**.

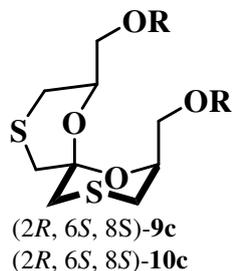
Spectres de RMN ^1H et ^{13}C (CD_3OD) de $(2R^*, 6R^*, 8S^*)\text{-9d}$



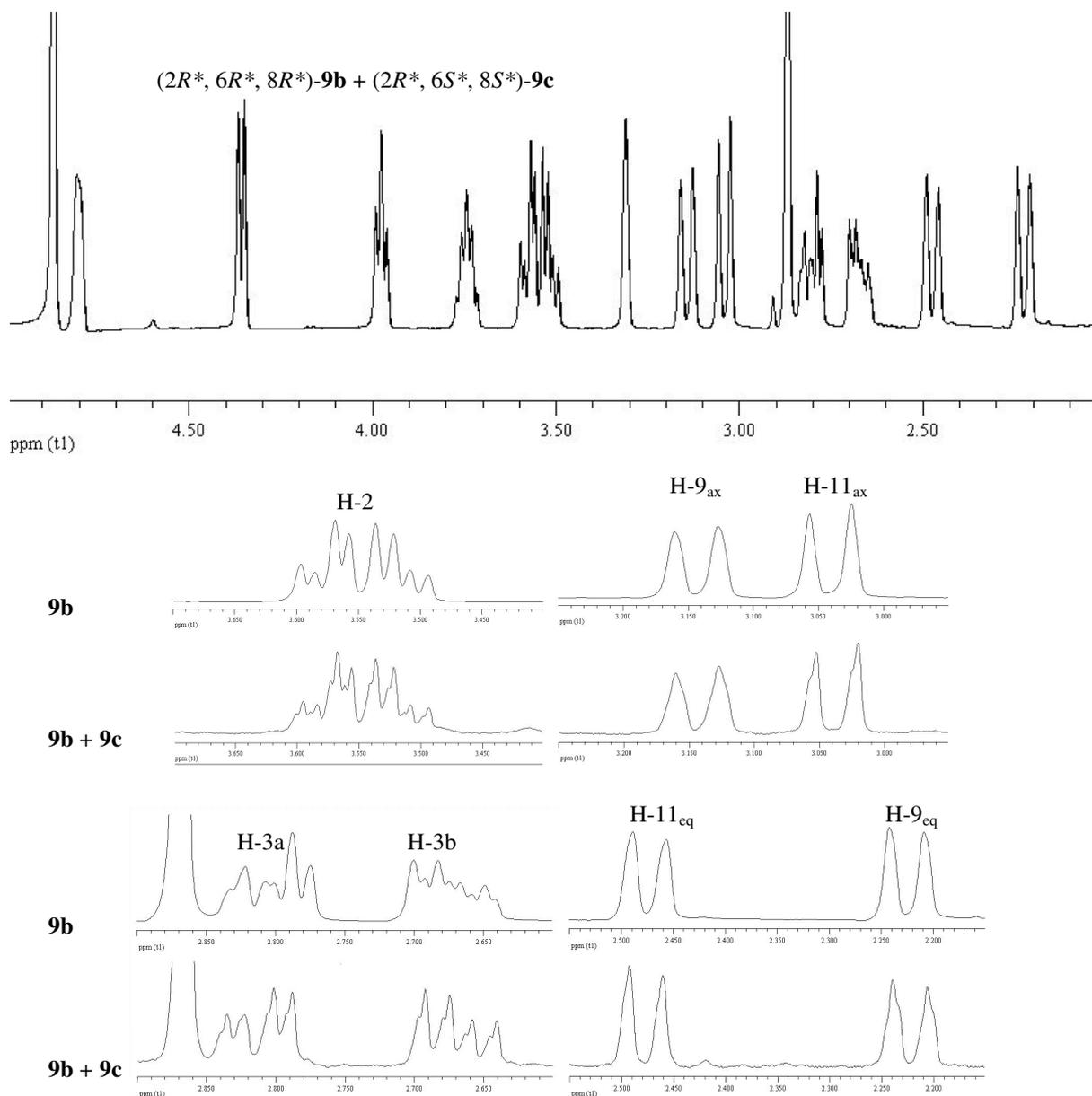
NOESY (CDCl₃) de (2*R**, 6*R**, 8*S**)-10d



Isomère 9c : L'isomère **9c** est l'épimère en C-6 de (2*R*, 6*R*, 8*S*)-**9d**. Sa configuration est donc (2*R*, 6*S*, 8*S*). C'est l'isomère majoritaire issu de l'oxime (*R*^{*}, *S*^{*})-**8**, il doit donc présenter deux effets anomères.

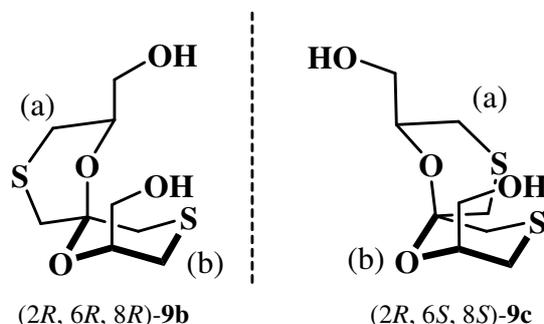


Comme mentionné à la page 50, les spectres de RMN ¹H et ¹³C de **9c** sont quasi-superposables à ceux de **9b**, comme l'illustrent les agrandissements de spectres RMN ¹H ci-dessous :



Ces données spectrales imposent donc une structure pour **9c** similaire à celle de **9b** et donc une déformation « bateau » pour l'un des deux cycles.

L'isomère **9c** peut être représenté comme indiqué ci-dessous. On remarque alors que si l'on positionne les cycles (b) de **9b** et **9c** de la même manière, les cycles (a) apparaissent alors « énantiomères » l'un de l'autre. La mesure RMN correspondant à une projection axiale, il est alors normal que les spectres de RMN ^1H et ^{13}C soient quasi-superposables.



II.4.3. Conclusion

Nous avons préparé de nouveaux spiroacétals disoufrés originaux qui, à notre connaissance, n'ont jamais été décrits dans la littérature.

La synthèse de ces spirohétérocycles a été réalisée en peu d'étapes (de **3 à 5 étapes** à partir du solkétal), avec de bons rendements globaux de **33% à 51%**.

Une étude structurale complète des différents isomères obtenus a été effectuée. Elle nous a permis de mettre en évidence des différences entre les spiroacétals soufrés et oxygénés.

L'incorporation de l'atome de soufre interfère sur la sélectivité de la réaction. En effet, en série racémique oxygénée, seulement deux isomères sont obtenus sur les quatre possibles. En série soufrée, les quatre isomères sont observés. L'effet anomère n'est donc plus prépondérant dans la diastéréosélectivité. Ce phénomène peut être imputé aux effets électroniques et stériques différents engendrés par l'atome de soufre. La taille de l'atome de soufre, ainsi que la longueur de la liaison C-S, entraînent de plus une déformation des cycles. Ainsi, des conformations originales de type « bateau » deviennent plus stables.

Pour mieux comprendre ce phénomène, il serait intéressant d'étudier les différents états de transition possibles par modélisation moléculaire, ce qui n'a pu être réalisé faute de temps.

Tableau récapitulatif des données de RMN de **9a**, **9b**, **9c** et **9d** :

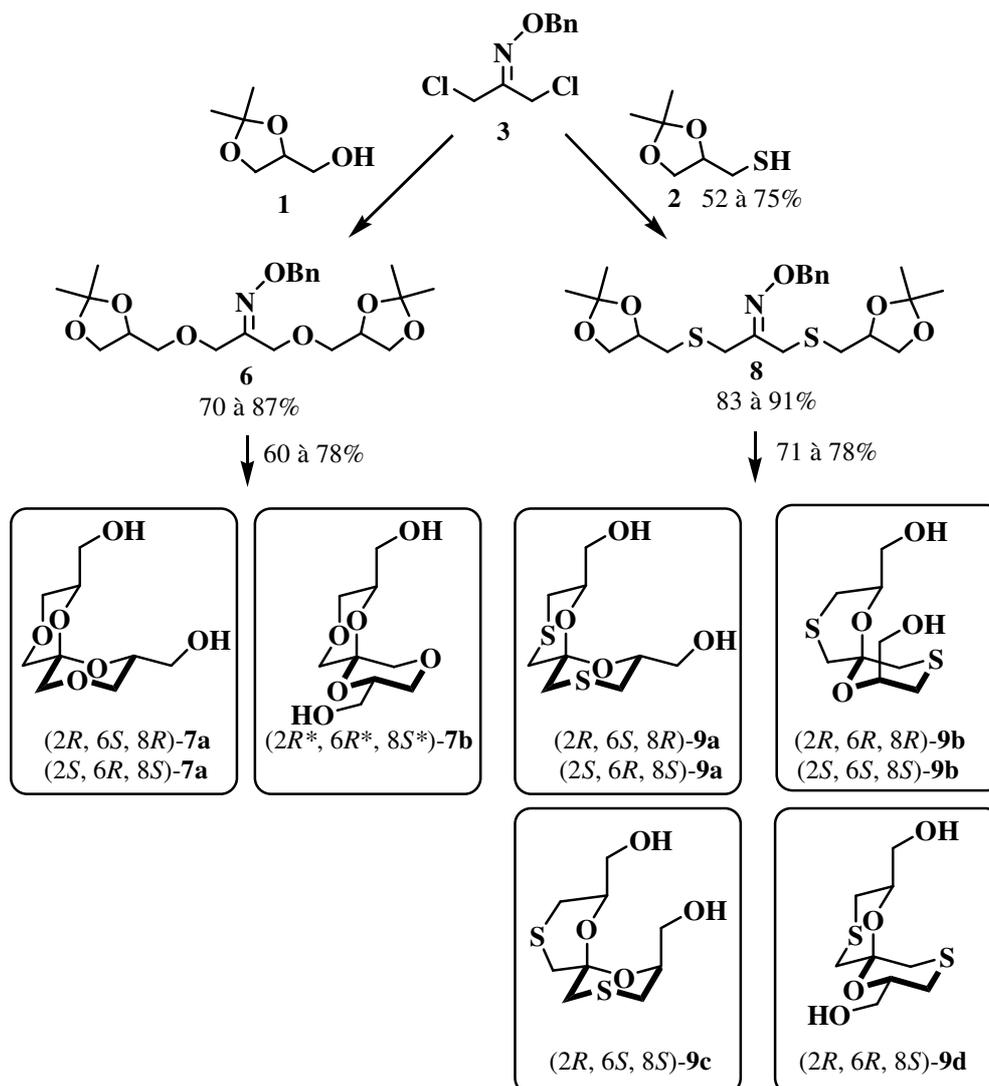
	(2 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 8 <i>R</i>)- 9a		(2 <i>R</i> , 6 <i>R</i> , 8 <i>R</i>)- 9b		(2 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 8 <i>S</i>)- 9c		(2 <i>R</i> , 6 <i>R</i> , 8 <i>S</i>)- 9d	
	δ_c (ppm)	δ_H (ppm) <i>J</i> (Hz)	δ_c (ppm)	δ_H (ppm) <i>J</i> (Hz)	δ_c (ppm)	δ_H (ppm) <i>J</i> (Hz)	δ_c (ppm)	δ_H (ppm) <i>J</i> (Hz)
2	72.4	4.01 (dt) (<i>J</i> 11.5; 5.0)	72.9	3.74 (dq) (<i>J</i> 7.0; 5.0)	72.9	3.72 (dq) (<i>J</i> 7.0; 5.0)	72.1	3.84 (dddd) (<i>J</i> 10.5; 6.0; 5.0; 2.0)
3	27.8	2.41 (d) (<i>J</i> 11.5) 2.58 (t) (<i>J</i> 11.5)	37.8	2.67 (ddd) (<i>J</i> 13.5; 7.0; 2.0) 2.80 (dd) (<i>J</i> 13.5; 5.5)	37.8	2.66 (dd) (<i>J</i> 13.5; 7.0) 2.78 (dd) (<i>J</i> 13.5; 5.0)	29.7	2.45 (de) (<i>J</i> 13.5) 2.57 (dd) (<i>J</i> 13.5; 10.5)
5	35.2	2.44 (d) (<i>J</i> 13.5) 2.80 (d) (<i>J</i> 13.5)	40.6	2.86 (d) (<i>J</i> 14.0) 2.87 (d) (<i>J</i> 14.0)	40.6	2.83 (d) (<i>J</i> 15.0) 2.86 (d) (<i>J</i> 15.0)	28.7	2.45 (d) (<i>J</i> 13.5) 2.72 (d) (<i>J</i> 13.5)
6	91.9		108.3		108.3		94.7	
8	72.4	4.01 (dt) (<i>J</i> 11.5; 5.0)	76.3	4.80 (de) (<i>J</i> 6.0)	76.3	4.78 (de) (<i>J</i> 6.0)	76.3	4.39 (dtd) (<i>J</i> 11.0; 5.0; 2.0)
9	27.8	2.41 (d) (<i>J</i> 11.5) 2.58 (t) (<i>J</i> 11.5)	29.7	2.22 (d) (<i>J</i> 13.0) 3.14 (d) (<i>J</i> 13.0)	29.7	2.21 (de) (<i>J</i> 13.0) 3.12 (de) (<i>J</i> 13.0)	28.3	2.40 (dt) (<i>J</i> 13.0; 2.0) 2.58 (dd) (<i>J</i> 13.0; 11.0)
11	35.2	2.44 (d) (<i>J</i> 13.5) 2.80 (d) (<i>J</i> 13.5)	33.9	2.48 (d) (<i>J</i> 13.0) 3.04 (d) (<i>J</i> 13.0)	33.9	2.45 (d) (<i>J</i> 13.0) 3.02 (d) (<i>J</i> 13.0)	35.9	2.67 (d) (<i>J</i> 14.5) 3.61 (dd) (<i>J</i> 14.5; 2.0)
12	65.9	3.52 (dd) (<i>J</i> 11.5; 5.0) 3.60 (dd) (<i>J</i> 11.5; 5.0)	66.0	3.52 (dd) (<i>J</i> 11.0; 5.5) 3.57 (dd) (<i>J</i> 11.0; 5.0)	66.0	3.50 (dd) (<i>J</i> 11.0; 5.0) 3.55 (dd) (<i>J</i> 11.0; 5.5)	65.9	3.56 (dd) (<i>J</i> 11.0; 6.0) 3.64 (dd) (<i>J</i> 11.0; 5.0)
13	65.9	3.52 (dd) (<i>J</i> 11.5; 5.0) 3.60 (dd) (<i>J</i> 11.5; 5.0)	70.8	3.97 (t) (<i>J</i> 6.0) 4.36 (d) (<i>J</i> 6.5)	70.8	3.96 (t) (<i>J</i> 6.0) 4.34 (d) (<i>J</i> 6.0)	66.0	3.44 (dd) (<i>J</i> 11.0; 5.0) 3.50 (dd) (<i>J</i> 11.0; 5.0)

II.5. Résumé des résultats obtenus

Dans ce chapitre, nous avons présenté une nouvelle méthode de synthèse de 1,7-dioxaspiro[5.5]undécanes incorporant des atomes d'oxygène ou de soufre en positions 4 et 10.

La stratégie que nous avons mise au point est :

- **originale** : elle nous a permis d'accéder notamment à des spiroacétals soufrés inédits.
- **diastéréosélective en série 1,7-dioxa-4,10-dithiaspiro[5.5]undécane** : un seul stéréoisomère est formé.
- **diastéréospécifique en série 1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane** : à partir d'un précurseur énantio pur, deux diastéréoisomères séparables sont obtenus.
- **efficace** : elle comporte peu d'étapes et les rendements sont bons. Ainsi, nous avons préparé :
 - des 1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécanes en 2 étapes, à partir du solkétal, avec des rendements globaux de 53 à 82%.
 - des 1,7-dioxa-4,10-dithiaspiro[5.5]undécanes en 3 à 5 étapes, à partir du solkétal, avec des rendements globaux de 33 à 51%.



Nous avons préparé, par une même méthode, des spiroacétals dioxygénés ou disoufrés de configurations (2*R*, 8*R*) ou (2*S*, 8*S*).

Cette stratégie doit donc nous permettre d'accéder :

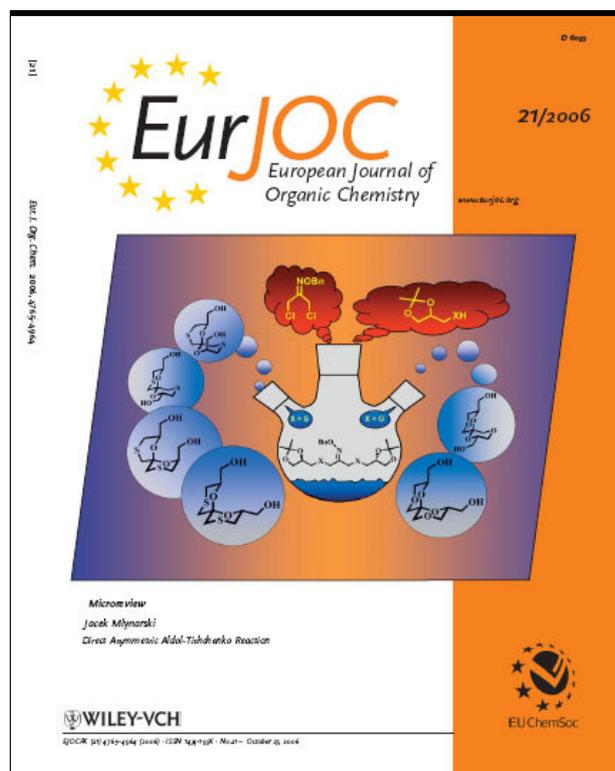
♦ dans les mêmes séries, aux composés de configuration (2*R*, 8*S*) ou (2*S*, 8*R*) : une première approche a été validée en série disoufrée.

♦ à des spiroacétals « dissymétriques » présentant en positions 4 et 10 des hétéroatomes différents (*cf* chapitre IV).

L'ensemble de ces résultats a fait l'objet d'un article et de la page de couverture de **European Journal of Organic Chemistry**.

« An Expedient Route to New Spiroheterocycles: Synthesis and Structural Studies ».

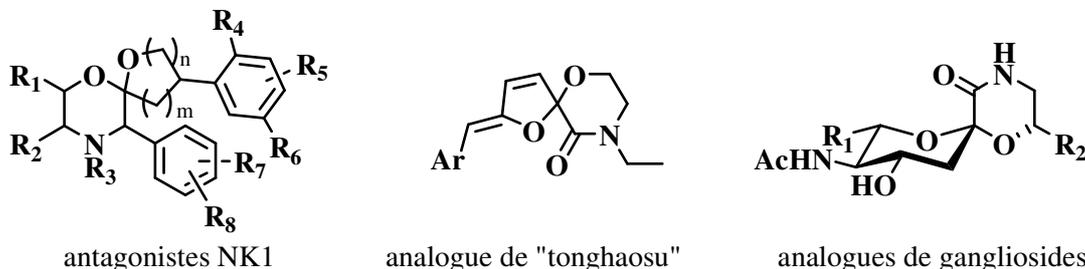
Eur. J. Org. Chem., **2006**, 21, 4805-4812.



Chapitre III :
Approches vers le motif
4,10-diaza-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane

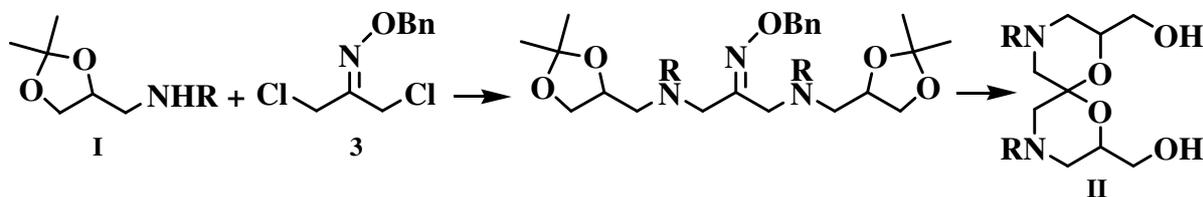
III.1. Introduction

Nous avons montré, dans le chapitre I, tout l'intérêt de préparer des spiroacétals [6.6] substitués en position 4 et/ou 10 par des atomes d'azote, certains de ces composés présentant des propriétés biologiques intéressantes.



La méthode de synthèse exposée dans le chapitre précédent, nous a permis de préparer efficacement des 1,7-dioxaspiro[5.5]undécanes incorporant en positions 4 et 10 des atomes d'oxygène ou de soufre. Cette synthèse étant modulable en terme d'hétéroatomes, nous nous sommes proposé de l'appliquer en série azotée, dans le but d'accéder à des 4,10-diaza-1,7-dioxaspiro[5.5]undécanes.

Dans cet objectif, il est nécessaire de préparer le précurseur azoté **I**, où le groupement R sera judicieusement choisi. Un couplage sur l'oxime dichloré **3**, suivi d'une déprotection des fonctions diol et cétone, devrait conduire après cyclisation, comme pour les analogues oxygénés et soufrés, au spirohétérocycle **II**.



Nous exposerons dans ce chapitre les différents problèmes rencontrés au cours de la mise en place de cette approche, ainsi que les nouvelles stratégies que nous avons développées pour pouvoir accéder au composé recherché **II**.

III.2. Utilisation de la stratégie développée en séries oxygénée et soufrée

Pour des raisons de simplicité et de rapidité d'accès au spiroacétal **II**, nous avons choisi dans un premier temps, d'étudier la réactivité d'amines simples telles que **11** (R = H) et **12** (R = CH₂Ph) sur l'oxime **3**.

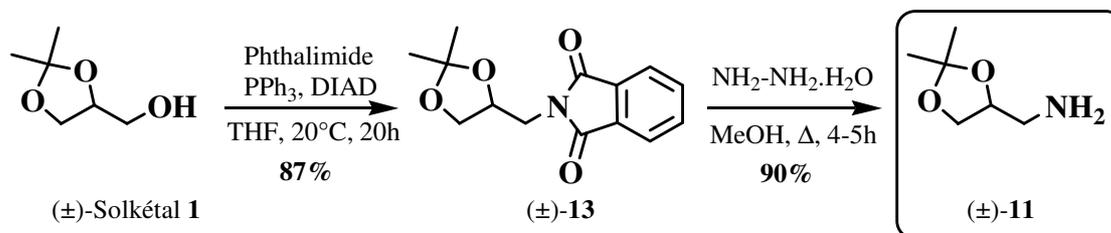


Comme précédemment, l'étude a tout d'abord été conduite en série racémique.

III.2.1. Utilisation d'une amine primaire

III.2.1.1. Préparation de 11

L'amine (\pm)-**11** a été obtenue en deux étapes à partir du (\pm)-solkétal **1** avec un rendement global de 78%.



Le solkétal **1** est transformé dans une première étape, avec un rendement de 87%, en phthalimide **13** par une réaction de Mitsunobu, en utilisant 1.0 équivalent de phthalimide, 1.2 équivalents de triphénylphosphine et 1.2 équivalents d'azodicarboxylate de diisopropyle dans le tétrahydrofurane à 20°C pendant 20h.⁴⁹

Le phthalimide **13** présente en IR une bande forte à 1700 cm⁻¹, caractéristique de la vibration de la liaison C=O de l'imide. En RMN ¹³C, le carbone secondaire de l'acétonide résonne à 109.7 ppm.

La seconde étape est l'hydrazinolysé du phthalimide **13**, par action de 1.75 équivalents d'hydrate d'hydrazine, au reflux du méthanol pendant 4 à 5h.⁵⁰ L'amine primaire **11** est obtenue avec un rendement de 90% et ne nécessite aucune purification supplémentaire.

Le composé **11** présente des données spectroscopiques en accord avec sa structure :

- En IR, on observe l'apparition de deux bandes de vibration à 3374 cm⁻¹ et 3308 cm⁻¹, caractéristiques des liaisons NH, ainsi que la disparition de la bande de vibration de la liaison C=O à 1700 cm⁻¹.
- En RMN ¹H, les protons NH₂ résonnent sous la forme d'un singulet élargi à 1.26 ppm. Le proton CH résonne à 4.12 ppm sous la forme d'un quadruplet dédoublé de constantes de couplage 6.5 Hz et 4.5 Hz.
- En RMN ¹³C, le carbone secondaire de l'acétonide résonne à 109.0 ppm et le carbone CH₂ en α de l'amine à 44.6 ppm.

III.2.1.2. Essais de couplage sur l'oxime 3

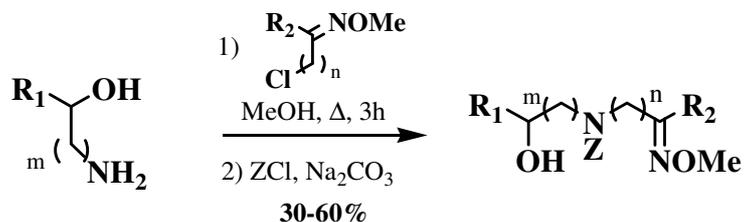
A notre connaissance, seulement trois procédés ont été décrits pour condenser une amine primaire ou secondaire sur un oxime chloré ou bromé.

⁴⁹ B.B. Lohray, A. S. Reddy, V. Bhushan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2411-2416.

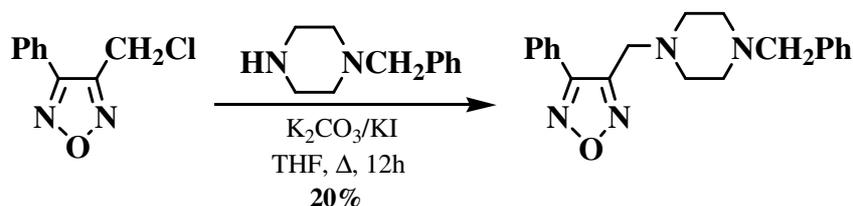
⁵⁰ C. H. Heathcock, S. K. Davidsen, S. G. Mills, M. A. Sanner, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2531-2544.

Les conditions requises sont :

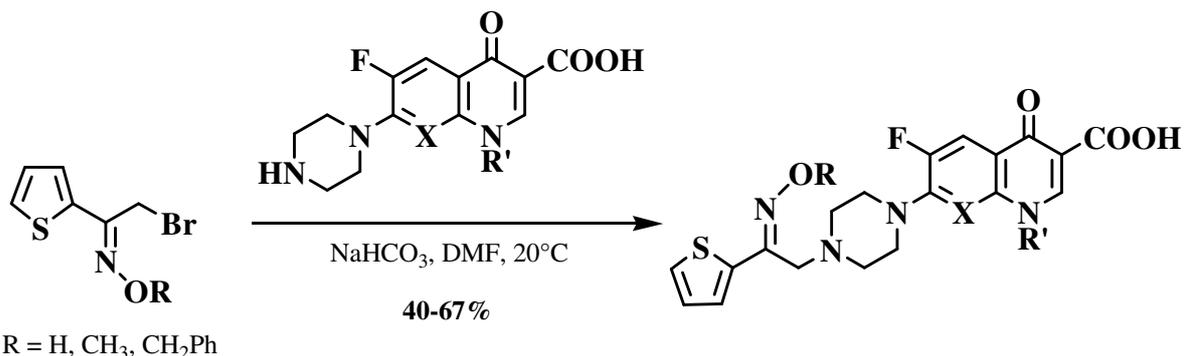
- 3 équivalents d'amine dans le méthanol, à reflux.⁵¹



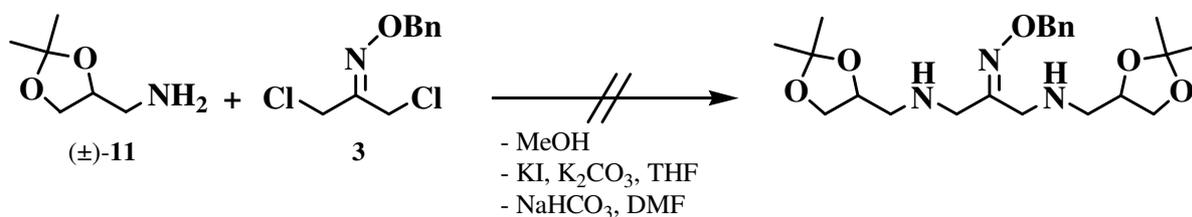
- 1 équivalent d'amine, en présence de carbonate de potassium et d'iodure de potassium, dans le tétrahydrofurane à reflux.⁵²



- 1 équivalent d'amine, en présence d'hydrogénocarbonate de sodium, dans le diméthylformamide à température ambiante.⁵³



Malheureusement, dans notre cas, l'utilisation de ces conditions conduit à une dégradation de l'oxime et à la formation de nombreux sous-produits, non isolés. Ces résultats sont vraisemblablement dus à des réactions de polycondensation de l'amine primaire sur l'oxime 3.



⁵¹ T. Naito, K. Nakagawa, T. Nakamura, A. Kasei, I. Ninomiya, T. Kiguchi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2003–2009.

⁵² H. Cerecetto, M. González, M. Risso, G. Seoane, A. López de Ceráin, O. Ezpeleta, A. Monge, L. Suescun, A. Mombrú, A. M. Bruno, *Arch. Pharm.* **2000**, *333*, 387-393.

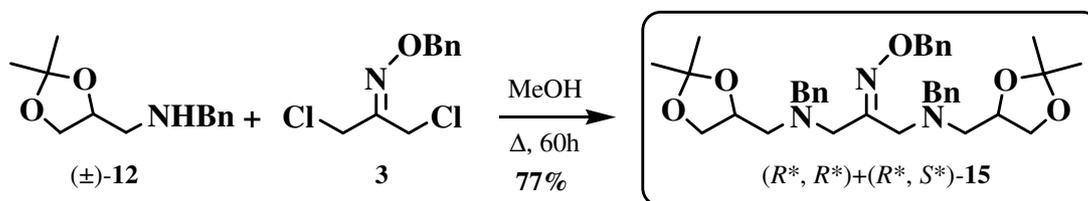
⁵³ M. Mirzaei, A. Foroumadi, *Pharm. Pharmacol. Commun.* **2000**, *6*, 351-354.

Le composé **12** présente des données spectroscopiques en accord avec sa structure :

- En IR, on observe une bande de vibration à 3300 cm^{-1} caractéristique de la vibration de la liaison NH.
- En RMN ^1H , les protons aromatiques résonnent entre 7.24 ppm et 7.33 ppm, et le proton NH, sous la forme d'un singulet élargi à 1.64 ppm. Les deux protons du groupement benzyle sont détectés à 3.82 ppm et 3.83 ppm respectivement, chacun sous la forme d'un doublet de constante de couplage 14.0 Hz.
- En RMN ^{13}C , le carbone secondaire de l'acétonide apparaît à 109.0 ppm et le carbone benzylique à 53.9 ppm.

III.2.2.2. Couplage sur l'oxime **3**

Le couplage entre l'amine benzylée **12** et l'oxime **3** est réalisé en utilisant 4.2 équivalents d'amine, au reflux du méthanol, pendant 60h.⁵⁸ La diamine **15** est isolée avec 77% de rendement.



Les spectres de RMN ^1H et ^{13}C de **15** sont relativement complexes du fait, d'une part, de la non-équivalence des deux bras azotés de l'oxime selon leur position par rapport au groupement benzyloxy et, d'autre part, de l'existence de deux diastéréoisomères.

- En RMN ^{13}C , on note la présence du carbone C=N de l'oxime à 157.5 ppm, du carbone benzylique de l'oxime à 75.8 ppm et des carbones secondaires des acétonides à 109.0 ppm. Les carbones benzyliques des amines résonnent à 59.9 ppm (CH_2 en position « *trans* » par rapport à OBn) et à 58.6 ppm et 58.7 ppm (deux CH_2 en position « *cis* » par rapport à OBn correspondant aux deux diastéréoisomères).
- En spectrométrie de masse (ESI), on détecte un pic à $m/z = 602$ qui correspond à l'ion $[\text{M} + \text{H}]^+$, et deux pics à $m/z = 624$ et $m/z = 640$ qui correspondent respectivement aux ions $[\text{M} + \text{Na}]^+$ et $[\text{M} + \text{K}]^+$.

Afin de réduire le nombre d'équivalents d'amine **12**, nous avons alors envisagé d'utiliser des bases minérales (cf paragraphe III.1.2.2), mais sans aucun succès.

III.2.2.3. Etape de cyclisation – Synthèse de **17**

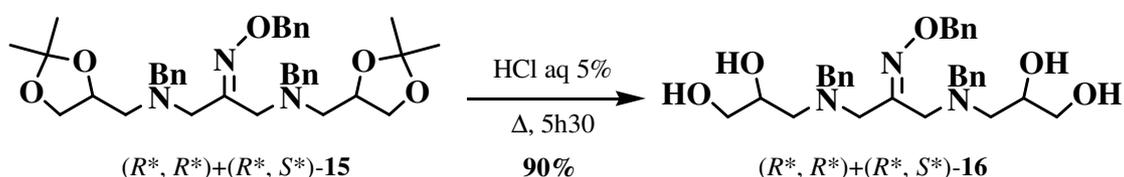
La dernière étape de la synthèse est la cyclisation de l'amine **15**. Elle s'est révélée beaucoup plus délicate que prévu.

En effet, traitée dans nos conditions de cyclisation (Amberlyst[®] 15 ou Amberlyst[®] 15 en présence de paraformaldéhyde, dans un mélange 10:1 (v/v) d'acétone et d'eau à reflux), la

⁵⁸ T. Naito, K. Nakagawa, T. Nakamura, A. Kasei, I. Ninomiya, T. Kiguchi, *J. Org Chem.* **1999**, *64*, 2003–2009.

diamine **15** ne réagit pas. Même la cétone centrale ne se déprotège pas, vraisemblablement du fait de l'encombrement de la molécule. De plus, l'amine **15** se protonant en milieu acide, une neutralisation partielle est nécessaire pour suivre la réaction par CCM.

Dans des conditions acides plus drastiques, comme le chauffage au reflux d'une solution aqueuse à 5% d'acide chlorhydrique pendant 5h30,⁵⁹ l'amine **15** se transforme en tétraol **16** ; cependant, là encore, la fonction éther d'oxime ne se déprotège pas.



Les données spectroscopiques observées confirment la structure de **16** :

- En RMN ¹H, on note la disparition des singulets correspondant aux groupements méthyles des acétonides. Les multiplets correspondant aux protons aromatiques intègrent toujours pour 15 protons.
- En RMN ¹³C, on remarque la présence du carbone C=N de l'oxime à 157.1 ppm ainsi que la disparition des carbones secondaires de l'acétonide à 109.0 ppm et des groupements méthyles à 26.1 ppm, 26.0 ppm, 25.0 ppm et 24.9 ppm.

Dans la littérature, il existe d'autres méthodes de clivage des oximes. Les réactions sont toujours effectuées en milieu acide et devraient donc permettre simultanément la déprotection des fonctions diol.

Parmi celles-ci, nous avons retenu les conditions suivantes :

- 1) poudre de zinc, acide acétique à 20°C.⁶⁰
- 2) chlorure d'étain dihydraté, silice dans le tétrahydrofurane (ou l'hexane) à reflux.⁶¹
- 3) formaldéhyde, acide chlorhydrique, eau, tétrahydrofurane à 20°C.⁶²

Dans les deux premiers cas, nous avons observé la dégradation du produit de départ sans détecter la présence, ni de **16**, ni de spirohétérocycle.

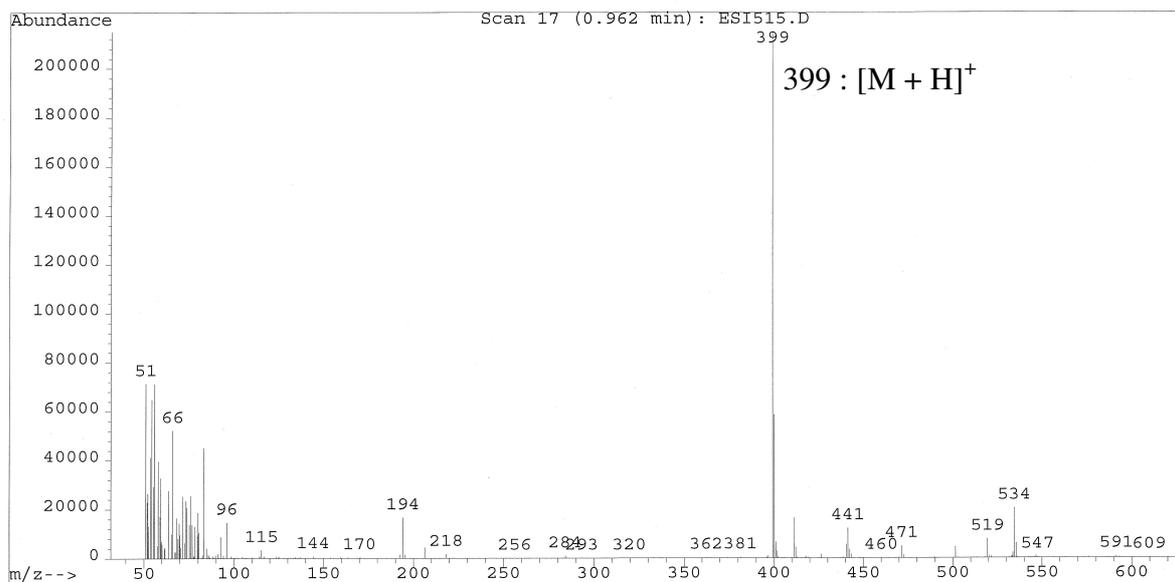
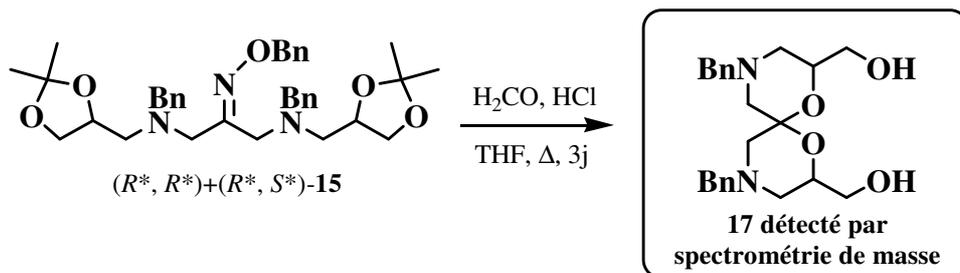
Par contre, l'utilisation de 3.3 équivalents de formaldéhyde et de 3.3 équivalents d'acide chlorhydrique concentré au reflux du tétrahydrofurane pendant 5h, a permis de déprotéger les fonctions alcool ; l'oxime **16** est visualisé en CCM. Lorsque le reflux est maintenu pendant 3 jours, on détecte, par spectrométrie de masse (ESI) dans le brut réactionnel, un pic à m/z = 399 correspondant à l'ion [M + H]⁺ du spirohétérocycle attendu **17**. Malheureusement, le produit **17** n'a pu être isolé malgré de nombreux essais d'extraction (en jouant sur le pH) ou de purification.

⁵⁹ G. J. Hollingworth, G. Pattenden, D. J. Schulz, *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 381-399.

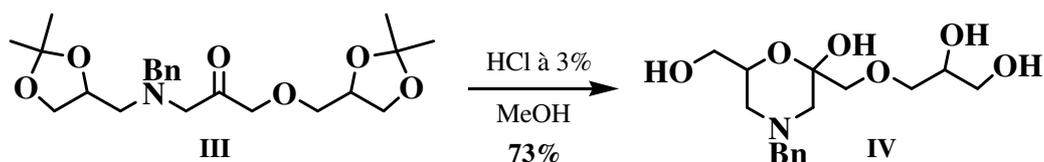
⁶⁰ I. Ryu, H. Kuriyama, S. Minakata, M. Komatsu, J. Y. Yoon, S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12190-12191.

⁶¹ a) N. B. Das, B. Nanda, A. Nayak, *Synth. Comm.* **2002**, *32*, 3647-3651. b) F. Shirini, M. A. Zolfigol, M. Khaleghi, I. Mohammadpour-Baltork, *Synth. Comm.* **2003**, *33*, 1839-1844.

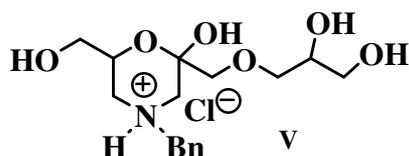
⁶² T. Severin, H. Lerche, *Synthesis* **1982**, 305-307.



Des problèmes avaient déjà été rencontrés au cours d'essais de spiroacétalisation de la cétone **III**.⁶³



En présence d'acide chlorhydrique à 3% dans le méthanol, après 12h de réaction à température ambiante, seul l'hémiacétal **IV**, issu de la cyclisation partielle du côté de l'azote, avait été obtenu. Un chauffage à reflux avait provoqué la dégradation du produit. Ce problème avait été imputé à la présence de l'atome d'azote protonable, qui, dans les conditions acides de réaction, conduirait à la formation d'un sel **V**, stable à froid, mais qui se dégrade très rapidement lorsque l'on augmente la température.

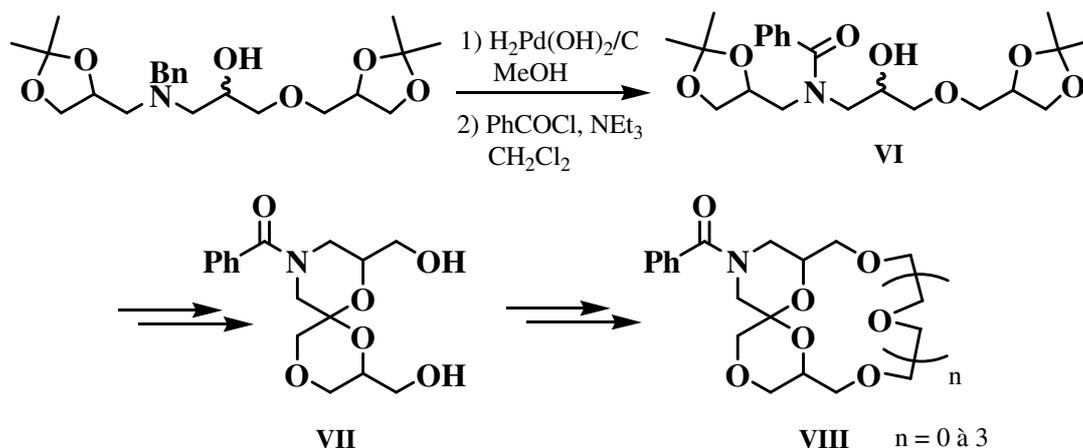


⁶³ M. Lemaire, *Thèse de doctorat*, Université Blaise Pascal, D.U. 417, 1992.

Notre résultat s'explique vraisemblablement de la même manière. La déprotection de la fonction éther d'oxime nécessitant généralement un chauffage prolongé, la formation de produits secondaires est favorisée au détriment du spirohétérocycle **17**.

Afin d'éviter ce problème, il nous a paru judicieux de protéger les amines sous forme d'amides ou de carbamates, ce qui permet de diminuer la basicité des atomes d'azote, et ainsi, d'empêcher leur protonation dans les conditions acides de la cyclisation.

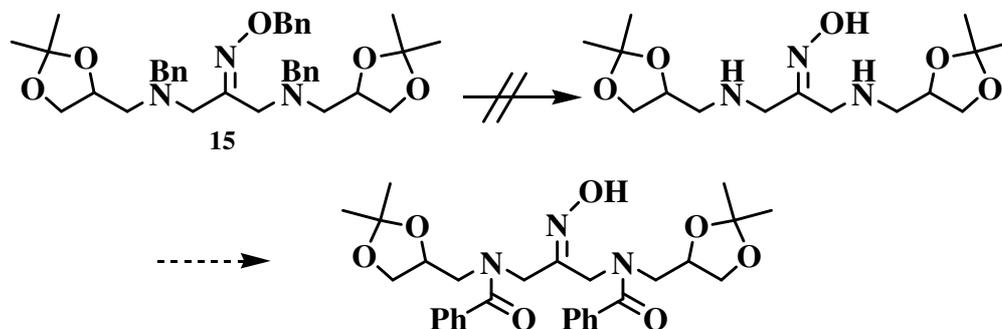
Ce type d'approche avait déjà été utilisé lors de la synthèse de cryptants spiroacétaliques **VIII**. Ainsi le changement de groupement protecteur de l'amine (benzyle au lieu de benzyle) avait conduit, après oxydation de l'alcool central et déprotection des diols de **VI**, au spirohétérocycle attendu **VII**, précurseur de **VIII**.⁶⁴



III.2.3. Utilisation d'un amide

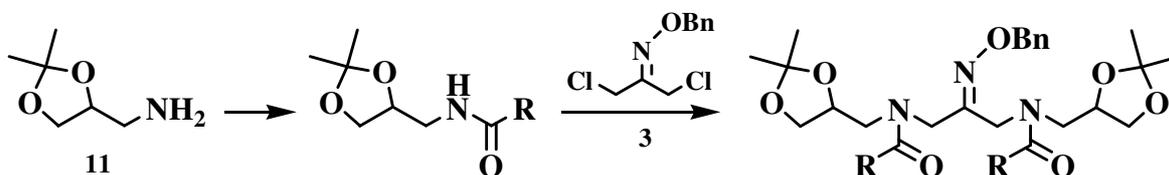
III.2.3.1. Remplacement du groupement benzyle de **15** par un groupement benzoyle

Nous avons tenté de transformer directement l'intermédiaire **15** en son analogue dibenzoylé. Plusieurs essais de débenzylation ont été réalisés. Les conditions classiques d'hydrogénation (palladium sur charbon et formiate d'ammonium dans le méthanol ; palladium sur charbon ou hydroxyde de palladium sur charbon dans le méthanol sous pression d'hydrogène (50 psi)) conduisent invariablement à la dégradation du produit de départ. Aucun composé majoritaire n'a été isolé.



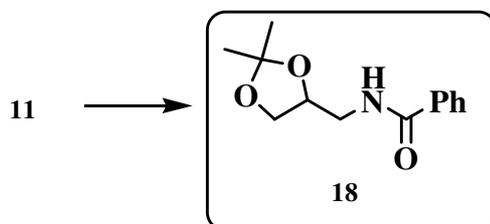
⁶⁴ a) C. Garcia, Y. Pointud, G. Jeminet, D. Dugat, J. L. Beltran, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 23, 4253-4266. b) C. Garcia, *Thèse de doctorat*, Université Blaise Pascal, D.U. 1025, **1998**.

Ces résultats nous ont conduits à préparer un précurseur amide en amont dans la synthèse (*cf* schéma général ci-dessous). Ce précurseur sera, dans une première étape, couplé à l'oxime dichloré **3**. La cyclisation de l'intermédiaire obtenu, après déprotection des fonctions alcool, devrait dans ce cas être plus efficace.



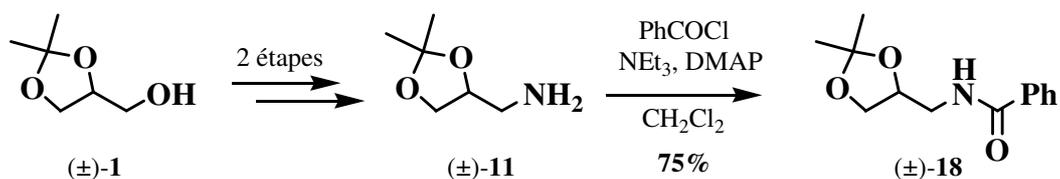
L'amide retenu doit être facile à préparer, et l'amine doit pouvoir être libérée aisément en fin de synthèse.

Nous avons donc choisi de préparer l'amide original **18** à partir de l'amine primaire **11**. En effet, l'amine sera libérée en fin de synthèse après réduction et hydrogénolyse. Ce groupement nécessitera, par contre, des conditions basiques fortes pour être déprotoné.



III.2.3.2. Synthèse et réactivité de **18**

L'amide **18** est issu de la condensation de l'amine **11** sur 1.6 équivalents de chlorure de benzoyle, en présence de 1.5 équivalents de triéthylamine et d'une quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine, dans le dichlorométhane. Il est obtenu avec un rendement de 75%.



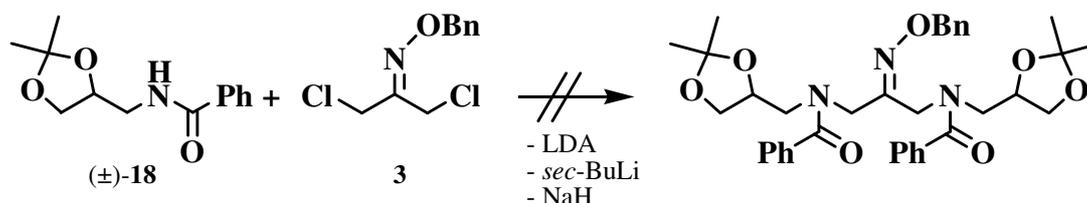
Ce composé présente des données spectroscopiques en accord avec sa structure :

- Le spectre de RMN ^1H indique la présence de 5 protons aromatiques (7.43-7.78 ppm). Le proton NH résonne à 6.53 ppm sous la forme d'un singulet élargi. Les protons en α de l'amide sont déblindés ($\delta = 3.51$ ppm et 3.75 ppm) par rapport à ceux de l'amine ($\delta = 2.77$ ppm et 2.84 ppm).
- En RMN ^{13}C , le carbone C=O de l'amide résonne à 167.7 ppm, le carbone secondaire de l'acétonide à 109.4 ppm, et les groupements méthyles à 25.1 ppm et 26.8 ppm.

Nous avons ensuite engagé l'amide **18** dans la réaction de couplage avec l'oxime **3**.

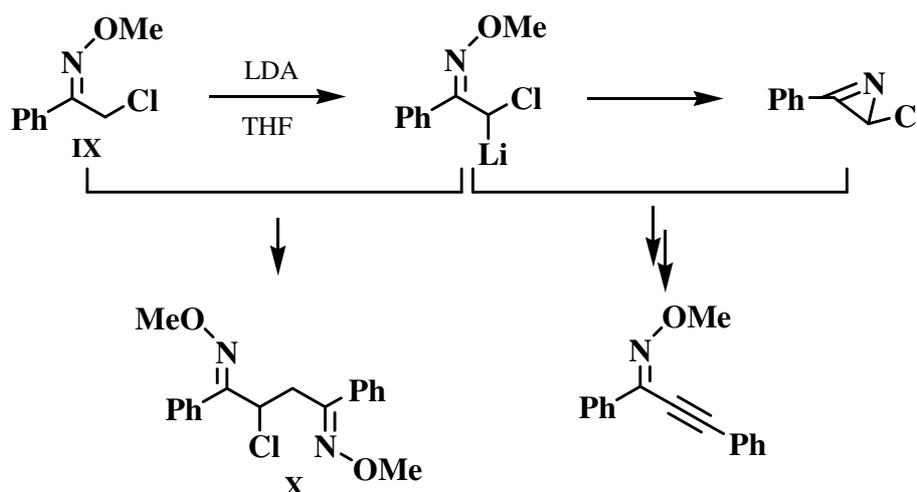
L'utilisation de bases comme le diisopropylamide de lithium ou le butyllithium secondaire dans le tétrahydrofurane,⁶⁵ ou l'hydruure de sodium dans le diméthylformamide,⁶⁶ laisse l'amide **18** inchangé, et ce, quelles que soient la température et la durée de la réaction.

Par contre, l'augmentation de la température ou du temps de réaction conduit à une dégradation de l'oxime **3**.



Dans la littérature, des résultats similaires avaient été obtenus lorsque des éthers d'oxime méthylés étaient traités en milieu basique.

Ainsi, H. Shinokubo et K. Oshima⁶⁷ avaient observé la formation de **X** lorsque l'éther d'oxime **IX** était traité par le diisopropylamide de lithium.



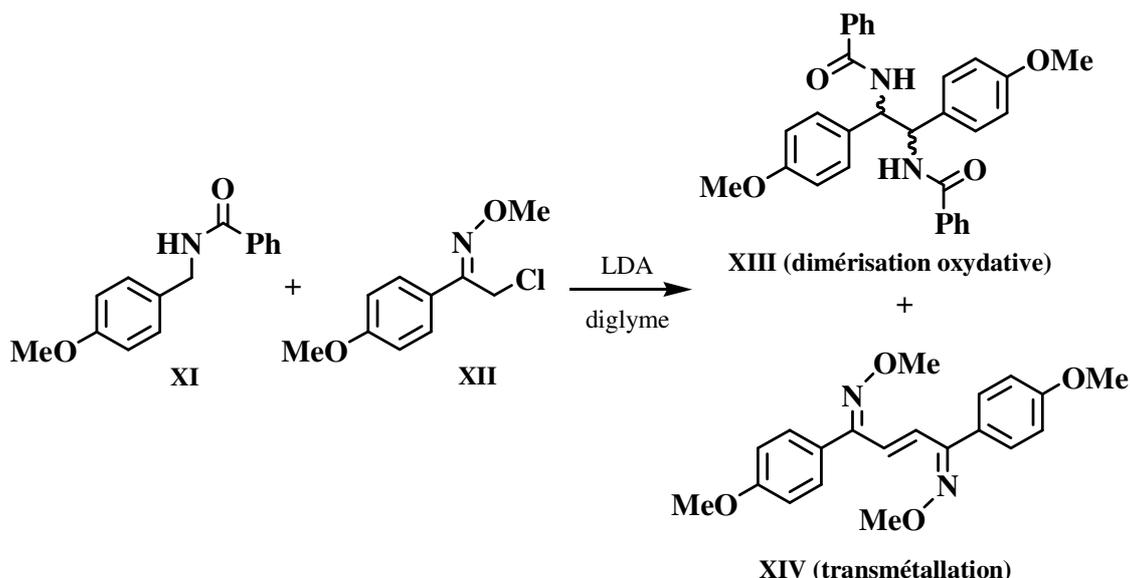
A. Kaiser et W. Wiegerebe mentionnent également des réactions de dimérisation lorsque l' α -chloro *O*-méthylloxime **XII** est mis en présence de diisopropylamide de lithium.⁶⁸ Au cours de sa réaction de couplage avec l'amide **XI**, il se forme des produits de *dimérisation oxydative* (composé **XIII**), ou une réaction de *transmétallation* entre l'amide et le groupement CH_2Cl de l'oxime (composé **XIV**).

⁶⁵ J. M. McIntosh, R. Thangarasa, N. K. Foley, D. J. Ager, D. E. Froen, R. C. Klix, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1967-1974.

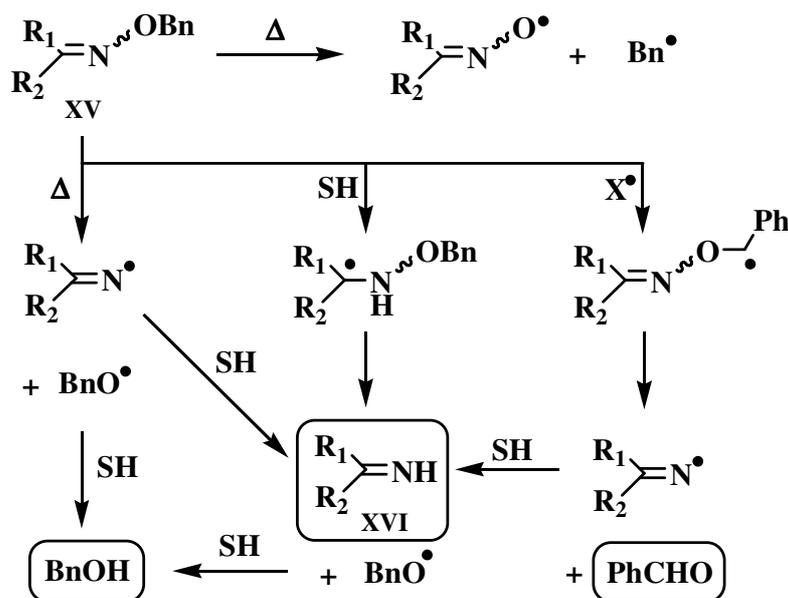
⁶⁶ T. A. Kirkland, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7310-7318.

⁶⁷ T. Tsuritani, K. Yagi, H. Shinokubo, K. Oshima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5613-5615.

⁶⁸ A. Kaiser, W. Wiegerebe, *Monatsh. Chem.* **1996**, *127*, 763-774.



D'autre part, de nombreux auteurs citent l'instabilité thermique des oximes *O*-benzylés qui peuvent conduire à des sous-produits en présence d'un donneur d'hydrogène appelé SH, tel que le 9,10-dihydroanthracène, le 9,10-dihydrophénathrène ou la tétraline.⁶⁹ Ainsi, l'oxime **XV** se décompose thermiquement en **XVI**, en alcool benzylique et en benzaldéhyde.



Pour réaliser le couplage de **18** sur **3**, nous avons donc envisagé d'utiliser des bases moins fortes, telles que la soude ou le carbonate de potassium dans des conditions de catalyse par transfert de phase.⁷⁰ Là encore, l'amide ne réagit pas et l'éther d'oxime se dégrade dans le temps.

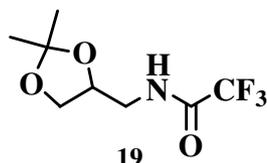
⁶⁹ J. A. Blake, K. U. Ingold, S. Lin, P. Mulder, D. A. Pratt, B. Sheeller, J. C. Walton, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 415-420.

⁷⁰ a) T. Gajda, A. Zwierzak, *Synthesis* **1981**, 1005-1008. b) B. L. Bray, S. C. Dolan, B. Halter, J. W. Lackey, M. B. Schilling, D. J. Tapolczay, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4483-4486. c) G. Brogini, L. Garanti, G. Molteni, T. Pilati, A. Ponti, G. Zecchi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2203-2212. d) G. Molteni, G. Brogini, T. Pilati, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2491-2495.

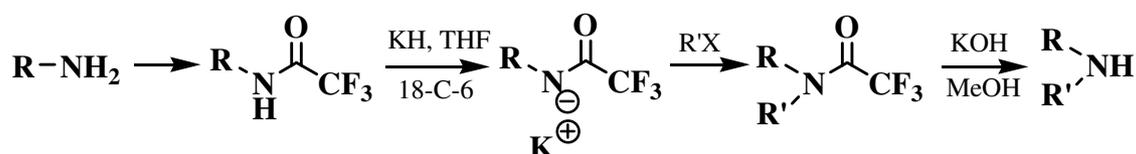
L'ensemble de ces résultats peut s'expliquer de deux manières :

- soit par une acidité trop faible de l'amide **18** pour être déprotoné dans les conditions basiques expérimentées.
- soit par une faible réactivité de l'anion de **18** qui, induisant des temps de réaction trop longs, favorise les réactions secondaires de l'oxime au détriment de son couplage.

Nous nous sommes donc tournés vers un amide plus réactif : le trifluoroacétamide **19**.

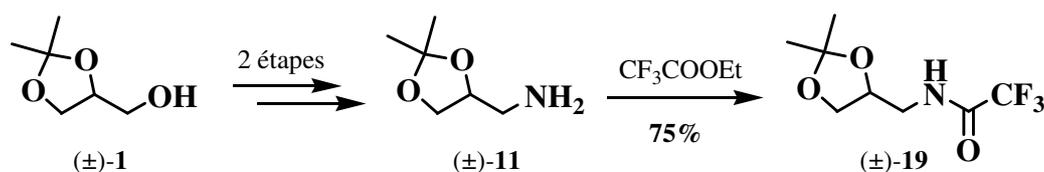


En effet, les trifluoroacétamides sont connus pour être de bons intermédiaires pour la transformation d'amines primaires en amines secondaires, *via* une réaction de type Gabriel suivie d'une saponification.⁷¹



III.2.3.3. Synthèse et réactivité de **19**

L'amide **19** est obtenu avec 75% de rendement par simple agitation de l'amine **11** dans du trifluoroacétate d'éthyle à 20°C pendant 20h.⁷²



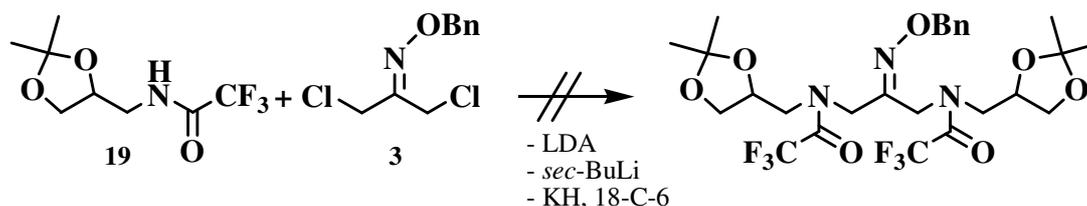
Ce composé présente les données spectroscopiques caractéristiques suivantes :

- En RMN ¹H, le proton NH résonne à 6.77 ppm sous la forme d'un singulet élargi. Les protons en α de l'amide sont déblindés à δ = 3.37 ppm et 3.62 ppm.
- En RMN ¹³C, le carbone CF₃ résonne à 115.7 ppm sous la forme d'un quadruplet de constante de couplage ¹J_{CF} = 287 Hz. Le carbone C=O résonne, lui, à 157.5 ppm sous la forme d'un quadruplet de constante de couplage ²J_{CF} = 37 Hz.

⁷¹ J. E. Nordlander, D. B. Catalane, T. H. Eberlein, L. V. Farkas, R. S. Howe, R. M. Stevens, N. A. Tripoulas, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 50, 4987-4990.

⁷² A. V. Azhayev, M. L. Antopolsky, *Tetrahedron* **2001**, 57, 4977-4986.

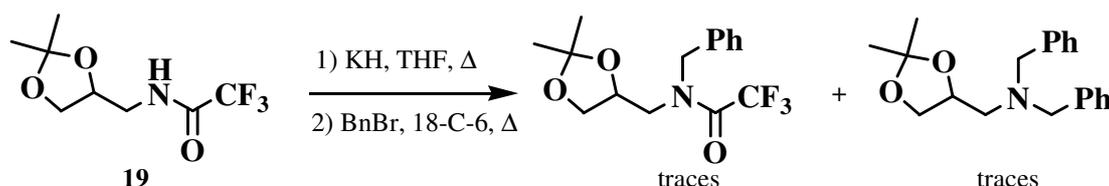
Ayant l'amide **19** en notre possession, nous avons alors étudié son couplage sur **3** dans les mêmes conditions basiques que celles utilisées pour l'amide **18** (cf paragraphe III.2.3.2).



Avec une base lithiée telle que le diisopropylamidure de lithium ou le butyllithium secondaire, on observe à nouveau une non-réactivité de l'amide, conduisant à la dégradation de l'oxime **3**.

Dans les conditions décrites comme une méthode de choix pour effectuer cette réaction, à savoir l'hydruure de potassium en présence d'éther couronne 18-C-6 dans le tétrahydrofurane, les produits de départ restent inchangés.

Pour mieux comprendre ce résultat surprenant, nous avons étudié le couplage de l'amide **19** avec un dérivé halogéné modèle, le bromure de benzyle.



La réaction est lente et nécessite un chauffage prolongé. Au bout de 12h à reflux, les deux produits de départ restent majoritaires ; l'amide couplé attendu et l'amine dibenzylée, issue de la perte du groupement trifluoroacétamide, suivie de l'alkylation de l'amine secondaire libérée, sont détectés en infime quantité dans le mélange réactionnel. Lorsque la réaction est prolongée (3 jours), ces composés ont disparu au détriment de produits plus polaires, non caractérisés.

L'ensemble de ces résultats nous a conduit à modifier encore une fois la nature du groupement protecteur de l'amine **11**. Nous avons alors choisi d'utiliser des carbamates dont la réactivité est différente de celle des amides. Dans ce but, nous avons préparé les carbamates **20** et **21** et testé leur réactivité sur l'oxime **3**.



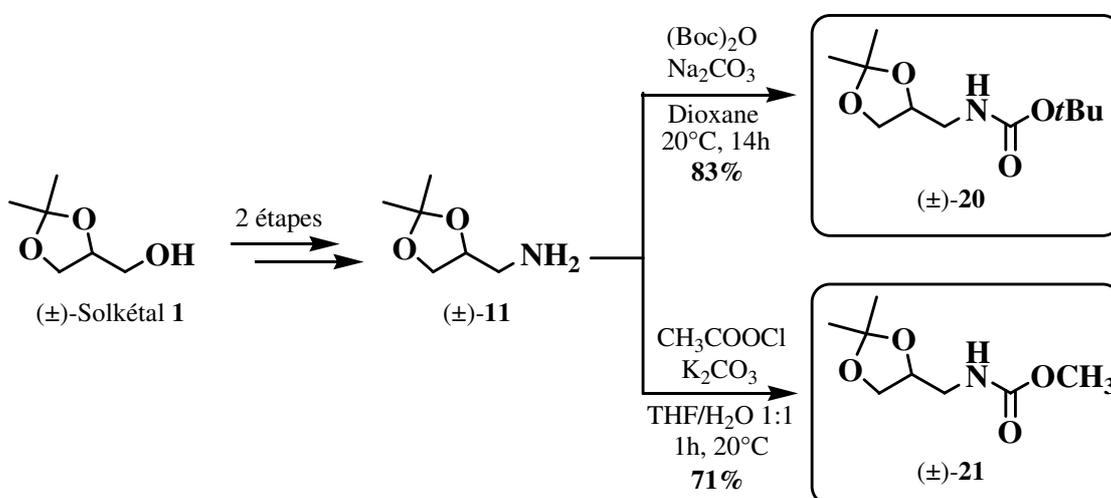
III.2.4. Utilisation d'un carbamate

III.2.4.1. Préparation des carbamates **20** et **21**

Les carbamates **20** et **21** ont été préparés en trois étapes à partir du solkétal **1**, via l'amine **11**.

Le carbamate de *tert*-butyle **20** est obtenu avec 83% de rendement, par action sur **11**, de 1.1 équivalents de dicarbonate de di-*tert*-butyle en présence d'une solution aqueuse 0.5 M de carbonate de sodium dans le dioxane à 20°C pendant 14h.

Le carbamate de méthyle **21** est lui obtenu avec 71% de rendement, par action de 1.3 équivalents de chlorocarbonate de méthyle, en présence de 1.3 équivalents de carbonate de potassium dans un mélange 1:1 (v/v) de tétrahydrofurane et d'eau, pendant 1h à 20°C.⁷³



Les structures de **20** et **21** sont confirmées par leurs données spectrales, notamment :

- En IR, on observe principalement deux bandes de vibration : l'une à 3360 cm^{-1} , caractéristique de la liaison N-H, et l'autre à 1712 cm^{-1} , caractéristique de la liaison C=O du carbamate.
- En RMN ¹H, les protons NH résonnent à 4.87 ppm pour **20**, et 4.99 ppm pour **21**, sous la forme de singulets élargis. Les protons en α de l'amide sont déblindés ($\delta = 3.16$ ppm et 3.37 ppm pour **20** et $\delta = 3.25$ ppm et 3.44 ppm pour **21**). Les protons des groupements méthyles du carbamate **20** résonnent à 1.42 ppm, alors que ceux de **21** résonnent à 3.67 ppm.
- En RMN ¹³C, le groupement carbonyle du carbamate **20** est détecté à 156.0 ppm, et le carbone tertiaire du groupement *tert*-butyle à 79.4 ppm.

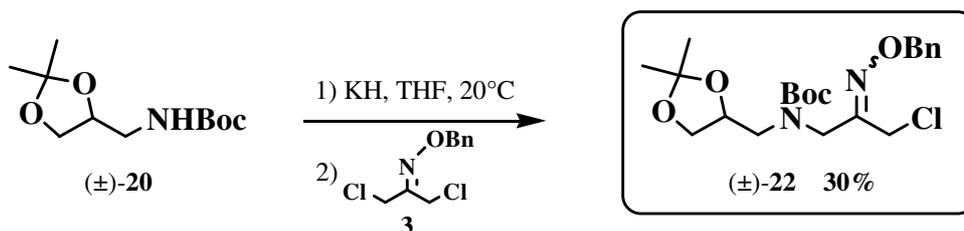
⁷³ Y.-S. Hon, Y.-W. Liu, C.-H. Hsieh, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4837-4860.

III.2.4.2. Condensation de **20** et **21** sur l'oxime **3**

La condensation d'un carbamate sur un dérivé halogéné en milieu basique est une réaction classique. Les bases généralement utilisées sont l'hydrure de sodium dans le diméthylformamide ou l'hydrure de potassium dans le tétrahydrofurane.⁷⁴

Pour notre part, nous avons choisi d'utiliser l'hydrure de potassium dans le tétrahydrofurane à température ambiante.

Dans ces conditions, le carbamate **20** fournit un seul composé, l'oxime monocouplé **22**, avec un rendement optimisé de 30%. Aucun produit de dicouplage n'est détecté. Les produits de départ n'ayant pas réagi, peuvent être recyclés par chromatographie sur gel de silice. Lorsque la réaction est effectuée à chaud, on observe, comme précédemment, la dégradation des deux produits de départ.



Le carbamate **22** se présente sous la forme de deux isomères géométriques (*Z*) et (*E*), pouvant chacun exister sous la forme de deux rotamères. Ceci se vérifie sur le spectre de RMN ¹³C où certains carbones conduisent à plusieurs pics. La structure du composé monocouplé est confirmée par la présence, sur le spectre de RMN ¹³C, de deux pics à 42.0 ppm et 42.7 ppm, caractéristiques du groupement CH₂Cl en α de l'oxime.

L'absence de formation du composé dicouplé attendu pourrait s'expliquer par l'encombrement stérique qui existe entre les groupements *tert*-butyloxycarbonyle et éther benzylique.

Afin d'obtenir l'oxime disubstitué, nous avons alors conduit la réaction au départ du carbamate de méthyle **21**, moins encombrant, mais la réaction n'est, hélas, pas plus efficace.

Le composé **22** est cependant intéressant. Son utilisation pour la synthèse de spirohétérocycles monoazotés dissymétriques sera détaillée dans le chapitre IV.

III.2.5. Conclusion

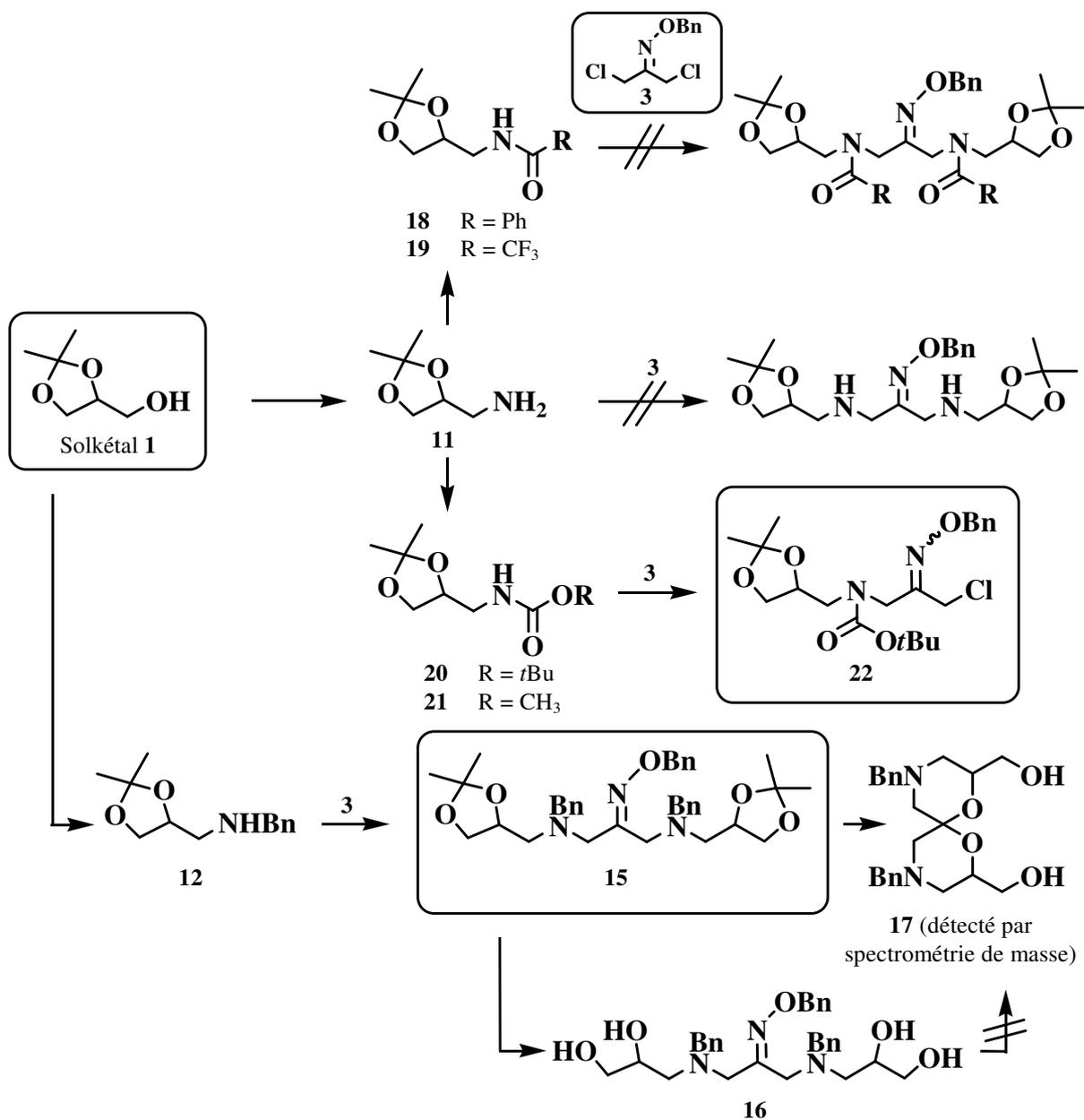
L'ensemble des résultats présentés dans ce paragraphe III.2. a montré que l'approche développée pour préparer des 1,4,7,10-tétraoxa- et des 1,7-dioxa-4,10-dithiaspiro [5.5]undécanes n'est pas applicable en série 4,10-diaza-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane.

En effet, la substitution de l'oxime **3** par une amine primaire **11** a été inefficace.

L'utilisation d'une amine secondaire **12** conduit à la formation de la diamine linéaire attendue **15** avec un bon rendement. Malheureusement, c'est cette fois l'étape de cyclisation qui n'est pas efficace.

⁷⁴ a) I. Kadota, S. Saya, Y. Yamamoto, *Heterocycles* **1997**, *46*, 335-348. b) H.-S. Lim, J.-J. Park, K. Ko, M.-H. Lee, S.-K. Chung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2499-2503.

Afin de diminuer la basicité du spiroacétal final, nous avons alors choisi de protéger les atomes d'azote des précurseurs sous forme d'amides ou de carbamates. Les tentatives de condensation des amides **18** et **19** sur l'oxime **3** ont échoué. A partir du carbamate **20**, seul le composé **22**, issu du monocouplage sur l'oxime **3**, se forme avec un rendement optimisé qui reste cependant modeste.

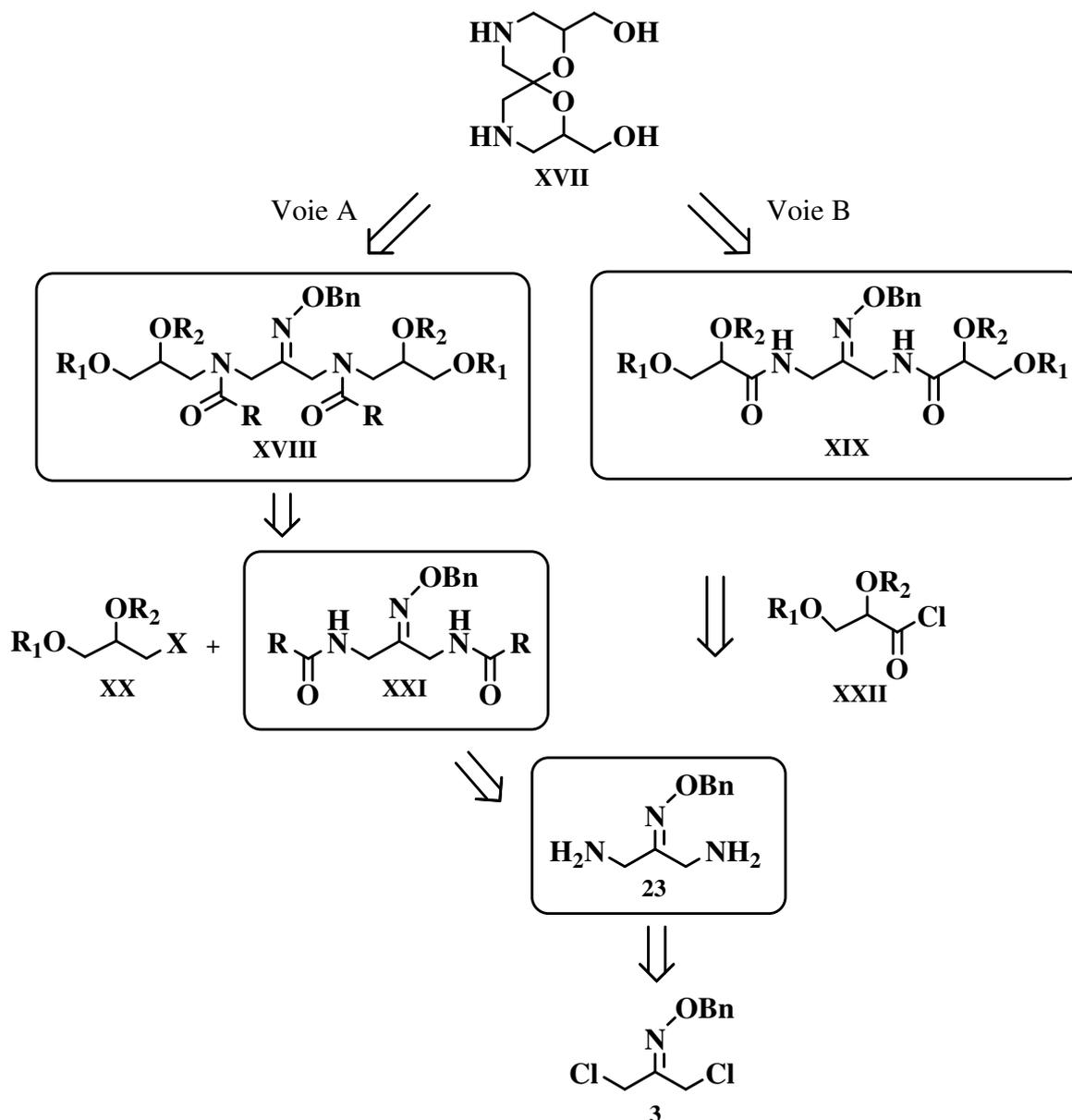


Ces résultats décevants nous ont conduit à repenser notre schéma de synthèse. Nous avons alors envisagé d'introduire l'atome d'azote du spirohétérocycle, non plus sur le module acétonide, mais sur l'oxime.

III.3. Introduction de l'atome d'azote à partir de l'oxime

III.3.1. Nouvelles stratégies envisagées

A la lumière des résultats précédents, l'introduction de l'atome d'azote, à partir de l'oxime **3**, peut se faire selon deux voies A et B, en utilisant les oximes clés **XVIII** (voie A) ou **XIX** (voie B) incorporant une fonction amide.

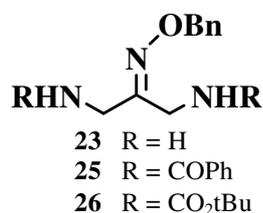
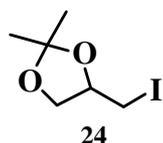


La fonction amide est introduite :

- soit sur la diamine **23** (voie A) : dans ce cas, le groupement amide joue le rôle de groupement protecteur des azotes du spirohétérocycle **XVII**. L'oxime **XVIII** sera alors obtenu par réaction de substitution d'un dérivé halogéné **XX** sur le composé **XXI** issu de **23**.

Nous avons choisi, comme dérivé halogéné **XX**, le composé iodé **24**, dont les fonctions alcools sont protégées sous forme d'acétonide. En effet, des travaux antérieurs de l'équipe ont montré que l'utilisation de dérivés bromés ne permettait pas une substitution efficace de l'halogène.⁷⁵

En ce qui concerne le composé **XXI**, nous avons sélectionné, comme groupements R, les groupements benzoyle (diamide **25**) ou *tert*-butyloxycarbonyle (dicarbamate **26**).



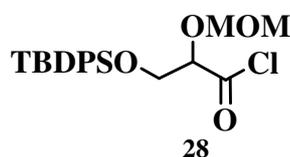
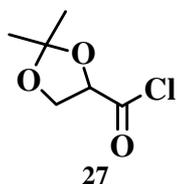
- soit sur la chaîne linéaire (voie B) : cette fois, le groupement amide fait partie de la chaîne carbonée de l'intermédiaire linéaire **XIX**. L'accès au spiroacétal **XVII** nécessitera alors, après cyclisation, une étape supplémentaire de réduction. L'oxime **XIX** est issu de la condensation de la diamine **23** sur le chlorure d'acyle **XXII**.

Nous avons, dans un premier temps, protégé les fonctions alcools de **XXII** sous forme d'acétonide et préparé le chlorure d'acyle **27**.

Cependant, lors de l'étape de cyclisation, la présence d'un groupement hydroxyle primaire libre peut conduire, à la place du spiroacétal **XVII**, à l'obtention de produits de réarrangement (*cf* chapitre III.3.2.3.1.2). En effet, la structure plus rigide de **XVII**, comparée à celle de **XVIII**, risque de demander un chauffage plus élevé et prolongé, afin de « basculer » la géométrie de l'amide pour achever la spiroacétalisation. Ces conditions peuvent être favorables à la formation de sous-produits ; ce phénomène a déjà été observé au cours de nos synthèses de spiroaminoacétals.⁴²

Pour éviter ces réactions secondaires, nous avons également préparé le précurseur **28** dans lequel les fonctions alcools sont orthogonalement protégées.

Le groupe protecteur R₁ de l'alcool primaire de **XXII** doit résister aux conditions acides de la cyclisation. Nous avons donc choisi un éther silylé : le groupement *tert*-butyldiphénylsilyloxy. Le groupement R₂, au contraire, doit être facilement clivable en milieu acide : le groupement méthoxyméthyle (MOM) a été retenu.



Nous présentons ci-après les résultats obtenus pour ces deux voies A et B.

Nous décrirons tout d'abord la synthèse des différents précurseurs **23**, **25**, **26**, **24**, **27** et **28**.

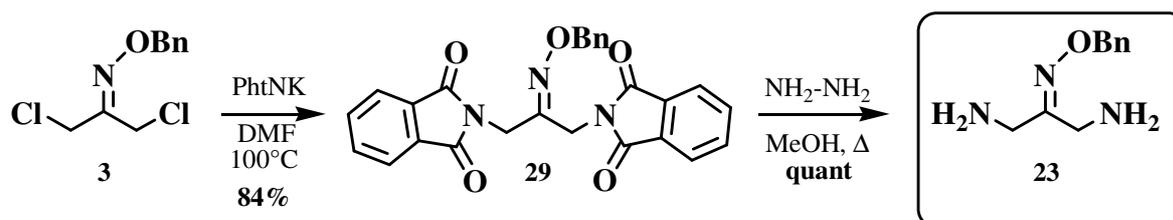
⁷⁵ a) A. Tursun, I. Canet, B. Aboab, M.-E. Sinibaldi, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2291-2294. b) A. Tursun, *Thèse de doctorat*, Université Blaise Pascal, D.U. 1649, **2006**.

III.3.2. Synthèse des précurseurs

III.3.2.1. Synthèse des éthers d'oxime **23**, **25** et **26**

III.3.2.1.1. Synthèse de la diamine **23**

La diamine **23** a été synthétisée en deux étapes à partir de l'oxime dichloré **3** avec un rendement global de 84%.



Dans une première étape, l'oxime **3** est transformé en diphthalimide **29** avec 84% de rendement, par action de 4 équivalents de phthalimide de potassium dans le diméthylformamide, pendant 4h à 100°C.⁷⁶

Les données spectroscopiques de **29** sont en accord avec sa structure :

- En IR, on observe une bande de vibration à 1716 cm⁻¹ caractéristique de la liaison C=O de l'imide.
- En RMN ¹H, on note la présence de trois singulets à 5.04 ppm (OCH₂Ph), 4.59 ppm et 4.84 ppm (groupements CH₂ en α de l'oxime).
- En RMN ¹³C, les carbones C=O des fonctions imides résonnent à 167.4 ppm et 167.5 ppm, le carbone C=N du groupement oxime à 148.8 ppm.

L'hydrazinolyse de **29** s'effectue dans des conditions classiques : 3.5 équivalents d'hydrate d'hydrazine dans le méthanol à reflux pendant 5h.

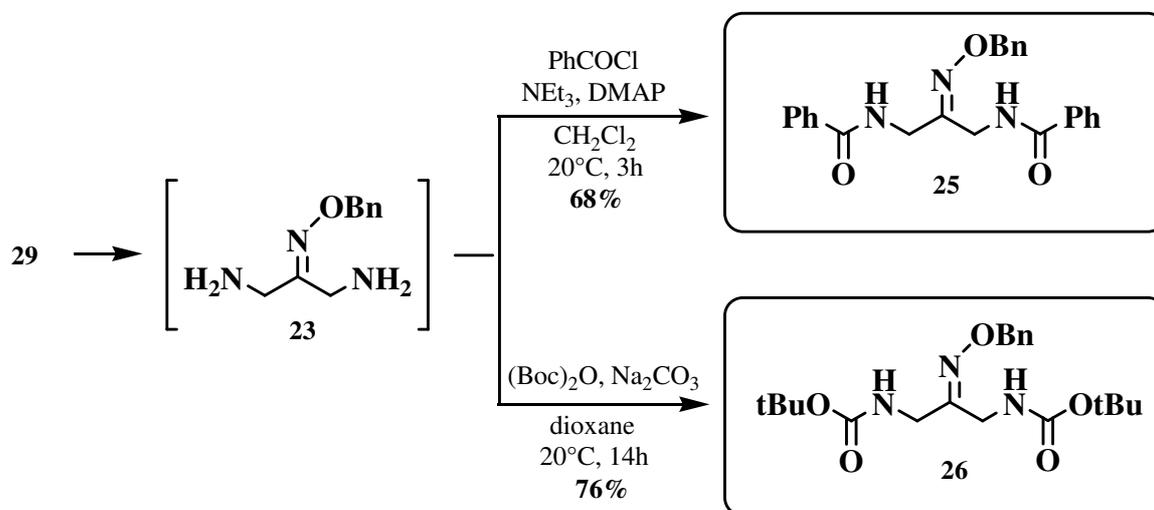
La diamine obtenue **23** est soluble dans l'eau et ne peut être purifiée. Peu stable à l'air et dans le temps, il est préférable de ne pas l'isoler et de la conserver en solution dans le dichlorométhane, à froid et sous argon.

Le spectre de RMN ¹H de la diamine **23** présente trois singulets à 5.09 ppm (OCH₂Ph) et à 3.49 ppm et 3.57 ppm (groupements CH₂ en α de l'oxime). Les quatre protons des fonctions amine résonnent à 1.45 ppm sous la forme d'un singulet élargi.

⁷⁶ R. Plate, M.J.M. Plaum, P. Pintar, C. G. Jans, T. de Boer, F. A. Dijcks, G. Ruigt, J.S. Andrews, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 1403-1420.

III.3.2.1.2. Synthèse de l'amide **25** et du carbamate **26**

Ils sont issus de la diamine **23** selon le schéma suivant :



Le diamide **25** est obtenu avec 68% de rendement à partir du phthalimide **29**, par condensation de l'amine **23** sur 3.2 équivalents de chlorure de benzoyle en présence de 3 équivalents de triéthylamine et de 0.4 équivalent de 4-diméthylaminopyridine dans le dichlorométhane pendant 3h à 20°C .

La structure de **25** a été confirmée par ses données spectroscopiques :

- En IR, on observe les bandes de vibration des liaisons N-H à 3327 cm^{-1} et 3269 cm^{-1} et C=O à 1638 cm^{-1} .
- En RMN ^1H , les deux protons NH des amides résonnent, l'un sous la forme d'un triplet élargi à 7.56 ppm, l'autre au sein d'un massif centré à 7.33 ppm.
- En RMN ^{13}C , on note l'apparition de deux signaux à 168.0 ppm et 167.7 ppm correspondant aux groupements carbonyles des fonctions amides.

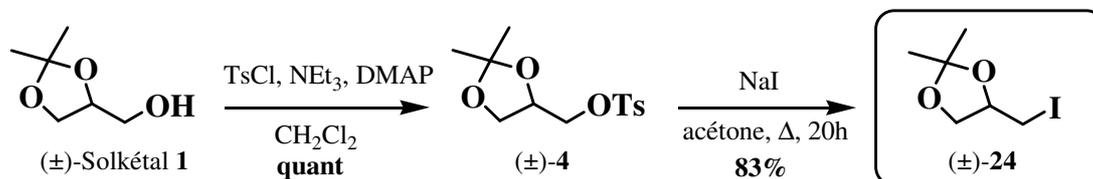
Le dicarbamate **26** est préparé avec 76% de rendement à partir du phthalimide **29**, en traitant l'amine **23** par 2.2 équivalents de dicarbonate de di-*tert*-butyle et 2 équivalents d'une solution aqueuse 0.5 M de carbonate de sodium dans le dioxane.

Les données spectrales de **26** sont en accord avec sa structure :

- En IR, on observe les bandes de vibration des liaisons N-H à 3368 cm^{-1} , C=N à 1724 cm^{-1} et C=O à 1668 cm^{-1} et 1631 cm^{-1} .
- En RMN ^1H , les deux protons NH résonnent à 5.07 ppm et 5.19 ppm sous la forme de singulets élargis.
- En RMN ^{13}C , on note l'apparition de deux pics à 155.7 ppm et 156.0 ppm correspondant aux groupements carbonyles des fonctions carbamates. Les protons méthyliques des groupements Boc résonnent à 28.3 ppm, et les carbones tertiaires des groupements *tert*-butyle à 79.6 ppm et 79.9 ppm.

III.3.2.2. Synthèse de l'iodure 24

Le dérivé **24** est préparé en deux étapes à partir du solkétal **1**, avec un rendement global de 83%. Le produit intermédiaire est le tosylate **4** décrit dans le chapitre II. Dans la dernière étape, le groupement tosylé est déplacé par 20 équivalents d'iodure de sodium dans l'acétone pendant 20h à reflux.⁷⁷



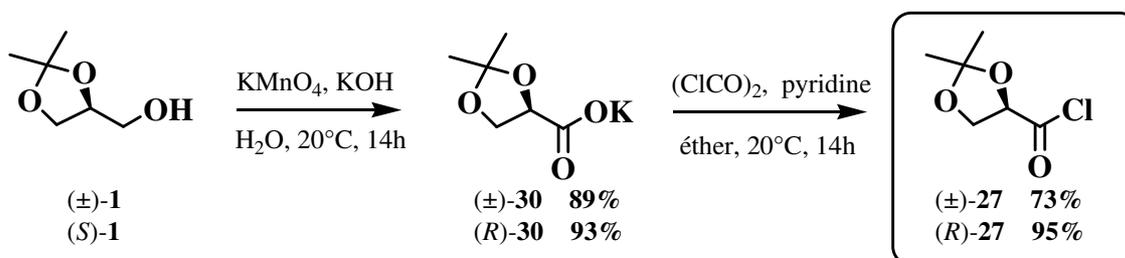
Les données spectroscopiques de **24** sont en accord avec sa structure et notamment :

- En RMN ¹H, les protons CH₂I résonnent sous la forme de doublets dédoublés à 3.14 ppm et 3.25 ppm avec des constantes de couplage ²J de 10.0 Hz et ³J de respectivement 8.5 Hz et 5.0 Hz.
- En RMN ¹³C, le carbone porteur de l'iode résonne à 6.6 ppm.

III.3.2.3. Synthèse des chlorures d'acyle 27 et de 28

III.3.2.3.1. Synthèse de 27

La synthèse de **27** a été mise au point en série racémique puis effectuée en série énantiopure en deux étapes à partir du solkétal (*S*)-**1**, selon le schéma suivant :⁷⁸



La première étape est l'oxydation du solkétal **1** par 2 équivalents de permanganate de potassium, en présence de 3 équivalents de potasse dans l'eau, pendant 14h à 20°C. Le sel de potassium **30** est obtenu avec des rendements de 89% en série racémique et 93% en série énantiopure.

Il présente des données spectrales en accord avec sa structure, et avec celles de la littérature :⁴⁵

- En RMN ¹H, le proton CH résonne à 4.51 ppm sous la forme d'un triplet de constante de couplage ³J = 7.0 Hz.

⁷⁷ A. Tursun, *Thèse de doctorat*, Université Blaise Pascal, D.U. 1649, 2006.

⁷⁸ A. Tanaka, K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* **1980**, *44*, 199-202.

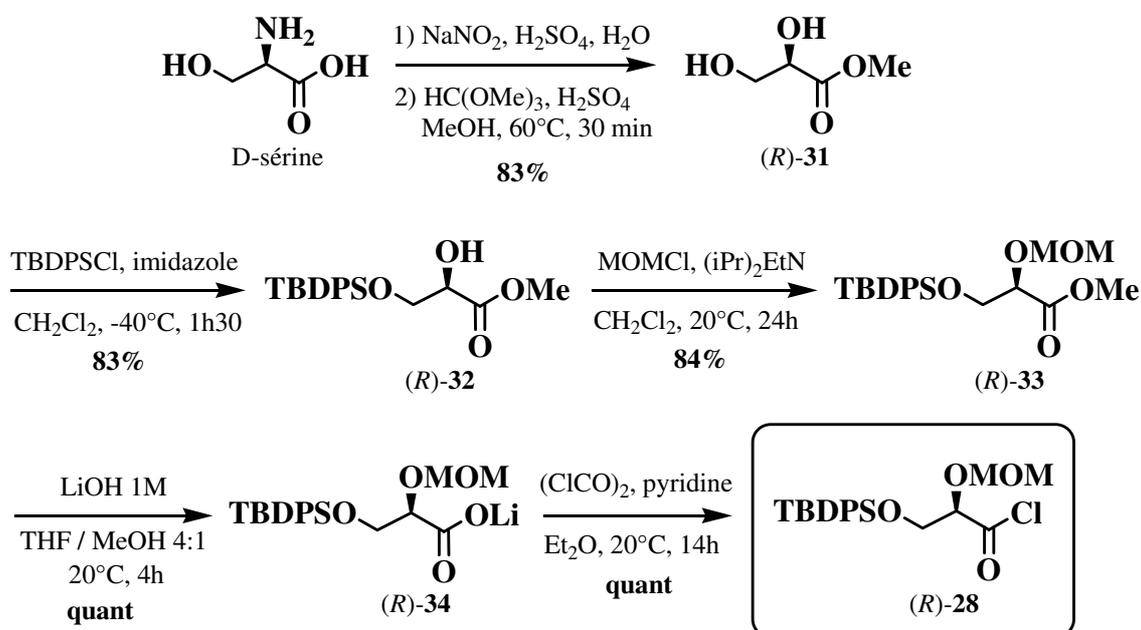
- En RMN ^{13}C , le groupement carboxylate résonne à 177.9 ppm.
- Le pouvoir rotatoire mesuré du composé (*R*)-**30** est $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +35.8$ (c 2.0, H_2O), ce qui est conforme à celui cité dans la littérature : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +30.1$ (c 1.0, H_2O).⁷⁸

Dans la dernière étape, le sel de potassium **30** est transformé en chlorure d'acyle **27** par action de 1.5 équivalents de chlorure d'oxalyle dans l'éther en présence d'une quantité catalytique de pyridine. Les rendements sont de 73% en série racémique et 95% en série énantiopure. Le chlorure d'acyle **27** est utilisé brut dans l'étape suivante.

La structure du chlorure d'acyle **27** est confirmée par son spectre IR (film) sur lequel on observe une bande caractéristique de la vibration de la liaison C=O à 1818 cm^{-1} .

III.3.2.3.2. Synthèse de **28**

Le chlorure d'acyle (*R*)-**28** est préparé en 5 étapes à partir de la D-sérine, avec un rendement global de 58%, selon le schéma réactionnel suivant :



Dans la première étape, la D-sérine subit une désamination nitreuse avec rétention de configuration, par ajouts successifs sur 5 jours de nitrite de sodium et d'acide sulfurique dans l'eau. L'acide carboxylique ainsi obtenu est traité, sans purification préalable, par du triméthylorthoformiate dans le méthanol à 60°C pendant 30 min pour conduire à l'ester (*R*)-**31** avec 83% de rendement.^{79a}

L'ester présente des données spectroscopiques en accord avec celles de la littérature :^{79b}

- En IR, on note la présence d'une bande de vibration à 3395 cm^{-1} correspondant aux liaisons O-H, et à 1738 cm^{-1} , la bande de vibration de la liaison C=O de l'ester.

⁷⁹ a) T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y.-I. Tani, M. Hasegawa, K. Yamada, K. Saitoh, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 121-161. b) U. Eichelberger, M. Mansourova, L. Hennig, M. Findeisen, S. Giesa, D. Müller, P. Welzel, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9737-9742.

- En RMN ^{13}C , le carbone du groupement carbonyle de l'ester résonne à 173.3 ppm, et le carbone CH à 71.8 ppm. Le groupement méthyle de l'ester résonne à 52.4 ppm.
- Son pouvoir rotatoire mesuré est $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +10.6$ (c 1.5, CHCl_3) (littérature : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -10.7$ (c 1.1, CHCl_3) pour son énantiomère).

L'étape suivante consiste à protéger sélectivement l'alcool primaire sous forme d'éther silylé. Elle a été réalisée par action de 1.2 équivalents de chlorure de *tert*-butyldiphénylesilyle, dans le dichlorométhane, en présence de 2 équivalents d'imidazole, comme décrit par Floreancig et coll.⁸⁰ La réaction s'effectue à -40°C pour permettre la sélectivité de la protection. Le composé (*R*)-**32** est alors isolé avec 83% de rendement.

Sa structure a été confirmée par ses données spectroscopiques qui sont en accord avec celles de la littérature et notamment :

- En IR, on observe la présence d'une bande de vibration à 3518 cm^{-1} correspondant à la liaison O-H de l'alcool. La bande de vibration de la liaison C=O de l'ester est détectée à 1747 cm^{-1} .
- En RMN ^1H , on note la présence des 10 protons aromatiques entre 7.38 ppm et 7.68 ppm, et des 9 protons des groupements CH_3 de l'éther silylé qui résonnent à 1.05 ppm sous la forme d'un singulet. Le proton de la fonction alcool résonne à 3.18 ppm sous la forme d'un doublet de constante de couplage 8.0 Hz.
- En RMN ^{13}C , le groupement carbonyle de l'ester est détecté à 173.2 ppm, le carbone tertiaire du groupement *tert*-butyle à 19.2 ppm. Les méthyles du groupement *tert*-butyle sont observés à 26.6 ppm, et celui de l'ester à 52.4 ppm. Le carbone CH résonne à 71.9 ppm.
- Son pouvoir rotatoire mesuré est $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -22.8$ (c 1.8, CHCl_3) (littérature⁸⁰ : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -23.9$ (c 1.5, CHCl_3)).

La protection de l'alcool secondaire par le groupement méthoxyméthyle (MOM) est alors effectuée en traitant (*R*)-**32** par 3 équivalents de chlorométhoxyméthane dans le dichlorométhane, en présence de 3 équivalents de diisopropyléthylamine, pendant 24h à 20°C .⁸¹ Le composé original (*R*)-**33**, obtenu avec 84 % de rendement, possède les caractéristiques spectroscopiques suivantes :

- En IR, on observe la disparition de la bande de vibration de la liaison OH. La bande correspondant à la vibration de la liaison C=O est à 1752 cm^{-1} .
- En RMN ^1H , les protons CH_2 du groupement MOM résonnent à 4.73 ppm sous la forme d'un singulet. Les protons méthyliques du groupement MOM résonnent à 3.37 ppm sous la forme d'un singulet, et ceux du groupement *tert*-butyle à 1.05 ppm.
- En RMN ^{13}C , le carbone CH_2 du groupement MOM résonne à 96.2 ppm et le carbone CH_3 à 55.8 ppm. Le carbone tertiaire du groupement *tert*-butyle est détecté à 19.2 ppm, et le carbone CH à 76.5 ppm.
- Son pouvoir rotatoire mesuré est $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +7.0$ (c 1.3, CHCl_3).

⁸⁰ M. E. Green, J. C. Rech, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4117-4120.

⁸¹ H. Azuma, R. Takao, H. Niuro, K. Shikata, S. Tamagaki, T. Tachibana, K. Ogino, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2790-2797.

L'ester **33** est ensuite saponifié par une solution molaire d'hydroxyde de lithium dans un mélange 4:1 (v:v) de tétrahydrofurane et de méthanol pendant 4h à 20°C⁸² et conduit, quantitativement, au sel de lithium (*R*)-**34**. Celui-ci est caractérisé par son spectre de RMN ¹H dans lequel on note la disparition des protons méthyliques de l'ester à 3.75 ppm.

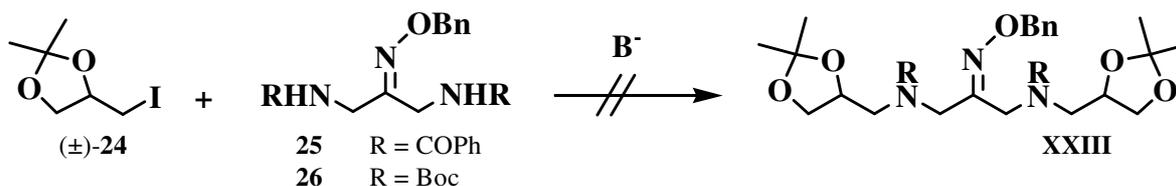
Dans une dernière étape, le sel de lithium (*R*)-**34** est transformé classiquement et quantitativement en chlorure d'acyle (*R*)-**28**, par action de 2 équivalents de chlorure d'oxalyle, en présence d'une quantité catalytique de pyridine dans l'éther, pendant 14h et à 20°C. Il est utilisé sans purification dans la suite de la synthèse et a uniquement été caractérisé par son spectre IR (bande de vibration de la liaison C=O à 1740 cm⁻¹).

Disposant des précurseurs requis **23**, **24**, **25**, **26**, **27** et **28**, nous avons ensuite étudié les deux voies A puis B, afin d'accéder au spirohétérocycle souhaité.

III.3.3. Etude de la voie A

La substitution de **24** par les anions issus de l'amide **25** ou du carbamate **26** a été réalisée en utilisant les conditions opératoires (bases et solvants) citées au paragraphe III.2.3.3.

En utilisant des bases lithiées, comme le butyllithium ou le diisopropylamidure de lithium dans le tétrahydrofurane, avec ou sans ajout de 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone (DMPU), les produits de départ **24**, **25** et **26** restent inchangés.



Nous avons donc choisi de tester ces diverses conditions opératoires au départ d'un composé iodé modèle très réactif comme l'iodure de méthyle. Dans ce cas :

- Avec les bases lithiées, on n'observe toujours aucune réaction, **25** et **26** restent inchangés.
- L'utilisation de bases comme les hydrures de sodium ou de potassium, dans le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide, conduit à la disparition de l'amide **25** ou du carbamate **26**, mais aucun produit de couplage n'est isolé.
- L'utilisation de potasse dans le diméthylsulfoxyde à partir de l'amide **25** entraîne sa dégradation. En effet, on détecte dans le milieu réactionnel la formation d'alcool benzylique et d'acide benzoïque.
- L'utilisation de carbonate de potassium et de soude dans le toluène en présence d'un agent de transfert de phase, conduit, au départ de l'amide **25**, à la formation d'un grand nombre de produits, non isolés.

La voie A ne nous a donc pas permis d'isoler l'oxime de structure **XXIII** souhaité, nous avons alors étudié la voie B.

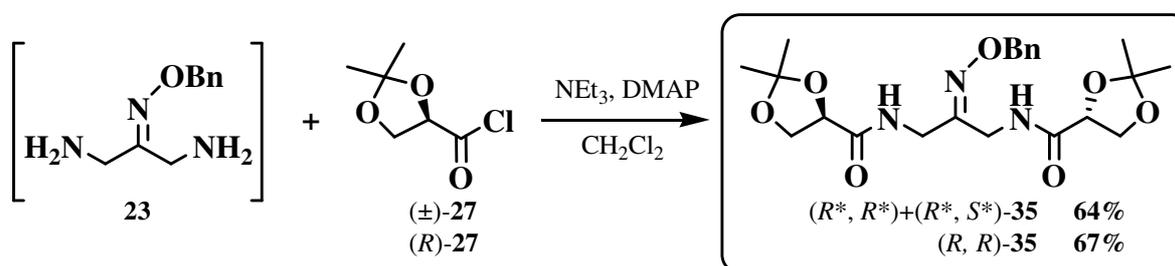
⁸² M. G. Banwell, K. J. McRae, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6768-6774.

III.3.4. Etude de la voie B

III.3.4.1. Utilisation du chlorure d'acyle **27**

III.3.4.1.1. Réaction de condensation – Synthèse de l'éther d'oxime **35**

La voie B consiste à condenser la diamine brute **23** sur le chlorure d'acyle **27**. Cette réaction s'effectue par action de 2.2 équivalents du chlorure d'acyle **27** en présence de 3 équivalents de triéthylamine et d'une quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine dans le dichlorométhane. L'éther d'oxime **35** est obtenu avec des rendements de 64% en série énantiopure et 67% en série racémique, calculés sur deux étapes à partir du phthalimide **29**.



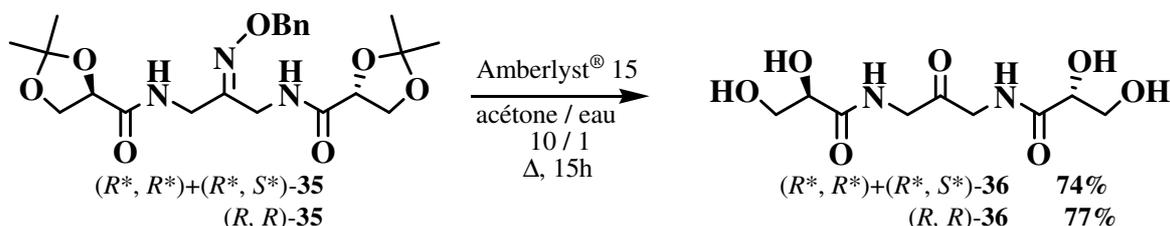
Le diamide **35** présente des données spectrales en accord avec sa structure :

- En IR, on observe deux bandes de vibration caractéristique des liaisons N-H à 3413 cm^{-1} et 3337 cm^{-1} , et deux autres à 1682 cm^{-1} et 1736 cm^{-1} caractéristiques de la vibration des liaisons C=O.
- En RMN ^{13}C , les groupements carbonyles résonnent à 171.6 ppm et 171.4 ppm ; le carbone C=N de l'oxime est détecté à 152.8 ppm et les carbones secondaires des acétonides à 111.0 ppm.

III.3.4.1.2. Réaction de déprotection-cyclisation de l'éther d'oxime **35**

III.3.4.1.2.1. Etude de la réaction

Les conditions classiques de déprotection-cyclisation (Amberlyst[®] 15 au reflux d'un mélange 1:1 (v:v) d'acétone et d'eau) ne conduisent pas au spirohétérocycle attendu mais, très majoritairement, au composé **36** très polaire, issu de la déprotection des fonctions alcool et cétone. Ce résultat est confirmé par les données de RMN ^{13}C où le carbone de la fonction cétone est détecté à 203.0 ppm et où les groupements méthyles des acétonides ont disparu.



Les conditions opératoires utilisées sont donc insuffisantes pour promouvoir le processus de cyclisation.

Ce phénomène peut être expliqué :

- d'une part, par la faible solubilité de l'amide **36** dans le milieu réactionnel, qui précipite au fur et à mesure de sa formation.
- d'autre part, les fonctions amides de **36** doivent adopter une conformation préférentielle *trans*. Or, la spirocyclisation ne peut s'opérer qu'avec une conformation *cis*. Il peut donc être nécessaire de chauffer davantage le milieu réactionnel pour isomériser la fonction amide et achever la spiroacétalisation.

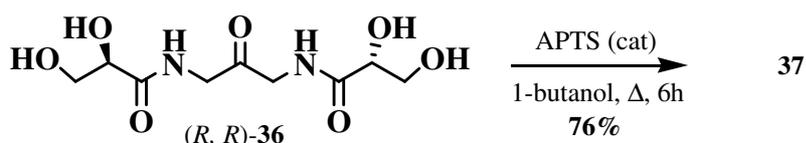
La cétone étant déjà déprotégée, nous avons donc choisi de modifier les conditions expérimentales employées habituellement pour la spiroacétalisation : nous avons utilisé une quantité catalytique d'acide *p*-toluène sulfonique au reflux d'un alcool, ce qui permet de plus une meilleure solubilisation du tétraol de départ.

Au reflux du méthanol (Bp = 65°C) ou de l'éthanol (Bp = 78°C), la cyclisation n'a pas lieu, le composé **36** reste inchangé. Par contre, dans le 1-butanol, dont le point d'ébullition est plus élevé (Bp = 118°C), on observe la formation d'un produit unique **37** qui est obtenu avec des rendements de 79% en série racémique et 76% en série énantiopure.

L'isolement du composé **37** est cependant difficile. En effet, une évaporation, même sous un vide poussé, ne suffit pas à éliminer totalement le butanol résiduel.

De plus, la forte polarité de **37** ($R_f = 0.18$ (acétate d'éthyle / méthanol 4:1)), et sa faible solubilité dans les solvants organiques classiques, ne nous ont pas permis de le purifier par chromatographie sur gel de silice ou sur alumine.

Nous avons finalement réussi à l'isoler, en le solubilisant dans de l'eau et en réalisant plusieurs lavage à l'éther afin d'éliminer le butanol. Le solide obtenu, après évaporation de l'eau, est finalement recristallisé dans le méthanol. Cependant, le produit **37** se présente sous la forme d'une fine poudre blanche, et l'obtention de monocristaux est extrêmement difficile.

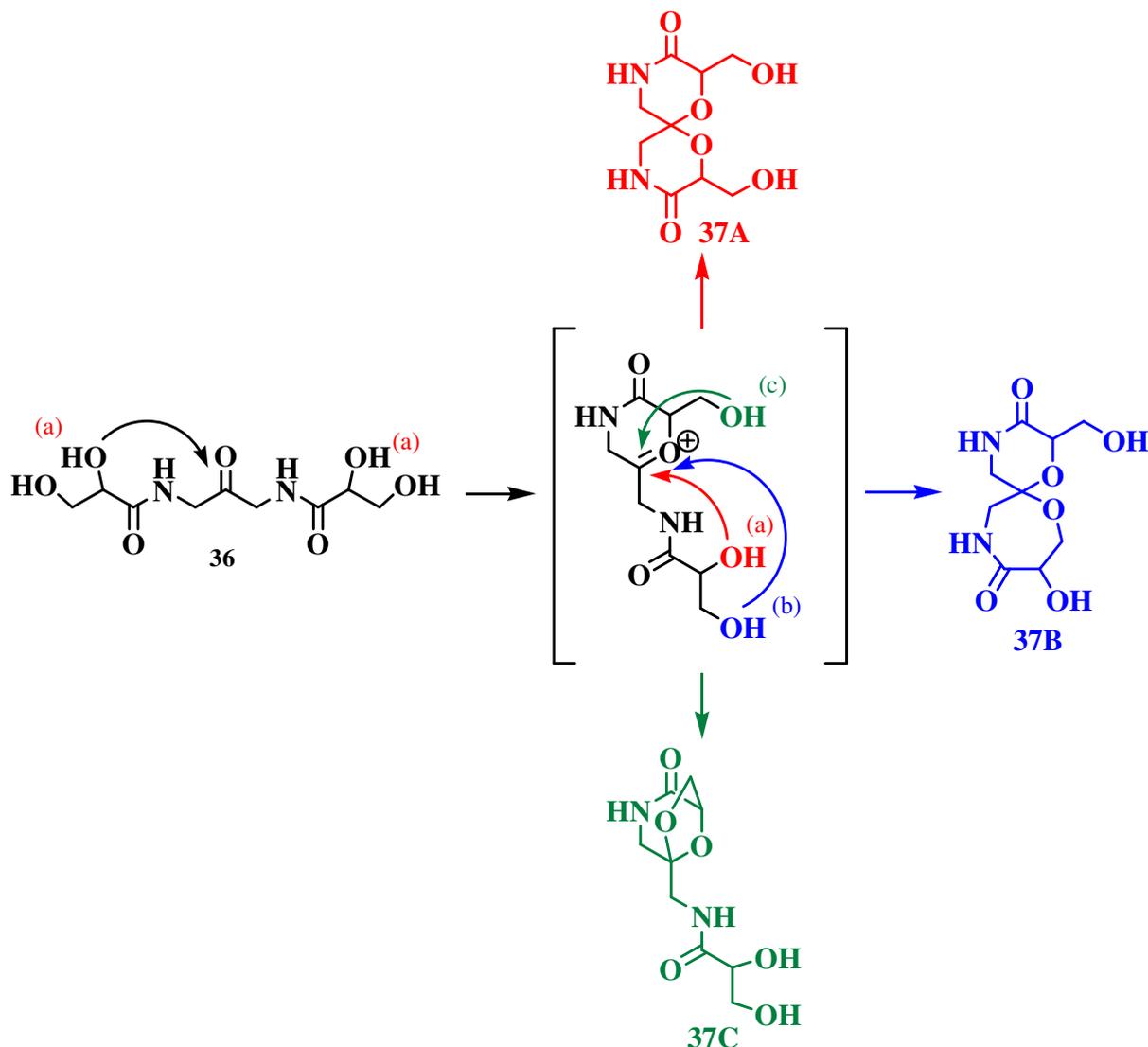


III.3.4.1.2.2. Etude de la structure de **37**

Du fait des conditions drastiques utilisées dans la réaction de cyclisation (chauffage prolongé à haute température), on peut observer, au cours de l'étape de spirocyclisation, la formation de différents composés **37A**, **37B** ou **37C**, provenant de la réaction des différentes fonctions alcool (a), (b) ou (c) de **36** sur l'intermédiaire réactionnel.

En effet, la réaction d'acétalisation s'effectuant en deux étapes, il y a tout d'abord attaque du groupement carbonyle de **36** par l'un des alcools secondaires (a) et formation d'un oxonium à 6 chaînons. Cet oxonium intermédiaire peut alors subir l'attaque d'une deuxième fonction alcool pour conduire :

- au spiro lactame attendu **37A**, présentant deux cycles à 6 chaînons, lorsque l'attaque est réalisée par la deuxième fonction alcool secondaire (a).
- au composé spiranique **37B**, comportant un cycle à 6 et un cycle à 7 chaînons, lorsque l'attaque est conduite par l'alcool primaire (b).
- au système bicyclique **37C**, lorsque l'attaque s'effectue par l'alcool primaire (c).



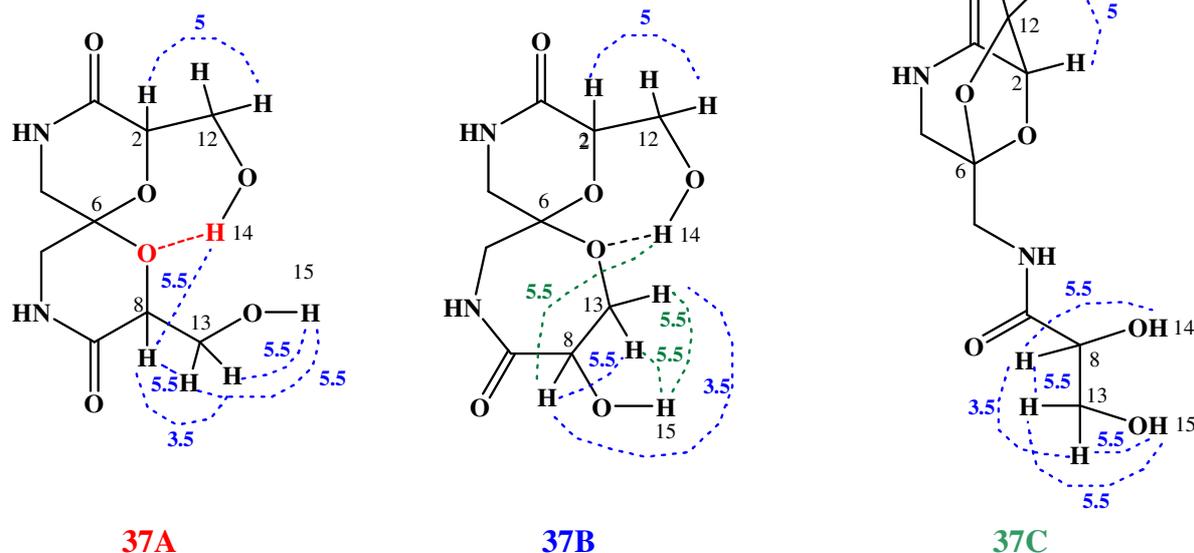
Afin de déterminer la structure **37A**, **37B** ou **37C** du composé **37**, une analyse structurale détaillée a été effectuée. Les données de RMN (^1H , ^{13}C , COSY, HSQC et HMBC) doivent nous permettre de conclure.

L'analyse élémentaire de **37** est celle d'un composé de formule brute $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$. Ce résultat est bien en accord avec les trois structures **37A**, **37B** et **37C** proposées ci-dessus.

Le spectre de RMN ^{13}C de **37** comporte 9 pics, ce qui implique une structure non symétrique. Ce phénomène est particulièrement surprenant, puisque nous nous attendions à obtenir, au moins majoritairement, un composé spiranique possédant un axe de symétrie C_2 et stabilisé par un double effet anomère. Le carbone acétalique C-6 est déblindé par rapport à celui des spiroacétals « classiques », et résonne à 104.5 ppm. En effet, habituellement, le

carbone spiranique des spiroacétals [6.6], dont les deux cycles adoptent une conformation chaise, est détecté vers 90-95 ppm. Nous avons cependant déjà observé un tel déblindage lorsque l'un des cycles spiraniques est déformé, comme c'est le cas par exemple pour certains spiroacétals soufrés (*cf* chapitre II).

L'étude des spectres de RMN ^1H et COSY nous a permis d'attribuer les déplacements chimiques de chaque proton, ainsi que les constantes de couplage avec leurs voisins. Les 3J ou 4J caractéristiques sont reportées sur chacune des structures possibles, respectivement en **bleu** et **vert** sur le schéma ci-dessous.



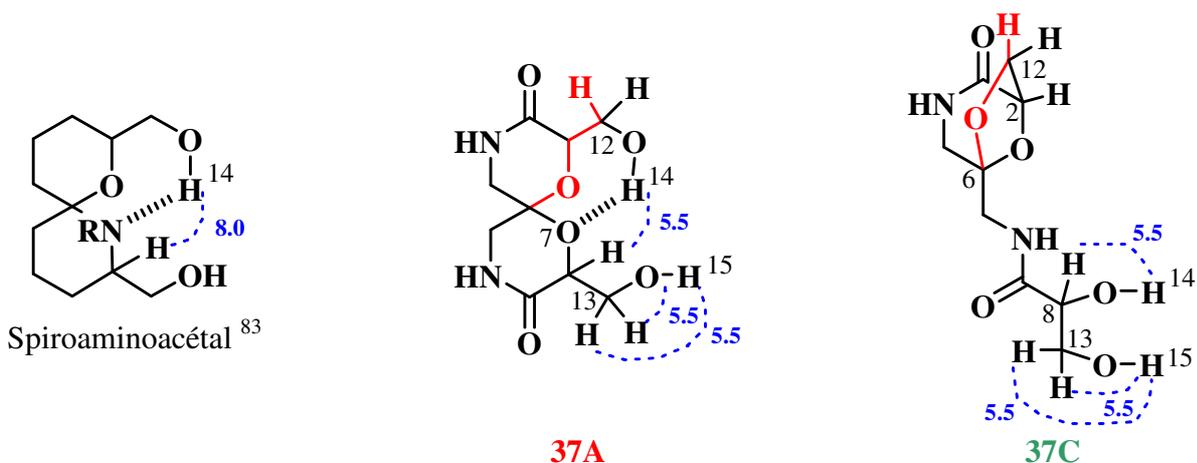
Deux données importantes doivent nous permettre de « trancher » entre ces trois structures **37A**, **37B** ou **37C** :

1) Le spectre de RMN ^1H :

Il montre une constante de couplage de 5.5 Hz entre OH-14 ($\delta = 5.59$ ppm) et H-8 ($\delta = 3.91$ ppm), H-13a ($\delta = 3.57$ ppm) et OH-15 ($\delta = 4.72$ ppm), H-13b ($\delta = 3.46$ ppm) et OH-15 ($\delta = 4.72$ ppm).

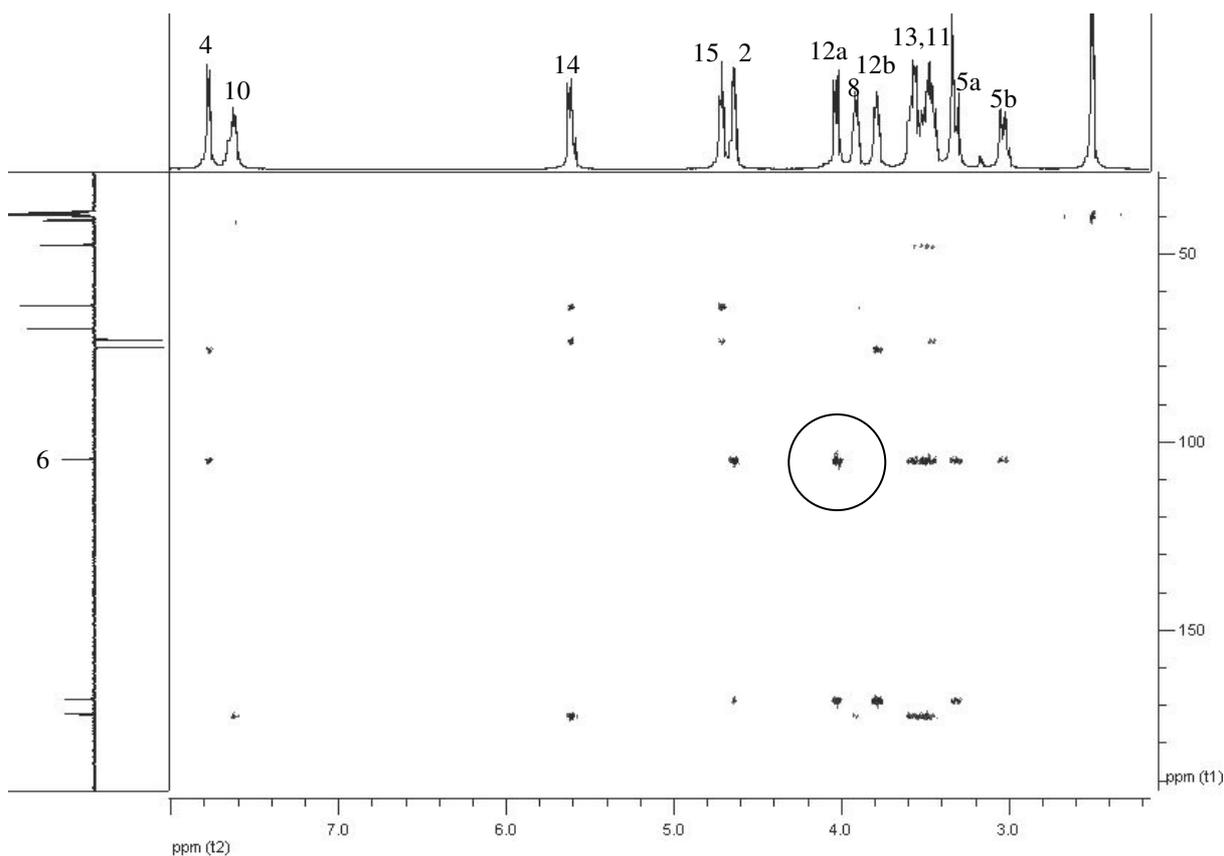
- La structure **B** n'est pas compatible avec ces constantes de couplage mesurées. En effet, la multiplicité de OH-15 (triplet), ainsi que les valeurs des constantes de couplage scalaire mesurées avec les protons H-13 qui correspondraient à une 4J , ne sont pas cohérentes.
- Les données de RMN ^1H sont cohérentes avec la structure **C**. La 3J observée entre les protons OH-14 et H-8 est classique car OH-14 et H-8 sont portés par le même carbone C-8.
- Les données de RMN ^1H peuvent également être compatibles avec la structure **A**. En effet, les constantes de couplage mesurées entre les H-13 et H-15, sont cohérentes. La 3J intercycle entre OH-14 et H-8 peut s'expliquer par une très forte liaison hydrogène entre OH-14 et O-7. Ce type de liaison a déjà été observé au laboratoire sur des spiroaminoacétals pour lesquels une constante 3J de 8.0 Hz existait entre les protons OH-14 et H-8 du cycle

pipéridinique du fait de la présence d'une très forte liaison hydrogène entre le doublet de l'atome d'azote et le proton OH-14.⁸³



2) Le spectre HMBC :

Sur ce spectre, on observe une tache de corrélation intense entre le carbone acétalique C-6 et le proton H-12a :

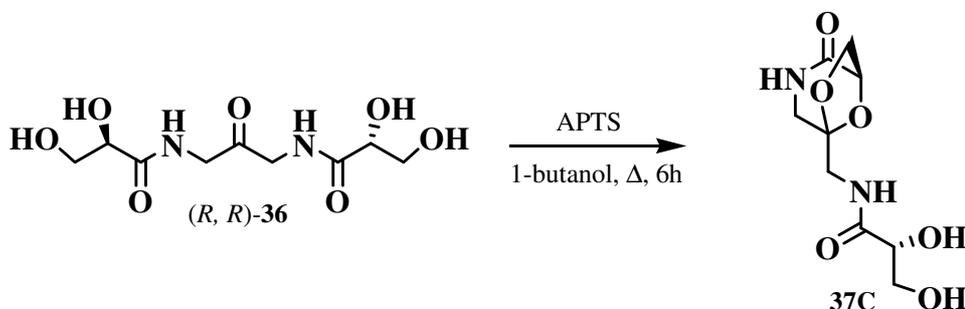


- Les données issues du spectre HMBC ne sont pas compatibles avec la structure **A**. En effet, la tache de corrélation intense entre C-6 et H-12a, correspondrait à une 4J pour cette structure (en rouge sur le schéma ci-dessus).

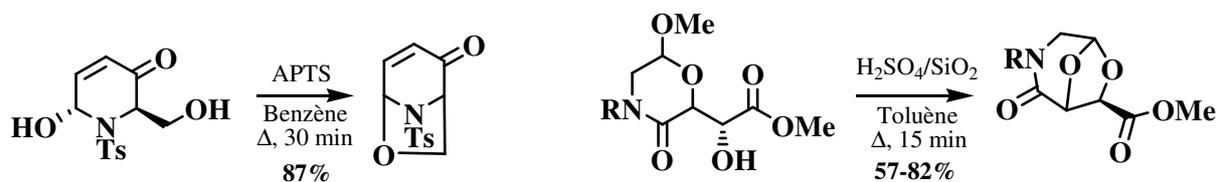
⁸³ A. Tursun, *Thèse de doctorat*, Université Blaise Pascal, D.U. 1649, **2006** (résultats non publiés).

- Dans le cas de la structure **C**, la tache de corrélation sur l'HMBC entre C-6 et H-12a correspond à une 3J . Le composé **37** doit donc présenter cette structure.

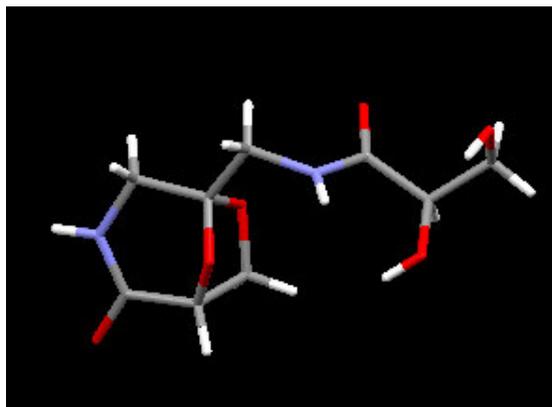
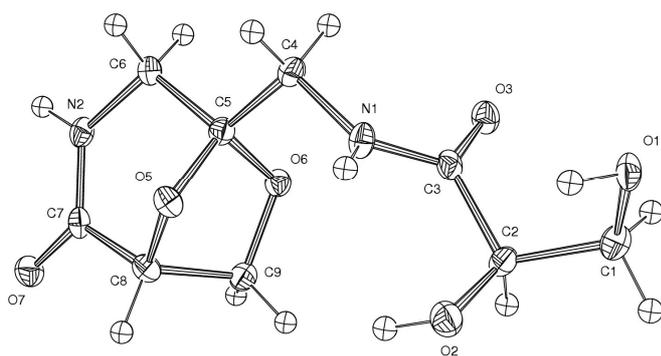
L'isomérisation *trans-cis* des fonctions amide de **36**, nécessaire à la cyclisation finale, nécessite un fort chauffage et favorise donc la formation du produit bicyclique **C** au détriment du spiroacétal **A**.



L'obtention de tels produits « pontés » a été rapportée dans la littérature au cours de la synthèse de pipéridines polyhydroxylées⁸⁴ et de dipeptides contraints⁸⁵:



Une preuve irréfutable de la structure de **37** a pu être apportée par une étude de diffraction X. Ce travail a été réalisé par M. Loïc TOUPET, Ingénieur de Recherche à l'Université de Rennes 1 (UMR CNRS 6626, Groupe Matière Condensée et Matériaux). Le monocristal, très petit et difficile à obtenir, a été finalement préparé dans l'éthanol à 95°, et le cliché de rayons X obtenu confirme la structure du système bicyclique **37C** :



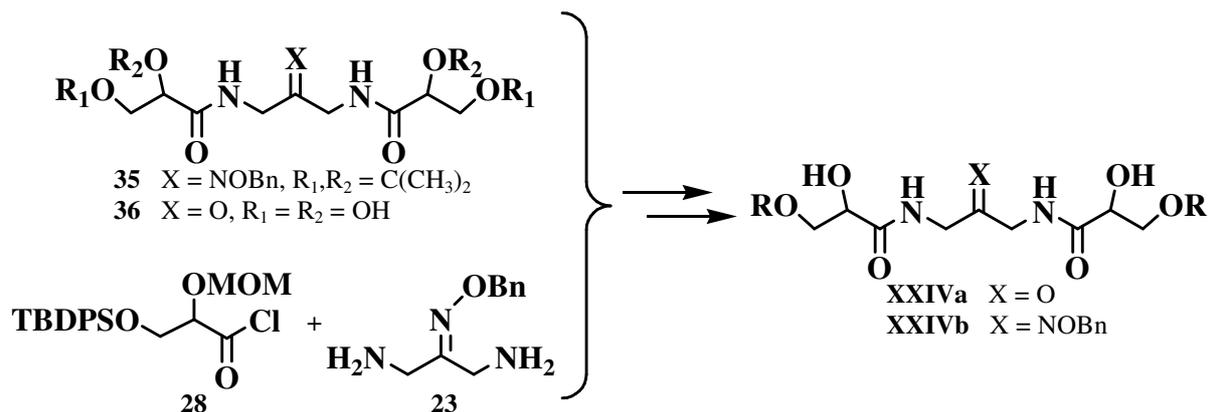
On remarque, sur l'ORTEP et sur l'image 3D, que la fonction amide de la chaîne a bien conservé une conformation *trans*.

⁸⁴ J. Ostrowski, H.-J. Altenbach, R. Wischnat, D. J. Brauer, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1104-1110.

⁸⁵ A. Guarna, A. Guidi, F. Machetti, G. Menchi, E. G. Occhiato, D. Scarpi, S. Sisi, A. Trabocchi, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7347-7364.

Afin d'empêcher la formation du composé **37C**, nous avons donc envisagé de préparer l'éther d'oxime **XXIV** dans lequel les alcools primaires terminaux sont protégés par un groupement R. Ce dernier doit être résistant aux conditions acides utilisées, et facilement clivable après cyclisation. Dans ce cas, la réaction de spiroacétalisation sera orientée uniquement vers la formation de la structure **37A**. Après réduction des amides et déprotection des groupements R, nous devrions isoler le 4,10-diaza-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane souhaité.

Nous nous sommes proposé de protéger les fonctions alcools primaires, soit avant l'étape de cyclisation (modification à partir de **35** ou **36**), soit en amont dans la synthèse, en utilisant le chlorure d'acyle protégé **28** dans la réaction de condensation avec la diamine **23**.



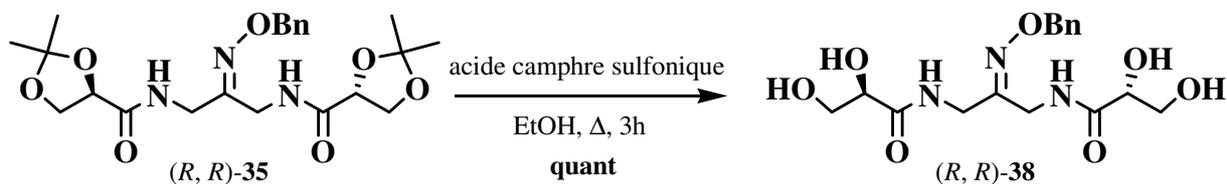
Les deux approches ont été étudiées et sont présentées ci-après.

III.3.4.2. Protection des alcools primaires

III.3.4.2.1. Synthèse à partir de l'intermédiaire **35**

La cétone **36** (X = O, R₁ = R₂ = OH, sur le schéma ci-dessus) étant très polaire et insoluble dans les solvants organiques classiques, nous avons étudié la protection des fonctions alcool primaire sur l'éther d'oxime **38** issu de **35**.

L'éther d'oxime **38** est préparé quantitativement par déprotection des diols de **35**, pendant 3h au reflux de l'éthanol, en présence d'une quantité catalytique d'acide camphre sulfonique.



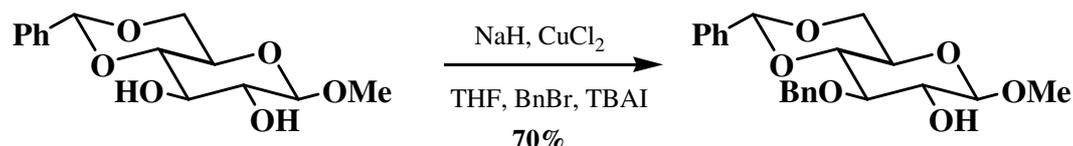
Le composé **38** présente des données spectroscopiques en accord avec sa structure. Ainsi, en RMN ¹³C, on observe la disparition des signaux correspondant aux groupements méthyles (26.1 ppm, 26.0 ppm, 25.0 ppm et 24.9 ppm) et aux carbones secondaires des acétonides (111.0 ppm). Le carbone C=N de l'oxime résonne à 155.5 ppm.

Dans un premier temps, nous avons opté pour une protection des alcools primaires sous forme d'éthers benzyliques. En effet, même si la sélectivité alcool primaire / alcool secondaire

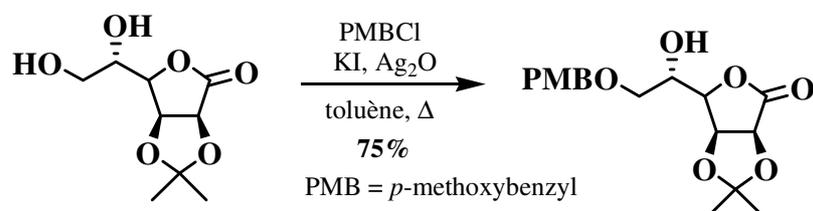
est généralement plus faible, ces groupements résistent bien dans les conditions acides de l'étape de cyclisation, et permettent un meilleur suivi des réactions.

Dans la littérature, il existe quelques méthodes qui permettent de protéger sélectivement une seule fonction alcool d'un diol vicinal par un groupement benzyle. On peut citer par exemple l'utilisation :

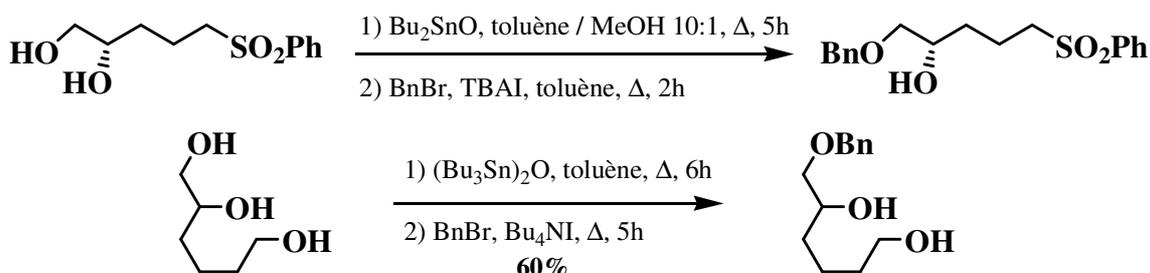
- a) d'hydruure de sodium et de bromure de benzyle, en présence de chlorure de cuivre II et d'iodure de *tert*-butylammonium, dans le tétrahydrofurane.⁸⁶



- b) d'un dérivé halogéné, en présence d'oxyde d'argent, dans le toluène.⁸⁷



- c) de bromure de benzyle, en présence d'oxyde d'étain, d'iodure de tétrabutylammonium, dans le toluène ou un mélange de toluène et de méthanol.⁸⁸

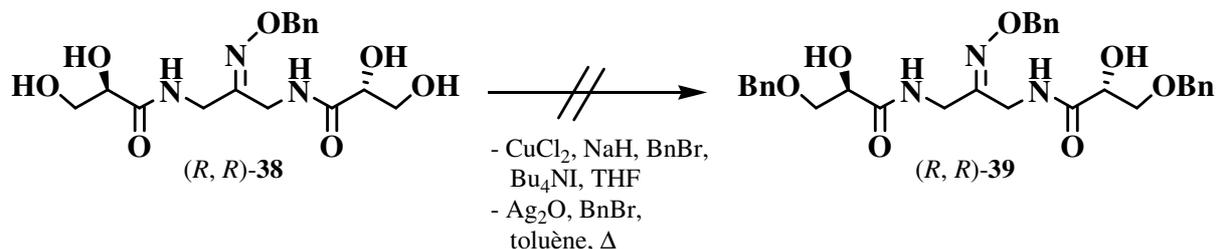


⁸⁶ B. Classon, P. J. Garegg, S. Oscarson, A.-K. Tidén, *Carbohydr. Res.* **1991**, 216, 187-196.

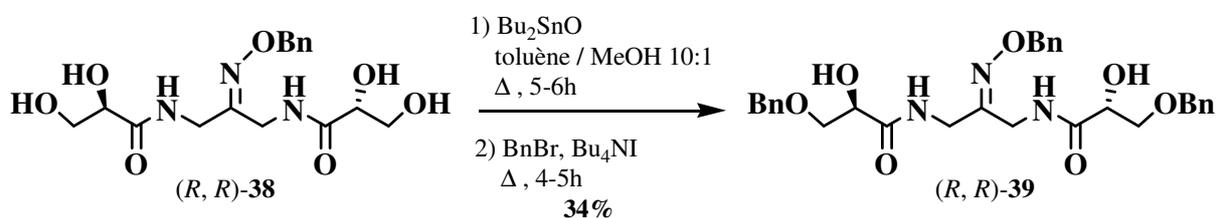
⁸⁷ a) A. Bouzide, G. Sauvé, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5945-5948. b) M. Tanabe, R. H. Peters, *Org. Syn., Coll. Vol. VII* **1990**, p 386.

⁸⁸ a) T. Sugimoto, J. Ishihara, A. Murai, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7379-7382. b) J. Marco-Contelles, P. Gallego, M. Rodríguez-Fernández, N. Khiar, C. Destabel, M. Bernabé, A. Martínez-Grau, J. L. Chiara, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7397-7412. c) D. Wagner, J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 24-30. d) S. David, S. Hanessian, *Tetrahedron* **1985**, 41, 643-663.

Dans les conditions a), le produit de départ **38** ne réagit pas. L'utilisation des conditions b) conduit à la formation de nombreux produits de dégradation.



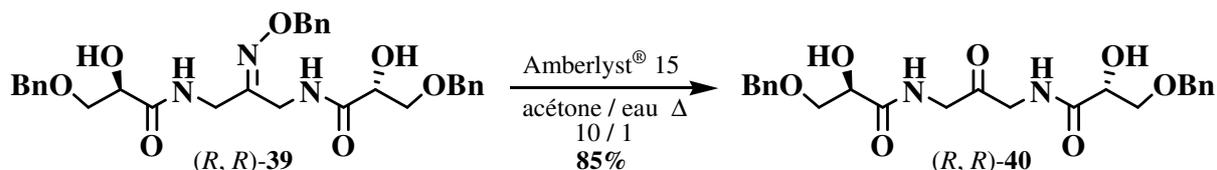
Par contre, l'utilisation des conditions c) (2.1 équivalents d'oxyde de dibutylétain dans un mélange 10:1 (v/v) de toluène et de méthanol, suivi de l'ajout de 4 équivalents de bromure de benzyle et d'une quantité catalytique d'iodure de tétrabutylammonium), permet d'obtenir le composé (R, R) -**39** attendu, mais avec un rendement qui reste modeste (34%).



La structure de l'oxime **39** est conforme à ses données spectroscopiques.

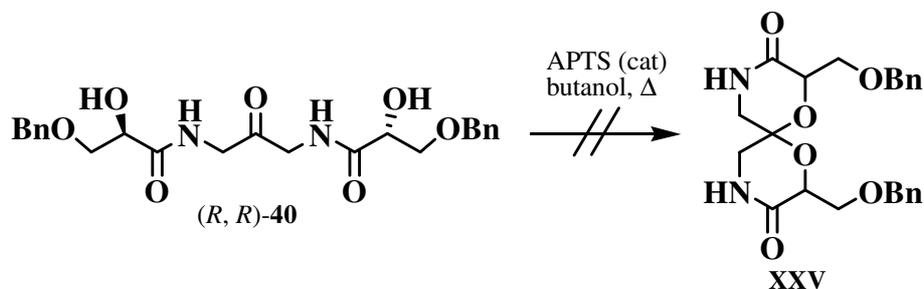
- En RMN ^1H , le massif correspondant aux protons aromatiques, entre 7.23 ppm et 7.31 ppm, intègre pour 15 protons, ce qui correspond bien à l'ajout de deux groupements benzyles supplémentaires sur la molécule. Les protons CH résonnent à 4.19 ppm et 4.20 ppm, comme ceux de **38** : les alcools secondaires sont donc toujours libres. Les protons benzyliques portés par les « alcools » résonnent à 4.49 ppm et 4.51 ppm, alors que ceux de l'éther d'oxime sont détectés à 5.03 ppm.
- En RMN ^{13}C , les carbones CH résonnent à 71.4 ppm ($\delta = 74.3$ ppm pour **38**), les carbones benzyliques supplémentaires sont détectés à 73.4 ppm et 73.5 ppm.

Disposant de l'oxime (R, R) -**39**, nous avons libéré la fonction cétone afin d'accéder au composé spiranique attendu. Nous avons donc traité **39** par l'Amberlyst[®] 15 au reflux d'un mélange 1:1 (v:v) d'acétone et d'eau, et obtenu la cétone **40** avec un rendement de 85%. Comme pour son analogue **36**, ces conditions opératoires ne permettent pas une cyclisation directe.



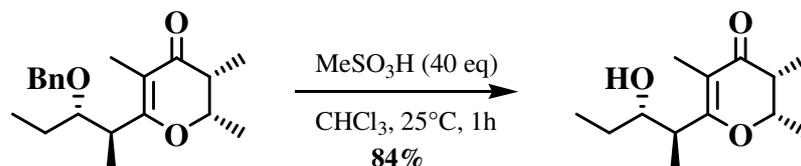
Le spectre de RMN ^1H est mal résolu. La cétone **40** a donc principalement été identifiée par son spectre de RMN ^{13}C qui présente une symétrie due à la disparition du groupement éther d'oxime, et dans lequel le carbone du carbonyle est détecté à 201.2 ppm.

Pour achever la cyclisation, la cétone **40** a été placée dans les conditions de cyclisation utilisées pour la préparation de **37**, c'est-à-dire au reflux du 1-butanol en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique. Dans ce cas, nous n'observons pas la formation du spirohétérocycle **XXV** attendu. En CCM, de nombreux produits sont détectés à l'aide de révélateurs colorés, mais ne sont pas visibles à l'UV. On observe, d'autre part, la formation d'alcool benzylique au cours de la réaction. En fait, dans ces conditions, les fonctions alcool se déprotègent toutes ou en partie, ce qui favorise la formation d'une structure bicyclique de type **37C**.



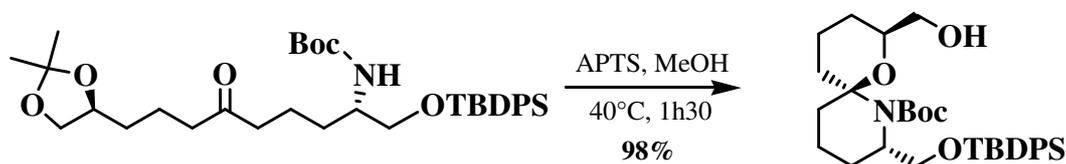
La protection des alcools primaires par un éther benzylique n'est pas satisfaisante, celui-ci étant, de manière surprenante, clivé dans les conditions de la réaction.

En effet, il est à noter que des clivages de groupements éther benzylique sont mentionnés en milieu acide dans la littérature. Cependant, 40 équivalents d'acide méthanesulfonique sont utilisés pour pouvoir effectuer cette réaction.⁸⁹



Nous avons donc choisi de modifier la nature du groupement protecteur de l'alcool primaire et nous avons tenté de préparer l'éther silylé OTBDPS correspondant.

Cette protection est sélective des alcools primaires par rapport aux secondaires, et est relativement stable dans les milieux acides. Elle avait déjà été utilisée avec succès, au sein de l'équipe, pour la préparation de 7-aza-1-oxaspiro[5.5]undécanes :⁹⁰

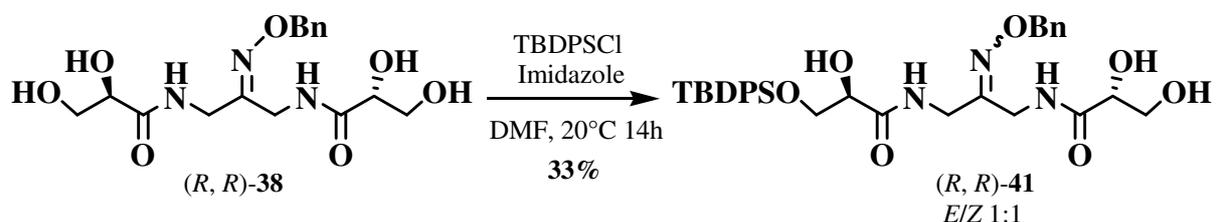


Nous avons donc traité l'oxime **38** par 2.2 équivalents de chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle en présence de 4.4 équivalents d'imidazole dans le diméthylformamide à 20°C pendant 14h.

⁸⁹ D. S. Matteson, H.-W. Man, O. C. Ho, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4560-4566.

⁹⁰ A. Tursun, *Thèse de doctorat*, Université Blaise Pascal, D.U. 1649, **2006**.

Dans ces conditions, nous obtenons le composé monoprotégé **41** avec 33% de rendement. Nous n'avons jamais réussi à protéger la deuxième fonction alcool primaire, même en augmentant la température ou la durée de la réaction.



Le composé **41** se présente comme un mélange 1:1 des deux isomères (*E*) et (*Z*). Les données spectrales confirment leur structure. Ainsi, en RMN ^1H , les protons benzyliques résonnent à 5.01 ppm et 4.99 ppm. Les protons méthyliques du groupement TBDPS, qui intègrent seulement pour 9 protons, sont détectés à 0.98 et 0.97 ppm.

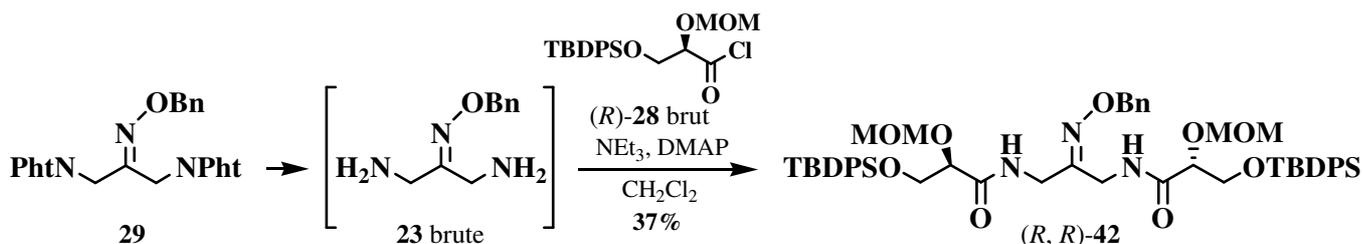
Ces difficultés inattendues nous ont conduits à envisager de protéger l'alcool primaire en amont dans la synthèse.

A la lumière des résultats précédents, nous avons donc préparé l'éther silylé **28** (cf p.81), à partir duquel nous avons étudié le même schéma synthétique.

III.3.4.2.2. Synthèse à partir du chlorure d'acyle **28**

III.3.4.2.2.1. Condensation de l'éther d'oxime **23** sur le chlorure d'acyle **28**

Le composé **42** est obtenu avec un rendement de 37% sur 2 étapes, par condensation de la diamine brute **23** sur le chlorure d'acyle **28**, en présence de 3 équivalents de triéthylamine et d'une quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine dans le dichlorométhane.



Le rendement de la réaction est faible. Il peut s'expliquer par :

- l'utilisation de réactifs bruts (amine **23** et chlorure d'acyle **28**).
- les difficultés de suivi de la réaction. En effet, l'amine et le chlorure d'acyle sont beaucoup trop polaires pour évaluer la quantité qui a réagi et la durée de la réaction. Celle-ci est donc arbitrairement arrêtée après 24h.

La structure de **42** est confirmée par ses données spectroscopiques :

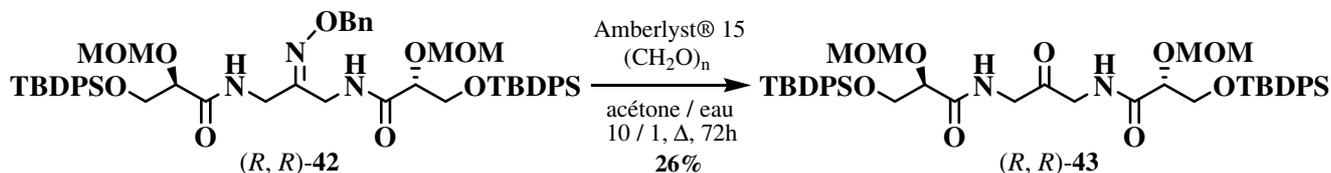
- En IR, on observe les bandes de vibration de la liaison N-H à 3322 et 3425 cm^{-1} et celle de la liaison C=O des amides à 1680 cm^{-1} .

- En RMN ^1H , on note la présence de quatre singulets, correspondant aux protons benzyliques ($\delta = 5.06$ ppm) et aux protons méthyliques des groupements MOM ($\delta = 3.29$ ppm et $\delta = 3.32$ ppm) et *tert*-butyles ($\delta = 1.02$ ppm).
- En RMN ^{13}C , les carbones C=O des fonctions amides résonnent à 170.1 ppm et 170.4 ppm. Le carbone C=N de l'oxime est détecté à 153.1 ppm, les méthylènes des groupements MOM résonnent à 96.2 ppm, et le carbone tertiaire des groupements *tert*-butyles à 19.2 ppm.
- Le pouvoir rotatoire mesuré est $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +19.7$ (c 1.2, CHCl_3).

III.3.4.2.2. Déprotection des fonctions alcool secondaire et cétone de **42**

L'étape suivante a consisté à mettre au point des conditions opératoires qui permettent de déprotéger à la fois les fonctions alcool secondaire et cétone, tout en conservant les groupements éther silylé.

Dans un premier temps, nous avons utilisé l'Amberlyst[®] 15 et le paraformaldéhyde au reflux d'un mélange 10:1 (v:v) d'acétone et d'eau. La réaction est très lente. Trois jours de reflux sont nécessaires pour observer la disparition totale du produit de départ. A côté du composé majoritaire **43**, issu de la déprotection de la fonction cétone et isolé avec un rendement de 26%, on observe de nombreux produits que nous n'avons pas caractérisés mais qui proviennent vraisemblablement de déprotections partielles de l'ensemble des fonctions alcool.



Le composé **43** possède une structure symétrique. Il présente les caractéristiques spectroscopiques suivantes :

- En RMN ^1H , on note la disparition des protons benzyliques à 5.06 ppm. Les protons méthyliques des groupements MOM résonnent à 3.39 ppm sous la forme d'un singulet, et ceux des groupements *tert*-butyles sont détectés à 1.03 ppm.
- En RMN ^{13}C , le carbone C=O de la fonction cétone résonne à 200.0 ppm et ceux des fonctions amides à 170.5 ppm. Les carbones CH apparaissent à 78.2 ppm.

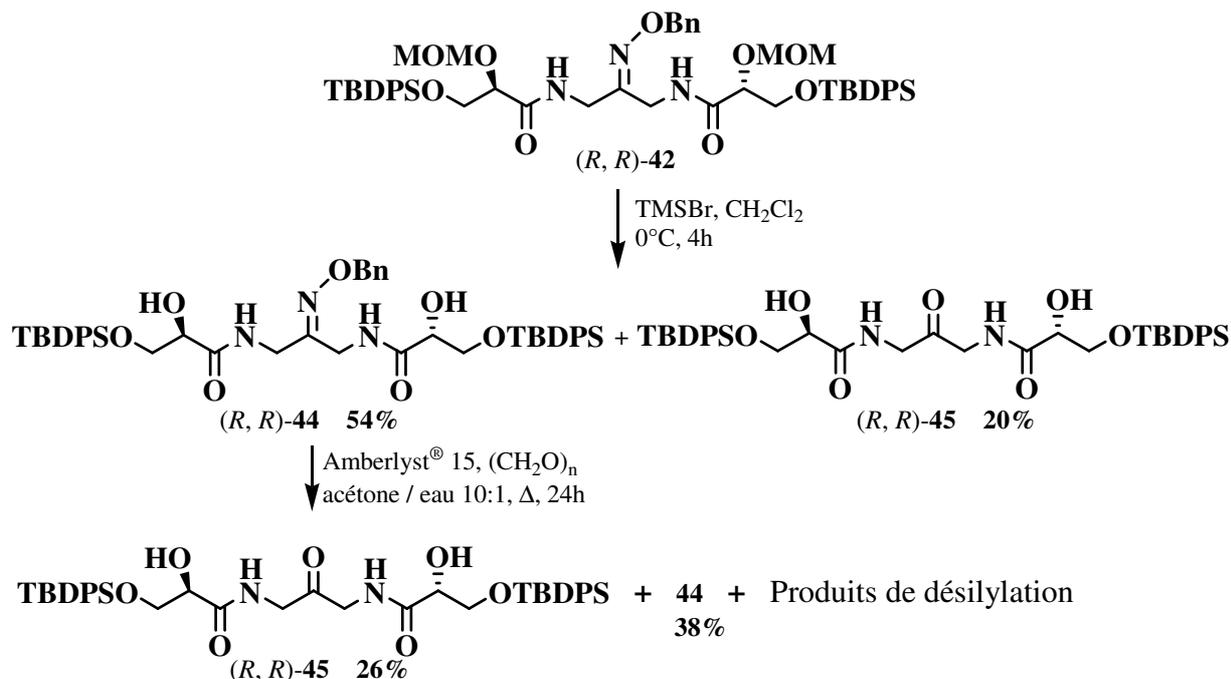
La non-déprotection des groupements MOM et le faible rendement en **43** nous a incités à déprotéger séquentiellement les fonctions alcool et cétone, en commençant par les fonctions alcool.

Nous avons choisi d'effectuer le clivage des groupements méthoxyméthyles à 0°C par action de 8 équivalents de bromure de triméthylsilyle dans le dichlorométhane pendant 4h.⁹¹ On obtient dans ces conditions, un mélange d'oxime **44** et de cétone **45** avec des rendements de, respectivement, 54% et 20%.

⁹¹ M. Oikawa, T. Ueno, H. Oikawa, A. Ichihara, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5048-5068.

Une augmentation du temps de réaction ou de la température, n'améliore pas le rendement en **45**. Par contre, des produits apolaires, issus du clivage des groupements éthers silylés, sont détectés en CCM.

Finalement, la fonction cétone peut être déprotégée par l'Amberlyst® 15 et le paraformaldéhyde, en chauffant l'éther d'oxime **44** au reflux d'un mélange 10:1 (v:v) d'acétone et d'eau pendant 24h. Le composé **45** est alors isolé avec 26% de rendement, accompagné de 38% de produit de départ qui n'a pas réagi, et de produits très polaires issus de désilylations multiples.



Les composés **44** et **45** présentent les caractéristiques spectroscopiques suivantes :

➤ Composé 44 :

- En IR, on observe une bande large de vibration à 3396 cm^{-1} , caractéristique des liaisons O-H et N-H, et une à 1666 cm^{-1} caractéristique de la liaison C=O des amides.
- En RMN ^1H , on observe la disparition des doublets à 4.63 ppm, 4.67 ppm, 4.69 ppm et 4.74 ppm, et des singulets à 3.29 ppm et 3.32 ppm, correspondant respectivement aux protons CH_2 et CH_3 des groupements MOM. Les protons benzyliques résonnent à 5.10 ppm, et ceux des CH_3 des groupements *tert*-butyles à 1.07 ppm.
- En RMN ^{13}C , les carbones C=O des fonctions amides résonnent à 172.0 ppm et 172.2 ppm, le carbone C=N de l'oxime est détecté à 153.7 ppm, et le carbone tertiaire des groupements *tert*-butyles à 19.2 ppm. On note la disparition des pics correspondant aux carbones des groupements MOM ($\delta = 96.2\text{ ppm}$ pour CH_2 et $\delta = 55.9\text{ ppm}$ et 56.0 ppm pour CH_3). Le carbone benzylique est observé à 76.5 ppm.
- Le pouvoir rotatoire mesuré est $[\alpha]_D^{25} = +12.1$ (c 5.6, CHCl_3).

➤ **Composé 45 :**

- En IR, on observe une bande large de vibration à 3397 cm⁻¹, caractéristique des liaisons O-H et N-H, et deux autres bandes à 1666 cm⁻¹ caractéristiques des liaisons C=O de la cétone et des amides.
- En RMN ¹H, le composé étant symétrique, le spectre est relativement simple. On observe la disparition des signaux correspondant aux groupements MOM à 4.63 ppm, 4.67 ppm, 4.69 ppm et 4.74 ppm pour les méthylènes, et à 3.29 ppm et 3.32 ppm pour les méthyles, ainsi que celui des protons benzyliques de la fonction éther d'oxime à 5.06 ppm. Les protons méthyliques des groupements *tert*-butyles résonnent à 1.06 ppm.
- En RMN ¹³C, le carbone C=O de la fonction cétone résonne à 199.9 ppm, et ceux des fonctions amides à 172.0 ppm. On note la disparition des pics correspondant aux carbones des groupements MOM ($\delta = 96.2$ ppm pour CH₂ et $\delta = 55.9$ ppm et 56.0 ppm pour CH₃). Les carbones tertiaires des groupements *tert*-butyles sont détectés à 19.2 ppm.
- Le pouvoir rotatoire mesuré est $[\alpha]_D^{25} = +10.5$ (c 1.8, CHCl₃).

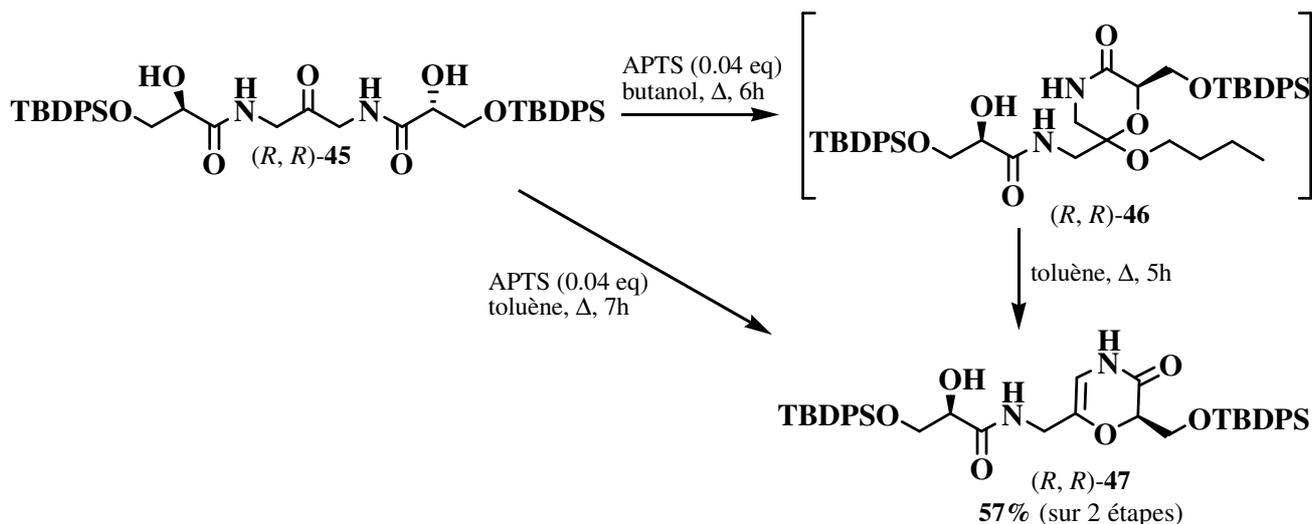
III.3.4.2.2.3. Essais de cyclisation

La dernière étape est la spiroacétalisation de **45**. Cette réaction s'effectue, en général, en catalyse acide (acide de Lewis, acide *p*-toluènesulfonique) dans le chlorure de méthylène ou le tétrahydrofurane.

Nous avons testé diverses conditions qui sont récapitulées dans le tableau ci-dessous :

Conditions opératoires	Produits obtenus
Amberlyst [®] 15 acétone / eau 10:1, Δ , 3h	45 inchangé
Amberlyst [®] 15, paraformaldéhyde acétone / eau 10:1, Δ	Clivage des groupements silylés
Amberlyst [®] 15 THF, 20°C, 24h	Clivage des groupements silylés
Yb(OTf) ₃ (0.04 eq) CH ₃ CN, Δ ⁹²	45 inchangé
BF ₃ OEt ₂ (0.1 eq) toluène, Δ	45 inchangé
APTS (0.04 eq) THF, Δ , 7h	45 inchangé
APTS (0.04 eq) butanol, Δ , 6h	46 > 45 > 47
APTS (0.04 eq) toluène, Δ , 7h	47 > 45
APTS (0.04 eq) <i>p</i> -xylène, Δ , 4h	Clivage des groupements silylés

⁹² M. Sasaki, Y. Iwamuro, J. Nemoto, M. Oikawa, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6199-6201.



L'utilisation d'Amberlyst® 15 n'est pas efficace. On observe soit aucune réactivité, soit la déprotection des fonctions alcool primaire ; la liaison O-Si résiste mal à ce milieu acide.

En présence d'acides de Lewis, tels que le triflate d'ytterbium ou l'éthérate de trifluoroborane, la cétone **45** ne réagit pas. Cependant, aucune dégradation n'est observée.

Avec l'acide *p*-toluènesulfonique dans le tétrahydrofurane, la cétone **45** reste inchangée. Au reflux du butanol, il se forme majoritairement l'hémiacétal butylique **46** accompagné de traces de produit d'élimination **47**, alors qu'au reflux du toluène, c'est le produit d'élimination **47** qui est très majoritaire. Cependant, dans ces deux dernier cas, la réaction n'est pas totale, et aucune trace de spiroacétal n'a été détectée.

Afin de favoriser l'isomérisation *trans-cis* des fonctions amide, nous avons utilisé, comme solvant, le *p*-xylène dont la température d'ébullition est de 138°C. Nous observons alors la formation de nombreux produits probablement issus du clivage des groupements silylés.

Traité par l'acide *p*-toluènesulfonique au reflux du toluène, l'hémiacétal **46** se transforme en **47** avec un rendement de 57% sur deux étapes à partir de **45**. La réaction d'élimination à partir de **46** est dans ce cas totale, et beaucoup plus rapide qu'à partir de **45**.

Les composés **46** et **47** présentent les données spectroscopiques caractéristiques suivantes :

➤ Composé 46 :

- En IR, on observe une bande large de vibration à 3412 cm⁻¹, caractéristique des liaisons O-H et N-H, et une autre à 1682 cm⁻¹ caractéristique de la liaison C=O des fonctions amides.
- En RMN ¹H, le proton NH du cycle morpholine résonne à 6.94 ppm sous la forme d'un triplet de constante de couplage 6.0 Hz. Celui de la chaîne latérale est détecté à 5.60 ppm sous la forme d'un doublet de constante 4.5 Hz. Les protons méthyliques des groupements *tert*-butyles résonnent à 1.03 ppm et 1.07 ppm, et ceux du groupement butyle à 0.91 ppm sous la forme d'un triplet de constante 7.5 Hz. Le proton OH est détecté à 3.02 ppm sous la forme d'un doublet de constante 4.5 Hz.
- En RMN ¹³C, le carbone acétalique résonne à 96.1 ppm, les carbones C=O des fonctions amides à 168.2 ppm et 171.7 ppm, et les carbones tertiaires des groupements *tert*-butyles à 19.3 ppm. Le carbone méthylique du groupement butyle est détecté à 13.9 ppm.

➤ Composé 47 :

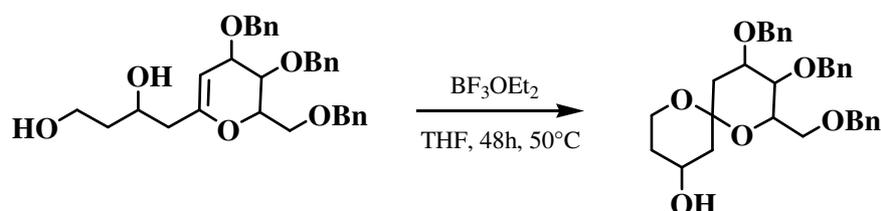
- En IR, on observe une bande large de vibration à 3392 cm^{-1} , caractéristique des liaisons O-H et N-H, et une autre à 1682 cm^{-1} caractéristique de la liaison C=O des fonctions amides.
- En RMN ^1H , le proton éthylénique résonne à 5.59 ppm sous la forme d'un doublet de constante de couplage 5.0 Hz. Le proton NH du cycle résonne entre 7.36 ppm et 7.46 ppm, et celui de la chaîne latérale à 7.06 ppm sous la forme d'un triplet de constante 5.5 Hz. Le proton OH est détecté à 3.15 ppm sous la forme d'un doublet de constante 4.5 Hz.
- En RMN ^{13}C , les carbones éthyléniques résonnent à 102.1 ppm et 136.6 ppm. Le carbone C=O de la fonction amide du cycle est détecté à 163.8 ppm, l'exocyclique à 171.4 ppm. Les carbones tertiaires des groupements *tert*-butyles résonnent à 19.2 ppm.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer l'obtention du produit d'élimination **47** au détriment du spiroacétal souhaité :

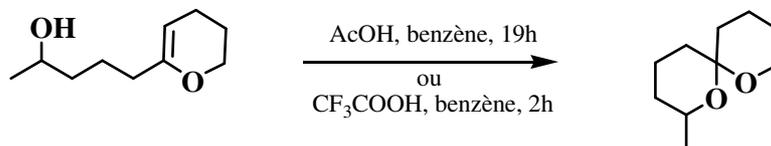
- la stabilité du composé **47**, qui favorise l'élimination de butanol ou d'eau au moment de la formation de l'hémiacétal.
- l'encombrement stérique, provoqué par les groupements éthers silylés, qui ne permettent pas l'attaque de l'oxonium intermédiaire par la fonction alcool secondaire de la chaîne latérale beaucoup trop encombrée.
- la conformation *trans* de l'amide exocyclique difficile à isomériser dans les conditions opératoires utilisées.

Cependant, la spiroacétalisation de composés de structures proches de **47**, est décrite dans la littérature. Voici quelques conditions expérimentales parmi les plus utilisées :

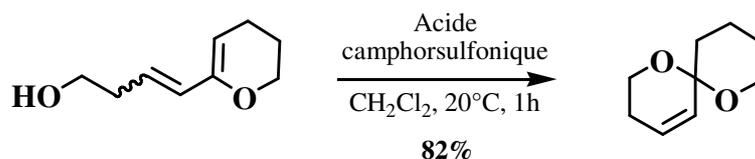
- l'éthérate de trifluoroborane dans le THF, pendant 48h à 50°C .⁹³



- l'acide acétique ou l'acide trifluoroacétique dans le benzène.^{94a}



- l'acide camphre sulfonique dans le dichlorométhane.⁹⁵

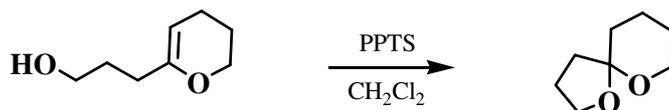


⁹³ C. W. Holzapfel, M. Portwig, D. B. G. Williams, *S. Afr. J. Chem.* **1999**, 52, 165-167.

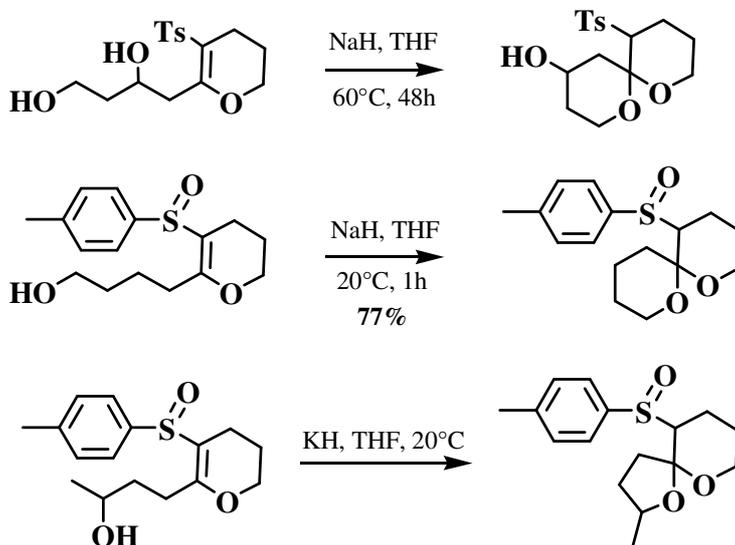
⁹⁴ a) N. Pothier, S. Goldstein, P. Deslongchamps, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 604-620.

⁹⁵ J. C. Conway, P. Quayle, A. C. Regan, C. J. Urch, *Tetrahedron* **2005**, 61, 11910-11923.

- le *p*-toluène sulfonate de pyridinium dans le dichlorométhane.⁹⁶



- l'hydrure de sodium^{93,97a} ou de potassium^{97b} dans le THF.



Dans notre cas, dans les conditions acides citées, la cyclisation de **47** ne s'opère pas. Nous nous sommes donc placés dans des conditions basiques, en présence d'hydrure de sodium dans le toluène. A 20°C, le produit **47** ne réagit pas, tandis qu'à reflux, on visualise en CCM, la formation de produits peu polaires issus de la désilylation.

Conditions opératoires	Produits obtenus
NaH (environ 1 eq → 5 eq) au départ de 47 toluène, 20°C	47 inchangé
NaH (environ 1 eq → 5 eq) au départ de 47 toluène, Δ	47 + produits de désilylation

Le schéma réactionnel que nous avons développé au départ de la diamine **23** et du chlorure d'acyle **28** reste cependant prometteur pour préparer le motif 4,10-diaza-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane. Il devrait être repris au départ d'un chlorure d'acyle dont les fonctions alcool primaire seraient protégées par un groupement plus stable dans les conditions réactionnelles requises, et moins encombrant. Faute de temps, ce travail n'a pu être réalisé.

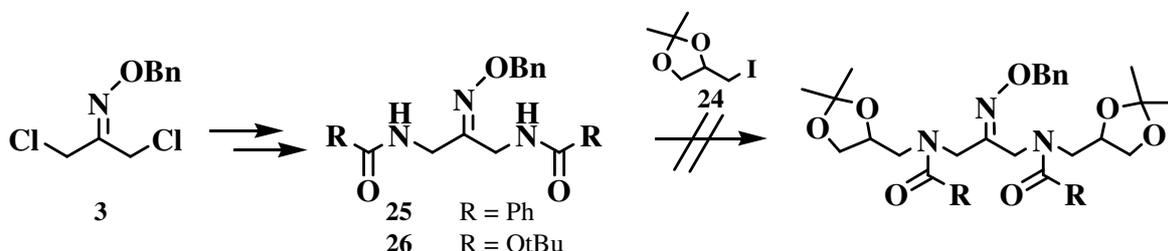
⁹⁶ R. Amouroux, *Heterocycles* **1984**, 22, 1489-1492.

⁹⁷ a) C. Iwata, M. Fujita, K. Hattori, S. Uchida, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2221-2224. b) C. Iwata, Y. Moritani, K. Sugiyama, H. Izaki, T. Kuroki, T. Imanishi, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 4785-4793.

III.3.5. Conclusion

Dans ce paragraphe, nous avons étudié deux voies afin de préparer des 4,10-diaza-1,7-dioxaspiro[5.5]undécanes *via* la diamine **23**.

Dans la voie A, le couplage entre l'amide **25** ou le carbamate **26**, issus de l'oxime **3**, et l'iodure **24**, issu du solkétal **1**, n'a pas lieu.

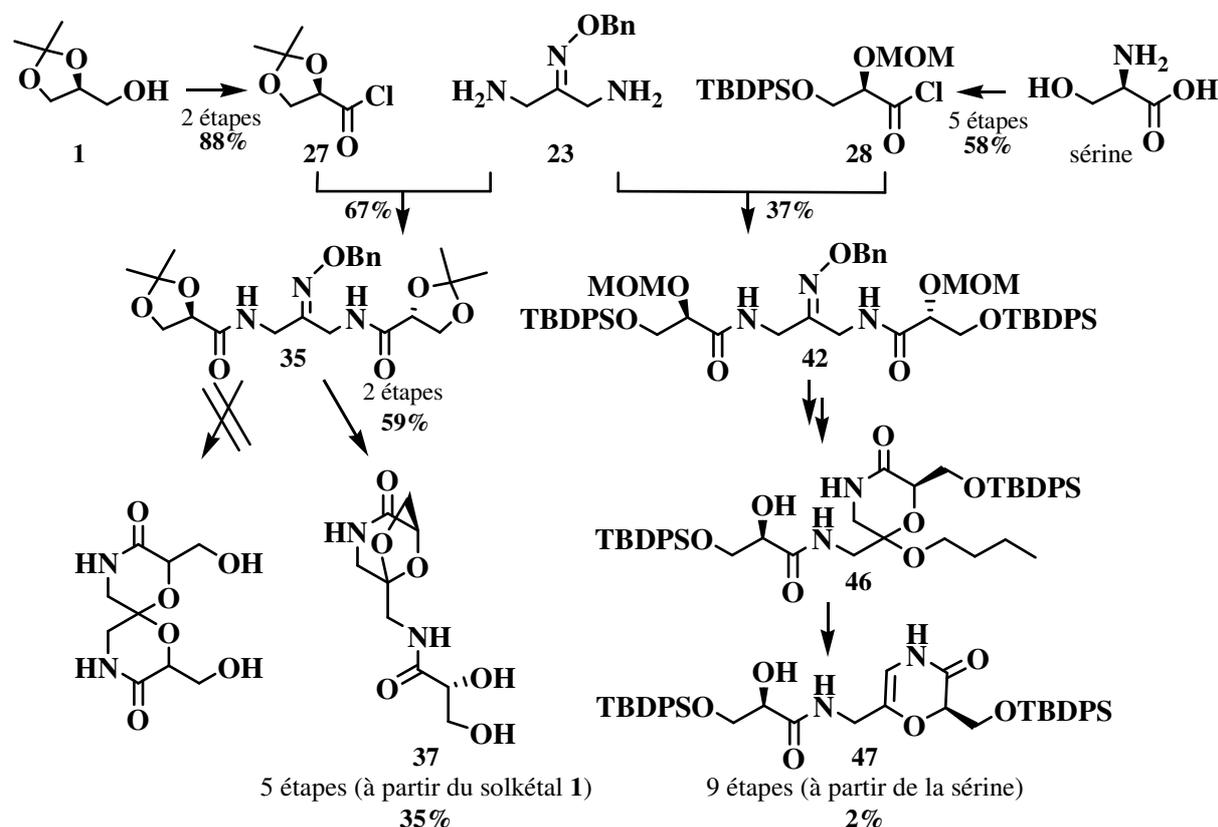


La condensation de l'amine primaire **23** sur les chlorures d'acyle **27** et **28** a permis d'obtenir les amides clés **35** et **42** selon la voie B.

La déprotection-spirocyclisation de l'éther d'oxime **35** libre, avec 59% de rendement, le bicyclic **37** dont la structure a été confirmée par diffraction de rayons X (5 étapes à partir du solkétal **1** et 35% de rendement).

Afin d'éviter la formation de ce produit, nous avons synthétisé le précurseur **42**. Malgré de nombreux essais, nous n'avons pu préparer, au départ de **42**, le spirohétérocycle souhaité ; seuls l'hémiacétal butylique **46** et son produit d'élimination **47** ont pu être isolés.

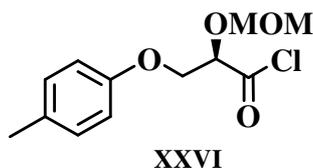
Ainsi le composé **47** a été préparé en 9 étapes à partir de la sérine et 2 % de rendement, certaines étapes restant à optimiser.



Au cours de nos essais de cyclisation, nous avons observé la déprotection des alcools primaires. Les groupements éther silylé se sont avérés peu résistants dans les conditions drastiques utilisées pour la déprotection des fonctions cétone et pour la réaction d'acétalisation. De plus, trop encombrants, ils ne permettent pas au groupement hydroxyle secondaire des composés **46** ou **47** d'effectuer la cyclisation finale.

Il serait cependant intéressant de reprendre ce travail :

1) au départ d'un chlorure d'acyle **XXVI** dont l'alcool primaire serait protégé par un groupement *p*-méthoxyphényle résistant aux conditions acides fortes et à haute température, et dont le clivage s'effectue par le nitrate d'ammonium cérique.



2) en réduisant la fonction amide exocyclique de **46** ou **47**. Dans ce cas, la cyclisation devrait alors être favorisée.

III.4. Conclusion générale du chapitre

Dans ce chapitre, nous avons prouvé que la méthode utilisée pour la synthèse de 1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécanes et de 1,7-dioxa-4,10-dithiaspiro[5.5]undécanes n'était pas transposable en série diazotée.

Nous avons également montré la nécessité de protéger au préalable l'atome d'azote sous forme d'amide pour effectuer la réaction de spiroacétalisation. Cette fonction amide doit, de plus, être incorporée dans la chaîne de la molécule.

Il est également nécessaire de protéger, dès le départ, les alcools primaires et secondaires par des groupements différents, de manière à éviter la formation du produit bicyclique **37**.

Le groupement protecteur des alcools primaires ne doit pas être un groupement silylé ou benzylé, puisque ces groupements ne sont en effet pas stables dans les conditions d'acidité et de chauffage utilisées.

Il serait intéressant de reprendre la même méthodologie en utilisant par exemple un groupement *p*-méthoxyphényle.

Enfin, afin de favoriser la spiroacétalisation, une réduction de la fonction amide exocyclique de **46** ou **47** pourrait également être envisagée.

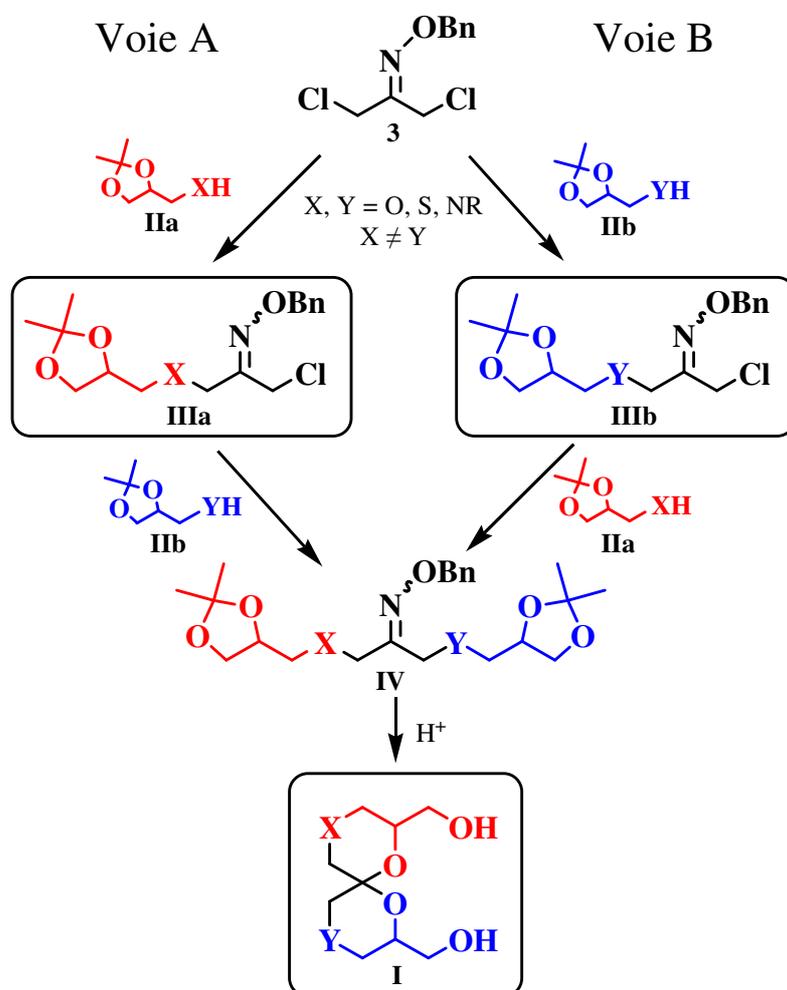
Chapitre IV :
Synthèse de 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane
« dissymétriques »

IV.1. Introduction

Pour préparer des spiroacétals « dissymétriques » **I** incorporant des hétéroatomes différents en positions 4 et 10, nous nous proposons d'appliquer une stratégie analogue à celle mise au point au chapitre II pour la synthèse de dérivés 1,4,7,10-tétraoxa et 1,7-dioxa-4,10-dithiaspiro[5.5]undécanes.

Les précurseurs requis seront l'oxime **3** et les acétonides **IIa** et **IIb** pour lesquels X est différent de Y.

Deux voies, A et B, peuvent être envisagées pour y parvenir (*cf* schéma ci-dessous). La première étape est la monosubstitution de l'oxime **3** par le composé **IIa** (voie A) ou **IIb** (voie B). Elle devra être contrôlée afin de former majoritairement le monoadduit **IIIa** (respectivement **IIIb**). Le composé **IIIa** (respectivement **IIIb**) subira, à son tour, une attaque nucléophile par **IIb** (respectivement **IIa**), ce qui conduira à l'oxime dissymétrique **IV**. La fin de la synthèse utilisera une séquence classique de déprotection-cyclisation pour conduire au spiroacétal **I**.



Trois séries de spirohétérocycles **I** peuvent être accessibles au départ des acétonides **III**, selon la nature des hétéroatomes X et Y choisis :

- la série 4-thia-1,7,10-trioxaspiro[5.5]undécane lorsque X = S et Y = O.

- la série 10-aza-1,7-dioxa-4-thiaspiro[5.5]undécane lorsque X = S et Y = NR.
- la série 10-aza-1,4,7-trioxaspiro[5.5]undécane lorsque X = O et Y = NR.

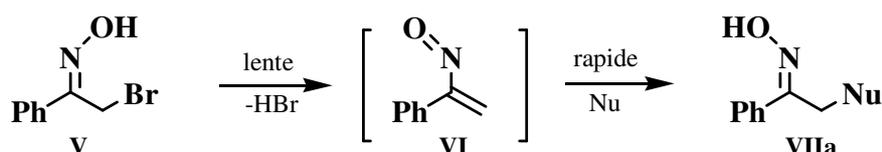
Nous avons successivement étudié l'accès à ces trois séries. L'étude a été effectuée en série énantiopure de manière à réduire le nombre d'isomères des spiroacétals **I** obtenus.

Dans un premier temps, nous avons effectué une étude complète pour préparer, le plus efficacement possible, les monoadduits **III**.

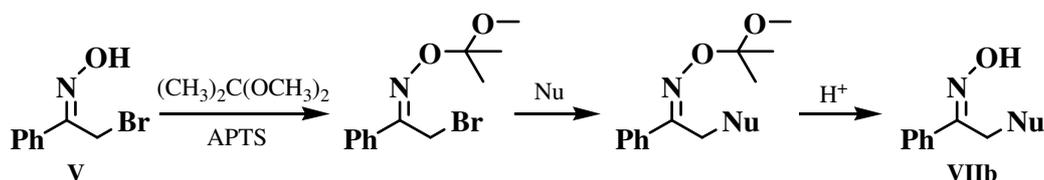
IV.2. Mise au point de la réaction de monosubstitution

IV.2.1. Réactions de substitution d' α -halogéno-oximes : généralités

En 1972, Kaiser et coll.^{98a,b} ont décrit la réaction entre un α -halogéno-oxime **V** et un nucléophile, qui conduit à l'oxime **VII**. Dans le mécanisme proposé, l'intermédiaire est un α -nitrostyrene **VI**, qui réagit plus rapidement dans la conformation *transoïde* que dans la conformation *cisoïde*, libérant alors l'isomère **VIIa** de configuration « E ».

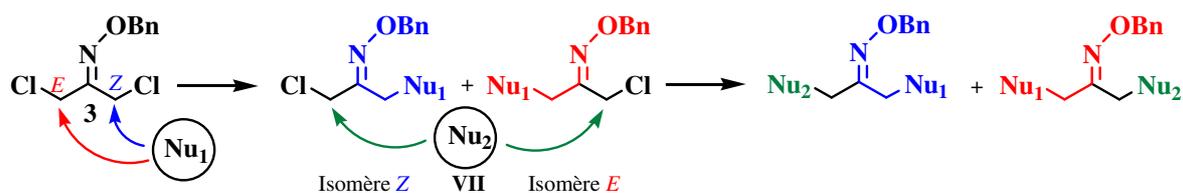


L'isomère de configuration « Z » **VIIb** peut, malgré tout, être préparé en protégeant la fonction oxime.^{98b} Le passage par l'intermédiaire **VI** ne peut alors plus avoir lieu, et la configuration du composé **V** de départ est conservée.



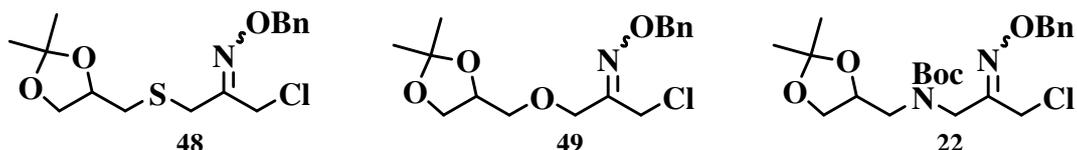
Dans notre cas, l'oxime **3** est protégé par un groupement benzyle. Il ne peut donc pas y avoir passage par un intermédiaire de type **VI**.

Dans un premier temps, le nucléophile Nu_1 attaquera aussi bien le groupement méthylène en position « Z » ou « E » de l'oxime **3**, conduisant à un mélange des deux isomères « Z » ou « E » de l'éther d'oxime **VII**. Lors de la deuxième substitution par le nucléophile Nu_2 , la configuration sera alors conservée.



⁹⁸ a) J. H. Smith, J. H. Heidema, E. T. Kaiser, J. B. Wetherington, J. W. Moncrief, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 9274-9276. b) J. H. Smith, E. T. Kaiser, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 728-730.

Comme mentionné dans l'introduction, nous avons tout d'abord préparé les trois monoadduits : **48**, **49** et **22**.

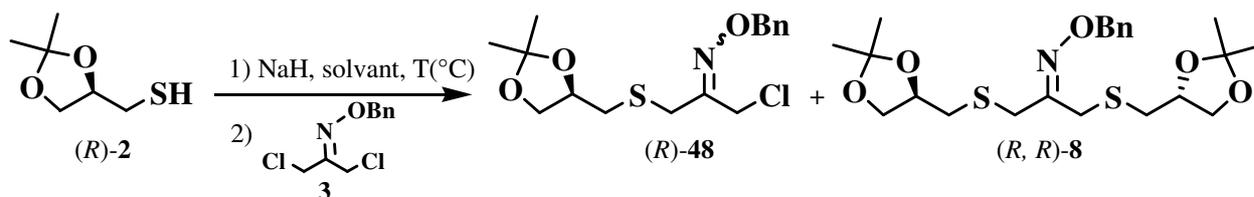


IV.2.2. Synthèse de **48**

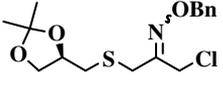
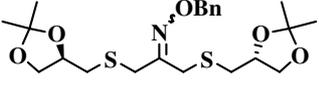
IV.2.2.1. Mise au point des conditions opératoires

Nous avons étudié différentes conditions opératoires pour obtenir, le plus efficacement possible, le composé **48**. Pour cela, nous avons fait varier la nature du solvant et la température.

La réaction a été conduite par action d'un équivalent de thiolate, obtenu par déprotonation de **2** par l'hydruide de sodium, sur un équivalent d'oxime **3**. On isole un mélange du monoadduit **48** et du composé dicouplé **8**.



Les conditions opératoires utilisées ainsi que les résultats obtenus, sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

		 (R)- 48	 (R, R)- 8
Solvant (à 20°C)	DMF	3%	30%
	THF	64%	20%
Température (en °C) (dans le THF)	20	64%	20%
	0	64%	18%
	-30	64%	10%
	-65	55%	5%

▪ Influence du solvant (à 20°C) :

Dans le diméthylformamide, il se forme de nombreux sous produits non identifiés. Le composé majoritaire est l'oxime disubstitué **8**, qui est isolé avec 30% de rendement. Le produit monosubstitué **48** est détecté à l'état de trace (3%).

Dans le tétrahydrofurane, la réaction est totale. On isole majoritairement le produit monosubstitué **48** avec 64% de rendement. Le composé disubstitué **8** est, quant à lui, obtenu avec un rendement de 20%.

▪ Influence de la température (dans le tétrahydrofurane) :

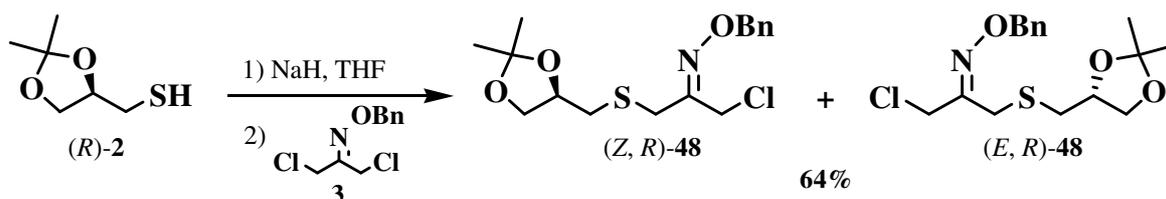
Quelle que soit la température, la réaction est totale. De -30°C à 20°C, le rendement en composé **48** ne varie pas (64%). A plus basse température, le rendement diminue (55%), par contre, on observe moins de diadduit **8**.

Au cours de ces essais, nous avons montré que le solvant a une importance sur la sélectivité de la réaction. Dans le diméthylformamide, c'est le composé disubstitué **8** qui est majoritaire, alors que dans le tétrahydrofurane, le monoadduit **48** est obtenu avec 64% de rendement.

La température a par contre peu d'influence sur la réaction.

IV.2.2.2. Synthèse de **48**

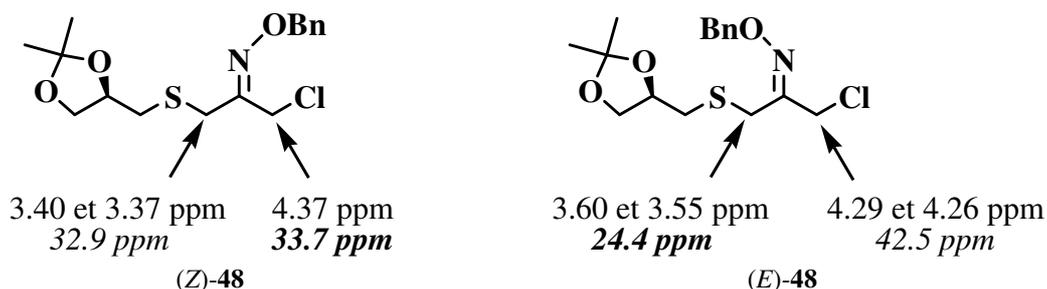
L'oxime monosubstitué **48** a donc été préparé avec 64% de rendement en utilisant l'hydrure de sodium dans le tétrahydrofurane à 20°C.



Le composé **48** se présente sous la forme d'un mélange 2:3 de deux isomères **(Z)-48** et **(E)-48** (proportion déterminée par RMN ^1H après purification), séparables par chromatographie éclair sur gel de silice.

Ils possèdent des données spectroscopiques en accord avec leur structure :

- En IR, on note la présence d'une bande de vibration faible à 1618 cm^{-1} caractéristique de la liaison C=N.
- Les deux isomères sont identifiés en RMN ^{13}C grâce à la valeur des déplacements chimiques des carbones en α de l'oxime. En effet, les carbones CH_2 en position *cis* par rapport au groupement OBn sont blindés. Les déplacements chimiques des protons sont ensuite attribués à l'aide des spectres HSQC, comme indiqué sur le schéma ci-dessous. En RMN ^1H , les protons benzyliques résonnent sous la forme d'un singulet à 5.14 ppm pour l'isomère **(Z)**, et à 5.11 ppm pour l'isomère **(E)**.

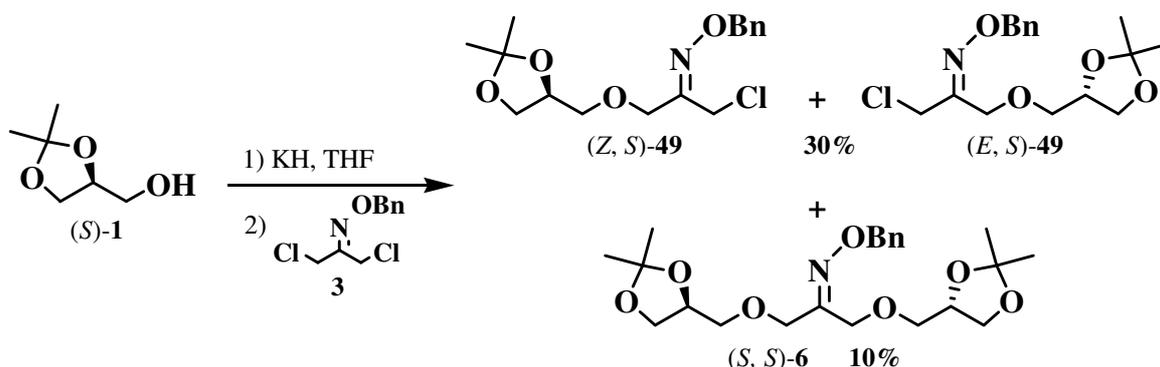


IV.2.3. Synthèse de 49

Pour la préparation de **49**, nous avons appliqué les conditions opératoires mises au point précédemment pour la synthèse de **48**. Seule la base a été modifiée, puisque nous avons observé précédemment (*cf* chapitre II), une mauvaise réactivité du (*S*)-alcoolate de sodium de **1**. Nous avons donc utilisé l'hydrure de potassium.

La réaction n'est pas totale. Le monoadduit **49** est obtenu avec un rendement de 30%, accompagné de 10% de produit disubstitué **6**.

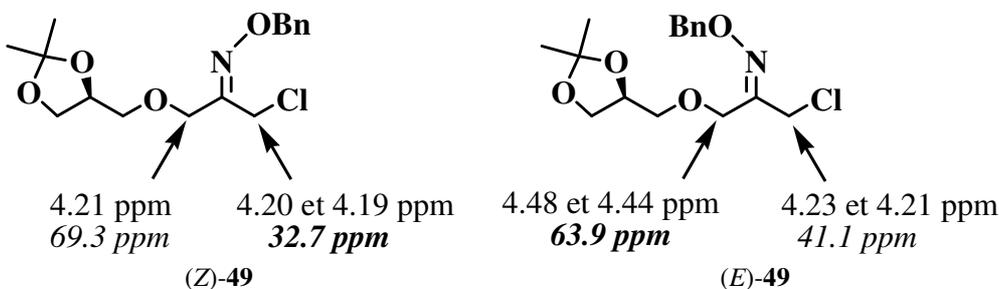
Nous avons fait varier la nature du solvant et la température afin d'améliorer ce rendement, mais sans succès.



Le composé **49** se présente sous la forme d'un mélange 1:1 des deux isomères (*Z*)-**49** et (*E*)-**49** (rapport déterminé par RMN ¹H après purification), séparables par chromatographie éclair sur gel de silice.

Les composés **49** présentent les données spectroscopiques caractéristiques suivantes :

- En IR, on note la présence d'une bande de vibration faible à 1600 cm⁻¹ caractéristique de la liaison C=N.
- Comme précédemment, les deux isomères (*Z*) et (*E*) sont identifiés en RMN ¹³C grâce aux déplacements chimiques des carbones en α de l'oxime.
En RMN ¹H, les protons benzyliques résonnent sous la forme d'un singulet à 5.17 ppm pour l'isomère *Z*, et à 5.11 ppm pour l'isomère *E*.

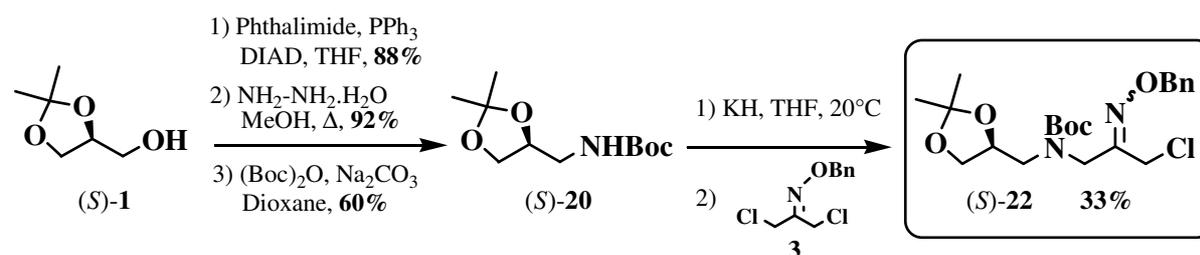


IV.2.4. Synthèse de 22

Dans le chapitre III, nous avons montré qu'il était nécessaire de protéger la fonction amine sous forme d'amide ou de carbamate pour pouvoir achever la spiroacétalisation en milieu acide.

Au cours des différentes voies synthétiques étudiées, nous avons constaté que l'utilisation du carbamate (\pm)-**20** conduisait exclusivement au monoadduit (\pm)-**22**.

Selon le même schéma synthétique (*cf* paragraphes III.2.1.1 et III.2.4.1), nous avons préparé le précurseur (*S*)-**20** avec 49% de rendement global à partir du (*S*)-solkétal **1**.



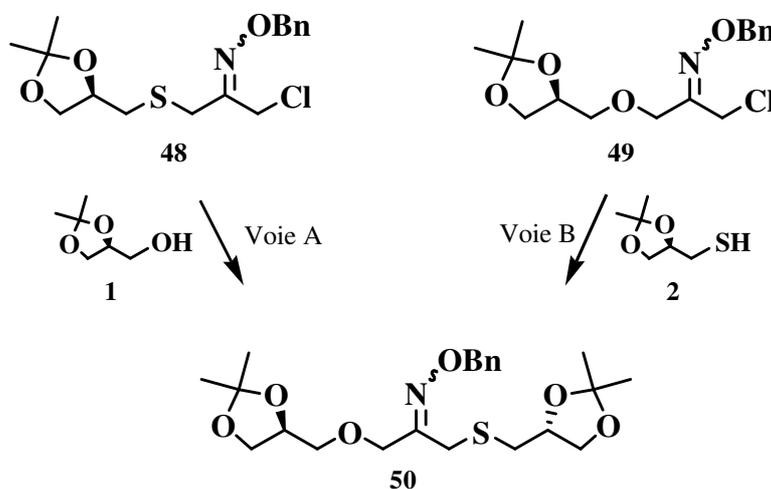
Le composé (*S*)-**22** présente des données spectroscopiques identiques à celles décrites pour le produit racémique (*cf* page 74).

IV.3. Préparation de 4-thia-1,7,10-trioxaspiro[5.5]undécane

IV.3.1. Introduction

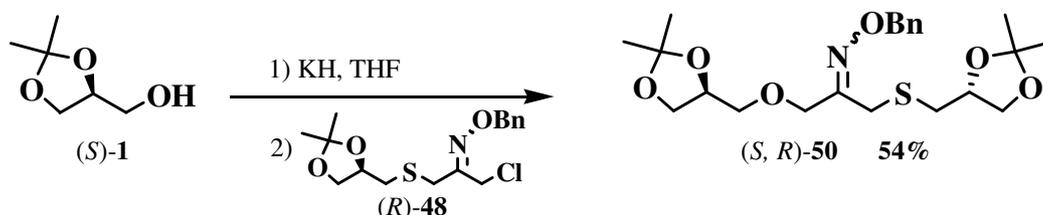
Disposant des deux monoadduits, l'un soufré **48** et l'autre oxygéné **49**, nous avons étudié simultanément l'accès au 4-thia-1,7,10-trioxaspiro[5.5]undécane selon :

- la voie A (X = S et Y = O), en utilisant le monoadduit soufré **48** qui, par une substitution nucléophile avec le solkétal **1**, doit conduire à l'oxime **50**.
- la voie B (X = O et Y = S), en utilisant le monoadduit oxygéné **49** qui, après substitution nucléophile avec le thiol **2**, doit également libérer l'oxime **50**.



IV.3.2. Synthèse de **50** selon la voie A

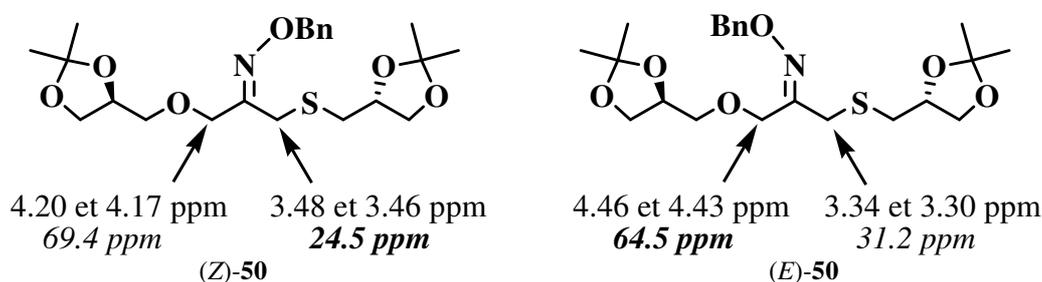
Les conditions opératoires utilisées sont classiques : l'oxime **50** est obtenu avec 54% de rendement, après réaction de l'oxime **48** et d'un équivalent de solkétal **1**, déprotonné par l'hydrure de potassium dans le tétrahydrofurane. Le rendement de la réaction n'a pu être amélioré faute de temps.



Le composé **50** est constitué d'un mélange 3:2 des deux isomères (*Z*)-**50** et (*E*)-**50** (rapport déterminé par RMN ^1H après purification).

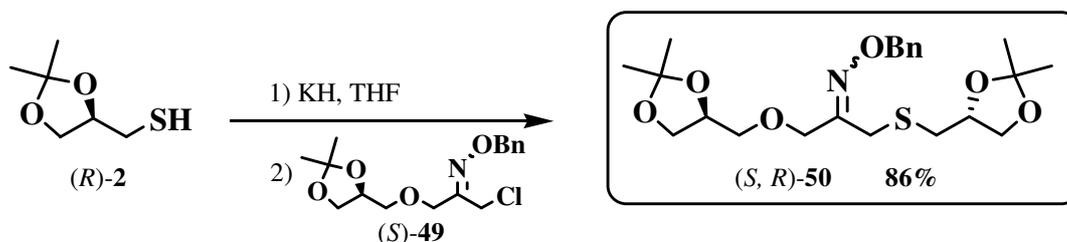
Sa structure a été confirmée par ses données spectroscopiques :

- En IR, on note la présence d'une bande de vibration faible à 1600 cm^{-1} caractéristique de la liaison C=N.
- Les deux isomères peuvent être identifiés grâce aux déplacements chimiques des carbones en α de l'oxime. En RMN ^1H , les protons benzyliques résonnent sous la forme d'un singulet à 5.09 ppm pour l'isomère (*Z*) et à 5.06 ppm pour l'isomère (*E*).



IV.3.3. Synthèse de **50** selon la voie B

Le composé **50** est obtenu avec 86% de rendement, à partir de l'oxime **49** et du thiol **2**, dans des conditions de réaction identiques à celles de la voie A.



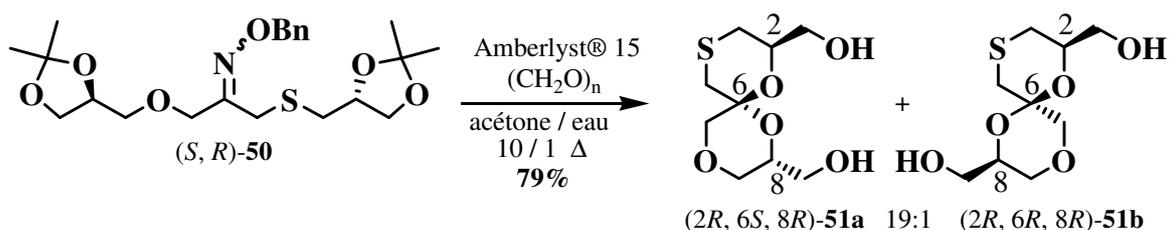
L'oxime **50** a ainsi été obtenu, à partir de l'oxime dichloré **3**, avec un rendement global de 35% selon la voie A et de 26% selon la voie B.

IV.3.4. Réaction de cyclisation : Synthèse de 51

La dernière étape de la synthèse consiste en la déprotection-spirocyclisation de **50**.

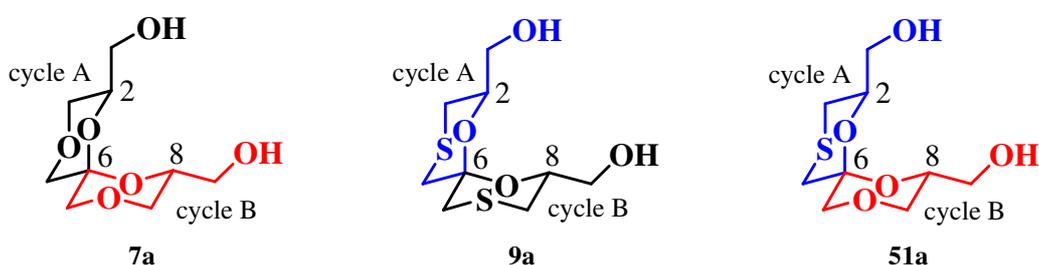
L'oxime **50** est chauffé, pendant 48h, au reflux d'un mélange 10:1 (v/v) d'acétone et d'eau en présence d'Amberlyst® 15. Comme en série 1,7-dioxa-4,10-dithia spiro[5.5]undécane, l'ajout de 10 équivalents de paraformaldéhyde est nécessaire pour une déprotection efficace de la fonction cétone.

Le spiroacétal **51** est obtenu avec 79% de rendement, sous la forme d'un mélange 19:1 de deux isomères inséparables **51a** et **51b**.



Etude structurale de **51a** :

Le composé **51a** doit présenter des analogies structurales avec **9a**, en ce qui concerne le cycle A, et avec **7a** en ce qui concerne le cycle B.



- Le spectre de RMN ^{13}C de **50** comporte 9 pics. Le carbone spiranique résonne à 92.3 ppm. Cette valeur est en accord avec celles obtenues pour les composés **7a** et **9a**, présentant une configuration (*S*) avec un double effet anomère ($\delta = 93.0$ ppm et $\delta = 91.9$ ppm respectivement). Le carbone C-3 résonne à 27.5 ppm, déplacement chimique similaire à celui observé pour **9a** ($\delta = 27.8$ ppm). De même, le carbone C-9 est détecté à 68.7 ppm (**7a**, $\delta = 68.8$ ppm). Par contre, les déplacements des carbones C-5 et C-11 sont modifiés et résonnent, respectivement, à 31.0 ppm et 72.9 ppm.
- En RMN ^1H , les protons H-2 et H-8 résonnent à 4.06 ppm et 4.02 ppm, respectivement sous la forme d'un doublet dédoublé dédoublé dédoublé et d'un doublet détriplé dédoublé. Les constantes de couplage scalaire 3J observées entre H-2 et les protons H-3 sont de 11.0 Hz et 2.0 Hz. Le proton H-8 présente lui, des constantes de couplage scalaires 3J avec les protons H-9, respectivement de 11.0 Hz et 2.5 Hz. Ces données impliquent une position équatoriale des bras hydroxyméthyles sur des cycles A et B adoptant une conformation chaise.

Comme en RMN ^{13}C , les protons H-5 sont blindés par rapport à ceux de **9a**, les protons H-11 sont eux déblindés par rapport à ceux de **7a**.

La configuration (*R*) des carbones 2 et 8 est fixée par celle du composé **50** de départ. L'isomère **51a** est donc l'isomère thermodynamique de configuration (*2R*, *6S*, *8R*). Il présente un double effet anomère, et possède deux cycles en conformation chaise.

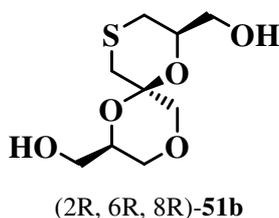
Etude structurale de **51b** :

D'après les résultats obtenus pour les spiroacétals « symétriques » disoufrés **9** et dioxygénés **7** (*cf* chapitre II), l'obtention d'un deuxième isomère **51b**, au cours de la cyclisation de **50**, n'est pas surprenante. Par contre, le remplacement, dans **51**, de l'atome de soufre en position 10 par un atome d'oxygène, justifie la disproportion plus importante dans **51** (**51a** / **51b** 19:1) par rapport à celle mesurée dans **9** (**9a** / **9b** 10:7).

Les deux isomères **51a** et **51b** possèdent le même R_f . Par analogie avec les dérivés soufrés **9**, nous devrions parvenir à les séparer, *via* la préparation de leurs éthers silylés, et cela malgré la faible proportion de l'isomère **51b** dans le mélange.

Faute de temps, nous n'avons pas réalisé cette séparation.

La faible proportion de **51b** dans le mélange ne nous a pas permis d'obtenir ses données de RMN ^1H . Cependant, ayant à notre disposition les données de RMN ^{13}C de **51b** (spectre du mélange de **51**), ainsi que les données spectrales des différents isomères de **9**, nous pouvons, par corrélation, proposer la structure suivante pour l'isomère **51b** :

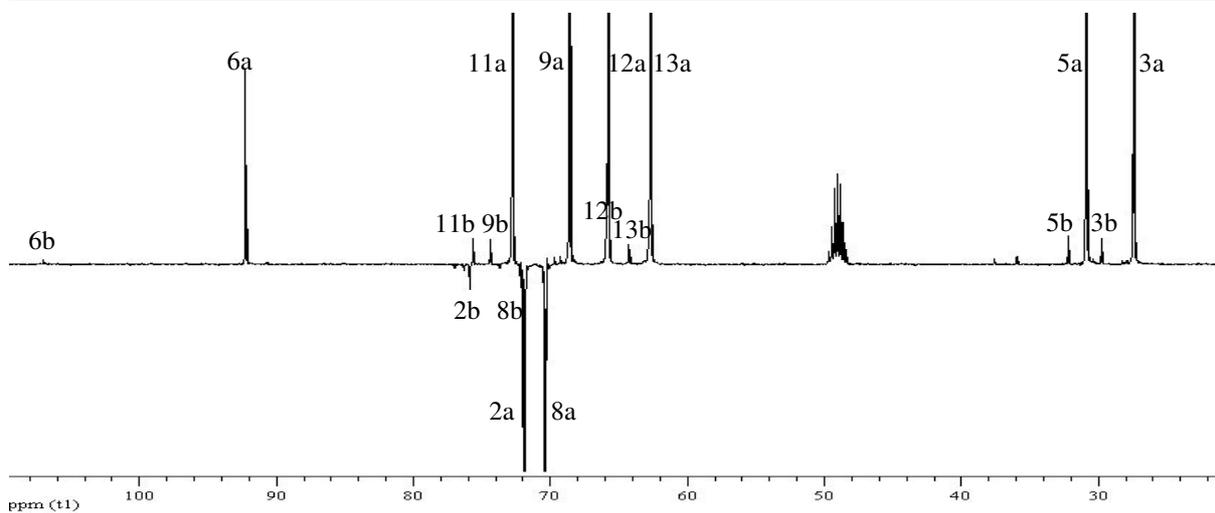
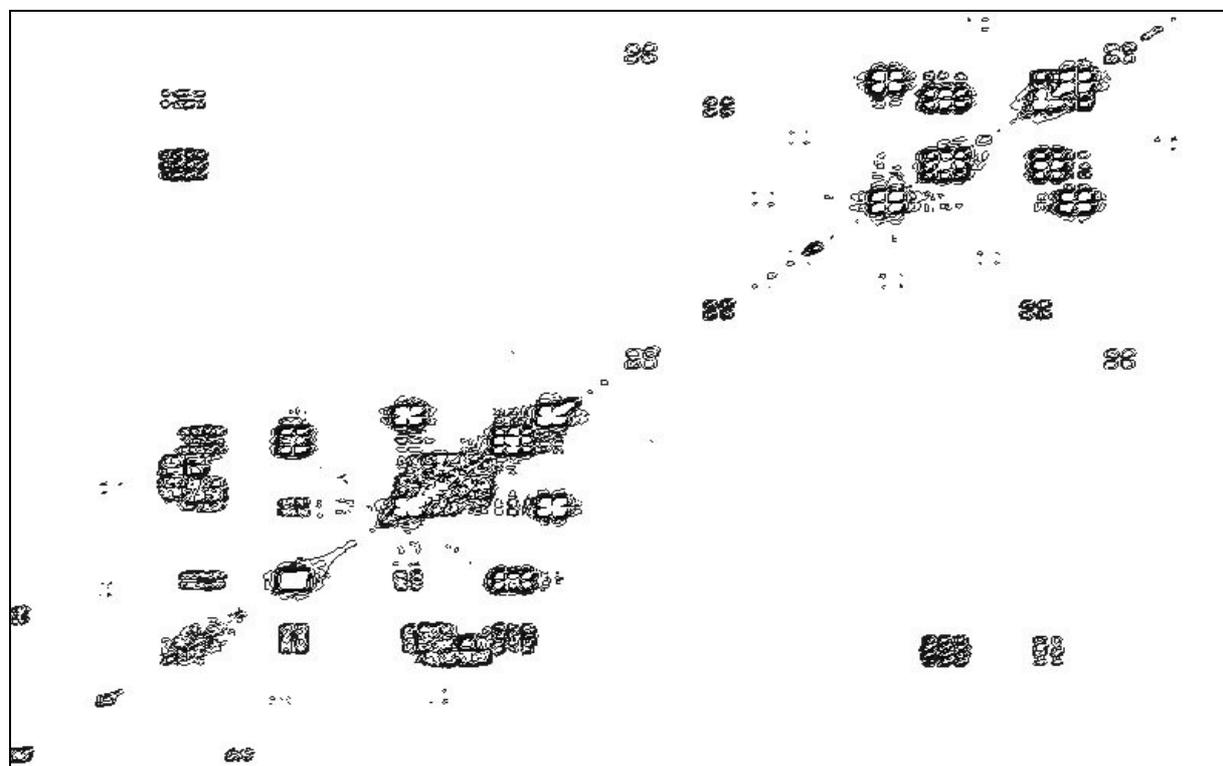
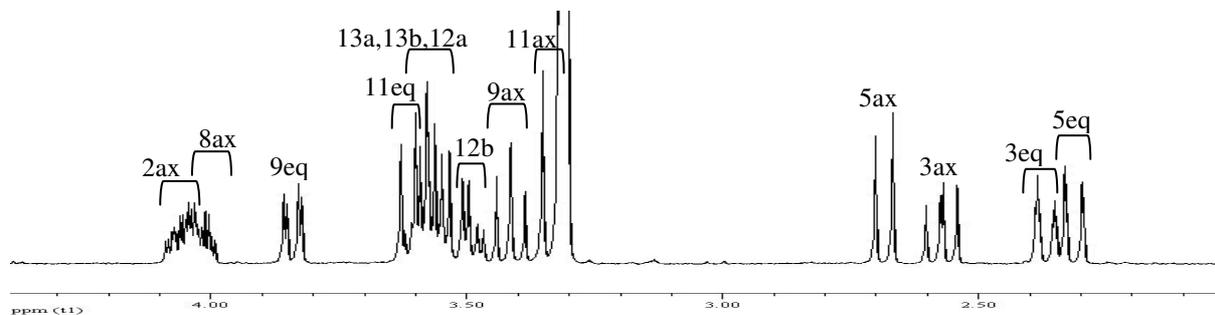
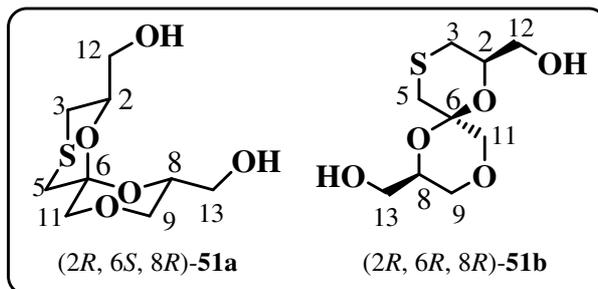


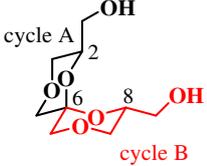
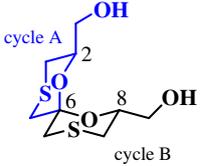
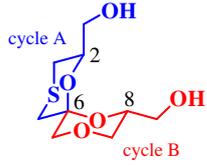
Le spectre de RMN ^{13}C de **51b** comporte 9 pics. Le carbone spiranique résonne à 107.0 ppm. Cette valeur est voisine de celle obtenue pour le composé **9b** ($\delta = 108.3$ ppm), pour lequel un des cycles est sous forme « bateau » et l'autre sous forme chaise (*cf* tableau p. 115).

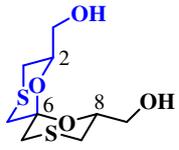
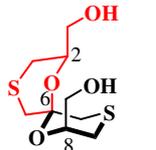
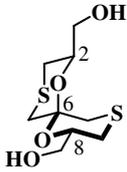
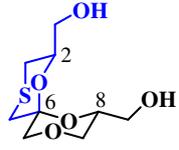
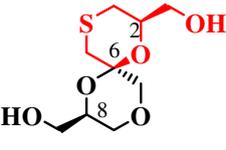
Le carbone C-3 de **51b** résonne à 29.8 ppm, et est déblindé par rapport à celui de **51a** ($\delta = 27.5$ ppm). Le même phénomène est observé entre **9b** (C-3, $\delta = 37.8$ ppm) et **9a** (C-3, $\delta = 27.8$ ppm). Le carbone C-5 de **51b** est détecté à 32.2 ppm ($\delta = 31.0$ ppm pour **51a**). Il résonnait à 40.6 ppm pour son analogue disoufré **9b** ($\delta = 35.2$ ppm pour **9a**).

Par analogie avec les composés disoufrés **9**, nous pouvons donc proposer, pour le composé **51b**, la configuration (*2R*, *6R*, *8R*), ainsi qu'une conformation bateau pour l'un des deux cycles. L'autre cycle adopterait alors une conformation chaise dans laquelle le bras hydroxyméthyle serait en position axiale.

Spectres de RMN ^1H et ^{13}C (CD_3OD) de **51**



	(2R, 6S, 8R)-7a 			(2R, 6S, 8R)-9a 			(2R, 6S, 8R)-51a 		
	δ_c (ppm)	δ_H (ppm) J (Hz)	δ_c (ppm)	δ_H (ppm) J (Hz)	δ_c (ppm)	δ_H (ppm) J (Hz)			
2	70.2	4.06 (dtd) (J 11.0; 5.0; 3.0)	72.4	4.01 (dt) (J 11.5; 5.0)	72.0	4.06 (dddd) (J 11.0; 6.0; 5.0; 2.0)			
3	68.8	3.40 (t) (J 11.0) 3.83 (dd) (J 11.0; 3.0)	27.8	2.41 (d) (J 11.5) 2.58 (t) (J 11.5)	27.5	2.37 (dt) (J 13.0; 2.0) 2.57 (dd) (J 13.0; 11.0)			
5	69.6	3.27 (d) (J 11.5) 3.58 (d) (J 11.5)	35.2	2.44 (d) (J 13.5) 2.80 (d) (J 13.5)	31.0	2.31 (dd) (J 13.5; 1.5) 2.68 (d) (J 13.5)			
6	93.0		91.9		92.3				
8	70.2	4.06 (dtd) (J 11.0; 5.0; 3.0)	72.4	4.01 (dt) (J 11.5; 5.0)	70.4	4.02 (dtd) (J 11.0; 5.0; 2.5)			
9	68.8	3.40 (t) (J 11.0) 3.83 (dd) (J 11.0; 3.0)	27.8	2.41 (d) (J 11.5) 2.58 (t) (J 11.5)	68.7	3.41 (t) (J 11.0) 3.84 (dd) (J 11.5; 2.5)			
11	69.6	3.27 (d) (J 11.5) 3.58 (d) (J 11.5)	35.2	2.44 (d) (J 13.5) 2.80 (d) (J 13.5)	72.9	3.34 (d) (J 11.5) 3.62 (d) (J 11.5)			
12	62.9	3.54 (dd) (J 12.0; 5.0) 3.57 (dd) (J 12.0; 5.0)	65.9	3.52 (dd) (J 11.5; 5.0) 3.60 (dd) (J 11.5; 5.0)	65.9	3.49 (dd) (J 11.5; 5.0) 3.56 (dd) (J 11.5; 6.0)			
13	62.9	3.54 (dd) (J 12.0; 5.0) 3.57 (dd) (J 12.0; 5.0)	65.9	3.52 (dd) (J 11.5; 5.0) 3.60 (dd) (J 11.5; 5.0)	62.8	3.57 (dd) (J 12.0; 5.0) 3.60 (dd) (J 12.0; 5.0)			

δ_C (ppm)	2	3	5	6	8	9	11	12	13
 (2 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 8 <i>R</i>)- 9a	72.4	27.8	35.2	91.9	72.4	27.8	35.2	65.9	65.9
 (2 <i>R</i> , 6 <i>R</i> , 8 <i>R</i>)- 9b	72.9	37.8	40.6	108.3	76.3	29.7	33.9	66.0	70.8
 (2 <i>R</i> , 6 <i>R</i> , 8 <i>S</i>)- 9d	72.1	29.7	28.7	94.7	76.3	28.3	35.9	66.0	65.9
 (2 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 8 <i>R</i>)- 51a	72.0	27.5	31.0	92.3	70.4	68.7	72.9	65.9	62.8
 (2 <i>R</i> , 6 <i>R</i> , 8 <i>R</i>)- 51b	75.9	29.8	32.2	107.0	72.1	74.4	75.6	65.9	64.3

IV.3.5. Conclusion

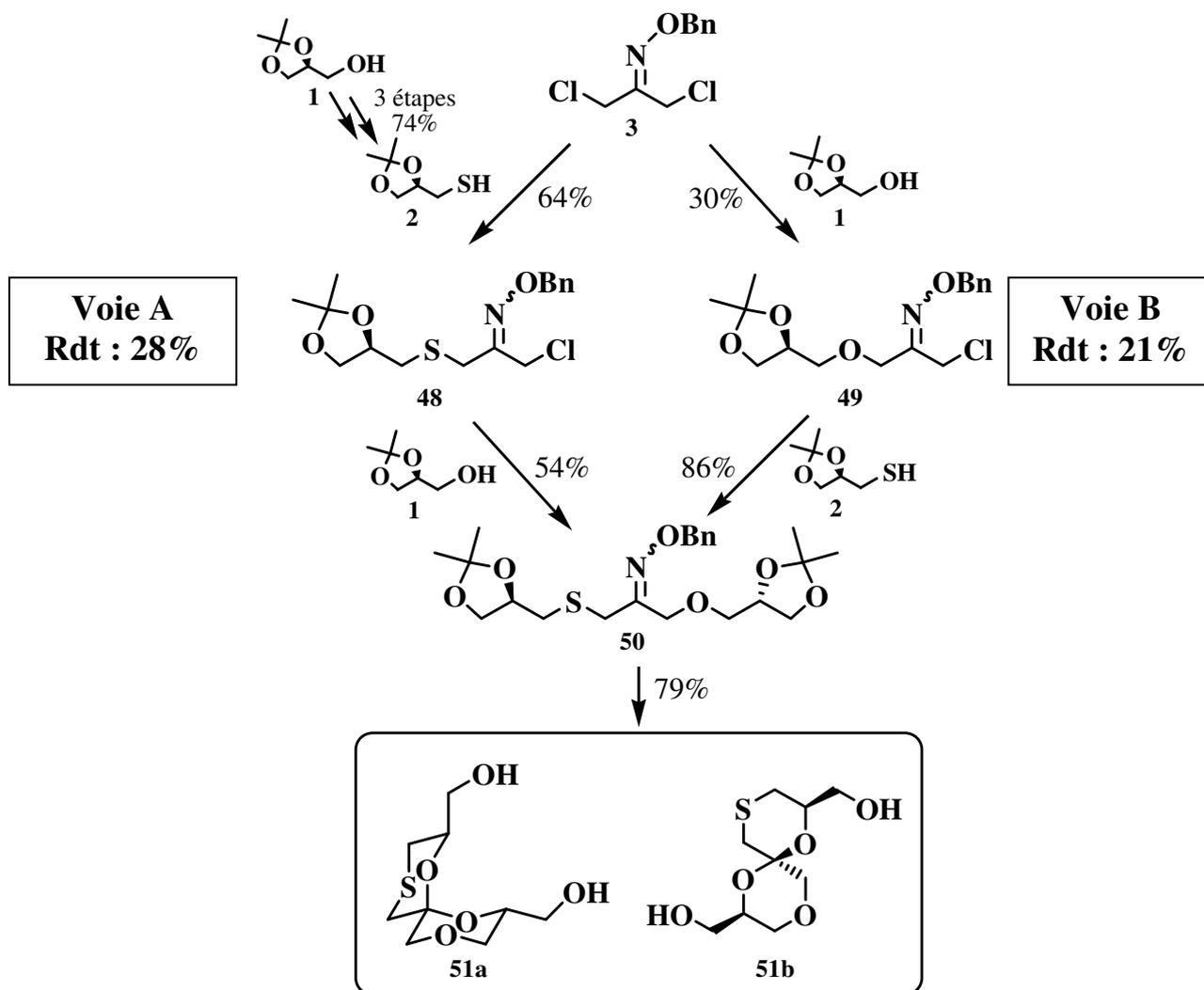
Le composé 4-thia-1,7,10-trioxaspiro[5.5] undécane **51** a été synthétisé :

- en **3 étapes**, à partir de l'oxime **3**, et avec un rendement global de **27%** en utilisant la voie A, et de **20%** en utilisant la voie B.
- en **6 étapes** et **20%** de rendement à partir du (*S*)-solkétal **1**, selon la voie A.

Dans la voie B, c'est la monosubstitution de l'oxime **3** par le solkétal **1** qui est l'étape limitante puisque le rendement de 30% n'a pu être amélioré.

Dans la voie A, la réaction de monosubstitution est plus efficace (64%), mais c'est cette fois le rendement de la deuxième étape qui reste à optimiser.

La réaction est *diastéréosélective*, puisque l'isomère **51a**, de configuration (2*R*, 6*S*, 8*R*), est obtenu très majoritairement.



Notre voie d'accès au motif 4-thia-1,7,10-trioxaspiro[5.5]undécane, comparée à celle décrite dans la littérature :⁹⁹

- est plus rapide (6 étapes au lieu de 7).
- a permis l'introduction de bras hydroxyméthyles supplémentaires fonctionnalisables ultérieurement.

⁹⁹ a) J. Y. C. Chan, L. Hough, A. C. Richardson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1151-1153. b) J. Y. C. Chan, L. Hough, A. C. Richardson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 1457-1462.

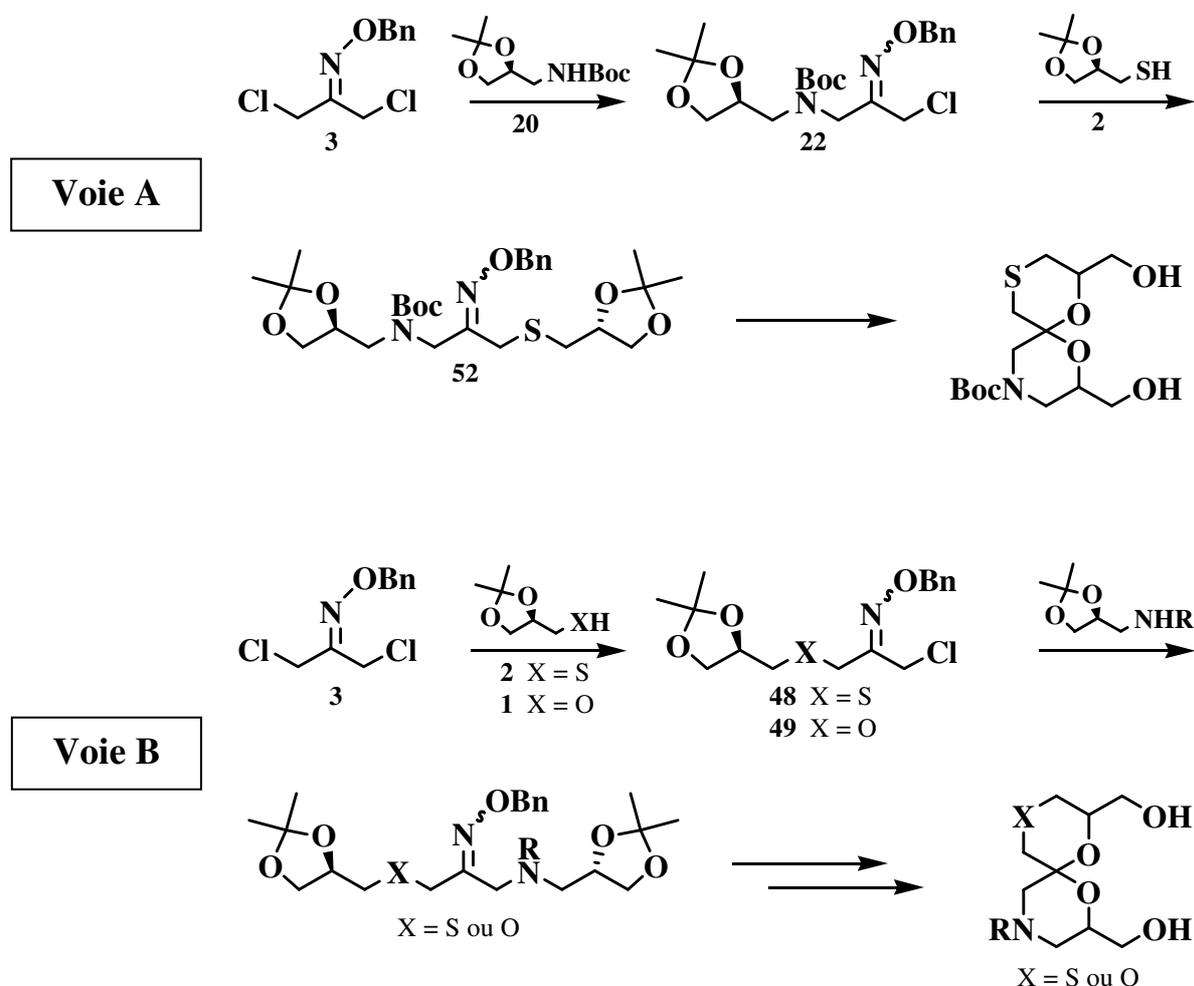
IV.4. Accès aux séries 10-aza-1,7-dioxa-4-thiaspiro[5.5]undécane et 10-aza-1,4,7-trioxaspiro[5.5]undécane

IV.4.1. Stratégie

Selon le même schéma que précédemment, l'accès aux 10-aza-1,7-dioxa-4-thiaspiro[5.5]undécane et aux 10-aza-1,4,7-trioxaspiro[5.5]undécane peut être envisagé selon deux voies A et B qui diffèrent par la nature de l'hétéroatome introduit en premier (cf schéma ci-dessous).

Les précurseurs nécessaires issus de la monosubstitution sont donc, selon la voie, le composé azoté **22** obtenu au chapitre III (voie A), ou soufré **48** et oxygéné **49** (voie B), préparés au paragraphe IV.2.

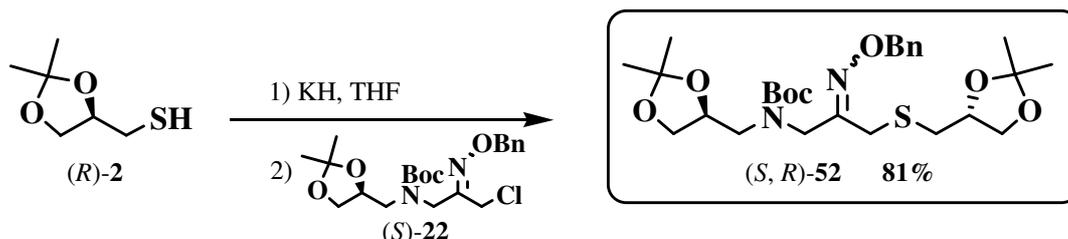
Dans la voie B, le groupement R, protecteur de l'atome d'azote, devra être judicieusement choisi.



IV.4.2. Synthèse de la série 10-aza-1,7-dioxa-4-thiaspiro[5.5]undécane par la voie A

IV.4.2.1. Synthèse de l'oxime 52

Nous avons substitué l'oxime chloré (*S*)-**22** par le thiol (*R*)-**2** préalablement déprotoné par 2 équivalents d'hydruide de potassium à 20°C dans le tétrahydrofurane. Le composé (*S, R*)-**52** est obtenu avec 81% de rendement.



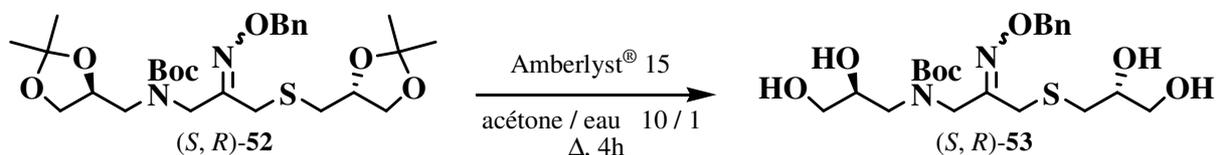
Ses données spectrales sont en accord avec sa structure. En RMN, à 20°C, il se présente sous la forme de deux rotamères dans un rapport 3:2.

- En IR, on observe une bande de vibration à 1697 cm^{-1} caractéristique de la liaison C=O du groupement carbamate.
- En RMN ^{13}C , de nombreux signaux sont dédoublés du fait de la présence de rotamères. Le carbone C=N résonne à 155.0 ppm, le carbone C=O à 155.4 ppm et 155.5 ppm. Les carbones secondaires des acétonides sont détectés à 109.3 ppm et 109.5 ppm, et le carbone tertiaire du groupement *tert*-butyle à 80.5 ppm et 80.7 ppm.

IV.4.2.2. Essai de déprotection – Acétalisation de 52

La réaction de déprotection-acétalisation de **52** a été réalisée dans nos conditions habituelles (Amberlyst[®] 15 au reflux d'un mélange 10:1 (v/v) d'acétone et d'eau).

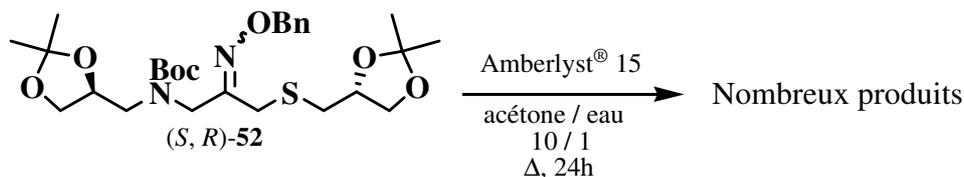
Au bout de 4h de reflux, le produit de départ est consommé et un composé majoritaire, plus polaire et UV actif, est détecté par CCM. Il correspond au produit de déprotection partielle **53**.



Sur les spectres de RMN, on peut en effet noter :

- en RMN ^1H , la disparition des signaux des groupements méthyles à 1.33 ppm, 1.34 ppm, 1.39 ppm et 1.41 ppm.
- en RMN ^{13}C , la disparition des signaux à 109.3 ppm et 109.5 ppm, correspondant aux carbones secondaires des acétonides, et le maintien du groupement oxime (signaux détectés à 155.4 ppm et 155.6 ppm).

Lorsque le reflux est poursuivi pendant 24h, Le composé **53** disparaît. Un grand nombre de produits sont alors détectés par CCM.



A température ambiante, même en prolongeant la durée de la réaction (une semaine), le composé **53**, qui se forme très partiellement, n'évolue pas vers la cétone, précurseur du spirohétérocycle final.

Il semble que le groupement carbamate ne résiste donc pas aux conditions acides et au chauffage prolongé nécessaire au clivage de la fonction oxime.

La voie A ne permet donc pas d'accéder efficacement aux motifs 10-aza-1,7-dioxa-4-thiaspiro[5.5]undécane et 10-aza-1,4,7-trioxaspiro[5.5]undécane. Nous avons donc étudié la voie B.

IV.4.3. Synthèse des séries 10-aza-1,7-dioxa-4-thiaspiro[5.5]undécane et 10-aza-1,4,7-trioxaspiro[5.5]undécane par la voie B

IV.4.3.1. Choix du groupement protecteur de l'amine

Dans le chapitre III, nous avons montré la nécessité de protéger l'amine sous forme d'amide ou de carbamate, afin de diminuer sa basicité et d'éviter sa protonation dans les conditions acides de l'étape de cyclisation.

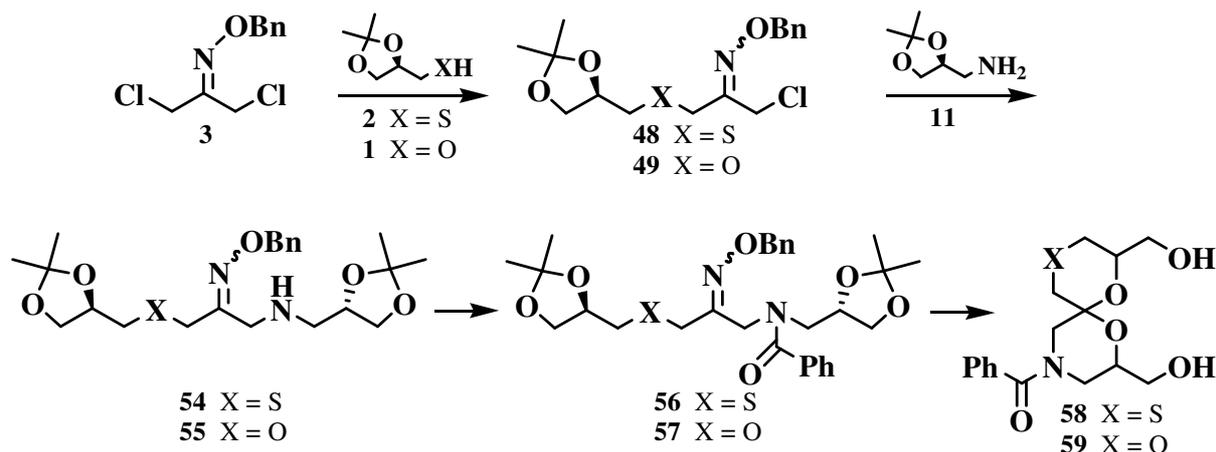
D'autre part, nous avons mis en évidence que l'utilisation d'un amide ne permettait pas la substitution nucléophile de **3**.

Enfin, dans le paragraphe précédent, nous avons vu que l'utilisation d'un carbamate était incompatible avec les conditions de cyclisation utilisées.

Ces résultats nous ont conduits à protéger l'atome d'azote ultérieurement dans la séquence réactionnelle. Nous avons donc préparé les oximes **56** et **57**.

L'obtention de ces composés s'effectue en deux temps :

- L'amine **11** est, dans une première étape, condensée sur les monoadduits **48** et **49**, issus de la monosubstitution de **3** par respectivement **2** et **1**.
- Les amines **54** et **55** ainsi obtenues, sont ensuite protégées par un groupement benzoyle pour conduire aux amides **56** et **57**.



IV.4.3.2. Synthèse de 54 et 55

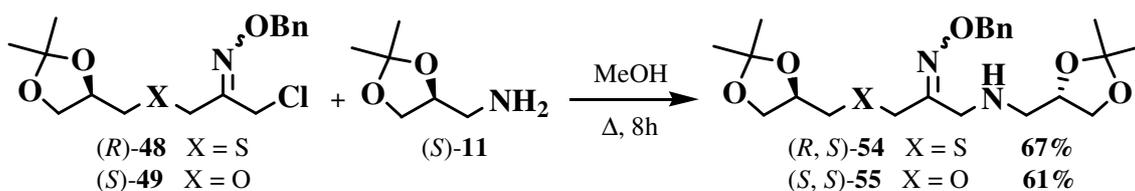
La deuxième réaction de substitution a été réalisée classiquement au reflux du méthanol pendant 8h, à partir de 1 équivalent de **48** ou de **49** et de 3 équivalents de **11**.¹⁰⁰

Les composés **54** et **57** sont obtenus avec, respectivement, 67% et 61% de rendement.

Pour limiter la quantité d'amine **11**, nous avons utilisé différentes conditions expérimentales, déjà décrites au paragraphe III.2.1, à partir du composé **48** :

- ❖ 1 équivalent d'amine en présence de carbonate de potassium et d'iodure de potassium dans le tétrahydrofurane à reflux.¹⁰¹
- ❖ 1 équivalent d'amine en présence d'hydroxyde de césium monohydraté et de tamis moléculaire 4Å, dans le diméthylformamide à 23°C.¹⁰²

Dans le premier cas, le composé attendu **54** ne se forme pas. Dans le deuxième cas, le bisadduit **54** est isolé avec un rendement plus faible de 26%. Nous avons donc choisi de maintenir nos conditions opératoires pour accéder à **54** et **55**.



L'éther d'oxime **54** est composé d'un mélange 1:3 des deux isomères (*E*) et (*Z*) (rapport déterminé par RMN ¹H après purification), et présente les caractéristiques spectrales suivantes :

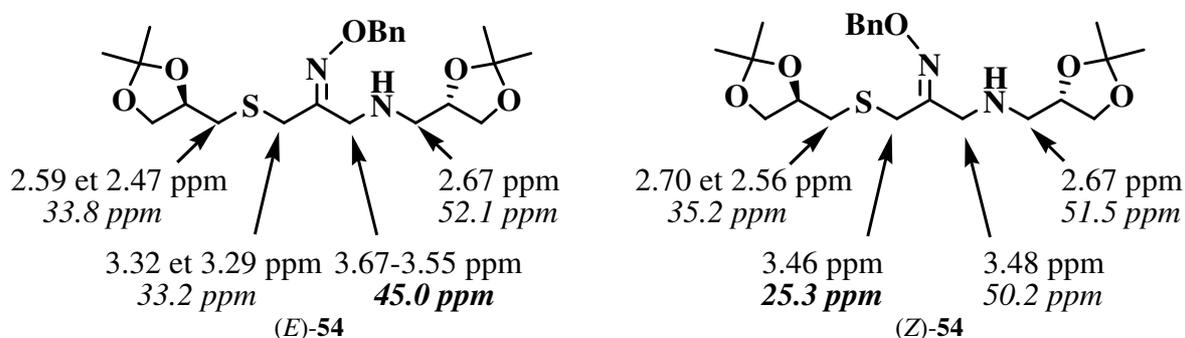
- En IR, on observe les bandes de vibration caractéristiques des liaisons N-H et C=N respectivement à 3340 cm⁻¹ et 1624 cm⁻¹.

¹⁰⁰ T. Naito, K. Nakagawa, T. Nakamura, A. Kasei, I. Ninomiya, T. Kiguchi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2003–2009.

¹⁰¹ H. Cerecetto, M. González, M. Risso, G. Seoane, A. López de Ceráin, O. Ezpeleta, A. Monge, L. Suescun, A. Mombrú, A. M. Bruno, *Arch. Pharm* **2000**, *333*, 387-393.

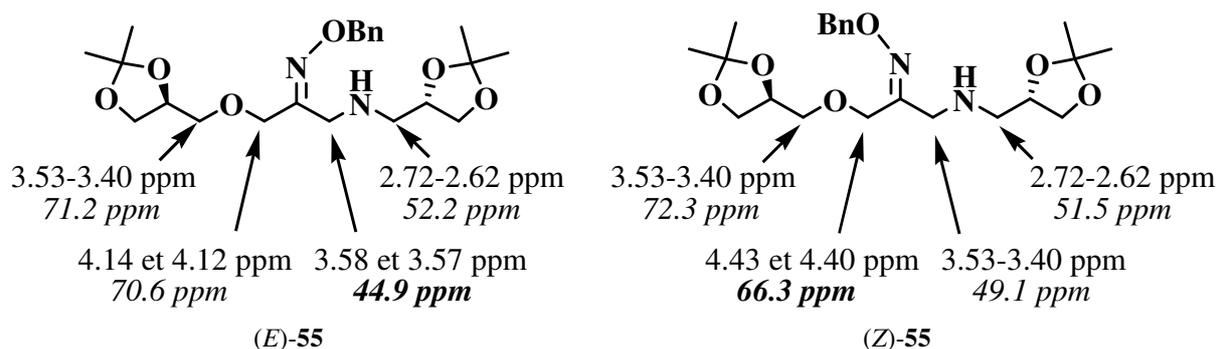
¹⁰² a) R. N. Salvatore, A. S. Nagle, S. E. Schmidt, K. W. Jung, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1893-1896. b) R. N. Salvatore, A. S. Nagle, K. W. Jung, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 674–683.

- En RMN ^1H , le proton NH résonne à 1.64 ppm sous la forme d'un singulet élargi. Les protons benzyliques des deux isomères sont détectés à 5.08 ppm.
- En RMN ^{13}C , on note des signaux à 156.5 ppm et 155.8 ppm correspondant aux carbones C=N de l'oxime des deux isomères, respectivement (*E*) et (*Z*). Les carbones secondaires des acétonides sont détectés à 109.4 ppm et 109.1 ppm.



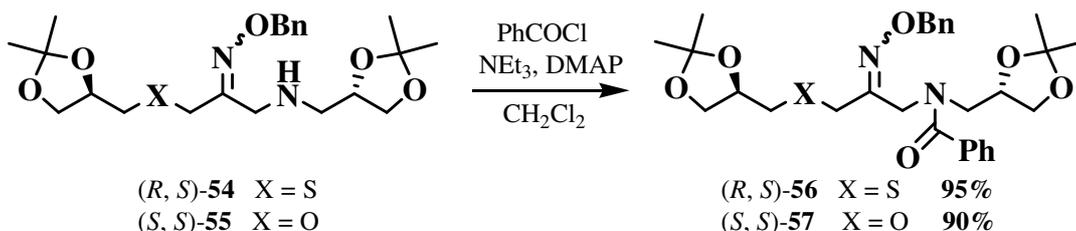
De même, l'éther d'oxime **55**, constitué d'un mélange 5:3 des deux isomères (*Z*) et (*E*) (rapport déterminé par RMN ^1H après purification), présente une structure en accord avec ses données spectroscopiques :

- En IR, on observe les bandes de vibration caractéristiques des liaisons N-H et C=N à, respectivement, 3345 cm^{-1} et 1590 cm^{-1} .
- En RMN ^1H , le proton NH résonne à 1.91 ppm sous la forme d'un singulet élargi. Les protons benzyliques des deux isomères sont détectés à respectivement 5.09 ppm pour l'isomère (*E*) et 5.06 ppm pour l'isomère (*Z*).
- En RMN ^{13}C , on note des signaux à 156.9 ppm et 155.6 ppm correspondant aux carbones C=N des oximes respectivement (*Z*) et (*E*). Les carbones secondaires des acétonides sont détectés à 109.4 ppm et 109.0 ppm.



IV.4.3.3. Synthèse de 56 et 57

L'acylation des amides **54** et **55** a été effectuée, avec d'excellents rendements, en utilisant 1.2 équivalents de chlorure de benzoyle en présence de 1.5 équivalents de triéthylamine et d'une quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine dans le dichlorométhane.



Le composé **56** présente des caractéristiques spectroscopiques en accord avec sa structure, et notamment :

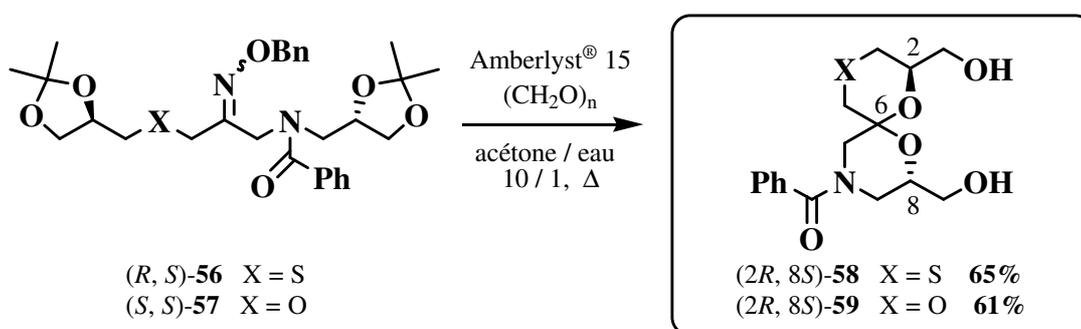
- En IR, on note l'apparition d'une bande à 1638 cm^{-1} caractéristique de la vibration de la liaison C=O de l'amide.
- En RMN ^{13}C , le pic du groupement carboxamide est détecté à 152.1 ppm.

La structure de l'amide **57** est également confirmée par ses données spectroscopiques :

- En IR, on note l'apparition d'une bande à 1635 cm^{-1} caractéristique de la vibration de la liaison C=O.
- En RMN ^{13}C , le signal du groupement carboxamide est observé à 153.8 ppm.

IV.4.3.4. Déprotection-spirocyclisation des oximes **56** et **57** – Accès aux spiroacétals **58** et **59**

La réaction de déprotection-spirocyclisation est effectuée en présence d'Amberlyst[®] 15 au reflux d'un mélange 1:1 (v:v) d'acétone et d'eau pendant 48h. L'ajout de paraformaldéhyde est nécessaire à la déprotection de la fonction cétone. Les spiroacétals **58** et **59** sont obtenus avec des rendements de respectivement 65% et 61% après purification.



A température ambiante et à 345K (73°C), les spectres de RMN ^1H des composés **58** et **59** sont mal résolus du fait du phénomène de coalescence et restent donc difficiles à interpréter.

A 20°C , les spectres de RMN ^{13}C comportent de nombreux pics correspondant à un mélange de différents rotamères et/ou isomères. Lorsque le spectre est effectué à chaud, un composé devient très nettement majoritaire pour chaque produit **58** et **59** (cf spectres pages suivantes). D'autres pics attribuables à un autre isomère, ou à un rotamère de l'isomère majoritaire, sont observés en plus faible quantité.

La structure de l'isomère majoritaire de **58** et **59** peut être déterminée, à la fois par les données COSY et HSQC, et pour **59**, par la comparaison avec les données de la littérature.¹⁰³ Par contre, il est très difficile d'attribuer sans ambiguïté la structure de l'autre composé du mélange.

De manière à prouver avec certitude la structure (spectre à chaud) des composés minoritaires du mélange de **58** et **59**, une réduction de la fonction amide en amine sera nécessaire.

En effet, les spectres seront alors simplifiés si les pics minoritaires correspondent bien à un rotamère puisque, dans ce cas, il n'y aura plus de phénomène de coalescence.

Si par contre, il s'agit bien d'un deuxième isomère, tous les pics en RMN ¹³C resteront dédoublés.

Ce travail n'a pu être effectué faute de temps, mais sera rapidement réalisé afin de pouvoir publier l'ensemble de ces résultats.

Quelques données spectroscopiques concernant les composés majoritaires **58** et **59** :

❖ Composé **58** :

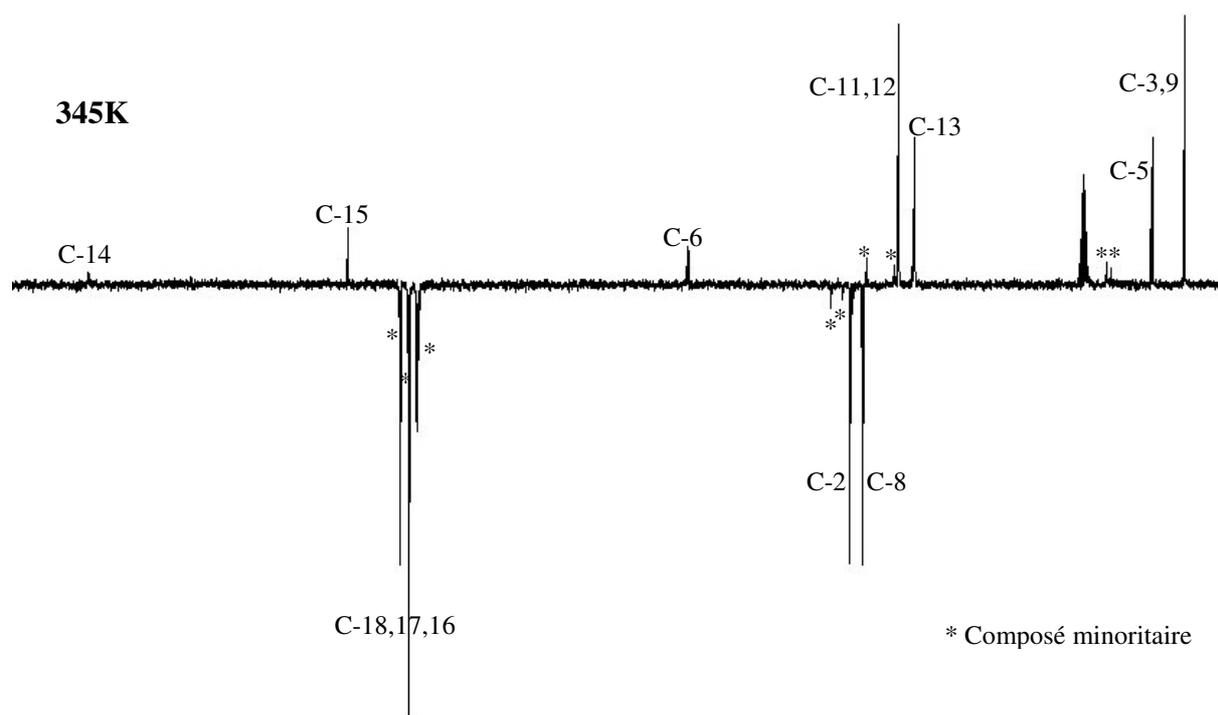
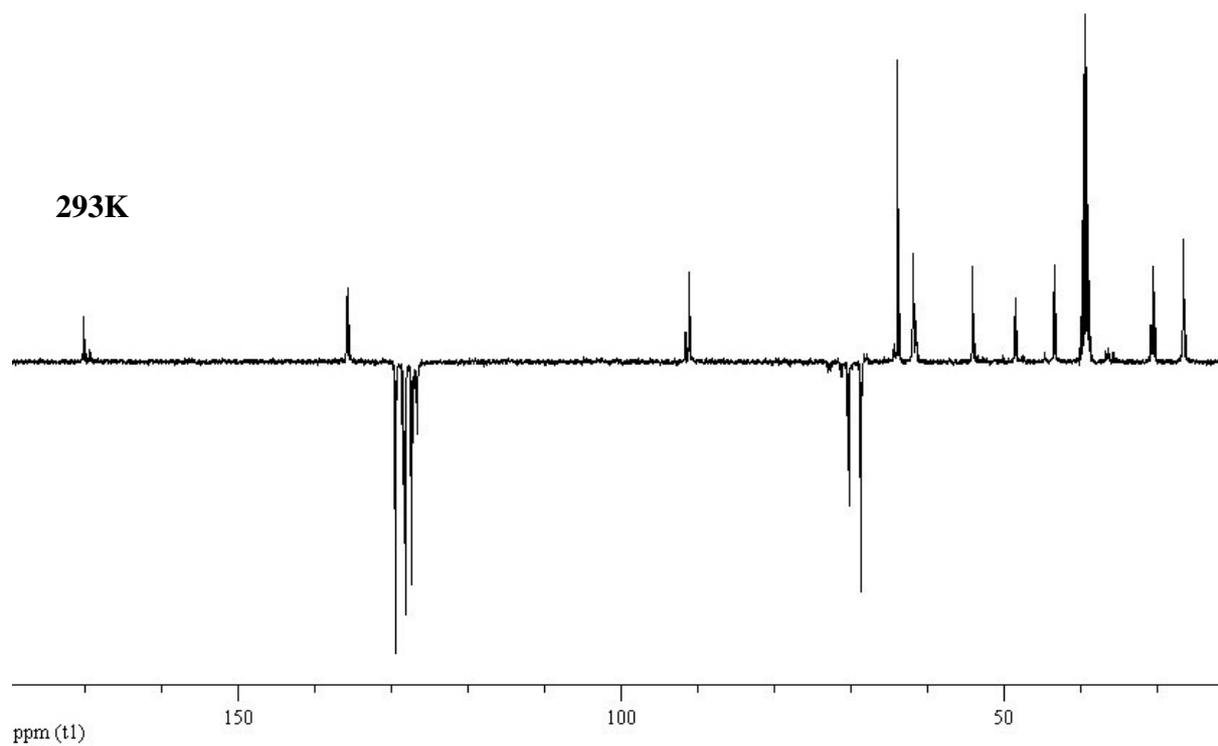
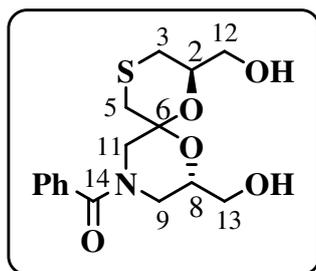
- En IR, on observe la bande de vibration de la fonction alcool à 3394 cm⁻¹ et celle du groupement carbonyle de l'amide à 1618 cm⁻¹.
- En spectrométrie de masse haute résolution, le composé **58** présente un pic [M + Na]⁺ à 362.1021 correspondant à la formule brute C₁₆H₂₁NO₅NaS.
- En RMN ¹³C, le carbone de l'amide résonne à 169.5 ppm et le carbone spiranique à 91.1 ppm. Les carbones 11 et 12, ainsi que les carbones 3 et 9, sont présents dans un seul signal à respectivement, 63.7 ppm et 26.3 ppm. Les carbones 2 et 8 sont détectés à 70.0 ppm et 68.4 ppm.

❖ Composé **59** :

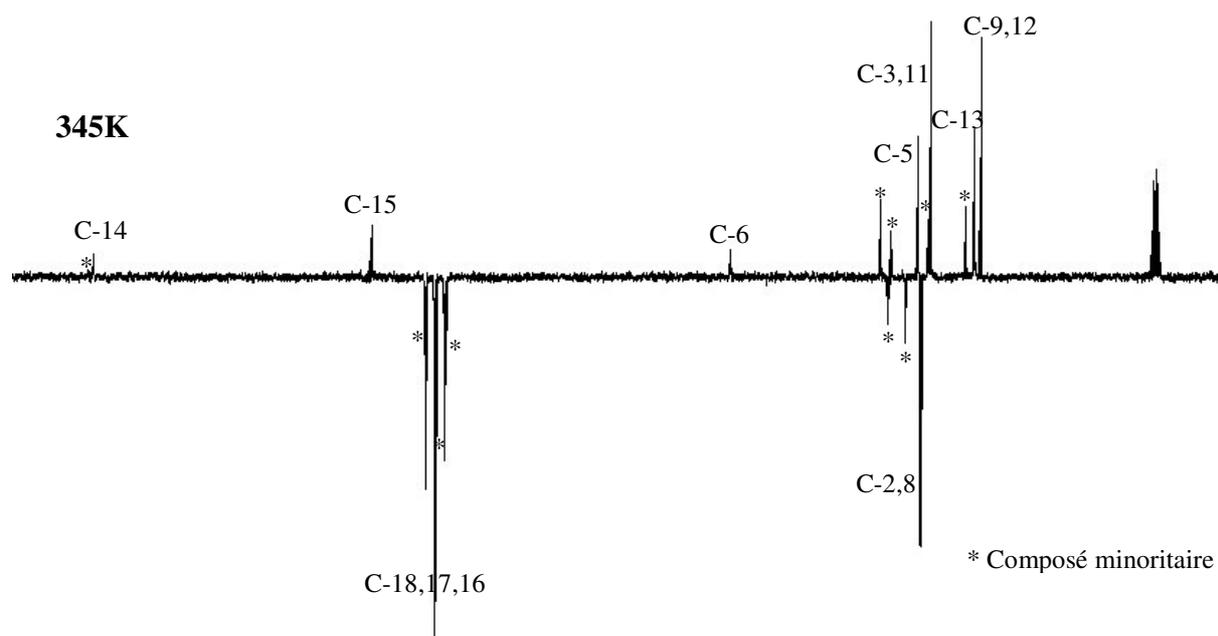
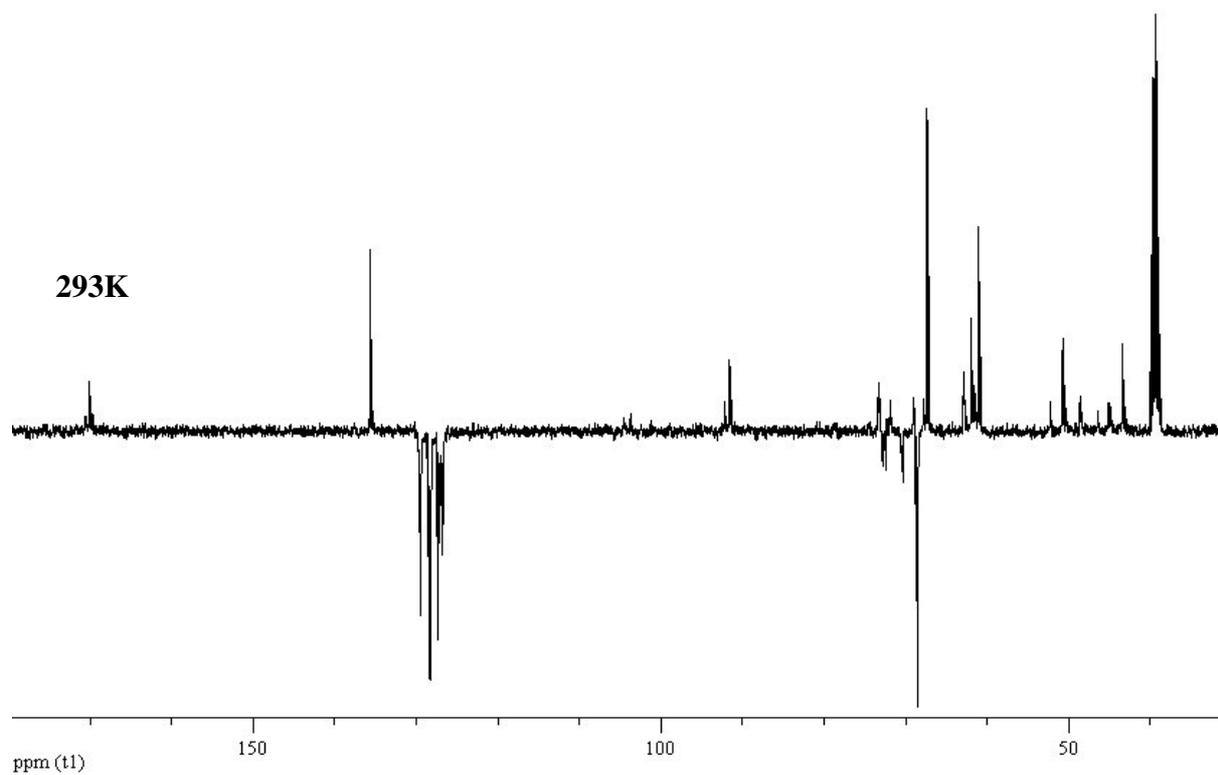
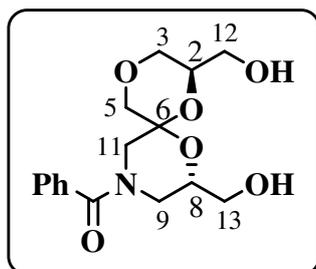
- En IR, on observe la bande de vibration de la fonction alcool à 3400 cm⁻¹ et celle du groupement carbonyle de l'amide à 1618 cm⁻¹.
- En spectrométrie de masse haute résolution, le composé **59** présente un pic [M + Na]⁺ à 346.1261 correspondant à la formule brute C₁₆H₂₁NO₆Na.
- En RMN ¹³C, le carbone de l'amide résonne à 169.6 ppm et le carbone spiranique à 91.5 ppm. Les carbones 3 et 11, ainsi que les carbones 9 et 12, sont présents dans un seul signal à respectivement, 67.0 ppm et 60.8 ppm. Les carbones 2 et 8 sont détectés à 70.0 ppm et 68.4 ppm.

¹⁰³ G. Jeminet, M. Lemaire, J.-G. Gourcy, F. Posada, *Synthesis* **1995**, 627-629.

Spectres de RMN ^{13}C (DMSO-d₆) de **58**



Spectres de RMN ^{13}C (DMSO-d₆)-de **59**



IV.4.4. Conclusion

Nous avons mis au point la synthèse de nouveaux spiroacétals 1,7-dioxaspiro[5.5]undécanes incorporant un atome de soufre ou d'oxygène en position 4 et un atome d'azote en position 10, par une méthode simple et efficace.

A partir du solkétal, nous avons préparé :

- le motif 10-aza-1,7-dioxa-4-thiaspiro[5.5]undécane en **7 étapes** et **20%** de rendement.
- le motif 10-aza-1,4,7-trioxaspiro[5.5]undécane en **6 étapes** avec un rendement modeste de **8%**. L'étape limitante de la synthèse de ce spiroacétal est la préparation de l'oxime monosubstitué **49**.

Rappelons que le 10-aza-1,4,7-trioxaspiro[5.5]undécane avait été préparé par Richardson et Coll.,¹⁰⁴ au départ du D-fructose, en **8 étapes** et **32%** de rendement.

D'autre part, l'équipe de Jeminet avait déjà obtenu le composé **59** à partir du solkétal, en **7 étapes** et avec un rendement tout à fait similaire au nôtre, de **22%**.

IV.5. Conclusion générale du chapitre

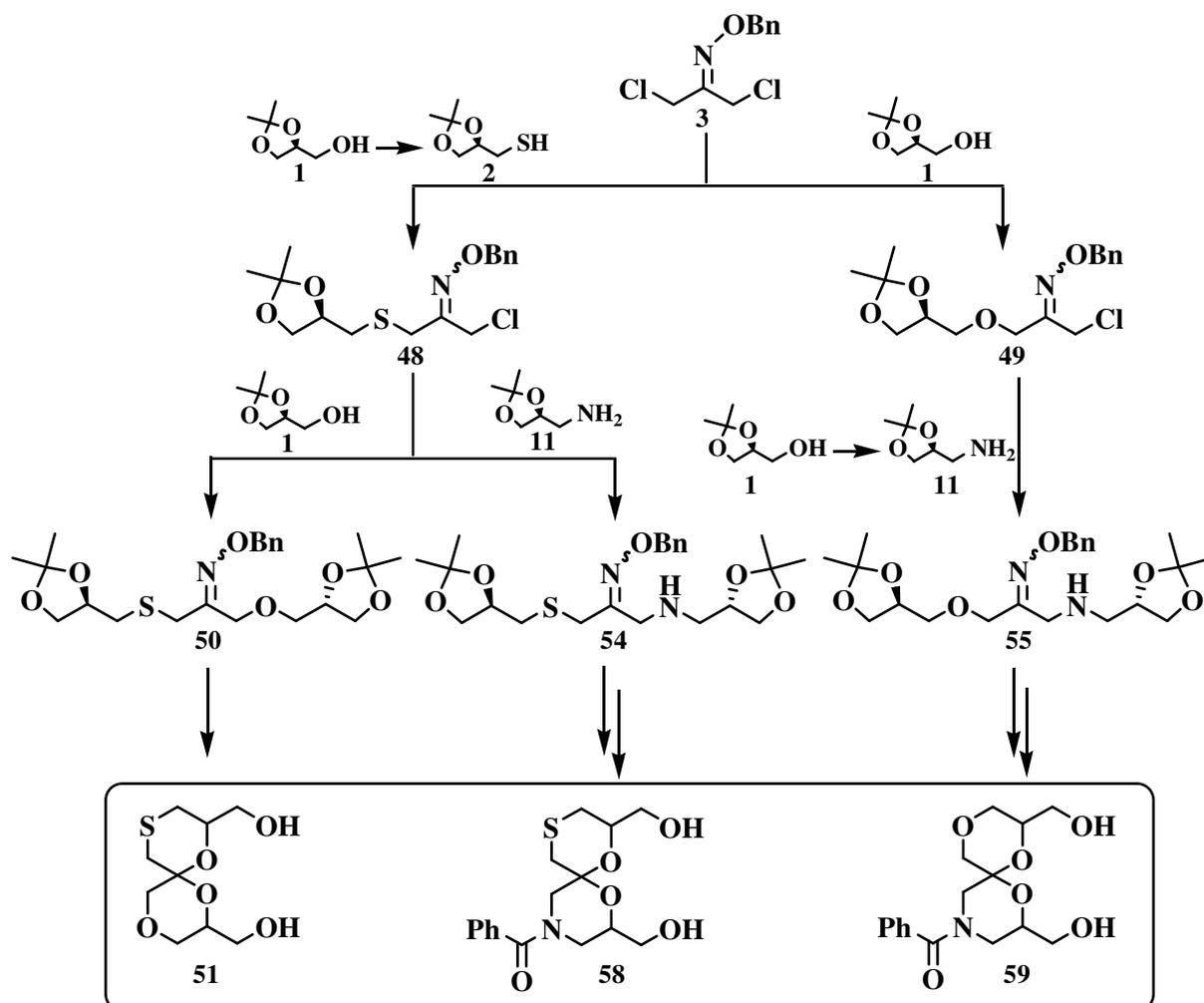
La stratégie synthétique développée au chapitre I a pu être étendue avec succès à la préparation de spiroacétals originaux « dissymétriques » avec de bons rendements, bien que certaines étapes méritent une optimisation.

Ainsi, nous avons pu accéder à des motifs qui, à notre connaissance, n'ont jamais été décrits et qui présentent des bras hydroxyméthyles en positions 2 et 8, substituants intéressants pour la synthèse d'analogues de produits naturels plus élaborés.

Ainsi, nous avons préparé trois motifs différents à partir du solkétal :

- le 4-thia-1,7,10-trioxaspiro[5.5] undécane en **6 étapes** et **20%** de rendement.
- le 10-aza-1,7-dioxa-4-thiaspiro[5.5]undécane en **7 étapes** et **20%** de rendement.
- le 10-aza-1,4,7-trioxaspiro[5.5]undécane en **6 étapes** et **8%** de rendement

¹⁰⁴ a) J. Y. C. Chan, L. Hough, A. C. Richardson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1151-1153. b) J. Y. C. Chan, L. Hough, A. C. Richardson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 1457-1462.



6 étapes à partir
du solkétal **1**
Rdt : **20%**

7 étapes à partir
du solkétal **1**
Rdt : **20%**

6 étapes à partir
du solkétal **1**
Rdt : **8%**

**Conclusion
et
perspectives**

Conclusion

L'objectif de ma thèse était la mise au point d'une méthode originale, efficace et diastéréosélective de spiroacétals incorporant des hétéroatomes supplémentaires en β du carbone spiranique.

La stratégie utilisée repose sur deux étapes clé :

- une **double substitution nucléophile** de l'oxime dichloré **3** par le solkétal **1** et/ou ses dérivés soufrés ou azotés **I**, conduisant au précurseur clé **II**.
- une **déprotection-spiroacétalisation acido-catalysée** de cet oxime **II**.

Les principales difficultés rencontrées au cours de ce travail ont résidé dans :

- la fragilité à chaud et en milieu basique de l'oxime dichloré **3**.
- le manque de réactivité de certains dérivés azotés du solkétal.
- la difficulté, dans certains cas, à cliver le groupement éther d'oxime benzylé afin de régénérer la fonction cétone.
- dans les séries azotées, le choix des groupements protecteurs des fonctions alcool et amine.

Selon cette approche, nous avons préparé des spiroacétals, que nous avons appelé « symétriques », tels que :

- 1) les **1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane 7** obtenus en séries (*R*), (*S*) et racémique, en 2 étapes et avec des rendements globaux allant de 53% à 82%.

Leur synthèse est **diastéréospécifique** : un seul stéréoisomère est formé à partir du précurseur énantiopur **1**.

- 2) les **1,7-dioxa-4,10-dithiaspiro[5.5]undécane 9**, préparés en séries (*S*), (*R*) et racémique, en 3 à 5 étapes et avec des rendements de 33% à 51%.

La synthèse est **diastéréosélective** : deux diastéréoisomères qui ont été séparés, sont obtenus à partir du précurseur énantiopur **1**.

Une étude structurale complète des différents isomères obtenus a été effectuée, afin de déterminer sans ambiguïté leur stéréochimie. Nous avons ainsi montré que l'effet anomère n'était, dans ce cas, plus prépondérant dans la diastéréosélectivité. Ce phénomène peut être imputé aux effets électroniques et stériques différents, engendrés par l'atome de soufre. Ainsi, des conformations originales de type « bateau » deviennent plus stables.

Même si les composés **7** ont déjà été décrits dans la littérature, la synthèse que nous avons développée est cependant beaucoup plus efficace puisqu'elle s'effectue en moins d'étapes et avec de meilleurs rendements.

Les spiroacétals **9** sont quant à eux, totalement inédits.

Ces travaux ont fait l'objet de plusieurs **communications orales** et **par affiches**, ainsi que d'un **article** et de la **page de couverture** du numéro de Novembre 2006 de *European Journal of Organic Chemistry* (*Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *21*, 4805-4812).

Par une stratégie analogue, nous avons également préparé des spiroacétals que nous avons appelé « dissymétriques », et pour lesquels la double substitution nucléophile est, cette fois-ci, effectuée en deux temps. Ainsi, nous avons obtenu toujours à partir du solkétal **1** :

- 3) le **4-thia-1,7,10-trioxaspiro[5.5]undécane 51** en 6 étapes, avec 20% de rendement global.

Cette synthèse est **hautement diastéréosélective**.

L'isomère majoritaire (*2R*, *6S*, *8R*)-**51a** a été entièrement caractérisé.

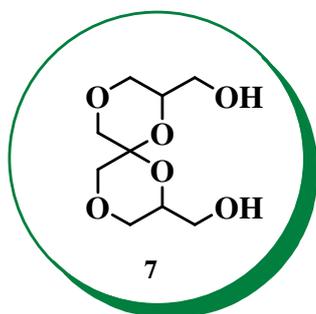
Une séparation des deux isomères sera nécessaire pour réaliser l'étude structurale complète de l'isomère minoritaire.

- 4) le **10-aza-1,7-dioxa-4-thiaspiro[5.5]undécane 58** en 7 étapes, avec 20% de rendement.

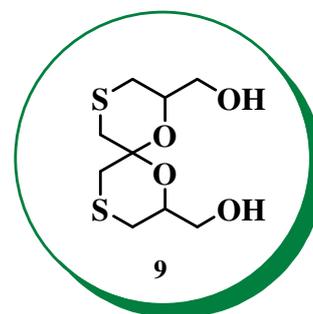
Cette synthèse **diastéréosélective** conduit à deux isomères qui, pour être caractérisés, devront être séparés et réduits en amines.

- 5) le **10-aza-1,4,7-trioxaspiro[5.5]undécane 59** en 6 étapes, 8% de rendement.

Le composé **59** a déjà été décrit sous la forme d'un seul isomère, avec un rendement similaire. Nous avons montré que deux diastéroisomères étaient obtenus lors de l'étape de cyclisation. Comme pour le composé **58**, l'existence de rotamères ne nous a pas permis, à ce jour, de réaliser leur étude structurale détaillée. Cependant, la structure du produit majoritaire est en accord avec celle décrite dans la littérature.

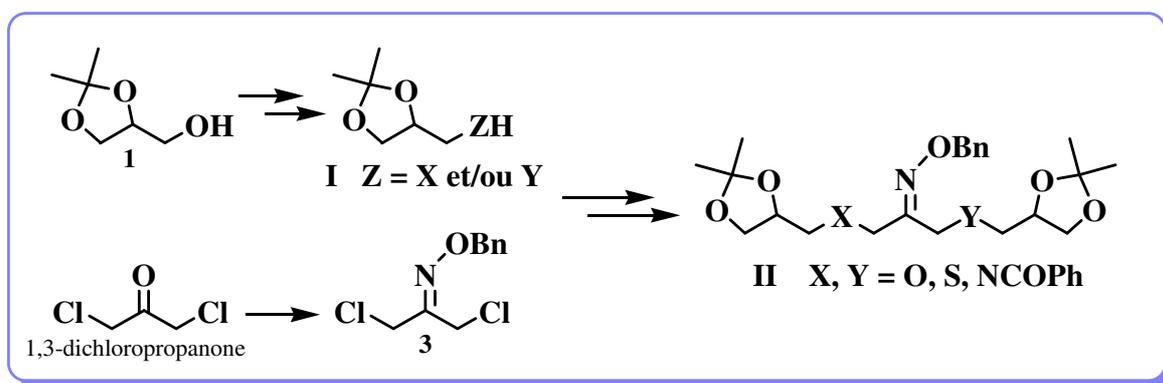


Série racémique: **2 étapes**, rdt = **82%**
 A partir du (*S*)-solkétal: **2 étapes**, rdt = **55%**
 A partir du (*R*)-solkétal: **2 étapes**, rdt = **53%**

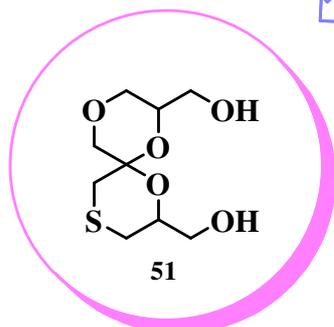


Série racémique: **3 étapes**, rdt = **41%**
 A partir du (*S*)-solkétal: **5 étapes**, rdt = **51%**
 A partir du (*R*)-solkétal: **5 étapes**, rdt = **33%**

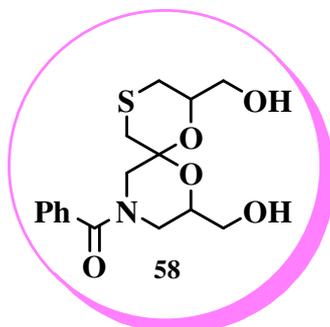
Spiroacétals
"symétriques"



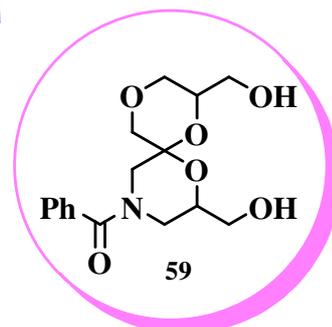
Spiroacétals
"dissymétriques"



A partir du (*S*)-solkétal:
6 étapes, rdt = **20%**



A partir du (*S*)-solkétal:
7 étapes, rdt = **20%**

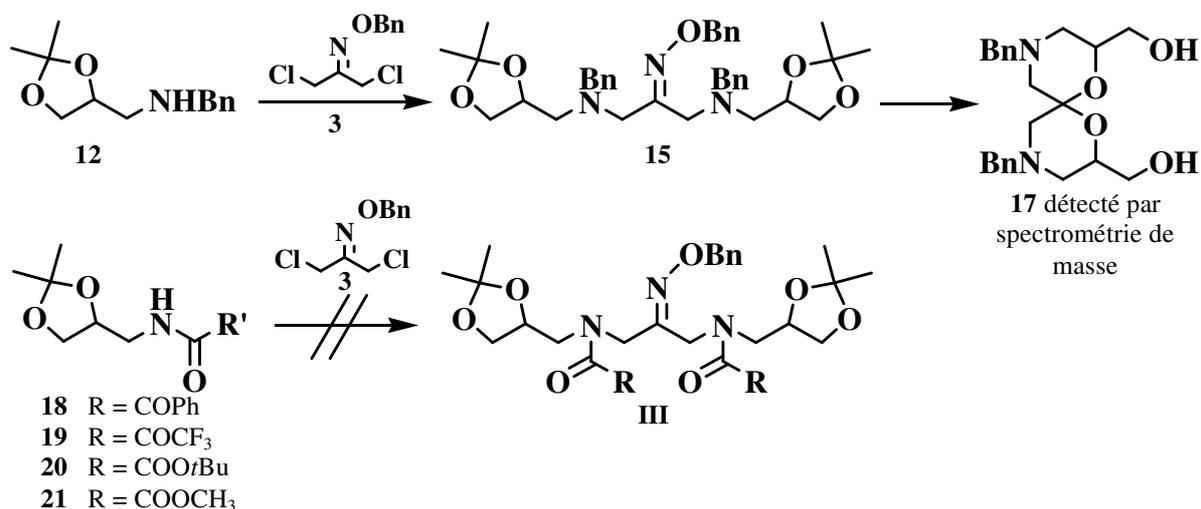


A partir du (*S*)-solkétal:
6 étapes, rdt = **8%**

La même approche ne nous a pas permis d'accéder au motif 4,10-diaza-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane.

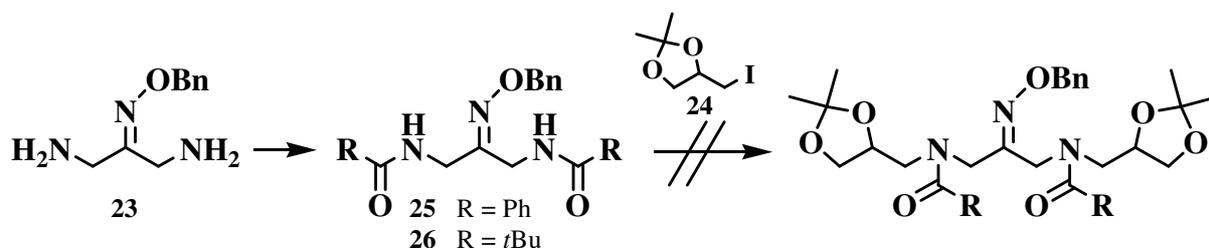
En effet, l'utilisation d'amines a montré la nécessité de protéger l'azote, afin d'éviter la protonation dans les conditions acides de la spirocyclisation.

La protection sous forme d'amides (**18** et **19**) ou de carbamates (**20** et **21**) n'a pas permis, elle, de préparer le composé intermédiaire **III**.



Nous avons alors repensé notre schéma synthétique, en incorporant l'atome d'azote sur l'oxime de départ (diamine **23**). Deux voies ont été explorées :

- la première, qui implique l'utilisation d'un amide ou d'un carbamate comme groupement protecteur de l'azote, et une alkylation par un dérivé iodé **24**, n'a pas abouti.



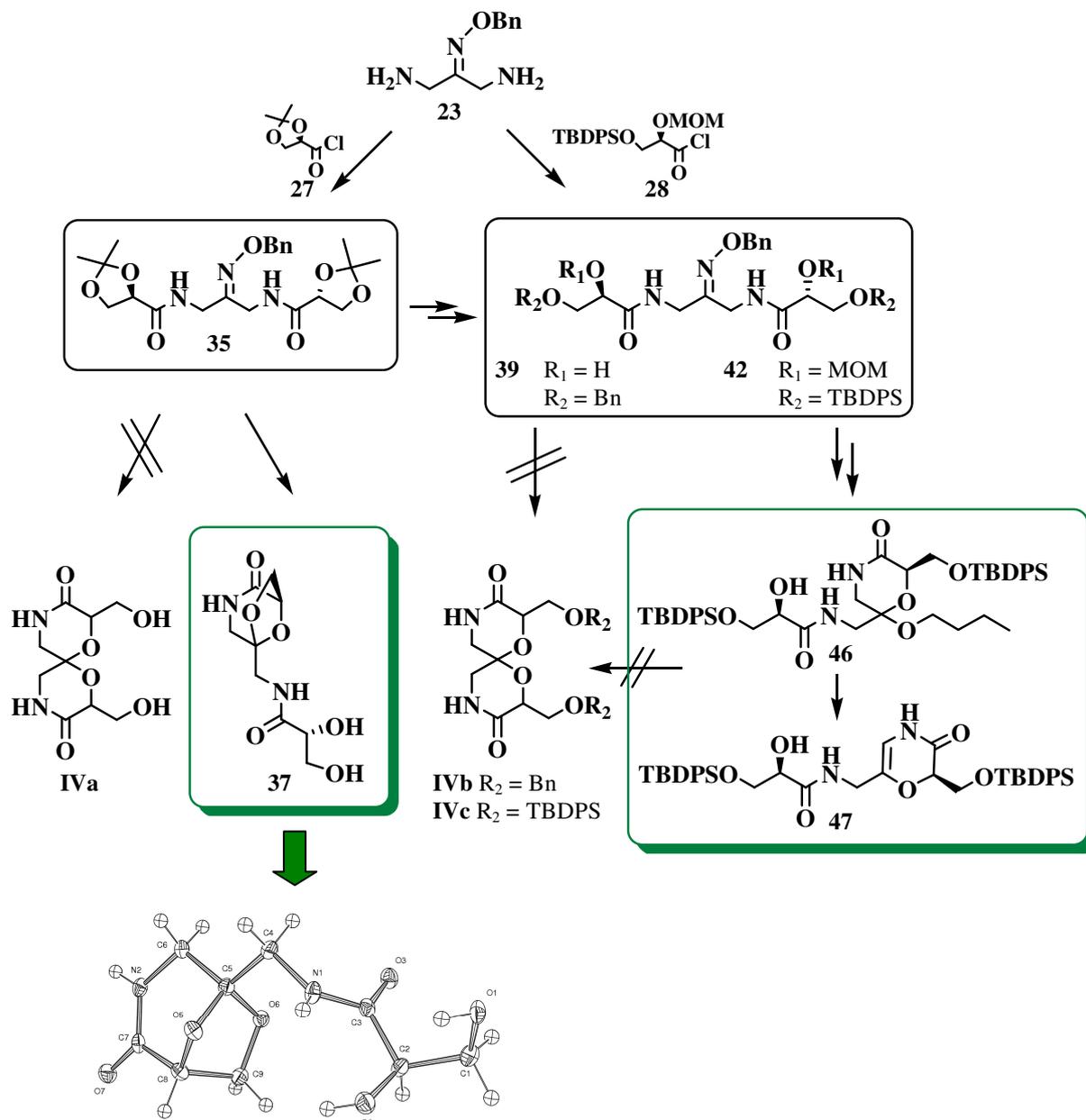
- la deuxième consiste en l'incorporation de la fonction amide directement dans la chaîne carbonée.

La réaction de la diamine **23** avec le chlorure d'acyle **27** conduit à l'oxime souhaité **35**. Par contre, la déprotection-cyclisation de **35** ne permet pas d'accéder au spiroacétal **IVa** attendu, mais conduit au composé bicyclique **37** dont la structure a pu être déterminée par une étude complète (RMN et diffraction des rayons X).

De manière à éviter la formation du bicyclic **37**, nous avons préparé les oximes orthogonalement protégés **39** et **42** et nous avons étudié leur réactivité en milieu acide.

La cyclisation du composé **39** n'a pas conduit au spiro lactame attendu **IVb**.

Concernant l'oxime **42**, selon les conditions opératoires, nous avons préparé l'hémiacétal **46** et/ou son produit d'élimination **47**, précurseurs potentiels de **IVc**. En milieu acide, comme en milieu basique, le composé **47** ne cyclise pas. La chaîne latérale adopte une conformation *trans* incompatible avec la spirocyclisation finale. Des conditions plus extrêmes fragilisent le composé **47** qui se dégrade.



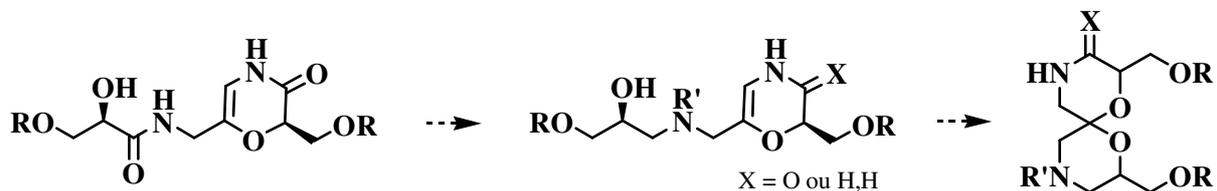
Cette étude, qui n'a pas abouti à la synthèse du spiroacétal souhaité, a montré la nécessité de protéger différemment les alcools primaires et secondaires dès le début de la synthèse, pour éviter la formation de **37**.

De plus, nous avons vu que les groupements silylés et benzylés n'étaient pas suffisamment résistants dans les conditions d'acidité et de chauffage nécessaires à la déprotection des autres fonctions de **39** et **42** et à leur cyclisation.

Faute de temps, l'étude n'a pas été achevée.

Cependant, pour accéder au motif 4,10-diaza-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane, deux solutions pourraient être envisagées :

1) la **réduction sélective de la fonction amide exocyclique** des composés **46** ou **47**, permettrait de diminuer la rigidité de la chaîne latérale et devrait ainsi favoriser la cyclisation finale.

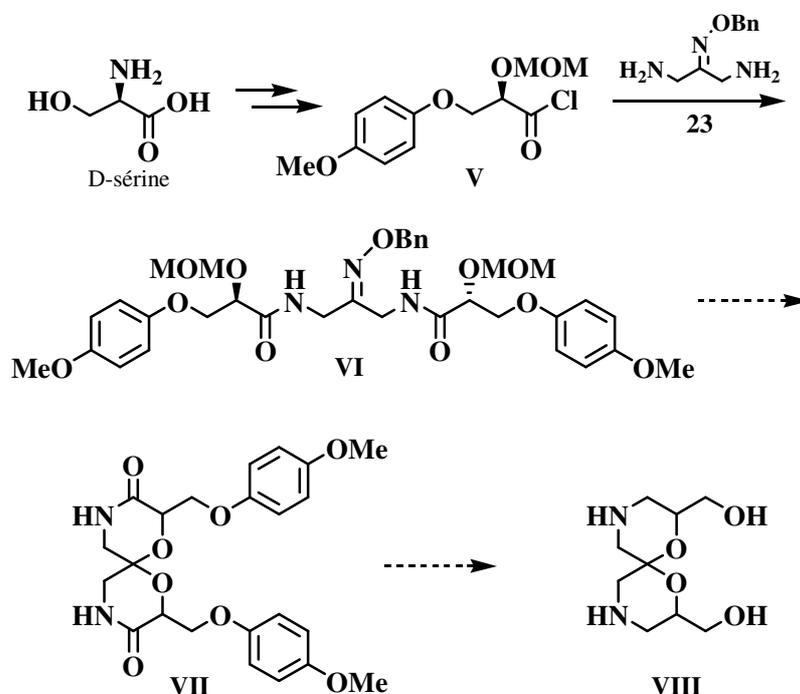


2) la **modification du groupement protecteur des alcools primaires** de **42**, vraisemblablement trop encombrants (utilisation par exemple d'un groupement *p*-méthoxyphényle : composé **V**).

En effet, le groupement *p*-méthoxyphényle est sélectif de la protection des alcools primaires par rapport aux secondaires, et la régénération de la fonction alcool s'effectue dans des conditions particulières en présence de nitrate d'ammonium cérique (CAN).¹⁰⁵

D'autre part, ce groupement protecteur est stable dans les conditions basiques de saponification, puisqu'il résiste à la soude 3N à 100°C, dans des conditions acides fortes comme l'acide chlorhydrique 3M à 100°C et en présence de LiAlH₄, ce qui permettra de réduire les fonctions amide tout en conservant les fonctions alcool protégées.¹⁰⁶

En adoptant notre schéma synthétique au départ du chlorure d'acyle **V**, la déprotection-spirocyclisation de l'éther d'oxime **VI** devrait conduire au spiroacétal **VII**, précurseur de **VIII**.



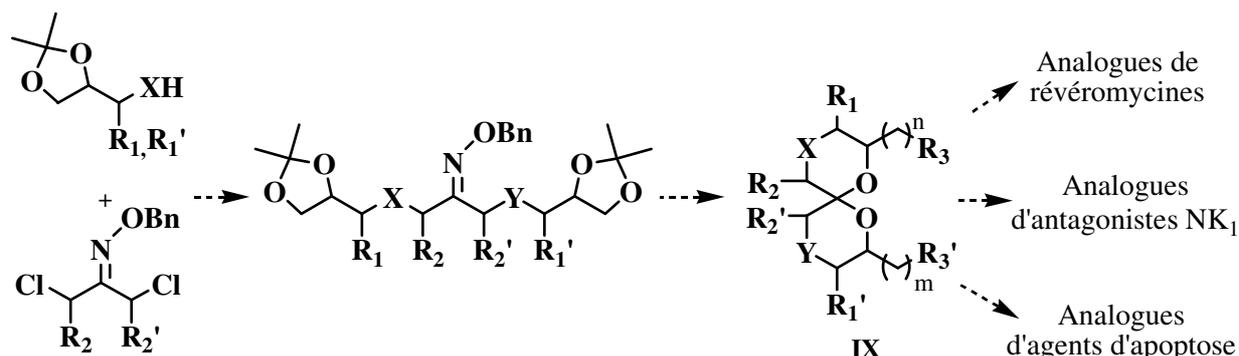
¹⁰⁵ a) T. Fukuyama, A. A. Laud, L. M. Hotchkiss, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6291. b) M. Petitou, P. Duchaussoy, J. Choay, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1389. A voir

¹⁰⁶ T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition* **1999**, p.75.

Perspectives envisagées à la suite de ce travail

❖ Accès à une « librairie » de nouveaux spiroacétals polysubstitués

Ces résultats seront valorisés par la préparation de molécules beaucoup plus complexes, de type **IX**, substituées d'une part, sur les cycles par des groupements alkyles et/ou aromatiques, et d'autre part, sur les bras hydroxyméthyles par divers groupements (esters, amides, aromatiques...). Ces substrats **IX** constitueront ainsi des précurseurs d'analogues de produits naturels, d'activité biologique potentielle.



❖ Relation structure - activité

La participation de l'équipe à un programme de recherche axé sur la synthèse de nouveaux substrats antitumoraux, nous a incités à évaluer dans une première approche, la cytotoxicité de certains de nos composés sur quelques lignées cellulaires : KB (carcinome buccal), HL60 et K562 (lymphoblastomes), MCF7 et MCF7R (carcinome mammaire), HCT116 (carcinome du colon).

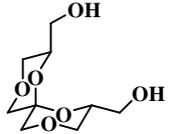
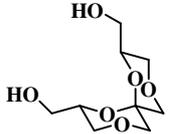
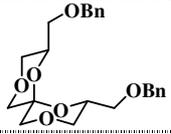
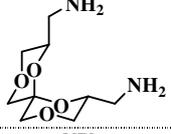
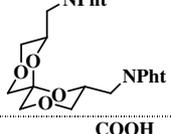
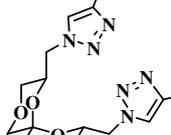
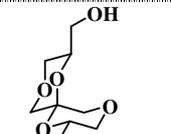
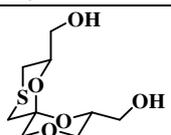
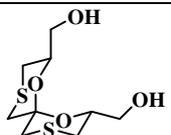
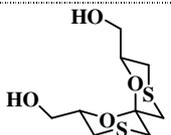
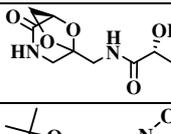
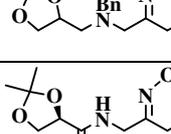
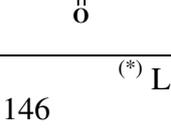
Ces tests biologiques ont été effectués à la bibliothèque cellulaire de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif sur Yvette. Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau de la page suivante.

Les cytotoxicités obtenues sont faibles, mais ces valeurs peuvent s'expliquer par la forte polarité de nos composés (présence de groupements hydroxyles ou amines libres), ce qui doit diminuer leur pénétration cellulaire. Ceci est confirmé par la meilleure cytotoxicité des composés moins polaires **60**, **65** et **35**.

Il est cependant difficile de « tirer » de ces premiers résultats une règle générale :

- Pour les spiroacétals tétraoxygenés, on observe une légère différence de cytotoxicité entre les deux énantiomères (2*R*, 6*S*, 8*R*)- et (2*S*, 6*R*, 8*S*)-**7a**, ce qui n'est pas le cas en série disoufrée ((2*R*, 6*S*, 8*R*)- et (2*S*, 6*R*, 8*S*)-**9a**).
- L'introduction d'atomes de soufre n'augmente pas l'activité.
- L'introduction de divers substituants sur les bras hydroxyméthyles peut augmenter la cytotoxicité sur certaines lignées cellulaires, ou au contraire la diminuer sur d'autres.

Il serait donc intéressant de réaliser un « screening » plus large sur une « librairie » plus importante de spiroacétals comportant différents hétéroatomes, diversement substitués sur les cycles, et ne présentant plus de substituant hydroxyle.

Molécules testées	Cytotoxicité à 10^{-5} M sur cellules :				
	KB	HL60	K562		
 (2 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 8 <i>R</i>)- 7a	8	0	18		
 (2 <i>S</i> , 6 <i>R</i> , 8 <i>S</i>)- 7a	5	0	1		
 (2 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 8 <i>R</i>)- 60	8	24	MCF7	MCF7R	HCT116
			17	27	15
 (2 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 8 <i>R</i>)- 62 (*)	0	0	3		
 (2 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 8 <i>R</i>)- 61 (*)	13	0	1		
 (2 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 8 <i>R</i>)- 65 (*)	12	26	MCF7	MCF7R	HCT116
			25	0	19
 (2 <i>R</i> [*] , 6 <i>R</i> [*] , 8 <i>S</i> [*])- 7b	1	0	11		
 (2 <i>S</i> , 6 <i>R</i> , 8 <i>S</i>)- 51	18	0	2		
 (2 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 8 <i>R</i>)- 9a	3	1	23		
 (2 <i>S</i> , 6 <i>R</i> , 8 <i>S</i>)- 9a	7	0	20		
 37	11	9	6		
 (±)- 16	10	16	38		
 (<i>R</i> , <i>R</i>)- 35	3	8	20		

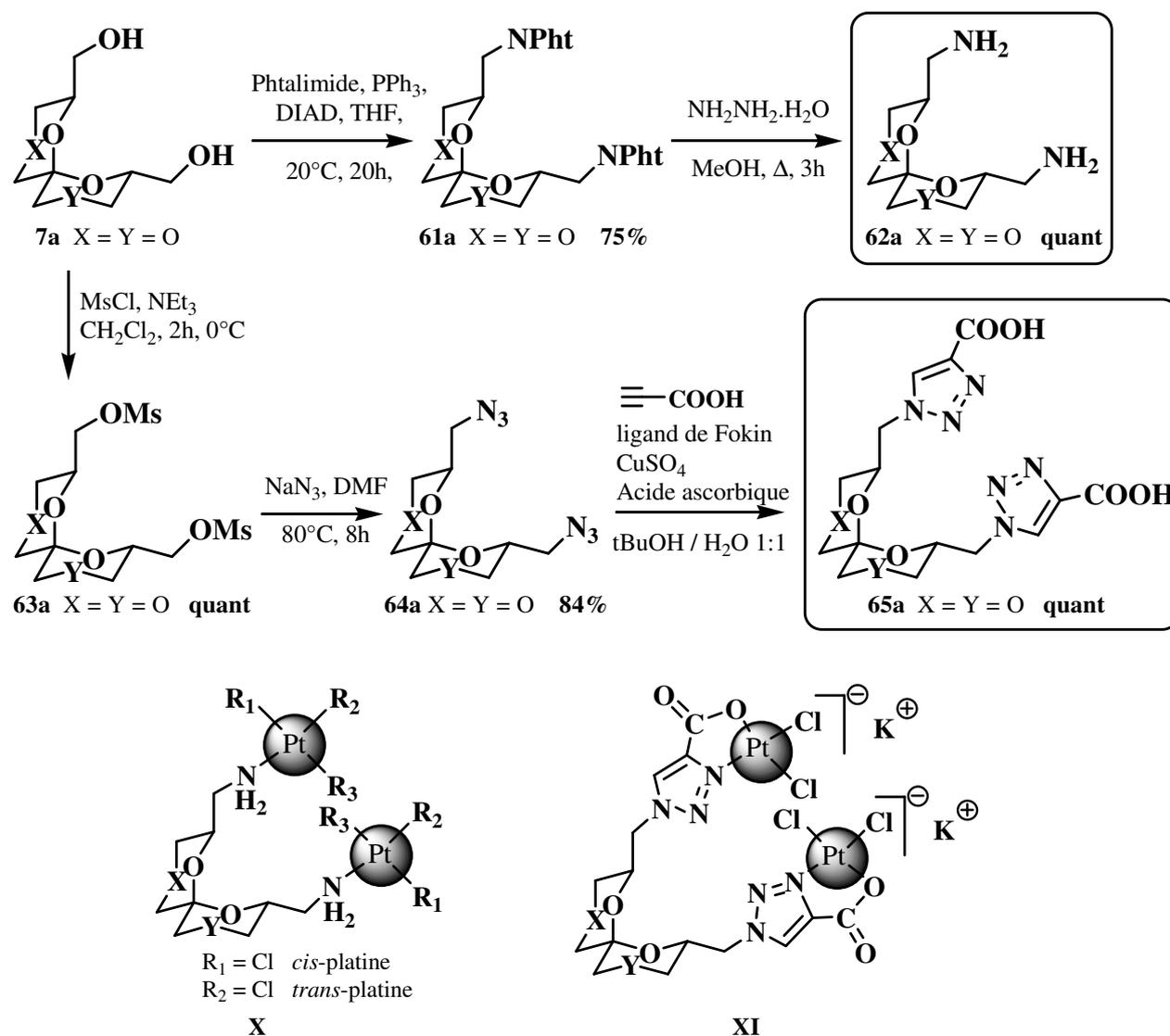
(*) La synthèse de ces produits est détaillée dans le paragraphe suivant

❖ Nouveaux complexes binucléaires de platine

Etant donnée la conformation « figée » adoptée par le motif spiroacétalique, la chiralité et la solubilité des spiroacétals dans les milieux aqueux, il nous a semblé intéressant d'envisager leur utilisation pour préparer de nouveaux complexes de platine à potentialité antitumorale.

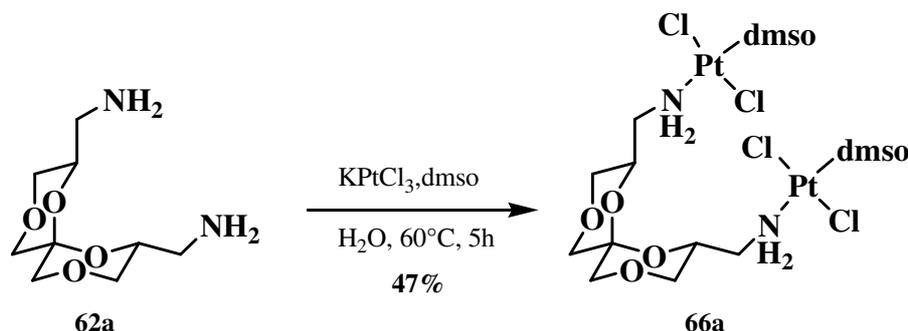
En effet, le cisplatine $cis\text{-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ ou ces analogues, impliqués dans le traitement d'une grande variété de tumeurs solides, voient leur utilisation fréquemment limitée du fait de leur manque de solubilité, de leur forte toxicité et de par la résistance de certaines cellules tumorales. Aussi, de nombreuses équipes ont souhaité préparer de nouvelles diamines, mono ou binucléaires de platine, énantiomériquement pures provoquant des interactions avec l'hélice d'ADN.

Nous maîtrisons au laboratoire la transformation des bras hydroxyméthyles de nos composés en amine **62** ou en azoture **64**,¹⁰⁷ précurseur par « chimie click » de **65**. Nous avons donc envisagé, en collaboration avec Arnaud GAUTIER, d'accéder à des complexes de platine binucléaires **X** ou **XI**, afin d'en évaluer l'activité antitumorale.



¹⁰⁷ C. Garcia, Thèse de doctorat, Université Blaise Pascal, D.U. 1025, 1998.

Dans le but de vérifier la faisabilité de ces complexes de platine, nous avons effectué un premier essai de complexation à partir de la diamine **62a** (X = Y = O) et du sel de Kukushkin (KPtCl₃, dmsO).¹⁰⁸



Le complexe binucléaire **66a** (de type **X**) est obtenu avec un bon rendement de 47%. Il a été caractérisé principalement par spectrométrie de masse et par RMN ¹⁹⁵Pt dans le DMF-d7 ($\delta = -3138$ ppm, déplacement chimique déterminé par rapport à celui de Na₂PtCl₆). Sa coordination est du type NSCl₂. Ce complexe est probablement *trans* du fait de « l'effet *trans* » induit par le DMSO ; cependant, cela reste à vérifier.

La cytotoxicité de ce premier complexe est en cours d'évaluation.

La synthèse de complexes de platine spiroacétaliques est donc tout à fait possible. Il sera intéressant de poursuivre ce travail en modifiant, à la fois la nature des ligands du platine (R₁, R₂ et R₃ des complexes **X**), la nature des hétéroatomes X et Y des spiroacétals et la nature des « bras » (composés tels que **65**).

¹⁰⁸ Y. N. Kukushkin, Y. E. Vyaz'menskii, L. I. Zorina, *Russ. J. Inorg. Chem.* **1968**, 13, 1573-1576.

Partie expérimentale

Généralités.

❖ Matériels

- Les spectres *infra-rouge* (IR) ont été réalisés sur un spectrophotomètre PERKIN-ELMER 881. Les positions des bandes d'absorption caractéristiques sont exprimées en cm^{-1} .
- Les spectres de *résonance magnétique nucléaire* (RMN) ont été enregistrés avec un spectromètre BRUKER AC 400 (400,13 MHz en ^1H et 100.13 MHz en ^{13}C). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport à celui du solvant pris comme référence interne. Les constantes de couplage (J) sont données en Hertz (Hz). Les abréviations utilisées pour décrire les signaux sont :

- s : singulet	- q : quadruplet	- M : massif
- se : singulet élargi	- Q : quintuplet	- eq : équatorial
- d : doublet	- h : hexuplet	- ax : axial
- t : triplet	- m : multiplet	
- Les *points de fusion* (F en $^{\circ}\text{C}$) ont été déterminés au moyen d'un microscope à platine chauffante REICHERT. Les produits ont été préalablement recristallisés dans le solvant indiqué entre parenthèses.
- Les *pouvoirs rotatoires* ont été mesurés sur un polarimètre JASCO modèle DIP-370 à 25°C et à la longueur d'onde de la raie D du sodium ($\lambda = 589 \text{ nm}$). Les produits sont en solution, et la concentration c est exprimée en g pour 100 mL de solvant.
- Les spectres de *masse* (SM) ont été réalisés avec un appareil Q-TOF, de marque WATERS, en électrospray (ESI). Pour les spectres de masse haute résolution (SMHR), la référence interne utilisée est la leucine encéphaline.
- L'analyse de *diffraction des rayons X* a été réalisée avec un diffractomètre OXFORD DIFFRACTION XCALIBUR SAPHIR 3, à l'Université de Rennes I, par M. Loïc Toupet.

❖ Méthodes

- Les *chromatographies sur couche mince* (CCM) ont été effectuées sur plaque de silice Merck 60 F₂₅₄.
- La séparation des produits a été réalisée par *chromatographie sur gel de silice* Merk 0,063-0,200 nm en mode *normal*, ou Merk 0,040-0,063 nm dans les conditions *éclair*.
- Les pièces de *verrerie* sont séchées à l'étuve à 80°C au moins une nuit avant utilisation.
- Les *solvants* sont rendus *anhydres* par distillation :
 - sur potassium pour le tétrahydrofurane.
 - sur hydrure de calcium pour le dichlorométhane.
 - sur méthylate de magnésium pour le méthanol.
- Les *révélateurs* utilisés pour suivre les réactions sont principalement l'acide phosphomolybdique, et parfois la ninhydrine.

Méthode générale de substitution nucléophile :

A une suspension d'hydrure de potassium à 25-35% (ou d'hydrure de sodium à 60%) dans l'huile minérale dans le THF anhydre (2 mL) est ajoutée, sous argon, une solution de solkétal **1** (ou de ses dérivés) dans le THF (1 mL). Lorsque le dégagement gazeux a cessé (environ 30 min), une solution de composé chloré (1 mmol) dans du THF anhydre (1 mL) est introduite. Le mélange réactionnel est agité à 20°C. La réaction est suivie par CCM et des portions de 0.5 mmol de KH peuvent être ajoutées jusqu'à disparition des produits de départ. On introduit ensuite 1.5 mL d'eau et 6 mL de dichlorométhane. La phase aqueuse est extraite 2 fois par du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée de NaCl, puis séchées sur MgSO₄ anhydre. Après filtration, le solvant est éliminé.

Méthodes générales de spirocyclisation :

▪ Méthode A :

A une solution d'oxime (1 mmol) dans 10 mL d'un mélange 10:1 (v:v) d'acétone et d'eau, sont ajoutés 250 mg d'Amberlyst[®] 15. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 48h. Après refroidissement et filtration sur Célite[®], le solvant est évaporé.

▪ Méthode B :

A une solution d'oxime (1 mmol) dans 10 mL d'un mélange 10:1 (v:v) d'acétone et d'eau, sont ajoutés 250 mg d'Amberlyst[®] 15 et 10 mmol de paraformaldéhyde. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 48h. Après refroidissement et filtration sur Célite[®], le solvant est évaporé.

Méthode générale de transformation d'un alcool en éther silylé :

▪ Protection :

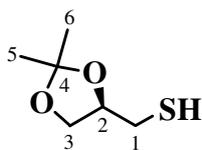
A une solution de diol (1.0 mmol) dans 5 mL de DMF sont ajoutés, à 0°C et sous argon, 4.4 mmol d'imidazole suivi de 2.2 mmol de chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle. Le milieu réactionnel est agité à 20°C pendant 14h puis il est dilué par 100 mL d'éther. La phase organique est lavée par 15 mL d'eau puis par 15 mL d'une solution saturée de NH₄Cl. Après séchage sur MgSO₄ anhydre, le solvant est évaporé.

▪ Déprotection :

A une solution de diéther silylé (1.0 mmol) dans 5 mL de THF anhydre sont ajoutés 2.4 mmol d'une solution 1.0 M de fluorure de tétrabutylammonium dans le THF. Après 14h à 20°C, le milieu réactionnel est dilué par 100 mL d'acétate d'éthyle, lavé par 10 mL d'eau et 10 mL d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée.

Méthode générale de condensation d'une amine primaire sur un chlorure d'acyle :

A une solution de 1.0 mmol d'amine dans du dichlorométhane anhydre sont ajoutés, à 0°C et sous argon, de la triéthylamine et de la 4-diméthylaminopyridine. Après 15 min, le chlorure d'acyle est introduit goutte à goutte. La solution est agitée 18h à 20°C. La réaction est arrêtée par ajout de 40 mL de CH₂Cl₂. La phase organique est lavée 2 fois par 7 mL d'eau et une fois par 7 mL d'une solution saturée de NaHCO₃. Après séchage de la phase organique sur MgSO₄ anhydre, le solvant est évaporé.

(+)-[(4*R*)-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthanethiol 2

A une solution de 2.00 g (10.5 mmol) de thioacétate (*R*)-**5** dans 1.5 mL d'éthanol sont ajoutés 2.7 mL (13.7 mmol, 1.3 eq) d'une solution aqueuse 5M de NaOH. Le mélange réactionnel est agité 9h à 20°C, puis de l'acide acétique glacial est ajouté jusqu'à neutralité. Après évaporation de l'éthanol, la phase aqueuse est extraite 3 fois par 5 mL d'éther. Les phases organiques réunies sont ensuite lavées par 2 mL d'une solution saturée de NaHCO₃, séchées sur MgSO₄ anhydre, et concentrées à froid. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (pentane / Et₂O 24:1) pour conduire à 1.17 g (7.9 mmol) de (*R*)-**2**.

C₆H₁₂O₂S, M = 148.2

Aspect : liquide incolore.

Rdt : 75%.

R_f = 0.74 (AcOEt / cyclohexane 1:1).

[α]_D²⁵ = +35.6 (c 1.4, CHCl₃).

IR (film) ν (cm⁻¹) : 1060-1220 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4.18 (Q, *J*₂₁ = *J*₂₃ = 6.0 Hz, 1H, H-2), 4.08 (dd, *J*₃₃ = 8.0 Hz, *J*₃₂ = 6.0 Hz, 1H, H-3), 3.74 (dd, *J*₃₃ = 8.0 Hz, *J*₃₂ = 6.0 Hz, 1H, H-3), 2.72 (ddd, *J*₁₁ = 13.5 Hz, *J*_{1SH} = 8.0 Hz, *J*₁₂ = 6.0 Hz, 1H, H-1), 2.58 (ddd, *J*₁₁ = 13.5 Hz, *J*_{1SH} = 9.0 Hz, *J*₁₂ = 6.0 Hz, 1H, H-1), 1.45 (t, *J*_{SH1} = 8.5 Hz, 1H, SH), 1.41 (s, 3H, H-5), 1.34 (s, 3H, H-6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 109.6 (C-4), 76.9 (C-2), 68.2 (C-3), 27.6 (C-1), 26.8 (C-5), 25.4 (C-6).

(+)-[(4*S*)-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthanethiol 2

Selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse de (*R*)-**2**, on obtient, à partir de 2.70 g (14.2 mmol) de (*S*)-**5** et de 4 mL de NaOH 5M, 1.09 g (7.38 mmol) de (*S*)-**2**.

Aspect : liquide incolore.

Rdt : 52%.

[α]_D²⁵ = -31.1 (c 1.4, CHCl₃).

Caractéristiques spectrales identiques au composé (*R*)-**2**.

[(±)-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthanethiol 2

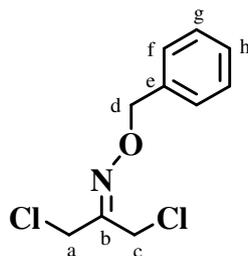
A une solution de 3.00 g (27.7 mmol) de 3-mercapto-1,2-propanediol dans 40 mL d'acétone, sont ajoutés 0.70 g (2.7 mmol, 0.1 eq) de *p*-toluènesulfonate de pyridinium et 5.00 g de MgSO₄ anhydre. Le milieu réactionnel est agité 3 jours à 20°C. Après filtration sur Célite® et évaporation à froid du solvant, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (pentane / Et₂O 24:1) pour conduire à 2.60 g (17.7 mmol) de (±)-**2**.

C₆H₁₂O₂S, M = 148.2

Aspect : liquide incolore.

Rdt : 64%.

Caractéristiques spectrales identiques au composé (*R*)-**2**.

1,3-Dichloropropanone *O*-benzyloxime 3

A une solution de 1.60 g (10 mmol, 1 eq) de chlorure de benzylhydroxylamine dans 15 mL d'éthanol sont ajoutés 1.27 g (10 mmol) de 1,3-dichloroacétone. Le milieu réactionnel est agité 24 h à 20°C. Après élimination du solvant, le résidu obtenu est repris par de l'éthanol (5 mL) puis concentré. L'opération est répétée 3 fois. Le brut réactionnel est alors dilué dans du cyclohexane (environ 150 mL), séché sur MgSO₄ anhydre et filtré. Après élimination du solvant, 2.32 g (10 mmol) de **3** sont obtenus.

C₁₀H₁₁Cl₂NO, M = 232.1

Aspect : liquide incolore.

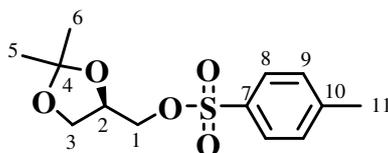
Rdt : quantitatif.

R_f = 0.71 (cyclohexane / Et₂O 1:1), révélateur : I₂.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.40-7.30 (M, 5H, Ph), 5.18 (s, 2H, H-d), 4.38 (s, 2H, H-c), 4.28 (s, 2H, H-a).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 151.4 (C-b), 136.7 (C-e), 128.5 (C-g), 128.2 (C-h), 128.1 (C-f), 76.9 (C-d), 42.1 (C-a), 32.8 (C-c).

4-Méthylbenzènesulfonate de [(4*R*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthyle 4



A une solution de 3.0 g (22.7 mmol) de (*S*)-solkétal **1** dans 50 mL de dichlorométhane sont ajoutés successivement, à 0°C et sous argon, 30 mg (0.23 mmol, 0.01 eq) de 4-diméthylaminopyridine, 7.3 mL (52.2 mmol, 2.3 eq) de triéthylamine, puis goutte à goutte, une solution de 5.2 g (27.2 mmol, 1.2 eq) de chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyle dans 30 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité 2h à 0°C, puis est placé au réfrigérateur pendant 48h. Après ajout de 225 mL de dichlorométhane, la solution est lavée 2 fois par 45 mL d'eau. Après évaporation du solvant, le résidu est repris dans 75 mL d'éther. La solution résultante est séchée sur MgSO₄ anhydre, filtrée et concentrée pour conduire à 6.3 g (22.2 mmol) de (*R*)-**4**.

C₁₃H₁₈O₅S, M = 286.3

Aspect : huile jaune pâle.

Rdt : 98%.

R_f = 0.70 (AcOEt / cyclohexane 1:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.78 (d, *J*₈₉ = 8.0 Hz, 2H, H-8), 7.34 (d, *J*₉₈ = 8.0 Hz, 2H, H-9), 4.26 (tt, *J*₂₁ = *J*₂₃ = 6.0 Hz, *J*₂₁ = *J*₂₃ = 5.0 Hz, 1H, H-2), 4.02 (dd, *J*₃₃ = 9.0 Hz, *J*₃₂ = 6.0 Hz, 1H, H-3), 4.01 (dd, *J*₁₁ = 10.0 Hz, *J*₁₂ = 5.0 Hz, 1H, H-1), 3.96 (dd, *J*₁₁ = 10.0 Hz, *J*₁₂ = 6.0 Hz, 1H, H-1), 3.75 (dd, *J*₃₃ = 9.0 Hz, *J*₃₂ = 5.0 Hz, 1H, H-3), 2.44 (s, 3H, H-11), 1.33 (s, 3H, H-5), 1.30 (s, 3H, H-6).

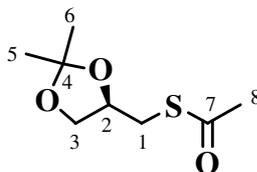
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 145.0 (C-7), 132.6 (C-10), 129.9 (C-8), 127.9 (C-9), 110.0 (C-4), 72.8 (C-2), 69.4 (C-3), 66.1 (C-1), 26.6 (C-5), 25.1 (C-6), 21.6 (C-11).

4-Méthylbenzènesulfonate de [(4*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthyle 4

Selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse de (*R*)-**4**, on obtient, à partir de 1.90 g (14.4 mmol) de (*R*)-solkétal, 4.09 g (14.3 mmol) de (*S*)-**4**.

Rdt : quantitatif.

Caractéristiques spectrales identiques au composé (*R*)-**4**.

S-éthanethioate de [(4*R*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthyle 5

A une solution de 6.35 g (22.2 mmol) de tosylate (*R*)-4 dans 120 mL d'acétone sont ajoutés, sous argon, 2.95 g (25.8 mmol, 1.2 eq) de thioacétate de potassium. Le mélange est porté à reflux 24 h, puis filtré. Après concentration du filtrat, le résidu est dissous dans 20 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite 2 fois par 100 mL d'éther. Les phases organiques réunies sont lavées par 20 mL d'une solution saturée de NaCl et séchées sur MgSO₄ anhydre. Après évaporation du solvant, on obtient 4.20 g (22.1 mmol) de (*R*)-5.

C₈H₁₄O₃, M = 190.3

Aspect : liquide orange.

Rdt : quantitatif.

R_f = 0.59 (cyclohexane / AcOEt 7:3).

IR (film) ν (cm⁻¹) : 1695 (C=O), 1220-1060 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4.20 (q, J₂₃ = J₂₁ = 6.0 Hz, 1H, H-2), 4.03 (dd, J₃₃ = 8.5 Hz, J₃₂ = 6.0 Hz, 1H, H-3), 3.60 (dd, J₃₃ = 8.5 Hz, J₃₂ = 6.0 Hz, 1H, H-3), 3.08 (dd, J₁₁ = 13.5 Hz, J₁₂ = 6.0 Hz, 1H, H-1), 3.04 (dd, J₁₁ = 13.5 Hz, J₁₂ = 6.0 Hz, 1H, H-1), 2.33 (s, 3H, H-8), 1.40 (s, 3H, H-5), 1.31 (s, 3H, H-6).

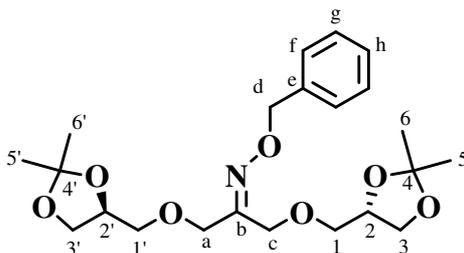
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 195.0 (C-7), 109.6 (C-4), 74.4 (C-2), 68.3 (C-3), 32.1 (C-1), 30.4 (C-8), 26.7 (C-5), 25.3 (C-6).

S-éthanethioate de [(4*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthyle 5

Selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse de (*R*)-5, on obtient, à partir de 4.09 g (14.3 mmol) de (*S*)-4 et de 2.00 g de thioacétate de potassium, 2.70 g (14.2 mmol) de (*S*)-5.

Rdt : quantitatif.

Caractéristiques spectrales identiques au composé (*R*)-5.

(+)-1,3-Bis{[(4*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy}propanone *O*-benzyloxime **6**

Selon la **méthode générale de substitution nucléophile**, on obtient, à partir de 500 mg (2.16 mmol) de 1,3-dichloropropanone *O*-benzyloxime **3**, de 630 mg (4.76 mmol, 2.2 eq) de (*S*)-solkétal **1** et de 865 mg (6.48 mmol, 3.0 eq) de KH, et après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 4:1), 640 mg (1.51 mmol) de (*S*, *S*)-**6**.

$C_{22}H_{33}NO_7$, $M = 423.5$

Aspect : huile incolore.

Rdt : 70%.

$R_f = 0.51$ (cyclohexane / AcOEt 7:3).

$[\alpha]_D^{25} = +13.9$ (c 1.2, $CHCl_3$).

IR (film) ν (cm^{-1}): 1680 (C=N), 1256-1051 (C-O).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.37-7.28 (M, 5H, H-f,g,h), 5.10 (s, 2H, H-d), 4.40 (d, $J_{cc} = 14.5$ Hz, 1H, H-c), 4.38 (d, $J_{cc} = 14.5$ Hz, 1H, H-c), 4.25 (Q, $J_{2'1'} = J_{2'3'} = 6.0$ Hz, 1H, H-2'), 4.24 (Q, $J_{21} = J_{23} = 6.0$ Hz, 1H, H-2), 4.17 (s, 2H, H-a), 4.02 (dd, $J_{3'3'} = 8.0$ Hz, $J_{3'2'} = 6.5$ Hz, 1H, H-3'), 4.01 (dd, $J_{33} = 8.0$ Hz, $J_{32} = 6.5$ Hz, 1H, H-3), 3.71 (dd, $J_{3'3'} = 8.0$ Hz, $J_{3'2'} = 6.5$ Hz, 1H, H-3'), 3.69 (dd, $J_{33} = 8.0$ Hz, $J_{32} = 6.5$ Hz, 1H, H-3), 3.51 (dd, $J_{1'1'} = 10.0$ Hz, $J_{1'2'} = 5.5$ Hz, 1H, H-1'), 3.50 (dd, $J_{11} = 10.5$ Hz, $J_{12} = 6.0$ Hz, 1H, H-1), 3.47 (dd, $J_{1'1'} = 10.0$ Hz, $J_{1'2'} = 5.5$ Hz, 1H, H-1'), 3.44 (dd, $J_{11} = 10.5$ Hz, $J_{12} = 6.0$ Hz, 1H, H-1), 1.40 (s, 6H, H-5,5'), 1.35 (s, 6H, H-6,6').

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 155.4 (C-b), 137.4 (C-e), 128.4 (C-g), 128.1 (C-f), 127.9 (C-h), 109.4 (C-4,4'), 76.3 (C-d), 74.5 (C-2,2'), 72.3 (C-1'), 71.4 (C1), 68.7 (C-a), 66.7 (C-3'), 66.6 (C-3), 64.4 (C-c), 26.8 (C-5), 26.7 (C-5'), 25.4 (C-6,6').

SM (ESI) m/z : 446 $[M + Na]^+$, 424 $[M + H]^+$, 366 $[M - \text{acétone} + H]^+$.

Analyse élémentaire : calculée pour $C_{22}H_{33}NO_7$: C 62.39, H 7.85, N 3.31.

trouvée: C 62.58, H 8.03, N 3.24.

(-)-1,3-Bis{[(4*R*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy}propanone *O*-benzyloxime **6**

Selon la **méthode générale de substitution nucléophile**, on obtient, à partir de 500 mg (2.16 mmol) de 1,3-dichloropropanone *O*-benzyloxime **3**, de 630 mg (4.76 mmol, 2.2 eq) de (*R*)-solkétal **1** et de 865 mg (6.48 mmol, 3.0 eq) de KH, et après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 4:1), 795 mg (1.88 mmol) de (*R, R*)-**6**.

Rdt : 87%.

$[\alpha]_D^{25} = -11.6$ (c 1.5, CHCl₃).

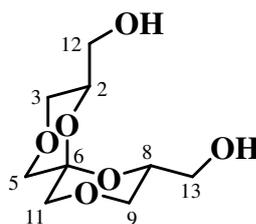
Caractéristiques spectrales identiques au composé (*S, S*)-**6**.

1,3-Bis{[(±)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy}propanone *O*-benzyloxime **6**

Selon la **méthode générale de substitution nucléophile**, on obtient, à partir de 500 mg (2.16 mmol) de 1,3-dichloropropanone *O*-benzyloxime **3**, de 630 mg (4.76 mmol, 2.2 eq) de (±)-solkétal **1** et de 865 mg (6.48 mmol, 3.0 eq) de KH, et après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 4:1), 780 mg (1.84 mmol) d'un mélange de (*S**, *S**)- et de (*S**, *R**)-**6**.

Rdt : 85%.

Caractéristiques spectrales identiques au composé (*S, S*)-**6**.

(+)-(2R, 6S, 8R)-2,8-Dihydroxyméthyl-1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane 7a

Selon la **méthode A de spirocyclisation**, on obtient, à partir de 2.28 g (5.39 mmol) d'oxime (*S, S*)-**6**, et après purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt / MeOH 49:1 → 24:1, silice normale), 0.93 g (4.23 mmol) d'un seul isomère (*2R, 6S, 8R*)-**7a**.

$C_9H_{16}O_6$, $M = 220.2$

Aspect : solide blanc.

Rdt : 78%.

$R_f = 0.35$ (AcOEt / MeOH 9:1).

$F = 146$ °C (acétone).

$[\alpha]_D^{25} = +3.1$ (c 1.6, MeOH).

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3430 (OH), 1124, 1058 (C-O).

RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 4.06 (dtd, $J_{2ax3ax} = 11.0$ Hz, $J_{2ax12} = 5.0$ Hz, $J_{2ax3eq} = 3.0$ Hz, 2H, H- $2_{ax}, 8_{ax}$), 3.83 (dd, $J_{3eq3ax} = 11.0$ Hz, $J_{3eq2ax} = 3.0$ Hz, 2H, H- $3_{eq}, 9_{eq}$), 3.58 (d, $J_{5eq5ax} = 11.5$ Hz, 2H, H- $5_{eq}, 11_{eq}$), 3.57 (dd, $J_{12a12b} = 12.0$ Hz, $J_{12a2} = 5.0$ Hz, 2H, H- $12a, 13a$), 3.54 (dd, $J_{12b12a} = 12.0$ Hz, $J_{12b2} = 5.0$ Hz, 2H, H- $12b, 13b$), 3.40 (t, $J_{3ax3eq} = J_{3ax2} = 11.0$ Hz, 2H, H- $3_{ax}, 9_{ax}$), 3.27 (d, $J_{5ax5eq} = 11.5$ Hz, 2H, H- $5_{ax}, 11_{ax}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 93.0 (C-6), 70.2 (C-2,8), 69.6 (C-5,11), 68.8 (C-3,9), 62.9 (C-12,13).

SMHR (ESI) : calculée pour $C_9H_{16}O_6Na$ $[M + Na]^+$:	243.0845.
trouvée	243.0855.

(-)-(2S, 6R, 8S)-2,8-Dihydroxyméthyl-1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane 7a

Selon la **méthode A de spirocyclisation**, on obtient, à partir de 760 mg (1.79 mmol) d'oxime (*R, R*)-**6**, et après purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt / MeOH 49:1 → 24:1, silice normale), 235 mg (1.07 mmol) d'un seul isomère (*2S, 6R, 8S*)-**7a**.

Aspect : solide blanc.

Rdt : 60%.

$F = 148$ °C (acétone).

$[\alpha]_D^{25^\circ C} = -5.8$ (c 1.5, MeOH).

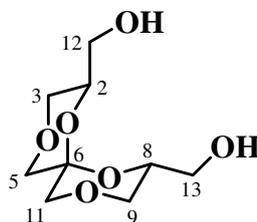
Caractéristiques spectrales identiques au composé (*2R, 6S, 8R*)-**7a**.

(±)-2,8-Dihydroxyméthyl-1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane 7

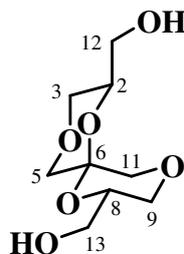
Selon la **méthode A de spirocyclisation**, on obtient à partir de 640 mg (1.51 mmol) d'oxime (R^* , R^*)+(R^* , S^*)-**6**, 215 mg (0.98 mmol) d'un mélange 5:3 de deux isomères ($2R^*$, $6S^*$, $8R^*$)-**7a** et ($2R^*$, $6R^*$, $8S^*$)-**7b**. Les deux isomères sont séparés par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt / MeOH 1:0 → 97:3).

Aspect : solide blanc.

Rdt : 97%.

($2R^*$, $6S^*$, $8R^*$)-**7a** :

Caractéristiques spectrales identiques au composé ($2R$, $6S$, $8R$)-**7**.

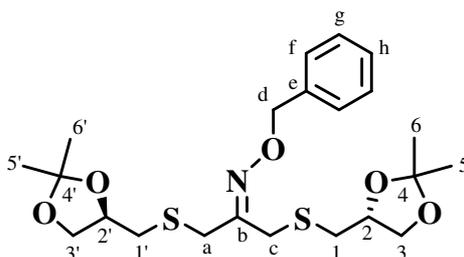
($2R^*$, $6R^*$, $8S^*$)-**7b** :

R_f = 0.45 (AcOEt / MeOH 9:1).

F = 118 °C (acétone).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 4.24 (dtd, $J_{8\text{ax}9\text{ax}} = 11.5$ Hz, $J_{8\text{ax}13} = 5.0$ Hz, $J_{8\text{ax}9\text{eq}} = 3.0$ Hz, 1H, H-8ax), 4.01 (d, $J_{11\text{eq}11\text{ax}} = 12.0$ Hz, 1H, H-11eq), 3.82 (dd, $J_{9\text{eq}9\text{ax}} = 11.5$ Hz, $J_{9\text{eq}8} = 3.0$ Hz, 1H, H-9eq), 3.80 (m, 1H, H-2), 3.79 (m, 1H, H-12a), 3.76 (dd, $J_{3\text{eq}3\text{ax}} = 11.5$ Hz, $J_{3\text{eq}2} = 3.0$ Hz, 1H, H-3eq), 3.71 (m, 1H, H-12b), 3.59 (dd, $J_{3\text{ax}3\text{eq}} = 11.5$ Hz, $J_{3\text{ax}2} = 6.0$ Hz, 1H, H-3ax), 3.52 (dd, $J_{13\text{a}13\text{b}} = 11.5$ Hz, $J_{13\text{a}8} = 5.0$ Hz, 1H, H-13a), 3.50 (d, $J_{5\text{eq}5\text{ax}} = 11.5$ Hz, 1H, 5_{eq}), 3.49 (dd, $J_{13\text{b}13\text{a}} = 11.5$ Hz, $J_{13\text{b}8} = 5.0$ Hz, 1H, H-13b), 3.39 (t, $J_{9\text{ax}9\text{eq}} = J_{9\text{ax}8} = 11.5$ Hz, 1H, H-9ax), 3.37 (d, $J_{5\text{ax}5\text{eq}} = 11.5$ Hz, 1H, H-5ax), 3.25 (d, $J_{11\text{ax}11\text{eq}} = 12.0$ Hz, 1H, H-11ax).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 92.7 (C-6), 73.5 (C-2), 71.3 (C-5), 70.4 (C-8), 69.0 (C-9), 68.5 (C-11), 68.2 (C-3), 62.9 (C-12), 62.8 (C-13).

(+)-1,3-Bis{[(4*R*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthylthio}propanone *O*-benzyloxime **8**

Selon la **méthode générale de substitution nucléophile**, on obtient, à partir de 380 mg (1.63 mmol) de 1,3-dichloropropanone *O*-benzyloxime **3**, de 560 mg (3.59 mmol, 2.2 eq) de thiol (*R*)-**2** et de 650 mg (4.89 mmol, 3.0 eq) de KH, et après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 9:1), 680 mg (1.48 mmol) de (*R*, *R*)-**8**.

$C_{22}H_{33}NO_5S_2$, $M = 455.6$

Aspect : huile incolore.

Rdt : 91%.

$R_f = 0.62$ (AcOEt / cyclohexane 7:3).

$[\alpha]_D^{25} = +22.6$ (c 1.4, $CHCl_3$).

IR (film) ν (cm^{-1}) : 1615 (C=N), 1253-1060 (C-O).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.37-7.28 (M, 5H, H-f,g,h), 5.08 (s, 2H, H-d), 4.22 (Q, $J_{2'1'} = J_{2'3'} = 6.0$ Hz, 1H, H-2'), 4.18 (Q, $J_{21} = J_{23} = 6.0$ Hz, 1H, H-2), 4.00 (dd, $J_{3'3'} = 6.0$ Hz, $J_{3'2'} = 2.0$ Hz, 1H, H-3'), 3.97 (dd, $J_{33} = 6.0$ Hz, $J_{32} = 2.0$ Hz, 1H, H-3), 3.63-3.52 (M, 4H, H-c,3',3), 3.37 (s, 2H, H-a), 2.69 (dd, $J_{1'1'} = 13.5$ Hz, $J_{1'2'} = 6.0$ Hz, 1H, H-1'), 2.58 (dd, $J_{11} = 13.5$ Hz, $J_{12} = 6.5$ Hz, 1H, H-1), 2.57 (dd, $J_{1'1'} = 13.5$ Hz, $J_{1'2'} = 6.5$ Hz, 1H, H-1'), 2.46 (dd, $J_{11} = 13.5$ Hz, $J_{12} = 6.5$ Hz, 1H, H-1), 1.42 (s, 3H, H-5), 1.41 (s, 3H, H-5'), 1.35 (s, 3H, H-6), 1.33 (s, 3H, H-6').

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 154.1 (C-b), 137.4 (C-e), 128.4 (C-g), 128.3 (C-f), 128.0 (C-h), 109.6 (C-4,4'), 76.2 (C-d), 74.9 (C-2,2'), 68.7 (C-3,3'), 35.2 (C-1'), 34.1 (C-1), 33.1 (C-a), 26.9 (C-5,5'), 25.5 (C-6,6'), 25.1 (C-c).

SM (ESI) m/z : 478 $[M + Na]^+$, 456 $[M + H]^+$.

Analyse élémentaire : calculée pour $C_{22}H_{33}NO_5S_2$: C 57.99, H 7.30, N 3.07, S 14.08.

trouvée: C 58.30, H 7.47, N 3.11, S 13.93.

(-)-1,3-Bis{[(4S)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthylthio}propanone *O*-benzyloxime **8**

Selon la **méthode générale de substitution nucléophile**, on obtient, à partir de 0.70 g (3.07 mmol) de 1,3-dichloropropanone *O*-benzyloxime **3**, de 1.00 g (6.76 mmol, 2.2 eq) de (*S*)-**2** et de 1.23 g (9.21 mmol, 3.0 eq) de KH, et après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 9:1), 1.26 g (2.78 mmol) de (*S*, *S*)-**8**.

Aspect : huile incolore.

Rdt : 90%.

$[\alpha]_D^{25} = -25.8$ (c 1.5, CHCl₃).

Caractéristiques spectrales identiques au composé (*R*, *R*)-**8**.

1-[[*(4R)*-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthylthio]-3-[[*(4S)*-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthylthio}propanone *O*-benzyloxime **8**

Selon la **méthode générale de substitution nucléophile**, on obtient, à partir de 60 mg (0.17 mmol) de (*R*)-**48**, de 31 mg (0.21 mmol, 1.2 eq) de (*S*)-**2** et de 45 mg (0.34 mmol, 2.0 eq) de KH, et après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 9:1), 57 mg (0.12 mmol) de (*R*, *S*)-**8**.

Aspect : huile incolore.

Rdt : 71%.

Caractéristiques spectrales identiques au composé (*R*, *R*)-**8**.

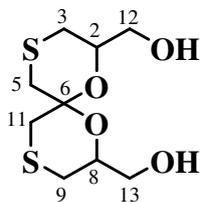
1,3-Bis{[(±)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthylthio}propanone *O*-benzyloxime **8**

Selon la **méthode générale de substitution nucléophile**, on obtient, à partir de 0.86 g (3.72 mmol) de 1,3-dichloropropanone *O*-benzyloxime **3**, de 1.21 g (8.17 mmol) de thiol (±)-**2** et de 1.49 g (11.16 mmol, 3.0 eq) de KH, et après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 9:1), 1.41 g (3.09 mmol) de (*R**, *R**)+(*R**, *S**)-**8**.

Aspect : huile incolore.

Rdt : 83%.

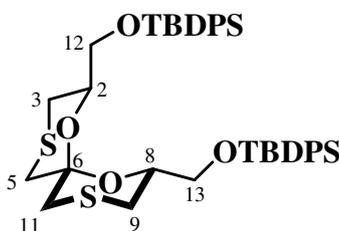
Caractéristiques spectrales identiques au composé (*R*, *R*)-**8**.

(2*R*, 6*S*, 8*R*)- et (2*R*, 6*R*, 8*R*)-2,8-Dihydroxyméthyl-1,7-dioxa-4,10-dithiaspiro[5.5]undécane 9a et 9b

Selon la **méthode B de spirocyclisation**, on obtient, à partir de l'oxime (*R, R*)-**8** et après purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt / cyclohexane 9:1), un mélange inséparable 10:7 des deux isomères (2*R*, 6*S*, 8*R*)-**9a** et (2*R*, 6*R*, 8*R*)-**9b** avec 75% de rendement.

Après transformation en dérivés silylés **10a** et **10b** selon la **méthode générale de transformation d'un alcool en éther silylé**, les isomères sont séparés par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 49:1). Parfois, une deuxième purification peut s'avérer nécessaire (cyclohexane / éther 100:1→50:1).

Après séparation, **10a** et **10b** sont déprotégés selon la **méthode générale de déprotection d'un éther silylé**. Une purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt / cyclohexane 4:1) fournit les spiroacétals **9a**, respectivement **9b**.

(-)-(2*R*, 6*S*, 8*R*)-10a:

$C_{41}H_{52}O_4S_2Si_2$, $M = 729.1$

Aspect : huile visqueuse incolore.

$R_f = 0.74$ (cyclohexane / AcOEt 9:1).

$[\alpha]_D^{25} = -76.0$ (c 1.2, $CHCl_3$).

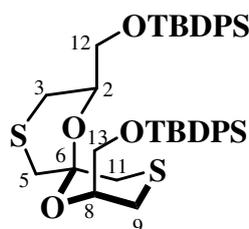
IR (film) ν (cm^{-1}) : 3070 (C-HAr), 1468, 1426 (C-CAr), 1113 (Si-O).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.73 (M, 8H, H-Ar), 7.39 (M, 12H, H-Ar), 4.16 (dtd, $J_{2ax3ax} = 11.0$ Hz, $J_{2ax12} = 5.5$ Hz, $J_{2ax3eq} = 2.0$ Hz, 2H, H-2_{ax}, 8_{ax}), 3.76 (dd, $J_{12a12b} = 10.5$ Hz, $J_{12a2ax} = 5.5$ Hz, 2H, H-12a), 3.60 (dd, $J_{12b12a} = 10.5$ Hz, $J_{12b2ax} = 5.5$ Hz, 2H, H-12b), 2.76 (d, $J_{5a5b} = 13.5$ Hz, 2H, H-5a, 11a), 2.58 (dd, $J_{3ax3eq} = 13.0$ Hz, $J_{3ax2ax} = 11.0$ Hz, 2H, H-3_{ax}, 9_{ax}), 2.44 (d, $J_{3eq3ax} = 13.0$ Hz, 2H, H-3_{eq}, 9_{eq}), 2.40 (d, $J_{5b5a} = 13.5$ Hz, 2H, H-5b, 11b), 1.07 (s, 18H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 135.7 (C-Ar), 133.2 (C-Ar), 129.7 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 90.4 (C-6), 70.6 (C-2,8), 66.5 (C-12,13), 34.6 (C-5,11), 27.3 (C-3,9), 26.8 (CH_3), 19.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

SM (ESI) m/z : 767 $[\text{M} + \text{K}]^+$, 751 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 288.

(-)-(2R, 6R, 8R)-10b:



Aspect : huile visqueuse incolore.

$R_f = 0.48$ (cyclohexane / AcOEt 9:1).

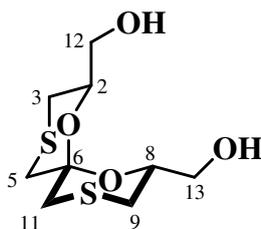
$[\alpha]_D^{25} = -2.2$ (c 3.0, CHCl_3).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.68-7.26 (M, 20H, Ar), 4.65 (de, $J_{813b} = 5.0$ Hz, 1H, H-8), 4.30 (d, $J_{13a13b} = 6.0$ Hz, 1H, H-13a), 3.93 (qd, $J_{23ax} = 7.0$ Hz, $J_{23eq} = J_{212} = 5.0$ Hz, 1H, H-2), 3.87 (t, $J_{13b13a} = J_{13b8} = 6.0$ Hz, 1H, H-13b), 3.74 (dd, $J_{12a12b} = 10.5$ Hz, $J_{12a2} = 5.0$ Hz, 1H, H-12a), 3.71 (dd, $J_{12a12b} = 10.5$ Hz, $J_{12b2} = 5.0$ Hz, 1H, H-12b), 3.14 (de, $J_{9ax9eq} = 13.0$ Hz, 1H, H-9_{ax}), 2.98 (dd, $J_{3ax3eq} = 13.5$ Hz, $J_{3ax2} = 7.0$ Hz, 1H, H-3_{ax}), 2.91 (d, $J_{11a11b} = 13.0$ Hz, 1H, H-11a), 2.66 (dd, $J_{3eq3ax} = 13.5$ Hz, $J_{3eq2} = 5.0$ Hz, 1H, H-3_{eq}), 2.55 (d, $J_{5a5b} = 14.0$ Hz, 1H, H-5a), 2.50 (d, $J_{5b5a} = 14.0$ Hz, 1H, H-5b), 2.33 (d, $J_{11b11a} = 13.0$ Hz, 1H, H-11b), 2.11 (dd, $J_{9eq9ax} = 13.0$ Hz, $J_{9eq8} = 2.0$ Hz, 1H, H-9_{eq}), 1.04 (s, 9H, CH_3), 1.01 (s, 9H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 136.0 (C-Ar), 135.8 (C-Ar), 135.6 (C-Ar), 135.5 (C-Ar), 133.9 (C-Ar), 133.8 (C-Ar), 133.5 (C-Ar), 133.4 (C-Ar), 129.6 (C-Ar), 129.5 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 106.8 (C-6), 74.6 (C-8), 73.1 (C-2), 69.5 (C-13), 65.4 (C-12), 39.7 (C-5), 36.5 (C-3), 33.1 (C-11), 28.9 (C-9), 26.9 (CH_3), 26.8 (CH_3), 19.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

SM (ESI) m/z : 767 $[\text{M} + \text{K}]^+$, 751 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 288.

(-)-(2R, 6S, 8R)-9a:



$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}_2$, $M = 252.3$

Aspect : solide blanc.

$R_f = 0.37$ (AcOEt).

$F = 98^\circ\text{C}$ (AcOEt).

$[\alpha]_D^{25} = -137.5$ (c 0.6, CH_3OH).

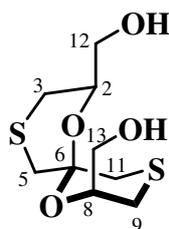
IR (film) ν (cm^{-1}) : 3361 (O-H), 998-1090 (C-O).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 4.01(dt, $J_{2\text{ax}3\text{ax}} = 11.5$ Hz, $J_{2\text{ax}12} = 5.0$ Hz, 2H, H-2_{ax}, 8_{ax}), 4.00 (dd, $J_{12\text{a}12\text{b}} = 11.5$ Hz, $J_{12\text{a}2\text{ax}} = 5.0$ Hz, 2H, H-12a, 13a), 3.52 (dd, $J_{12\text{b}12\text{a}} = 11.5$ Hz, $J_{12\text{b}2\text{ax}} = 5.0$ Hz, 2H, H-12b, 13b), 2.80 (d, $J_{5\text{a}5\text{b}} = 13.5$ Hz, 2H, H-5a, 11a), 2.58 (t, $J_{3\text{ax}3\text{eq}} = J_{3\text{ax}2\text{ax}} = 11.5$ Hz, 2H, H-3_{ax}, H-9_{ax}), 2.44 (d, $J_{5\text{b}5\text{a}} = 13.5$ Hz, 2H, H-5b, 11b), 2.41 (d, $J_{3\text{eq}3\text{ax}} = 11.5$ Hz, 2H, H-3_{eq}, 9_{eq}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 91.9 (C-6), 72.4 (C-2,8), 65.9 (C-12,13), 35.2 (C-5,11), 27.8 (C-3,9).

Analyse élémentaire : calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}_2$: C 42.84, H 6.39, S 25.41.
trouvée: C 42.67, H 6.36, S 25.54.

(-)-(2R, 6R, 8R)-9b:



Aspect : huile incolore.

$R_f = 0.37$ (AcOEt).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 4.80 (de, $J_{8\text{eq}13\text{b}} = 6.0$ Hz, 1H, H-8_{eq}), 4.36 (d, $J_{13\text{a}13\text{b}} = 6.5$ Hz, 1H, H-13a), 3.97 (t, $J_{13\text{b}13\text{a}} = J_{13\text{b}8} = 6.0$ Hz, 1H, H-13b), 3.74 (dq, $J_{23\text{b}} = 7.0$ Hz, $J_{23\text{a}} = J_{212} = 5.0$ Hz, 1H, H-2), 3.57 (dd, $J_{12\text{a}12\text{b}} = 11.0$ Hz, $J_{12\text{a}2} = 5.0$ Hz, 1H, H-12a), 3.52 (dd, $J_{12\text{b}12\text{a}} = 11.0$ Hz, $J_{12\text{b}2} = 5.5$ Hz, 1H, H-12b), 3.14 (d, $J_{9\text{ax}9\text{eq}} = 13.0$ Hz, 1H, H-9_{ax}), 3.04 (d, $J_{11\text{ax}11\text{eq}} = 13.0$ Hz, 1H, H-11_{ax}), 2.87 (d, $J_{5\text{a}5\text{b}} = 14.0$ Hz, 1H, H-5a), 2.86 (d, $J_{5\text{b}5\text{a}} = 14.0$ Hz, 1H, H-5b), 2.80 (dd, $J_{3\text{a}3\text{b}} = 13.5$ Hz, $J_{3\text{a}2} = 5.5$ Hz, 1H, H-3a), 2.67 (ddd, $J_{3\text{b}3\text{a}} = 13.5$ Hz, $J_{3\text{b}2} = 7.0$ Hz, $J_{3\text{b}5} = 2.0$ Hz, 1H, H-3b), 2.47 (d, $J_{11\text{eq}11\text{ax}} = 13.0$ Hz, 1H, H-11_{eq}), 2.22 (d, $J_{9\text{eq}9\text{ax}} = 13.0$ Hz, 1H, H-9_{eq}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 108.3 (C-6), 76.3 (C-8), 72.9 (C-2), 70.8 (C-13), 66.0 (C-12), 40.6 (C-5), 37.8 (C-3), 33.9 (C-11), 29.7 (C-9).

(2*S*, 6*R*, 8*S*)- et (2*S*, 6*S*, 8*S*)-2,8-Dihydroxyméthyl-1,7-dioxa-4,10-dithia-spiro[5.5]undécane 9a et 9b

Selon la **méthode B de spirocyclisation**, on obtient, à partir de l'oxime (*S, S*)-**8** et après purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt / cyclohexane 9:1), un mélange 10:7 des deux isomères inséparables (2*S*, 6*R*, 8*S*)-**9a** et (2*S*, 6*S*, 8*S*)-**9b** avec 71% de rendement.

Après transformation en dérivés silylés **10a** et **10b** selon la **méthode générale de transformation d'un alcool en éther silylé**, les isomères sont séparés par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 49:1). Parfois, une deuxième purification peut s'avérer nécessaire (cyclohexane / éther 100:1→50:1).

Après séparation, **10a** et **10b** sont déprotégés selon la **méthode générale de déprotection d'un éther silylé**. Une purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt / cyclohexane 4:1) fournit les spiroacétals **9a**, respectivement **9b**.

(+)-(2*S*, 6*R*, 8*S*)-**10a** : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +62.8$ (c 1.1, CHCl₃).

(+)-(2*S*, 6*S*, 8*S*)-**10b** : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2.7$ (c 0.3, CHCl₃).

(+)-(2*S*, 6*R*, 8*S*)-**9a** : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +137.2$ (c 0.8, CH₃OH). F = 95 °C (AcOEt).

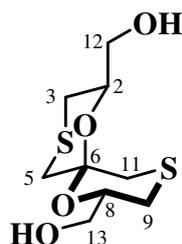
(+)-(2*S*, 6*S*, 8*S*)-**9b** : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +33.3$ (c 1.0, CH₃OH).

(2*R, 6*S**, 8*R**), (2*R**, 6*R**, 8*R**), (2*R**, 6*S**, 8*S**) et (2*R**, 6*R**, 8*S**)-2,8-Dihydroxy méthyl-1,7-dioxa-4,10-dithiaspiro[5.5]undécane 9a, 9b, 9c et 9d**

Selon la **méthode B de spirocyclisation**, on obtient, à partir du mélange d'oximes (*R**, *R**)- et (*S**, *S**)-**8** et après purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt / cyclohexane 9:1), un mélange 5:7:1 des 4 isomères (2*R**, 6*S**, 8*R**)-**9a**, [(2*R**, 6*R**, 8*R**)-**9b** + (2*R**, 6*S**, 8*S**)-**9c**] et (2*R**, 6*R**, 8*S**)-**9d** avec 78% de rendement.

L'isomère **9d** peut être directement isolé par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt / cyclohexane 9:1).

Après transformation en dérivés silylés selon la **méthode générale de transformation d'un alcool en éther silylé**, l'isomère **10a** est séparé, par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 49:1), des composés **10b** et **10c**, qui eux restent inséparables.

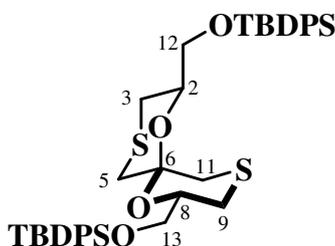
(2R*, 6R*, 8S*)-9d :

Aspect : huile incolore.

$R_f = 0.46$ (AcOEt).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 4.39 (dtd, $J_{8\text{ax}13} = 5.0$ Hz, $J_{8\text{ax}9\text{ax}} = 11.0$ Hz, $J_{8\text{ax}9\text{eq}} = 2.0$ Hz 1H, H-8_{ax}), 3.84 (dddd, $J_{2\text{ax}3\text{ax}} = 10.5$ Hz, $J_{2\text{ax}12\text{b}} = 6.0$ Hz, $J_{2\text{ax}12\text{a}} = 5.0$ Hz, $J_{2\text{ax}3\text{eq}} = 2.0$ Hz, 1H, H-2_{ax}), 3.64 (dd, $J_{12\text{a}12\text{b}} = 11.0$ Hz, $J_{12\text{a}2\text{ax}} = 5.0$ Hz, 1H, H-12a), 3.61 (dd, $J_{11\text{eq}11\text{ax}} = 14.5$ Hz, $J_{11\text{eq}9\text{eq}} = 2.0$ Hz, 1H, H-11_{eq}), 3.56 (dd, $J_{12\text{b}12\text{a}} = 11.0$ Hz, $J_{12\text{b}2\text{ax}} = 6.0$ Hz, 1H, H-12b), 3.50 (dd, $J_{13\text{a}13\text{b}} = 11.0$ Hz, $J_{13\text{a}8\text{ax}} = 5.0$ Hz, 1H, H-13a), 3.44 (dd, $J_{13\text{b}13\text{a}} = 11.0$ Hz, $J_{13\text{b}2\text{ax}} = 5.0$ Hz, 1H, H-13b), 2.72 (d, $J_{5\text{eq}5\text{ax}} = 13.5$ Hz, 1H, H-5_{eq}), 2.67 (d, $J_{11\text{ax}11\text{eq}} = 14.5$ Hz, 1H, H-11_{ax}), 2.58 (dd, $J_{9\text{ax}9\text{eq}} = 13.0$ Hz, $J_{9\text{ax}8\text{ax}} = 11.0$ Hz, 1H, H-9_{ax}), 2.57 (dd, $J_{3\text{ax}3\text{eq}} = 13.5$ Hz, $J_{3\text{ax}2} = 10.5$ Hz, 1H, H-3_{ax}), 2.45 (de, $J_{3\text{eq}3\text{ax}} = 13.5$ Hz, 2H, H-3_{eq}), 2.45 (d, $J_{5\text{ax}5\text{eq}} = 13.5$ Hz, 1H, H-5_{ax}), 2.40 (dt, $J_{9\text{eq}9\text{ax}} = 13.0$ Hz, $J_{9\text{eq}8\text{ax}} = 2.0$ Hz, $J_{9\text{eq}11\text{eq}} = 2.0$ Hz, 1H, H-9_{eq}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 94.7 (C-6), 76.3 (C-8), 72.1 (C-2), 66.0 ($\underline{\text{CH}_2\text{OH}}$), 65.9 ($\underline{\text{CH}_2\text{OH}}$), 35.9 (C-11), 29.7 (C-3), 28.7 (C-5), 28.3 (C-9).

(2R*, 6R*, 8S*)-10d :

Ce composé a été préparé, pour enregistrer son spectre NOESY, à partir de **9d** selon la **méthode générale de transformation d'un alcool en éther silylé**.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.70-7.61 (M, 8H, H-Ar), 7.44-7.31 (M, 12H, H-Ar), 4.90 (m, 1H, H-8), 4.38 (m, 1H, H-2), 3.85 (dd, $J_{12\text{a}12\text{b}} = 9.5$ Hz, $J_{12\text{a}2} = 4.5$ Hz, 1H, H-12a), 3.67 (dd, $J_{13\text{a}13\text{b}} = 10.0$ Hz, $J_{13\text{a}8} = 5.0$ Hz, 1H, H-13a), 3.64 (dd, $J_{12\text{b}12\text{a}} = 9.5$ Hz, $J_{12\text{b}2} = 7.0$ Hz, 1H, H-12b), 3.53 (d, $J_{11\text{a}11\text{b}} = 14.0$ Hz, 1H, H-11a), 3.47 (dd, $J_{13\text{b}13\text{a}} = 10.0$ Hz, $J_{13\text{b}8} = 7.0$ Hz, 1H, H-13b), 2.66 (d, $J_{5\text{a}5\text{b}} = 13.5$ Hz, 1H, H-5a), 2.63-2.51 (M, 4H, H-9,3), 2.57 (d, $J_{11\text{b}11\text{a}} = 14.0$ Hz, 1H, H-11b), 2.34 (d, $J_{5\text{b}5\text{a}} = 13.5$ Hz, 1H, H-5b), 1.07 (s, 9H, CH_3), 1.04 (s, 9H, CH_3).

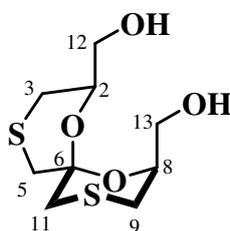
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 135.7 (CH-Ar), 135.6 (CH-Ar), 135.5 (CH-Ar), 133.4 (C-Ar), 133.3 (C-Ar), 129.7 (CH-Ar), 129.6 (CH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 127.7 (CH-Ar), 127.6

(CH-Ar), 93.0 (C-6), 74.5 (C-2), 70.4 (C-8), 66.6 (C-13), 66.3 (C-12), 35.3 (C-5), 29.2 (C-11), 28.6 (C-9), 28.3 (C-3), 26.8 (CH₃), 19.2 (C(CH₃)₃).

(2R, 6S, 8S) et (2R, 6R, 8S)-2,8-Dihydroxyméthyl-1,7-dioxa-4,10-dithiaspiro[5.5]undécane 9c et 9d

Selon la **méthode B de spirocyclisation**, on obtient, à partir de l'oxime (*S, R*)-**8** et après purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt / cyclohexane 9:1), un mélange des deux isomères (*2R, 6S, 8S*)-**9c** et (*2R, 6R, 8S*)-**9d** qui sont séparés par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt / cyclohexane 9:1).

(+)-(2R, 6S, 8S)-**9c**:



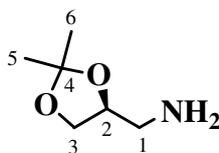
Aspect : huile incolore.

$R_f = 0.37$ (AcOEt).

$[\alpha]_D^{25} = +10.0$ (c 0.1, CH₃OH).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 4.78 (de, $J_{8eq13b} = 6.0$ Hz, 1H, H-8_{eq}), 4.34 (d, $J_{13a13b} = 6.5$ Hz, 1H, H-13a), 3.96 (t, $J_{13b13a} = J_{13b8} = 6.0$ Hz, 1H, H-13b), 3.72 (dq, $J_{23b} = 7.0$ Hz, $J_{23a} = J_{212} = 5.0$ Hz, 1H, H-2), 3.55 (dd, $J_{12a12b} = 11.0$ Hz, $J_{12a2} = 5.5$ Hz, 1H, H-12a), 3.50 (dd, $J_{12b12a} = 11.0$ Hz, $J_{12b2} = 5.0$ Hz, 1H, H-12b), 3.12 (de, $J_{9ax9eq} = 13.0$ Hz, 1H, H-9_{ax}), 3.02 (d, $J_{11ax11eq} = 13.0$ Hz, 1H, H-11_{ax}), 2.86 (d, $J_{5a5b} = 15.0$ Hz, 1H, H-5a), 2.83 (d, $J_{5b5a} = 15.0$ Hz, 1H, H-5b), 2.78 (dd, $J_{3a3b} = 13.5$ Hz, $J_{3a2} = 5.0$ Hz, 1H, H-3a), 2.66 (dd, $J_{3b3a} = 13.5$ Hz, $J_{3b2} = 7.0$ Hz, $J_{3b5} = 13.5$ Hz, 1H, H-3b), 2.45 (d, $J_{11eq11ax} = 13.0$ Hz, 1H, H-11_{eq}), 2.21 (de, $J_{9eq9ax} = 13.0$ Hz, 1H, H-9_{eq}).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 108.3 (C-6), 76.3 (C-8), 72.9 (C-2), 70.8 (C-13), 66.0 (C-12), 40.6 (C-5), 37.8 (C-3), 33.9 (C-11), 29.7 (C-9).

[(4*S*)-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthanamine 11

A une solution de 3.0 g (11.5 mmol) de phthalimide (*S*)-**13** dans 115 mL de méthanol est ajouté 1.0 mL (20.1 mmol, 1.75 eq) d'une solution aqueuse d'hydrate d'hydrazine à 98%. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 4 à 5h. Le précipité blanc formé est dissous par ajout d'une solution de 0.9 g (16.1 mmol, 1.4 eq) de KOH dans 20 mL de méthanol. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par du dichlorométhane puis filtré. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄ anhydre, puis concentrée pour conduire à 1.4 g (10.6 mmol) de (*S*)-**11**.

C₆H₁₃NO₂, M = 131.2

Aspect : liquide jaune pâle.

Rdt : 92%.

IR (film) ν (cm⁻¹) : 3374, 3308 (N-H); 1220-1060 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4.12 (qd, $J_{23} = J_{21} = 6.5$ Hz, $J_{21} = 4.5$ Hz, 1H, H-2), 4.03 (dd, $J_{33} = 8.0$ Hz, $J_{32} = 6.5$ Hz, 1H, H-3), 3.66 (dd, $J_{33} = 8.0$ Hz, $J_{32} = 6.5$ Hz, 1H, H-3), 2.83 (dd, $J_{11} = 13.0$ Hz, $J_{12} = 4.5$ Hz, 1H, H-1), 2.78 (dd, $J_{11} = 13.0$ Hz, $J_{12} = 6.0$ Hz, 1H, H-1), 1.42 (s, 3H, H-5), 1.35 (s, 3H, H-6), 1.26 (se, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 109.0 (C-4), 77.2 (C-2), 66.8 (C-3), 44.6 (C-1), 26.7 (C-5), 25.2 (C-6).

SM (ESI) m/z : 132 [M + H]⁺, 74 [M – acetone + H]⁺.

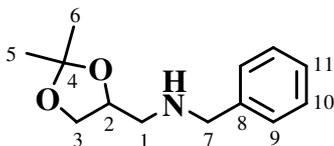
[(±)-(2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)]méthanamine 11

Selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse de (*S*)-**11**, on obtient, à partir de 6.40 g (24.5 mmol) de (±)-**13**, 2.89 g (22.0 mmol) de (±)-**11**.

Aspect : liquide jaune pâle.

Rdt : 90%.

Caractéristiques spectrales identiques au composé (*S*)-**11**.

N-benzyl-[(±)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthanamine 12

A une solution de 4.2 g (20 mmol) de mésylate (±)-**14** dans 55 mL d'acétonitrile sont ajoutés 8.7 mL (80 mmol, 4.0 eq) de benzylamine. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 48h. Le solvant est évaporé puis 50 mL d'acétate d'éthyle et 10 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium sont ajoutés. Après séparation des phases, la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl et séchée sur MgSO₄ anhydre. La solution est concentrée et le résidu purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt / cyclohexane 7:3→9:1) pour conduire à 3.6 g (16.4 mmol) de (±)-**14**.

C₁₃H₁₉NO₂, M = 221.3

Aspect : Liquide orange.

R_f = 0.30 (AcOEt / cyclohexane 7:3).

Rdt : 82%.

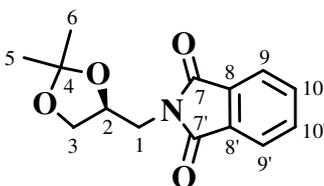
IR (film) ν (cm⁻¹) : 3300 (N-H), 1250-1050 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.33-7.24 (M, 5H, H-9,10,11), 4.26 (Q, J₂₁ = J₂₃ = 6.0 Hz, 1H, H-2), 4.03 (dd, J₃₃ = 8.0 Hz, J₃₂ = 6.5 Hz, 1H, H-3), 3.83 (d, J₇₇ = 13.5 Hz, 1H, H-7), 3.82 (d, J₇₇ = 13.5 Hz, 1H, H-7), 3.68 (dd, J₃₃ = 8.0 Hz, J₃₂ = 7.0 Hz, 1H, H-3), 2.74 (d, J₁₂ = 5.5 Hz, 2H, H-1), 1.64 (se, 1H, NH), 1.41 (s, 3H, H-5), 1.35 (s, 3H, H-6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 140.1 (C-8), 128.3 (C-10), 128.0 (C-9), 126.9 (C-11), 109.0 (C-4), 75.4 (C-2), 67.5 (C-3), 53.9 (C-7), 51.7 (C-1), 26.8 (C-5), 25.4 (C-6).

MS (ESI) m/z : 244 [M + Na]⁺, 222 [M + H]⁺, 164 [M-acétone+H]⁺.

SMHR (ESI) : calculée pour C ₁₃ H ₂₀ NO ₂ [M + H] ⁺ :	222.1494.
trouvée	222.1508.

(-)-2-[[*(4S)*-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione 13

A une solution de 3.0 g (22.8 mmol) de (*S*)-solkétal **1** dans 230 mL de THF anhydre sont ajoutés successivement 7.2 g (27.3 mmol, 1.2 eq) de triphénylphosphine, 3.4 g (22.8 mmol, 1.0 eq) de phthalimide et 5.4 mL (27.3 mmol, 1.2 eq) d'azodicarboxylate de diisopropyle. Après 20h à 20°C, le milieu réactionnel est concentré et le résidu obtenu purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 7:3) pour conduire à 5.2 g (20.0 mmol) de (*S*)-**13**.

$C_{14}H_{15}NO_4$, $M = 261.3$

Aspect: solide blanc.

Rdt : 88 %.

$R_f = 0,46$ (AcOEt / cyclohexane 1:1).

$[\alpha]_D^{25} = -38.9$ (c 1.0, $CHCl_3$).

$F = 76^\circ C$ (cyclohexane).

IR (KBr) ν (cm^{-1}) : 1700 (C=O).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.84 (dd, $J_{910} = 5.5$ Hz, $J_{910'} = 3.0$ Hz, 2H, H-9,9'), 7.71 (dd, $J_{109} = 5.5$ Hz, $J_{109'} = 3.0$ Hz, 2H, H-10,10'), 4.43 (tt, $J_{21} = J_{23} = 6.5$ Hz, $J_{21} = J_{23} = 5.5$ Hz, 1H, H-2), 4.06 (dd, $J_{33} = 8.5$ Hz, $J_{32} = 6.0$ Hz, 1H, H-3), 3.92 (dd, $J_{11} = 14.0$ Hz, $J_{12} = 7.0$ Hz, 1H, H-1), 3.84 (dd, $J_{33} = 8.5$ Hz, $J_{32} = 5.0$ Hz, 1H, H-3), 3.71 (dd, $J_{11} = 14.0$ Hz, $J_{12} = 5.5$ Hz, 1H, H-1), 1.43 (s, 3H, H-5), 1.30 (s, 3H, H-6).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 168.1 (C-7,7'), 134.0 (C-10,10'), 131.9 (C-8,8'), 123.3 (C-9,9'), 109.7 (C-4), 73.2 (C-2), 67.3 (C-3), 40.9 (C-1), 26.7 (C-5), 25.3 (C-6).

SM (ESI) m/z : 284 $[M + Na]^+$.

2-[(±)-(2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione 13

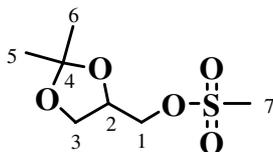
Selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse de (*S*)-**13**, on obtient, à partir de 3.95 g (30 mmol) de (±)-solkétal **1**, 6.80 g (26 mmol) de (±)-**13**.

Aspect: solide blanc.

Rdt : 87%.

$F = 105^\circ C$ (AcOEt).

Caractéristiques spectrales identiques au composé (*S*)-**13**.

Méthanesulfonate de [(±)-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthyle 14

A une solution de 2.64 g (20.0 mmol) de (±)-solkétal **1** dans 20 mL de dichlorométhane anhydre sont ajoutées, à 0°C et sous argon, 3.35 mL (24.0 mmol, 1.2 eq) de triéthylamine et, goutte à goutte, une solution de 1.85 mL (24.0 mmol, 1.2 eq) de chlorure de méthanesulfonyle dans 8 mL de dichlorométhane. Au bout de 2h, la réaction est arrêtée par ajout de 4 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée de NaHCO₃, séchées sur MgSO₄ anhydre puis concentrées pour conduire à 4,21 g (20.0 mmol) de (±)-**14**.

C₇H₁₄O₅S, M = 210.2

Aspect : Liquide jaune orangé.

R_f = 0,68 (AcOEt / cyclohexane 7:3).

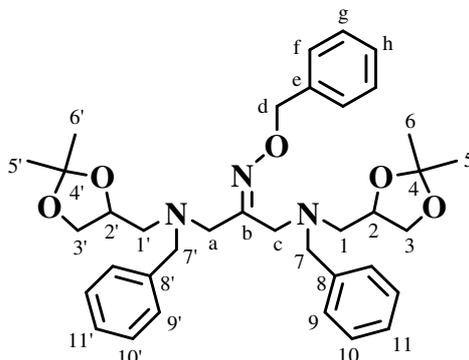
Rdt : quantitatif.

IR (film) ν (cm⁻¹) : 1355 (S=O), 1250-1050 (C-O), 830 (S-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4.35 (qd, $J_{21} = J_{23} = 5.5$ Hz, $J_{23} = 6.5$ Hz, 1H, H-2), 4.20 (d, $J_{12} = 5.5$ Hz, 2H, H-1), 4.08 (dd, $J_{33} = 8.5$ Hz, $J_{32} = 6.5$ Hz, 1H, H-3), 3.80 (dd, $J_{33} = 8.5$ Hz, $J_{32} = 5.5$ Hz, 1H, H-3), 3.04 (s, 3H, H-7), 1.42 (s, 3H, H-5), 1.34 (s, 3H, H-6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 110.2 (C-4), 73.2 (C-2), 69.2 (C-3), 65.7 (C-1), 37.6 (C-7), 26.6 (C-5), 25.1 (C-6).

1,3-Bis{benzyl[((±)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthyl]amino}propanone *O*-benzyl oxime **15**



A une solution de 2.00 g (8.8 mmol, 4.2 eq) d'amine (±)-**12** dans 10 mL de méthanol est ajoutée une solution de 0.49 g (2.1 mmol) d'oxime **3** dans 4 mL de méthanol. Le mélange est chauffé à reflux pendant 60h. Après évaporation du solvant, 40 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ et 100 mL de dichlorométhane sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite 2 fois par 40 mL de dichlorométhane. Après séchage sur MgSO₄ anhydre et concentration, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 1:0→4:1) pour conduire à 0.97 g (1.6 mmol) de (±)-**15**.

C₃₆H₄₇N₃O₅, M = 601.8

Aspect : huile incolore.

R_f = 0.44 (cyclohexane / AcOEt 4:1).

Rdt : 77%.

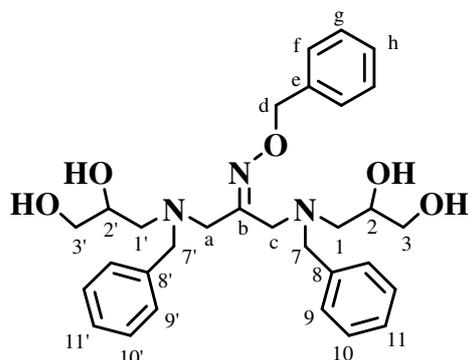
IR (film) ν (cm⁻¹): 1250-1060 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.38-7.18 (M, 15H, H-f,g,h,9,9',10,10',11,11'), 5.08 (s, 2H, H-d), 4.23-4.13 (M, 2H, H-2,2'), 3.91-3.86 (M, 2H, H-3,3'), 3.71-3.35 (M, 9H, H-3,3',a,c,7,7'), 3.25 et 3.17 (d, J_{aa} = 13.0 Hz, 1H, H-a), 2.65-2.44 (M, 4H, H-1,1'), 1.34-1.33-1.32-1.31 (s, 12H, H-5,5',6,6').

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 157.5 (C-b), 138.9 (C-8,8'), 137.9 (C-e), 129.0 et 128.9 (C-10,10'), 128.3 (C-g), 128.2 et 128.1 (C-9,9'), 128.0 (C-f), 127.7 (C-h), 127.0 et 126.9 (C-11,11'), 109.0 (C-4,4'), 75.8 (C-d), 74.5 et 74.2 (C-2,2'), 68.4-68.35-68.3 (C-3,3'), 59.9-58.7-58.6 (C-7,7'), 57.2-57.1-56.4-56.3 (C-1,1'), 55.4 (C-a), 48.7 (C-c), 26.9-26.8 (C-5,5'), 25.7-25.6 (C-6,6').

SM (ESI) m/z: 602 [M + H]⁺, 624 [M + Na]⁺, 640 [M + K]⁺.

SMHR (ESI): calculée pour C₃₆H₄₈N₃O₅ [M + H]⁺: 602.3594.
trouvée 602.3580.

1,3-Bis[benzyl((±)-2,3-dihydroxypropyl)amino]propanone *O*-benzyloxime 16

On chauffe à 70°C pendant 5h30, 50 mg (0.08 mmol) d'oxime (±)-**15** et 2 mL d'une solution aqueuse d'HCl à 5%. Après refroidissement, on ajoute une solution de NaOH à 15% jusqu'à pH basique puis 10 mL d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite 2 fois par 5 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄ anhydre et concentrées pour conduire à 39 mg (0.07 mmol) de (±)-**16**.

C₃₀H₃₉N₃O₅, M = 521.6

Aspect : huile incolore.

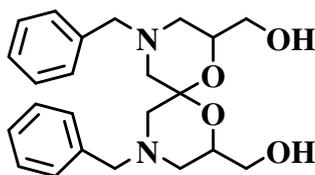
R_f = 0.19 (AcOEt).

Rdt : 90% (brut).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.35-7.10 (M, 15H, H-f,g,h,9,9',10,10',11,11'), 5.11 (s, 2H, H-d), 3.94-2.78 (M, 2H, H-2,2'), 3.78-3.30 (M, 15H, H-3,3',a,c,7,7', OH), 3.26 (d, J_{aa} = 13.5 Hz, 1H, H-a), 3.02 (d, J_{aa} = 13.5 Hz, 1H, H-a), 2.58-2.46 (M, 2H, H-1,1') 2.40-2.23 (M, 2H, H-1,1').

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 157.1 (C-b), 137.6 (C-e), 137.1 et 137.0 (C-8), 136.8 et 136.6 (C-8'), 129.7-129.5-129.4 (C-10,10'), 128.4 (C-f), 128.3 (C-g), 128.1 (C-9,9'), 127.9 (C-h), 127.5-127.4-127.3 (C-11,11'), 76.0 (C-d), 69.5-69.3 (C-2'), 68.5 (C-2), 64.7-64.6 (C-3,3'), 60.2-60.1 (C-7'), 59.1 et 58.8 (C-7), 57.2 et 56.6 (C-1'), 56.4 et 55.9 (C-1), 56.4 et 55.4 (C-a), 49.9 et 48.8 (C-c).

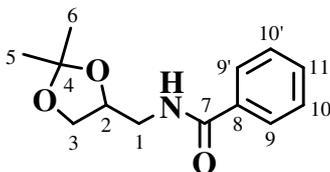
SM (ESI) m/z: 522 [M + H]⁺.

(±)-2,8-Dihydroxyméthyl-4,10-di(phénylméthyl)-4,10-diaza-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane 17

A une solution de 200 mg (0.33 mmol) de (±)-**16** dans 2 mL de THF sont ajoutés 250 μL (3.3 mmol, 10.0 eq) de formaldéhyde et 270 μL (3.30 mmol, 10.0 eq) d'HCl concentré. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 jours. Après refroidissement, une solution de NaOH 15% est ajoutée jusqu'à pH basique. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée et concentrée. Le composé (±)-**17** est seulement détecté par spectrométrie de masse dans le brut réactionnel. Il n'a pu être ni isolé, ni purifié.

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$, $M = 398.5$

SM (ESI) m/z : 399 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

***N*-{[(±)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthyl}benzamide 18**

Le composé (±)-**18** a été synthétisé selon la **méthode générale de condensation d'une amine primaire sur un chlorure d'acyle**. On met en réaction 300 mg (2.3 mmol) d'amine (±)-**11** dans 10 mL de dichlorométhane anhydre avec 480 μ L (3.4 mmol, 1.5 eq) de triéthylamine, 56 mg (0.5 mmol, 0.2 eq) de 4-diméthylaminopyridine et 425 μ L (4.2 mmol, 1.6 eq) de chlorure de benzoyle. On obtient, après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 7:3→3:2), 405 mg (1.7 mmol) de (±)-**18**.

$C_{13}H_{17}NO_3$, $M = 235.3$

Aspect: solide blanc.

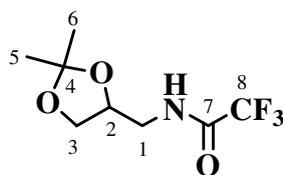
$R_f = 0.20$ (cyclohexane / AcOEt 7:3).

Rdt : 75%.

F = 105°C (AcOEt).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.78 (m, 2H, H-9,9'), 7.50 (m, 1H, H-11), 7.43 (m, 2H, H-10, 10'), 6.53 (se, 1H, NH), 4.34 (qd, $J_{23} = J_{21} = 6.5$ Hz, $J_{21} = 3.5$ Hz, 1H, H-2), 4.08 (dd, $J_{33} = 8.5$ Hz, $J_{32} = 6.5$ Hz, 1H, H-3), 3.75 (ddd, $J_{11} = 14.0$ Hz, $J_{1NH} = 6.0$ Hz, $J_{12} = 3.5$ Hz, 1H, H-1), 3.71 (dd, $J_{33} = 8.5$ Hz, $J_{32} = 6.5$ Hz, 1H, H-3), 3.51 (dt, $J_{11} = 14.0$ Hz, $J_{12} = J_{1NH} = 6.0$ Hz, 1H, H-1), 1.45 (s, 3H, H-5), 1.36 (s, 3H, H-6).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 167.7 (C-7), 134.2 (C-8), 131.6 (C-11), 128.6 (C-10,10'), 126.9 (C-9,9'), 109.4 (C-4), 74.6 (C-2), 66.7 (C-3), 41.9 (C-1), 26.8 (C-5), 25.1 (C-6).

N*-{[(±)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthyl}trifluoroacétamide **19*

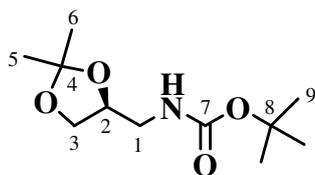
Une solution de 500 mg (4.81 mmol) d'amine (±)-**11** dans 5.7 mL (48.1 mmol, 10.0 eq) de trifluoroacétate d'éthyle est agitée à 20°C pendant 20h. Le milieu est concentré, les traces éventuelles d'éthanol sont éliminées en reprenant trois fois le milieu par du toluène et en l'évaporant. On obtient ainsi 830 mg (3.65 mmol) de (±)-**19**.

Rdt : 76% (brut).

Aspect : liquide marron.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 6.77 (se, 1H, NH), 4.27 (qd, $J_{23} = J_{21b} = 6.0$ Hz, $J_{21a} = 3.5$ Hz, 1H, H-2), 4.07 (dd, $J_{3a3b} = 8.5$ Hz, $J_{3a2} = 6.5$ Hz, 1H, H-3a), 3.65 (dd, $J_{3b3a} = 8.5$ Hz, $J_{3b2} = 6.0$ Hz, 1H, H-3b), 3.62 (ddd, $J_{1a1b} = 14.0$ Hz, $J_{1a\text{NH}} = 6.0$ Hz, $J_{1a2} = 3.5$ Hz, 1H, H-1a), 3.37 (dt, $J_{1b1a} = 14.0$ Hz, $J_{1b2} = J_{1b\text{NH}} = 6.0$ Hz, 1H, H-1b), 1.43 (s, 3H, H-5), 1.34 (s, 3H, H-6).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 157.5 (q, $^2J_{\text{CF}} = 37$ Hz, C-7), 115.7 (q, $^1J_{\text{CF}} = 287$ Hz, C-8), 109.9 (C-4), 73.4 (C-2), 66.5 (C-3), 42.0 (C-1), 26.6 (C-5), 24.9 (C-6).

(-)-{[(4S)-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthyl}carbamate de *tert*-butyle 20

A une solution de 1.39 g (10.6 mmol) de (*S*)-**11** dans 85 mL de dioxane sont ajoutés, à 0°C, 21.2 mL (10.6 mmol, 1 eq) d'une solution aqueuse 0.5 M de Na₂CO₃ et 2.5 mL (11.7 mmol, 1.1 eq) de dicarbonate de di-*tert*-butyle. Le mélange réactionnel est agité à 20°C pendant 14h puis le solvant est évaporé. Le précipité blanc formé est dissous dans de l'eau. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄ anhydre puis concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 7:3→3:2) pour conduire à 1.46 g (6.3 mmol) de (*S*)-**20**.

C₁₁H₂₁NO₄, M = 231.3

Aspect : huile incolore.

Rdt : 60%.

R_f = 0.43 (cyclohexane / AcOEt 7:3) révélateur ninhydrine.

[α]_D²⁵ = -2.2 (c 1.0, CHCl₃).

IR (film) ν (cm⁻¹) : 3363 (N-H), 1712 (C=O), 1250-1050 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4.87 (se, 1H, NH), 4.17 (m, 1H, H-2), 4.01 (dd, J_{3a3b} = 8.0 Hz, J_{3a2} = 6.5 Hz, 1H, H-3a), 3.63 (dd, J_{3b3a} = 8.0 Hz, J_{3b2} = 6.5 Hz, 1H, H-3b), 3.37 (m, 1H, H-1a), 3.16 (dt, J_{1b1a} = 14.0 Hz, J_{1b2} = J_{1bNH} = 6.0 Hz, 1H, H-1b), 1.42 (s, 9H, H-9), 1.40 (s, 3H, H-5), 1.32 (s, 3H, H-6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 156.0 (C-7), 109.2 (C-4), 79.4 (C-8), 74.9 (C-2), 66.6 (C-3), 42.7 (C-1), 28.3 (C-9), 26.7 (C-5), 25.2 (C-6).

SMHR (ESI) : calculée pour C₁₁H₂₂NO₄Na [M + Na]⁺ : 254.1368.
trouvée 254.1369.

{[(±)-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthyl}carbamate de *tert*-butyle 20

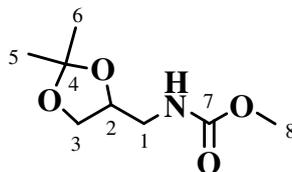
Selon la méthode utilisée pour la synthèse de (*S*)-**20**, on obtient, à partir de 500 mg (3.8 mmol) d'amine (±)-**11** et 900 µL de dicarbonate de di-*tert*-butyle (4.4 mmol, 1.1 eq), 730 mg (3.2 mmol) de (±)-**20**.

Aspect: huile incolore.

Rdt : 83%.

Caractéristiques spectrales identiques au composé (*S*)-**20**.

{[(±)-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthyl}carbamate de méthyle **21**



A une solution de 100 mg (0.76 mmol) d'amine (±)-**11** dans 2 mL d'un mélange 1:1 (v:v) de THF et d'eau, sont ajoutés 140 mg (1.00 mmol, 1.3 eq) de carbonate de potassium puis, goutte à goutte, 80 μ L (1.00 mmol, 1.3 eq) de chlorocarbonate de méthyle. Après 1h à 20°C, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle. Après séchage sur MgSO₄ anhydre et concentration des phases organiques réunies, on obtient 103 mg (0.55 mmol) de (±)-**21**.

C₈H₁₅NO₄, M = 189.2

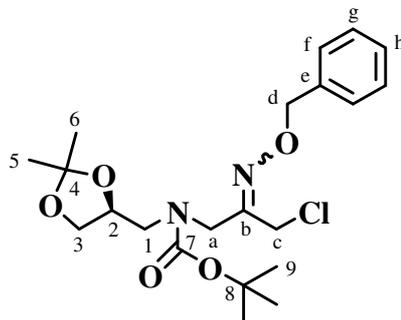
Aspect: huile incolore.

R_f = 0.49 (cyclohexane / AcOEt 1:1) révélateur ninhydrine.

Rdt : 71%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4.99 (se, 1H, NH), 4.22 (qd, $J_{21} = J_{23} = 6.0$ Hz, $J_{21} = 3.5$ Hz, 1H, H-2), 4.04 (dd, $J_{33} = 8.5$ Hz, $J_{32} = 6.5$ Hz, 1H, H-3), 3.67 (s, 3H, H-8), 3.65 (dd, $J_{33} = 8.5$ Hz, $J_{32} = 6.5$ Hz, 1H, H-3), 3.44 (ddd, $J_{11} = 14.0$ Hz, $J_{1NH} = 6.0$ Hz, $J_{12} = 3.5$ Hz, 1H, H-1), 3.25 (dt, $J_{11} = 14.0$ Hz, $J_{12} = J_{1NH} = 6.0$ Hz, 1H, H-1), 1.42 (s, 3H, H-5), 1.34 (s, 3H, H-6).

{2-[(Benzyloxy)imino]-3-chloropropyl}[(4S)-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthyl] carbamate de *tert*-butyle 22



A une suspension de 80 mg (0.60 mmol, 3.0 eq) d'hydrure de potassium à 25-35% dans l'huile minérale, dans 0.8 mL de THF anhydre, est ajoutée, sous argon, une solution de 100 mg (0.43 mmol, 2.2 eq) de (*S*)-**20** dans 0.3 mL de THF. Lorsque le dégagement gazeux a cessé, une solution de 45 mg (0.194 mmol) de 1,3-dichloropropanone *O*-benzyloxime **3** dans 0.3 mL de THF est introduite. Le mélange réactionnel est agité 2h à 20°C. On introduit ensuite 1 mL d'eau et 2.5 mL de CH₂Cl₂ et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite 2 fois par 2.5 mL de CH₂Cl₂. La phase organique est lavée par 2.5 mL d'une solution saturée de NaCl, puis séchée sur MgSO₄ anhydre. Après filtration et élimination du solvant, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 19:1) pour conduire à 27 mg (0.064 mmol) de (*S*)-**22**.

C₂₁H₃₁ClN₂O₅, M = 426.9

Aspect : huile incolore.

Rdt : 33%.

R_f = 0.63 (cyclohexane / AcOEt 7:3).

IR (film) ν (cm⁻¹): 1697 (C=O), 1250-1000 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.34 (M, 5H, H-f,g,h), 5.13 (s, 2H, H-d), 4.48-4.10 (M, 5H, H-c,2,a), 4.0 (m, 1H, H-3), 3.64-3.44 (M, 2H, H-3,1), 3.22 (m, 1H, H-1), 1.46 et 1.42 (s, 9H, H-9), 1.38 (s, 3H, H-5), 1.32 (s, 3H, H-6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 155.7, 155.6 et 155.3 (C-7), 154.5 (C-b), 137.1 et 137.0 (C-e), 128.4-128.0 (C-f,g,h), 109.3 (C-4), 80.8 et 80.6 (C-8), 76.7 et 76.4 (C-d), 75.0 et 74.9 (C-2), 67.0 (C-3), 51.1 et 50.8 (C-1), 44.1 et 43.8 (C-a), 42.7 et 42.0 (C-c), 28.2 (C-9), 26.7 (C-5), 25.5 et 25.4 (C-6).

SMHR (ESI) : calculée pour C₂₁H₃₁ClN₂O₅Na [M + Na]⁺ : 449.1819.
trouvée 449.1834.

{2-[(Benzyloxy)imino]-3-chloropropyl}[(±)-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthyl] carbamate de *tert*-butyle **22**

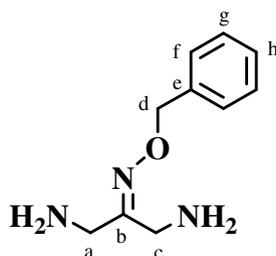
Selon la méthode utilisée pour la préparation de (*S*)-**22**, on obtient, à partir de 100 mg (0.43 mmol, 2.2 eq) de (±)-**20** et de 45 mg (0.20 mmol) d'oxime **3**, 25 mg (0.06 mmol) de (±)-**22**.

Aspect : huile incolore.

Rdt : 30%.

Caractéristiques spectrales identiques au composé (*S*)-**22**.

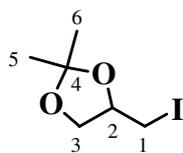
1,3-Diaminopropanone *O*-benzyloxime **23**



A une solution de 7.4 g (16.2 mmol) de phthalimide **29** dans 160 mL de méthanol sont ajoutés 2.8 mL (56.7 mmol, 3.5 eq) d'une solution aqueuse d'hydrate d'hydrazine à 98%. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 5 h. Le précipité blanc formé est dissous par ajout d'une solution de 2.5 g (45.4 mmol, 2.8 eq) de KOH dans 30 mL de méthanol. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par du dichlorométhane puis filtré. La diamine **23** n'est pas isolée, elle est utilisée brute en solution dans le dichlorométhane pour l'étape suivante.

$C_{10}H_{15}N_3O$, $M = 193.1$

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.37-7.30 (M, 5H, H-f,g,h), 5.09 (s, 2H, H-d), 3.57 (s, 2H, H-c), 3.49 (s, 2H, H-a), 1.45 (se, 4H, NH_2).

(±)-2,2-Diméthyl-4-(iodométhyl)-1,3-dioxolane 24

A une solution de 4.36 g (15.2 mmol) de tosylate (±)-**4** dans 250 mL d'acétone, sont ajoutés 45.7 g (305 mmol, 20.0 eq) d'iodure de sodium. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 20 h. Après élimination du solvant, le brut réactionnel est repris par de l'éther. La phase organique est lavée par une solution de thiosulfate de sodium à 10%, par de l'eau puis par une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄ et concentration, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (pentane / éther 7:3) pour conduire à 3.04 g (12.6 mmol) de (±)-**24**.

C₆H₁₁IO₂, M = 242.1

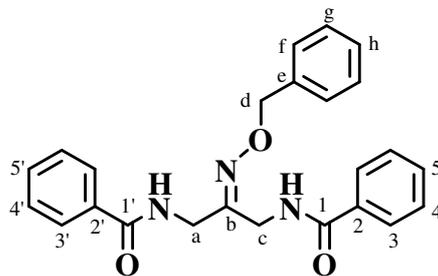
Aspect : liquide orangé.

Rdt : 83%

R_f = 0,62 (cyclohexane / AcOEt 7:3).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4.28 (dq, J_{21b} = 8.5 Hz, J_{21a} = J₂₃ = 5.5 Hz, 1H, H-2), 4.14 (dd, J_{3a3b} = 8.5 Hz, J_{3a2} = 6.0 Hz, 1H, H-3a), 3.79 (dd, J_{3b3a} = 8.5 Hz, J_{3b2} = 5.5 Hz, 1H, H-3b), 3.25 (dd, J_{1a1b} = 10.0 Hz, J_{1a2} = 5.0 Hz, 1H, H-1a), 3.14 (dd, J_{1b1a} = 10.0 Hz, J_{1b2} = 8.5 Hz, 1H, H-1b), 1.46 (s, 3H, H-5), 1.35 (s, 3H, H-6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 110.3 (C-4), 75.5 (C-2), 69.5 (C-3), 27.0 (C-5), 25.5 (C-6), 6.6 (C-1).

***N,N'*-{2-[(benzyloxy)imino]propane-1,3-diyl}bisbenzamide 25**

Le composé **25** a été synthétisé selon la **méthode générale de condensation d'une amine primaire sur un chlorure d'acyle**. A une solution de 1.60 mmol d'amine brute **23** dans le dichlorométhane (15 mL), on ajoute 670 μL (4.80 mmol, 3.0 eq) de triéthylamine, 80 mg (0.64 mmol, 0.4 eq) de 4-diméthylaminopyridine puis 600 μL (5.12 mmol, 3.2 eq) de chlorure de benzoyle. On obtient, après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 3:2), 435 mg (1.08 mmol) de **25**.

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$, $M = 401.5$

Aspect : solide blanc.

$R_f = 0.49$ (AcOEt / cyclohexane 1:1).

Rdt : 68% (sur 2 étapes à partir de **29**).

F = 136°C (AcOEt).

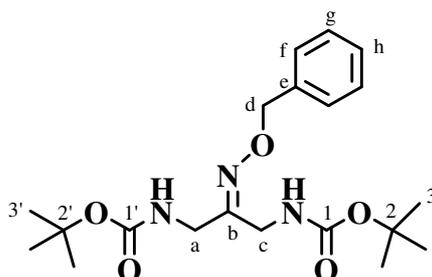
IR (KBr) ν (cm^{-1}) : 3327 et 3269 (N-H), 1638 (C=O).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.88 (d, $J_{3'4'} = 7.5$ Hz, 2H, H-3'), 7.78 (d, $J_{34} = 7.5$ Hz, 2H, H-3), 7.56 (te, $J_{\text{NH}_a} = J_{\text{NH}_b} = 7.0$ Hz, 1H, NH), 7.51 (t, $J_{54} = 7.5$ Hz, 2H, H-5,5'), 7.44 (t, $J_{4'3'} = J_{4'5'} = 7.5$ Hz, 2H, H-4'), 7.42 (t, $J_{43} = J_{45} = 7.5$ Hz, 2H, H-4), 7.33 (M, 6H, H-f,g,h, NH), 5.14 (s, 2H, H-d), 4.36 (d, $J_{\text{cNH}} = 6.5$ Hz, 2H, H-c), 4.27 (d, $J_{\text{aNH}} = 5.0$ Hz, 2H, H-a).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 167.9 (C-1'), 167.6 (C-1), 154.3 (C-b), 137.1 (C-e), 133.8 (C-2'), 133.5 (C-2), 131.8 (C-5'), 131.6 (C-5), 128.6 (C-3'), 128.5 (C-3), 128.5 (C-g), 128.3 (C-f), 128.1 (C-h), 127.2 (C-4'), 127.1 (C-4), 76.7 (C-d), 41.5 (C-a), 36.5 (C-c).

SM (ESI) m/z : 825 [$2\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 424 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 402 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Analyse élémentaire : calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$: C 71.80, H 5.77, N 10.47.
trouvée: C 72.27, H 5.81, N 10.44.

{2-[(Benzyloxy)imino]propane-1,3-diyl}biscarbamate de di-*tert*-butyle 26

A 0.48 mmol d'amine brute **23** en solution dans le dichlorométhane, on ajoute, à 0°C, 4 mL de dioxane, suivis de 2.0 mL (0.96 mmol, 2.0 eq) d'une solution aqueuse 0.5 M de Na₂CO₃ et 0.23 mL (1.06 mmol, 2.2 eq) de dicarbonate de di-*tert*-butyle. Le mélange réactionnel est agité à 20°C pendant 14h puis le solvant est évaporé. Le précité blanc formé est dissous dans de l'eau. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄ anhydre puis concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 4:1) pour conduire à 143 mg (0.36 mmol) de **26**.

C₂₀H₃₁N₃O₅, M = 393.5

Aspect : solide blanc.

R_f = 0.50 (cyclohexane / AcOEt 7:3).

Rdt : 76%.

F = 112°C (cyclohexane).

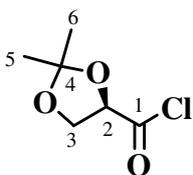
IR (KBr) ν (cm⁻¹) : 3368 (N-H), 1724 (C=N), 1668 et 1631 (C=O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.37-7.31 (M, 5H, H-f,g,h), 5.19 (se, 1H, NH), 5.10 (s, 2H, H-d), 5.07 (se, 1H, NH), 4.02 (de, J_{CNH} = 5.0 Hz, 2H, H-c), 3.92 (d, J_{aNH} = 5.0 Hz, 2H, H-a), 1.45 (s, 9H, H-3'), 1.44 (s, 9H, H-3).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 156.0 (C-1'), 155.7 (C-1), 154.8 (C-b), 137.4 (C-e), 128.4 (C-g), 128.0 (C-f), 127.9 (C-h), 79.9 (C-2'), 79.6 (C-2), 76.3 (C-d), 41.6 (C-a), 37.0 (C-c), 28.3 (C-3,3').

SM (ESI) m/z : 416 [M + Na]⁺, 394 [M + H]⁺.

Analyse élémentaire : calculée pour C₂₀H₃₁N₃O₅ : C 61.05, H 7.94, N 10.68.
trouvée: C 61.22, H 8.03, N 10.74.

Chlorure de [(4*R*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]carbonyle 27

A une solution de 7.5 g (40.8 mmol) de carboxylate de potassium (*R*)-**30** dans 50 mL d'éther sec sont ajoutés, sous argon et à 0°C, 0.7 mL (8.2 mmol, 0.2 eq) de pyridine et, goutte à goutte, 5.2 mL (61.2 mmol, 1.5 eq) de chlorure d'oxalyle. Le milieu réactionnel est agité à 20 °C pendant 14h. Les sels sont éliminés par filtration et rincés à l'éther sec. Après concentration, on obtient 6.4 g (38.9 mmol) de (*R*)-**27**, utilisé brut dans l'étape suivante.

$C_6H_9ClO_3$, $M = 164.6$

Aspect : liquide incolore.

Rdt : 95%.

IR (film) ν (cm^{-1}): 1818 (C=O), 1070-1230 (C-O).

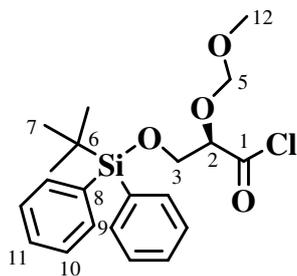
Chlorure de [(±)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]carbonyle 27

Selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse de (*R*)-**27**, on obtient à partir de 6.1 g (33.4 mmol) de (±)-**30**, 4.0 g (24.4 mmol) de (±)-**27**.

Aspect : liquide incolore.

Rdt : 73%.

Caractéristiques spectrales identiques au composé (*R*)-**27**.

Chlorure de (2*R*)-3-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2-(méthoxyméthoxy)propanoyle 28

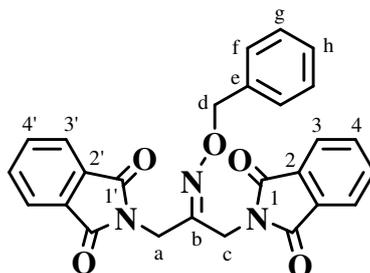
A une solution de 2.50 mmol du carboxylate (*R*)-**34** dans 10 mL d'éther sec sont ajoutés, sous argon et à 0°C, 55 μL (0.50 mmol, 0.2 eq) de pyridine et, goutte à goutte, 430 μL (5.00 mmol, 2.0 eq) de chlorure d'oxalyle. Le milieu réactionnel est agité à 20 °C pendant 14h. Les sels sont éliminés par filtration et rincés à l'éther sec. Après concentration, on obtient 1.02 g (2.50 mmol) de (*R*)-**28**.

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClO}_4\text{Si}$, $M = 407.0$

Aspect: solide blanc.

Rdt : quantitatif.

IR (film) ν (cm^{-1}) : 1740 (C=O), 1200-1229 (C-O).

2,2'-[2-[(Benzyloxy)imino]propane-1,3-diyl]bis[1H-isoindole-1,3(2H)-dione] 29


A une solution 1.83 g (7.9 mmol) d'oxime **3** dans 8 mL de DMF est ajouté 5.88 g (31.8 mmol, 4.0 eq) de phthalimide de potassium. Le milieu réactionnel est chauffé à 100°C pendant 4h puis 50 mL d'eau sont introduits. La phase aqueuse est extraite 3 fois par du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄ anhydre puis le dichlorométhane est évaporé. Après une nuit à 20°C, le composé **29** précipite. Après filtration, on obtient 2.84 g (6.3 mmol) de **29**.

C₂₆H₁₉N₃O₅, M = 453.4

Aspect : solide blanc.

R_f = 0.45 (toluène / EtOH 9:1).

Rdt : 84%.

F = 178°C (AcOEt).

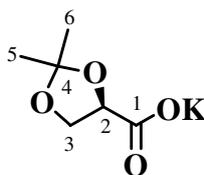
IR (KBr) ν (cm⁻¹) : 1716 (C=O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.81 (dd, J_{3'4'} = 5.0 Hz, J_{3'3'} = 3.0 Hz, 2H, H-3'), 7.77 (dd, J₃₄ = 5.0 Hz, J₃₃ = 3.0 Hz, 2H, H-3), 7.72 (dd, J_{4'3'} = 5.0 Hz, J_{4'4'} = 3.0 Hz, 2H, H-4'), 7.70 (dd, J₄₃ = 5.0 Hz, J₄₄ = 3.0 Hz, 2H, H-4), 7.21-7.17 (M, 5H, H-f,g,h), 5.04 (s, 2H, H-d), 4.59 (s, 2H, H-c), 4.84 (s, 2H, H-a).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 167.5 et 167.4 (C-1,1'), 148.8 (C-b), 136.8 (C-e), 133.9 (C-4,4'), 131.9 (C-2'), 131.8 (C-2), 128.1 (C-f,g), 127.7 (C-h), 123.3 (C-3,3'), 76.8 (C-d), 39.0 (C-a), 34.4 (C-c).

SM (ESI) m/z : 476 [M + Na]⁺, 454 [M + H]⁺.

Analyse élémentaire : calculée pour C₂₆H₁₉N₃O₅ : C 68.87, H 4.22, N 9.27.
trouvée: C 68.74, H 4.19, N 9.29.

(+)-[(4*R*)-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]carboxylate de potassium 30

A 0°C, 10.0 g (76 mmol) de (*S*)-solkétal **1** sont ajoutés à une solution de 12.7 g (228 mmol, 3 eq) de KOH dans 470 mL d'eau, puis par portion 24.0 g (151 mmol, 2 eq) de permanganate de potassium. Le milieu réactionnel est agité 14h à 20°C, puis le précipité de MnO₂ est éliminé par filtration sur Célite®. Le filtrat est neutralisé par une solution 1M de H₂SO₄. Après évaporation de l'eau, le résidu solide est repris dans l'éthanol chaud et les produits insolubles sont éliminés par filtration. Après concentration, on obtient 13.0 g (70 mmol) de (*R*)-**30**.

C₆H₉KO₄, M = 184.2

Aspect : solide blanc.

Rdt : 93%.

$[\alpha]_D^{25} = +35.8$ (c 2.0, H₂O).

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ (ppm) : 4.51 (t, $J_{23} = 7.0$ Hz, 1H, H-2), 4.28 (t, $J_{33} = J_{32} = 8.0$ Hz, 1H, H-3), 3.91 (t, $J_{33} = J_{32} = 7.5$ Hz, 1H, H-3), 1.44 (s, 3H, H-5), 1.39 (s, 3H, H-6).

RMN ¹³C (100 MHz, D₂O) δ (ppm) : 177.9 (C-1), 110.7 (C-4), 75.2 (C-2), 67.1 (C-3), 24.9 (C-5), 24.5 (C-6).

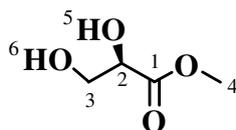
(±)-(2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)carboxylate de potassium 30

Selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse de (*R*)-**30**, on obtient à partir de 5.0 g (37.8 mmol) de (±)-solkétal **1**, 6.2 g (33.6 mmol) de (±)-**30**.

Aspect : solide blanc.

Rdt : 89%.

Caractéristiques spectrales identiques au composé (*R*)-**30**.

(+)-(2R)-2,3-Dihydroxypropanoate de méthyle 31

A une solution de 8.0 g (76.1 mmol) de D-sérine dans 18 mL d'eau, sont ajoutés, à 0°C, 40 mL d'une solution 3M d'acide sulfurique et 13 mL d'une solution 6M de nitrite de sodium. Le milieu réactionnel est agité 3h à 20°C, puis 13 mL d'une solution 6M de NaNO₂ sont rajoutés à 0°C. Après 72h à 20°C, 40 mL d'une solution 3M de H₂SO₄ et 13 mL d'une solution 6M de NaNO₂ sont à nouveau introduits à 0°C. Le mélange est encore agité 48h à 20°C. Environ 100 mL d'eau sont évaporés et une solution de 3.4 g de NaOH dans 8 mL d'eau est ajoutée à 0°C. 30 mL d'un mélange 1:3 (v:v) d'acétone et de méthanol sont introduits, et après filtration sur Célite[®], le filtrat est concentré. Cette opération est encore répétée huit fois (jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de solide à filtrer). Les traces éventuelles de solvant sont éliminées en ajoutant du toluène et en évaporant. Cette opération est répétée trois fois.

Le brut est alors dissous dans 40 mL de méthanol anhydre. Le milieu réactionnel est acidifié par quelques gouttes d'H₂SO₄ concentré et 8.3 mL (76.1 mmol, 1.0 eq) de triméthylorthoformiate sont ajoutés. Après 30 min à 60°C, le mélange est neutralisé à 0°C par du méthanolate de sodium. Après filtration sur Célite[®] et évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt) pour conduire à 7.6 g (63.3 mmol) de (R)-**31**.

C₄H₈O₄, M = 120.1

Aspect: huile incolore.

Rdt : 83%.

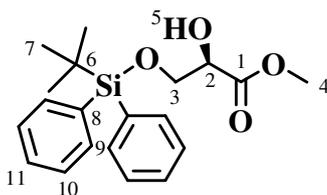
R_f = 0,37 (AcOEt).

[α]_D²⁵ = +10.6 (c 1.5, CHCl₃).

IR (film) ν (cm⁻¹) : 3395 (O-H), 1738 (C=O), 1300-1060 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4.26 (td, J₂₃ = 4.5 Hz, J₂₅ = 3.0 Hz, 1H, H-2), 4.11 (d, J₅₂ = 5.0 Hz, 1H, OH-5), 3.86 (dt, J₃₃ = 11.5 Hz, J₃₂ = J₃₆ = 4.5 Hz, 1H, H-3), 3.78 (ddd, J₃₃ = 11.5 Hz, J₃₆ = 6.0 Hz, J₃₂ = 4.5 Hz, 1H, H-3), 3.76 (s, 3H, H-4), 3.52 (t, J₆₃ = 6.0 Hz, 1H, OH-6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 173.3 (C-1), 71.8 (C-2), 63.9 (C-3), 52.4 (C-4).

(-)-(2*R*)-3-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-2-hydroxypropanoate de méthyle **32**

A une solution de 0.50 g (4.2 mmol) d'ester (*R*)-**31** dans 20 mL de dichlorométhane anhydre, est ajouté 0.57 g (8.3 mmol, 2.0 eq) d'imidazole. Après avoir refroidi le milieu réactionnel à -40°C , 1.37 g (5.0 mmol, 1.2 eq) de chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle sont introduits. Le mélange est agité 1h30 à -40°C puis 5 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium sont ajoutés. Lorsque la température est revenue à 20°C , la phase aqueuse est extraite trois fois par 5 mL de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 anhydre et concentrées. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 19:1 \rightarrow 9:1), on obtient 1.24 g (3.5 mmol) de (*R*)-**32**.

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$, $M = 358.5$

Aspect: huile incolore.

Rdt : 83%.

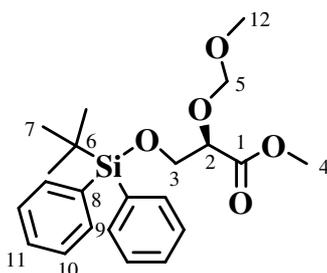
$R_f = 0,47$ (cyclohexane / AcOEt 4:1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -22.8$ (c 1.8, CHCl_3).

IR (film) ν (cm^{-1}) : 3518 (O-H), 1747 (C=O), 1245-1025 (C-O).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.68-7.63 (m, 4H, H-9), 7.47-7.38 (M, 6H, H-10,11), 4.26 (dt, $J_{25} = 8.0$ Hz, $J_{23} = 3.0$ Hz, 1H, H-2), 3.99 (dd, $J_{33} = 10.5$ Hz, $J_{32} = 3.0$ Hz, 1H, H-3), 3.94 (dd, $J_{33} = 10.5$ Hz, $J_{32} = 3.0$ Hz, 1H, H-3), 3.80 (s, 3H, H-4), 3.18 (d, $J_{52} = 8.0$ Hz, 1H, OH-5), 1.05 (s, 9H, H-7).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 173.2 (C-1), 135.5 (C-9), 132.9 et 132.8 (C-8), 129.8 (C-11), 127.7 (C-10), 71.9 (C-2), 65.8 (C-3), 52.4 (C-4), 26.6 (C-7), 19.2 (C-6).

(+)-(2R)-3-(tert-Butyldiphénylsilyloxy)-2-(méthoxyméthoxy)propanoate de méthyle 33

A une solution de 8.50 g (23.7 mmol) d'hydroxyester (*R*)-**32** dans 55 mL de dichlorométhane anhydre, sont ajoutés, à 20°C et sous argon, 12.4 mL (71.1 mmol, 3.0 eq) de diisopropyléthylamine et 5.4 mL (71.1 mmol, 3.0 eq) de chlorométhoxyméthane. Le milieu réactionnel est agité 16h à 20°C, puis 4.1 mL (23.7 mmol, 1.0 eq) de diisopropyléthylamine et 1.8 mL (23.7 mmol, 1.0 eq) de chlorure de méthoxyméthyle sont rajoutés. Après 8h à 20°C, la réaction est arrêtée en ajoutant 16 mL d'eau. Les phases sont séparées puis la phase organique est lavée par 16 mL d'eau, séchée sur MgSO₄ anhydre et concentrée. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 39:1), on obtient 8.04 g (20.0 mmol) de (*R*)-**33**.

C₂₂H₃₀O₅Si, M = 402.6

Aspect: huile incolore.

Rdt : 84%.

R_f = 0,51 (cyclohexane / AcOEt 4:1).

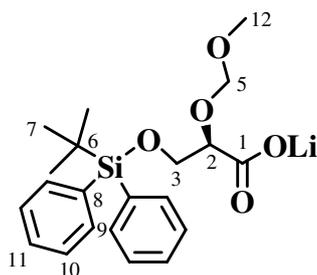
[α]_D²⁵ = +7.0 (c 1.3, CHCl₃).

IR (film) ν (cm⁻¹) : 1752 (C=O), 1260-1045 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.71-7.67 (m, 4H, H-9), 7.46-7.36 (M, 6H, H-10,11), 4.73 (s, 2H, H-5), 4.31 (dd, J₂₃ = 5.5 Hz, J₂₃ = 4.5 Hz, 1H, H-2), 3.97 (dd, J₃₃ = 10.5 Hz, J₃₂ = 5.5 Hz, 1H, H-3), 3.94 (dd, J₃₃ = 10.5 Hz, J₃₂ = 4.5 Hz, 1H, H-3), 3.75 (s, 3H, H-4), 3.37 (s, 3H, H-12), 1.05 (s, 9H, H-7).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 171.1 (C-1), 135.6 et 135.5 (C-9), 133.1 et 133.0 (C-8), 129.7 (C-11), 127.7 (C-10), 96.2 (C-5), 76.5 (C-2), 64.7 (C-3), 55.8 (C-12), 51.9 (C-4), 26.6 (C-7), 19.2 (C-6).

SMHR (ESI) : calculée pour C ₂₂ H ₃₀ O ₅ SiNa [M + Na] ⁺ :	425.1760.
trouvée	425.1757.

(2R)-3-(tert-Butyldiphénylsilyloxy)-2-(méthoxyméthoxy)propanoate de lithium 34

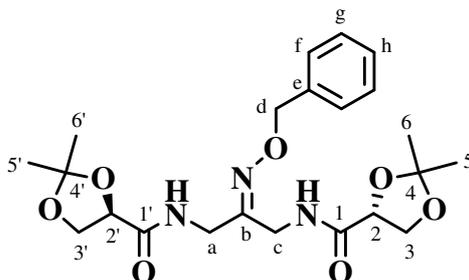
A une solution de 6.04 g (15.0 mmol) d'ester (*R*)-**33** dans 420 mL d'un mélange 4:1 (v/v) de THF et de méthanol, sont ajoutés 60 mL (60 mmol, 4.0 eq) d'une solution 1M d'hydroxyde de lithium. Le milieu réactionnel est agité 4h à 20°C puis les solvants sont évaporés. Les traces d'eau sont éliminées en ajoutant trois fois du toluène et en évaporant. Le solide blanc obtenu est utilisé brut dans la réaction suivante.

$C_{21}H_{27}LiO_5Si$, $M = 394.5$

Rdt : quantitatif.

RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 7.76-7.71 (m, 4H, H-9), 7.43-7.35 (M, 6H, H-10,11), 4.76 (d, $J_{55} = 7.0$ Hz, 1H, H-5), 4.74 (d, $J_{55} = 7.0$ Hz, 1H, H-5), 4.26 (dd, $J_{23} = 7.5$ Hz, $J_{23} = 3.0$ Hz, 1H, H-2), 3.98 (dd, $J_{33} = 10.5$ Hz, $J_{32} = 3.0$ Hz, 1H, H-3), 3.88 (dd, $J_{33} = 10.5$ Hz, $J_{32} = 7.5$ Hz, 1H, H-3), 3.40 (s, 3H, H-12), 1.04 (s, 9H, H-7).

(+)-*N,N'*-{2-[(benzyloxy)imino]propane-1,3-diyl}bis{[(4*R*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]carboxamide} 35



Le composé (*R, R*)-**35** a été synthétisé selon la **méthode générale de condensation d'une amine primaire sur un chlorure d'acyle**. A une solution de 16.2 mmol d'amine brute **23** dans le dichlorométhane (170 mL), on ajoute 6.8 mL (48.6 mmol, 3 eq) de triéthylamine, 0.8 g (6.5 mmol, 0.4 eq) de 4-diméthylaminopyridine et 5.8 g (35.6 mmol, 2.2 eq) de chlorure d'acyle (*R*)-**27**. On obtient, après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt / cyclohexane 3:2), 4.9 g (10.9 mmol) de (*R, R*)-**35**.

$C_{22}H_{31}N_3O_7$, $M = 449.5$

Aspect : huile incolore.

$R_f = 0.53$ (AcOEt / cyclohexane 9:1).

Rdt : 67%.

$[\alpha]_D^{25} = +1.9$ (c 1.1, $CHCl_3$).

IR (film) ν (cm^{-1}) : 3413 et 3337 (N-H), 1736 et 1682 (C=O), 1300-1000 (C-O).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.37-7.31 (M, 5H, H-f,g,h), 7.26 (se, 1H, NH_a), 7.20 (t, $J_{NHc} = 6.0$ Hz, 1H, NH_c), 5.10 (s, 2H, H-d), 4.48 (dd, $J_{2'3'} = 8.5$ Hz, $J_{2'3} = 4.0$ Hz, 1H, H-2'), 4.47 (dd, $J_{23} = 8.5$ Hz, $J_{23} = 4.0$ Hz, 1H, H-2), 4.26 (t, $J_{33} = J_{32} = 8.5$ Hz, 2H, H-3,3'), 4.19 (dd, $J_{cc} = 16.0$ Hz, $J_{cNH} = 6.5$ Hz, 1H, H-c), 4.12 (dd, $J_{aa} = 16.0$ Hz, $J_{aNH} = 6.5$ Hz, 1H, H-a), 4.11-4.05 (M, 3H, H-c,3,3'), 4.01 (dd, $J_{aa} = 17.0$ Hz, $J_{aNH} = 5.0$ Hz, 1H, H-a), 1.46 (s, 3H, H-5'), 1.40 (s, 3H, H-5), 1.38 (s, 3H, H-6'), 1.36 (s, 3H, H-6).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 171.6 (C-1'), 171.4 (C-1), 152.8 (C-b), 137.0 (C-e), 128.4 (C-g), 128.1 (C-f), 128.0 (C-h), 111.0 (C-4,4'), 76.6 (C-d), 75.0 (C-2'), 74.9 (C-2), 67.7 (C-3'), 67.6 (C-3), 40.1 (C-a), 35.4 (C-c), 26.1 (C-5'), 26.0 (C-5), 25.0 (C-6'), 24.9 (C-6).

SM (ESI) m/z : 472 [$M + Na$] $^+$, 450 [$M + H$] $^+$.

Analyse élémentaire : calculée pour $C_{22}H_{31}N_3O_7$: C 58.78, H 6.95, N 9.35.

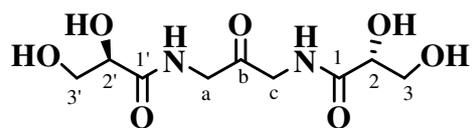
trouvée: C 58.62, H 7.22, N 9.25.

***N,N'*-{2-[(benzyloxy)imino]propane-1,3-diyl}bis{[(±)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]carboxamide} 35**

Selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse de (*R, R*)-**35**, on obtient, à partir de 8.4 mmol d'amine **23** et de 3.0 g (18.4 mmol) de chlorure d'acyle (±)-**27**, 2.4 g (5.4 mmol) de (±)-**35**.

Rdt : 64%.

Caractéristiques spectrales identiques au composé (*R, R*)-**35**.

***N,N'*-(2-oxopropane-1,3-diyl)bis[(2*R*)-2,3-dihydroxypropanamide] 36**

A une solution de 500 mg (1.11 mmol) de (*R, R*)-**35** dans 18 mL d'un mélange 10:1 (v:v) d'acétone et d'eau, sont ajoutés 280 mg d'Amberlyst[®] 15. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 15h, puis agité à 0°C jusqu'à refroidissement. Une fois l'agitation stoppée, l'Amberlyst[®] 15 est décantée et la suspension de **36** est filtrée. Le solide obtenu est réservé. Le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif et repris par 2 mL d'un mélange 10:1 (v:v) d'acétone et d'eau. Le solide qui a précipité, est séparé de l'Amberlyst[®] 15 de la même manière que précédemment et combiné au solide précédent. On obtient ainsi 226 mg (0.86 mmol) de (*R, R*)-**36**.

C₉H₁₆N₂O₇, M = 264.2

Aspect : solide blanc.

Rdt : 77%.

R_f = 0.05 (AcOEt / MeOH 4:1).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : à 20°C, le spectre de RMN ¹H de **36** très mal résolu, est un spectre caractéristique d'un phénomène de coalescence.

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 203.0 (C-b), 172.4 (C-1,1'), 72.9 (C-2,2'), 63.8 (C-3,3'), 46.4 (C-a,c).

SM (ESI) m/z : 303 [M + K]⁺, 287 [M + Na]⁺, 265 [M + H]⁺, 247 [M - H₂O + H]⁺.

***N,N'*-(2-oxopropane-1,3-diyl)bis[(±)-2,3-dihydroxypropanamide] 36**

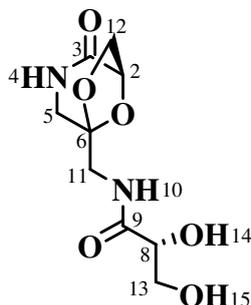
Selon le mode opératoire utilisé pour la synthèse de (*R, R*)-**36**, à partir de 1.00 g (2.25 mmol) de (±)-**35**, on obtient 0.44 g (1.66 mmol) de (±)-**36**.

Aspect : solide blanc.

Rdt : 74%.

Caractéristiques spectrales identiques au composé (*R, R*)-**36**.

(-)-(2*R*)-2,3-Dihydroxy-*N*-[(1*R*, 5*R*)-(2-oxo-6,8-dioxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-5-yl)méthyl]propanamide 37



On chauffe au reflux du 1-butanol (120 mL) pendant 6h, 465 mg (1.76 mmol) de (*R, R*)-**36** en présence de 7 mg (0.03 mmol, 0.02 eq) d'APTS. Le milieu réactionnel est alors filtré et le filtrat concentré. Le résidu solide est dissous dans 80 mL d'eau et lavé 3 fois avec 20 mL d'éther. Après évaporation de l'eau, le solide obtenu est recristallisé dans le méthanol. On obtient 330 mg (1.34 mmol) de **37**.

$C_9H_{14}N_2O_6$, $M = 246.2$

Aspect : solide blanc.

$R_f = 0.18$ (AcOEt / MeOH 4:1).

Rdt : 76%.

$F = 156$ °C (MeOH).

$[\alpha]_D^{25^\circ C} = -21.7$ (c 0.5, H_2O).

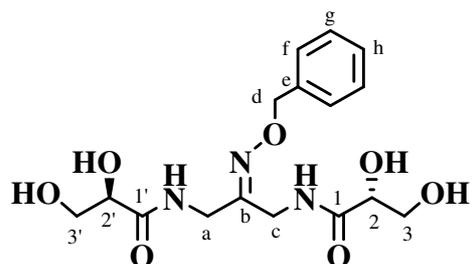
IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3362 et 3291 (N-H et O-H), 1664 et 1637 (C=O).

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.77 (se, 1H, NH-4), 7.65 (t, $J_{1011} = 6.0$ Hz, 1H, NH-10), 5.59 (d, $J_{148} = 5.5$ Hz, 1H, OH-14), 4.72 (t, $J_{1513} = 5.5$ Hz, 1H, OH-15), 4.64 (d, $J_{212b} = 5.0$ Hz, 1H, H-2), 4.02 (d, $J_{12a12b} = 7.5$ Hz, 1H, H-12a), 3.91 (td, $J_{814} = J_{813b} = 5.5$ Hz, $J_{813a} = 3.5$ Hz, 1H, H-8), 3.79 (dd, $J_{12b12a} = 7.5$ Hz, $J_{12b2} = 5.0$ Hz, 1H, H-12b), 3.57 (ddd, $J_{13a13b} = 11.0$ Hz, $J_{13a15} = 5.5$ Hz, $J_{13a8} = 3.5$ Hz, 1H, H-13a), 3.51 (d, $J_{1110} = 6.0$ Hz, 2H, H-11), 3.46 (dt, $J_{13b13a} = 11.0$ Hz, $J_{13b8} = J_{13b15} = 5.5$ Hz, 1H, H-13b), 3.33 (m, 1H, H-5a), 3.01 (dd, $J_{5b5a} = 12.5$ Hz, $J_{5b4} = 3.0$ Hz, 1H, H-5b).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 172.4 (C-9), 168.3 (C-3), 104.5 (C-6), 74.9 (C-2), 72.8 (C-8), 69.9 (C-12), 63.7 (C-13), 47.7 (C-5), 41.1 (C-11).

SM (ESI) m/z : 269 $[M + Na]^+$, 247 $[M + H]^+$.

Analyse élémentaire : calculée pour $C_9H_{14}N_2O_6$: C 43.90, H 5.73, N 11.38.
trouvée: C 44.08, H 5.83, N 11.14.

***N,N'*-{2-[(benzyloxy)imino]propane-1,3-diyl}bis[(2*R*)-2,3-dihydroxypropanamide] 38**

On chauffe au reflux de l'éthanol (30 mL) pendant 3h, 1.00 g (2.23 mmol) de (*R, R*)-**35** en présence de 0.01 g (0.04 mmol, 0.02 eq) d'acide camphre sulfonique. Après évaporation du solvant, on obtient 0.82 g (2.22 mmol) de (*R, R*)-**38**.

$C_{16}H_{23}N_3O_7$, $M = 369.4$

Aspect: huile jaune.

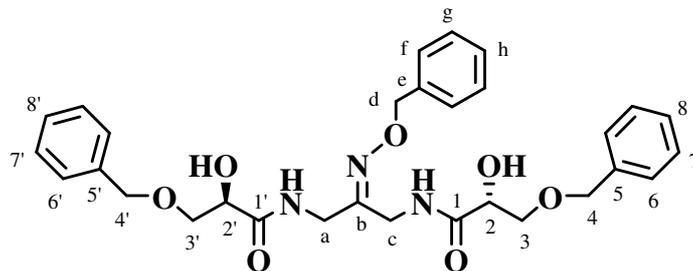
$R_f = 0.30$ (AcOEt / MeOH 4:1).

Rdt : quantitatif.

RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 7.38-7.25 (M, 5H, H-f,g,h), 5.09 (s, 2H, H-d), 4.21 (s, 2H, H-c), 4.13 (t, $J_{2'3'} = 4.0$ Hz, 1H, H-2'), 4.11 (t, $J_{23} = 4.0$ Hz, 1H, H-2), 4.01 (d, $J_{aa} = 16.0$ Hz, 1H, H-a), 3.98 (d, $J_{aa} = 16.0$ Hz, 1H, H-a), 3.80-3.72 (M, 4H, H-3,3').

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 175.7 (C-1'), 175.1 (C-1), 155.5 (C-b), 139.0 (C-e), 129.4 (C-g), 129.3 (C-f), 128.9 (C-h), 77.4 (C-d), 74.3 (C-2,2'), 65.3 (C-3'), 65.2 (C-3), 40.7 (C-a), 36.5 (C-c).

N,N'*-{2-[(benzyloxy)imino]propane-1,3-diyl}bis[(2*R*)-3-(benzyloxy)-2-hydroxy propanamide] **39*



Une solution de 100 mg (0.27 mmol) de (*R,R*)-**38** dans 5.5 mL d'un mélange 10:1 (v:v) de toluène et de méthanol est chauffée jusqu'à dissolution. On ajoute alors 140 mg (0.57 mmol, 2.1 eq) d'oxyde de dibutylétain et le milieu réactionnel est chauffé dans des conditions de Dean-Stark pendant 5 à 6h. On introduit 0.13 mL (1.10 mmol, 4.0 eq) de bromure de benzyle, suivi de 70 mg (0.19 mmol, 0.7 eq) d'iodure de tétrabutylammonium et le mélange est encore chauffé à reflux pendant 4 à 5h. Après refroidissement, 15 mL d'acétate d'éthyle et 5 mL d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite 3 fois par 10 mL d'acétate d'éthyle. Après séchage sur MgSO₄ anhydre et concentration, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt / cyclohexane 19:1 → 1:0) pour conduire à 50 mg (0.91 mmol) de (*R,R*)-**39**.

C₃₀H₃₅N₃O₇, M = 549.6

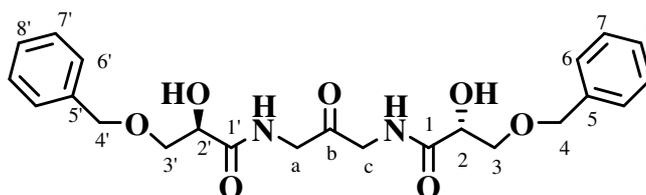
Aspect: huile incolore.

R_f = 0.30 (AcOEt).

Rdt : 34%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.31-7.23 (M, 17 H, H-f,g,h,6,6',7,7',8,8', NH), 5.03 (s, 2H, H-d), 4.51 (d, *J*₄₄ = *J*_{4'4'} = 12.5 Hz, 2H, H-4,4'), 4.49 (d, *J*₄₄ = *J*_{4'4'} = 12.5 Hz, 2H, H-4,4'), 4.20 (q, *J*_{2'3'} = *J*_{2'OH} = 5.0 Hz, 1H, H-2'), 4.19 (q, *J*₂₃ = *J*_{2OH} = 5.0 Hz, 1H, H-2), 4.13 (dd, *J*_{cc} = 16.5 Hz, *J*_{cNH} = 6.5 Hz, 1H, H-c), 3.96 (dd, *J*_{cc} = 16.5 Hz, *J*_{cNH} = 6.5 Hz, 1H, H-c), 3.93 (d, *J*_{aNH} = 6.0 Hz, 2H, H-a), 3.74 (dd, *J*_{3'3'} = 9.5 Hz, *J*_{3'2'} = 5.0 Hz, 1H, H-3'), 3.69 (d, *J*₃₂ = 4.0 Hz, 2H, H-3), 3.67 (dd, *J*_{3'3'} = 9.5 Hz, *J*_{3'2'} = 4.5 Hz, 1H, H-3'), 3.64 (d, *J*_{OH2} = 5.0 Hz, 1H, OH), 3.57 (d, *J*_{OH2'} = 5.0 Hz, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 172.3 (C-1'), 172.1 (C-1), 154.0 (C-b), 137.4 (C-e), 137.3 (C-5), 137.2 (C-5'), 128.5 (CH-Ar), 128.4 (CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 128.0 (CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 127.8 (CH-Ar), 76.4 (C-d), 73.5 (C-4'), 73.4 (C-4), 71.4 (C-2,2'), 71.3 (C-3,3'), 39.9 (C-a), 35.4 (C-c).

***N,N'*-(2-oxopropane-1,3-diyl)bis[(2*R*)-3-(benzyloxy)-2-hydroxypropanamide] 40**

A une solution de 38 mg (0.069 mmol) de (*R,R*)-**39** dans 1 mL d'un mélange 10:1 (v:v) d'acétone et d'eau, on ajoute 20 mg d'Amberlyst[®] 15. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 48h. Après filtration sur Célite[®] et concentration, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt / MeOH 1:0→24:1) pour conduire à 26 mg (0.058 mmol) de (*R,R*)-**40**.

$C_{23}H_{28}N_2O_7$, $M = 444.5$

Aspect: huile incolore.

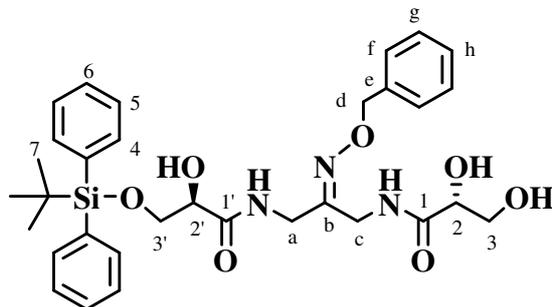
$R_f = 0.24$ (AcOEt).

Rdt : 85%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.51 (t, $J_{NHa} = 5.0$ Hz, 2H, NH), 7.26-7.32 (M, 10H, H-6,7,8), 4.54 (s, 4H, H-4), 4.25 (m, 2H, H-2), 4.14 (dd, $J_{aa} = 18.0$ Hz, $J_{aNH} = 6.0$ Hz, 2H, H-a,c), 4.06 (dd, $J_{aa} = 18.0$ Hz, $J_{aNH} = 5.0$ Hz, 2H, H-a,c), 3.85 (m, 2H, H-3), 3.74 (m, 2H, H-3), 3.72 (d, $J_{32} = 5.5$ Hz, 2H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 201.2 (C-b), 172.4 (C-1,1'), 137.3 (C-5,5'), 128.5 (C-7,7'), 128.0 (C-8,8'), 127.9 (C-6,6'), 73.5 (C-4,4'), 71.2 (C-3,3'), 70.9 (C-2,2'), 46.9 (C-a,c).

(2*R*)-*N*-(2-[(benzyloxy)imino]-3-[(2*R*)-3-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2-hydroxypropanoyl]amino)propyl)-2,3-dihydroxypropanamide **41**



Selon la **méthode de transformation d'un alcool en éther silylé**, on obtient, à partir de 125 mg (0.33 mmol) de (*R, R*)-**38** et après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt / MeOH 1:0 → 24:1), 67 mg (0.11 mmol) de (*R, R*)-**41**.

$C_{32}H_{41}N_3O_7Si$, $M = 607.8$

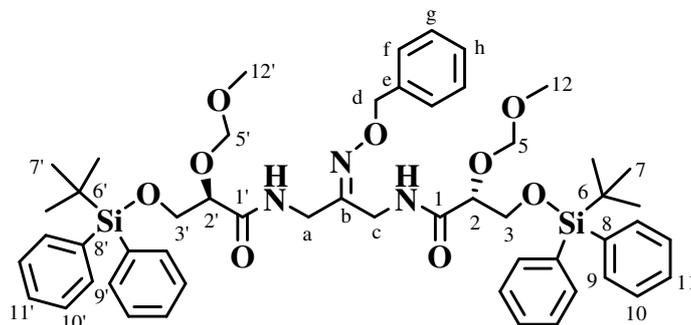
Aspect: huile incolore.

$R_f = 0.43$ (AcOEt / MeOH 19:1).

Rdt : 33%.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.57 (t, $J_{NH_3} = 6.5$ Hz, 2H, NH), 7.45-7.20 (M, 15H, H-f,g,h,4,5,6), 5.01 et 5.00 (s, 2H, H-d), 4.23-3.63 (M, 12H, H-a,c,2,2',3,3',OH), 2.87 et 2.80 (se, 1H, OH), 0.98 et 0.97 (s, 9H, H-7).

(+)-*N,N'*-{2-[(benzyloxy)imino]propane-1,3-diyl}bis[(2*R*)-3-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2-(méthoxyméthoxy)propanamide] 42



Le composé (*R, R*)-**42** a été synthétisé selon la **méthode générale de condensation d'une amine primaire sur un chlorure d'acyle**. L'amine **23** (1.13 mmol) a été mise en réaction dans 7 mL de dichlorométhane anhydre avec 1.0 mL (7.47 mmol, 3.0 eq) de triéthylamine, 0.05 g (0.45 mmol, 0.4 eq) de 4-diméthylaminopyridine et 1.02 g (2.49 mmol, 2.0 eq) de (*R*)-**28**. On obtient, après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 7:3), 0.39 g (0.42 mmol) de (*R, R*)-**42**.

$C_{52}H_{67}N_3O_9Si_2$, $M = 934.3$

Aspect: gomme incolore.

Rdt : 37%.

$R_f = 0,30$ (cyclohexane / AcOEt 7:3).

$[\alpha]_D^{25} = +19.7$ (c 1.2, $CHCl_3$).

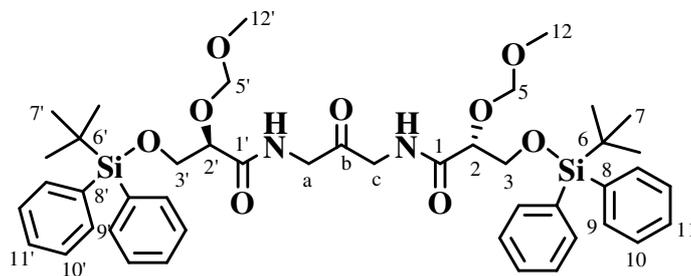
IR (film) ν (cm^{-1}) : 3425 et 3322 (N-H), 1680 (C=O), 1110-1028 (C-O).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.69-7.63 (M, 8H, H-9,9'), 7.42-7.30 (M, 19H, H-10,10',11,11',f,g,h, NH), 5.06 (s, 2H, H-d), 4.74 (d, $J_{5',5'} = 6.5$ Hz, 1H, H-5'), 4.69 (d, $J_{5,5} = 6.5$ Hz, 1H, H-5), 4.67 (d, $J_{5',5'} = 6.5$ Hz, 1H, H-5'), 4.63 (d, $J_{5',5'} = 6.5$ Hz, 1H, H-5'), 4.26-4.18 (M, 3H, H-2,2',c), 4.14 (dd, $J_{aa} = 12.0$ Hz, $J_{aNH} = 6.0$ Hz, 1H, H-a), 4.10 (dd, $J_{cc} = 11.0$ Hz, $J_{cNH} = 6.0$ Hz, 1H, H-c), 4.01-3.93 (M, 5H, H-3,3',a), 3.32 (s, 3H, H-12'), 3.29 (s, 3H, H-12), 1.02 (s, 18H, H-7,7').

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 170.4 (C-1'), 170.1 (C-1), 153.1 (C-b), 137.2 (C-e), 135.6 (C-9,9'), 133.1 (C-8'), 133.0 (C-8), 129.7 (C-11,11'), 128.4 (C-g), 128.2 (C-h), 128.0 (C-f), 127.7 (C-10,10'), 96.2 (C-5,5'), 78.4 (C-2'), 78.3 (C-2), 76.5 (C-d), 65.0 (C-3'), 64.7 (C-3), 56.0 (C-12'), 55.9 (C-12), 40.3 (C-a), 35.3 (C-c), 26.7 (C-7,7'), 19.2 (C-6,6').

SMHR (ESI) : calculée pour $C_{52}H_{67}N_3O_9Si_2Na$ $[M + Na]^+$: 956.4314.
trouvée 956.4340.

***N,N'*-(2-oxopropane-1,3-diyl)bis[(2*R*)-3-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2-(méthoxyméthoxy)propanamide] 43**



A une solution de 300 mg (0.32 mmol) de l'oxime (*R,R*)-**42** dans 6 mL d'un mélange 10:1 (v:v) d'acétone et d'eau, sont ajoutés 90 mg d'Amberlyst[®] 15 et 100 mg (3.20 mmol, 10 eq) de paraformaldéhyde. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 72h durant lesquelles 45 mg d'Amberlyst[®] 15 sont rajoutés toutes les 24h. Après filtration sur Célite[®] et évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 3:7→1:1) pour conduire à 70 mg (0.08 mmol) de (*R,R*)-**43**.

C₄₅H₆₀N₂O₉Si₂, M = 829.1

Aspect: solide blanc visqueux.

Rdt : 26%.

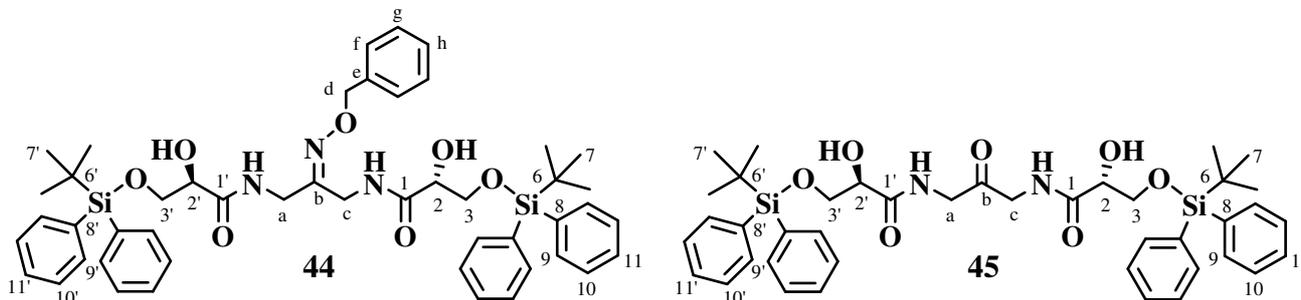
R_f = 0.36 (cyclohexane / AcOEt 1:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.70-7.63 (M, 8H, H-9, 9'), 7.44-7.34 (M, 14H, H-10, 10', 11, 11', NH), 4.80 (d, *J*₅₅ = *J*_{5'5'} = 6.5 Hz, 2H, H-5,5'), 4.73 (d, *J*₅₅ = *J*_{5'5'} = 6.5 Hz, 2H, H-5,5'), 4.35 (dd, *J*_{aa} = *J*_{cc} = 19.0 Hz, *J*_{aNH} = *J*_{cNH} = 6.0 Hz, 2H, H-a,c), 4.25 (t, *J*₂₃ = *J*_{2'3'} = 4.0 Hz, 2H, H-2,2'), 4.08 (dd, *J*_{aa} = *J*_{cc} = 19.0 Hz, *J*_{aNH} = *J*_{cNH} = 4.5 Hz, 2H, H-a,c), 3.99 (dd, *J*₃₃ = *J*_{3'3'} = 11.0 Hz, *J*₃₂ = *J*_{3'2'} = 4.5 Hz, 2H, H-3,3'), 3.97 (dd, *J*₃₃ = *J*_{3'3'} = 11.0 Hz, *J*₃₂ = *J*_{3'2'} = 3.5 Hz, 2H, H-3,3'), 3.39 (s, 6H, H-12,12'), 1.03 (s, 18H, H-7,7').

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 200.0 (C-b), 170.5 (C-1,1'), 135.6 et 135.5 (C-9,9'), 133.1 et 133.0 (C-8,8'), 129.8 et 129.7 (C-11,11'), 127.7 (C-10,10'), 96.3 (C-5,5'), 78.2 (C-2,2'), 64.7 (C-3,3'), 56.1 (H-12,12'), 46.8 (C-a,c), 26.7 (C-7,7'), 19.2 (C-6,6').

SMHR (ESI) : calculée pour C₄₅H₆₀N₂O₉Si₂Na [M + Na]⁺ : 851.3735.
trouvée 851.3749.

(+)-*N,N'*-{2-[(benzyloxy)imino]propane-1,3-diyl}bis[(2*R*)-3-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2-hydroxypropanamide] **44** et (+)-*N,N'*-(2-oxopropane-1,3-diyl)bis[(2*R*)-3-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-2-hydroxypropanamide] **45**



A une solution de 950 mg (1.01 mmol) d'oxime (*R, R*)-**42** dans 35 mL de dichlorométhane anhydre, sont ajoutés, goutte à goutte, à 0°C et sous argon, 1.07 mL (8.11 mmol, 8.0 eq) de bromure de triméthylsilyle. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 4h, puis 30 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite 3 fois par du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ anhydre puis concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 3:2→1:4) pour conduire à 460 mg (0.54 mmol, 54%) d'oxime (*R, R*)-**44** et 150 mg (0.20 mmol, 20%) de cétone (*R, R*)-**45**.

A une solution de 344 mg (0.41 mmol) de (*R, R*)-**44** dans 8 mL d'un mélange 10:1 (v:v) d'acétone et d'eau, sont ajoutés 100 mg d'Amberlyst[®] 15 et 120 mg (4.07 mmol, 10.0 eq) de paraformaldéhyde. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 24h. Après filtration sur Célite[®] et concentration, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 3:2→1:4) pour conduire à 130 mg (0.16 mmol, 38%) de (*R, R*)-**44** et 78 mg (0.11 mmol, 26%) de (*R, R*)-**45**.

Composé **44** :

C₄₈H₅₉N₃O₇Si₂, M = 846.2

Aspect: gomme incolore.

R_f = 0.45 (cyclohexane / AcOEt 3:2).

[α]_D²⁵ = +12.1 (c 5.6, CHCl₃).

IR (film) ν (cm⁻¹) : 3396 (N-H et O-H), 1666 (C=O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.69-7.64 (M, 8H, H-9,9'), 7.49-7.30 (M, 19H, H-10,10',11,11',f,g,h, NH), 5.10 (s, 2H, H-d), 4.27-4.13 (M, 5H, H-2,2',a,c), 3.99-3.90 (M, 5H, H-3,3',a), 3.51 (d, J_{OH2'} = 5.0 Hz, 1H, OH), 3.50 (d, J_{OH2'} = 5.0 Hz, 1H, OH), 1.07 (s, 18H, H-7,7').

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 172.2 (C-1'), 172.0 (C-1), 153.7 (C-b), 137.1 (C-e), 135.4 (C-9,9'), 132.7 (C-8'), 132.6 (C-8), 129.9 (C-11,11'), 128.4 (C-g), 128.2 (C-f), 128.0 (C-h), 127.8 (C-10,10'), 76.5 (C-d), 72.4 (C-2'), 72.3 (C-2), 65.15 (C-3'), 65.1 (C-3), 39.9 (C-a), 35.2 (C-c), 26.7 (C-7,7'), 19.2 (C-6,6').

SMHR (ESI) : calculée pour $\text{C}_{48}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 868.3789.
trouvée 868.3792.

Composé 45 :

$\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}_2$, $M = 741.0$

Aspect: gomme incolore.

$R_f = 0.12$ (cyclohexane / AcOEt 3:2).

$[\alpha]_D^{25} = +10.5$ (c 1.8, CHCl_3).

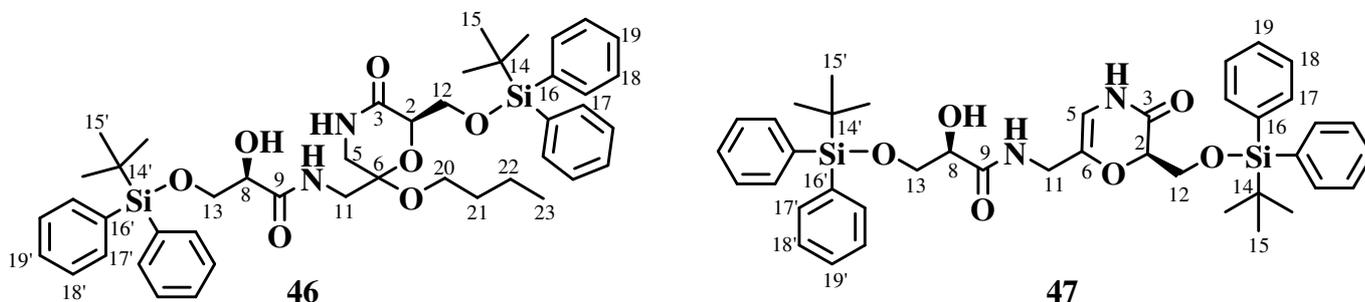
IR (film) ν (cm^{-1}) : 3397 (N-H et O-H), 1665 (C=O amide et cétone), 1111 (C-O).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.66-7.62 (M, 8H, H-9, 9'), 7.46-7.36 (M, 14H, H-10, 10', 11, 11', NH), 4.23 (dd, $J_{aa} = J_{cc} = 19.0$ Hz, $J_{aNH} = J_{cNH} = 5.5$ Hz, 2H, H-a,c), 4.23 (m, 2H, H-2,2'), 4.16 (dd, $J_{aa} = J_{cc} = 19.0$ Hz, $J_{aNH} = J_{cNH} = 5.0$ Hz, 2H, H-a,c), 3.93 (dd, $J_{33} = 10.5$ Hz, $J_{32} = 5.0$ Hz, 2H, H-3,3'), 3.91 (dd, $J_{33} = 11.0$ Hz, $J_{32} = 5.0$ Hz, 2H, H-3,3'), 3.38 (se, 2H, OH), 1.06 (s, 18H, H-7,7').

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 199.9 (C-b), 172.0 (C-1,1'), 135.5 et 135.4 (C-9,9'), 132.6 et 132.4 (C-8,8'), 130.0 (C-11,11'), 127.9 (C-10,10'), 71.9 (C-2,2'), 65.1 (C-3,3'), 46.8 (C-a,c), 26.8 (C-7,7'), 19.2 (C-6,6').

SMHR (ESI) : calculée pour $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 763.3211.
trouvée 763.3181.

(+)-(2R)-3-(tert-Butyldiphénylsilyloxy)-2-hydroxy-N-((6R)-2-butoxy-6-[(tert-butyl diphénylsilyloxy)méthyl]-5-oxomorpholin-2-yl)méthylpropanamide 46 et (-)-(2R)-3-(tert-Butyldiphénylsilyloxy)-2-hydroxy-N-((2R)-2-[(tert-butyl diphénylsilyloxy)méthyl]-3-oxo-2,3-dihydro-2H-1,4-oxazin-6-yl)méthylpropanamide 47



On porte à reflux une solution de 78 mg (0.105 mmol) de (*R, R*)-**45** dans 2.5 mL de 1-butanol pendant 6h en présence de 0.8 mL (0.004 mmol, 0.04 eq) d'une solution à 1 mg/mL d'APTS dans le butanol. Après évaporation du solvant, on obtient un mélange de composé **46**, de produit d'élimination **47** et de produit de départ **45** qui n'a pas réagi.

Ce mélange est dissous dans 2.5 mL de toluène puis chauffé à reflux pendant 5h. Après évaporation du toluène, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 1:1) pour conduire à 44 mg (0.060 mmol, 57%) de (*R, R*)-**47**.

Composé **46** :

$C_{45}H_{60}N_2O_7Si_2$, $M = 797.1$

Aspect: gomme incolore.

$R_f = 0.50$ (cyclohexane / AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D^{25} = +25.9$ (c 0.2, $CHCl_3$).

IR (film) ν (cm^{-1}) : 3412 (O-H et N-H), 1682 (C=O), 1113 (C-O).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.69 (m, 4H, H-17), 7.62 (m, 4H, H-17'), 7.48-7.35 (M, 12H, H-18,19, 18'19'), 6.94 (t, $J_{NH11} = 6.5$ Hz, 1H, NH-10), 5.60 (d, $J_{NH5b} = 4.5$ Hz, 1H, NH-4), 4.19 (dd, $J_{212a} = 4.0$ Hz, $J_{212b} = 2.0$ Hz, 1H, H-2), 4.17-4.11 (M, 2H, H-8,12), 3.99 (dd, $J_{1212} = 10.5$ Hz, $J_{122} = 2.0$ Hz, 1H, H-12), 3.98 (dd, $J_{1313} = 10.5$ Hz, $J_{138} = 5.0$ Hz, 1H, H-13), 3.93 (dd, $J_{1313} = 10.5$ Hz, $J_{138} = 4.5$ Hz, 1H, H-13), 3.66 (dd, $J_{1111} = 14.0$ Hz, $J_{11NH} = 7.0$ Hz, 1H, H-11), 3.58-3.46 (M, 4H, H-11,20,5), 3.23 (dd, $J_{55} = 12.5$ Hz, $J_{5NH} = 5.0$ Hz, 1H, H-5), 3.02 (de, $J_{OH8} = 4.5$ Hz, 1H, OH), 1.55 (Q, $J_{2120} = J_{2122} = 7.0$ Hz, 2H, H-21), 1.36 (h, $J_{2221} = J_{2223} = 7.5$ Hz, 2H, H-22), 1.07 (s, 9H, H-15'), 1.03 (s, 9H, H-15), 0.91 (t, $J_{2322} = 7.5$ Hz, 3H, H-23).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 171.7 (C-9), 168.2 (C-3), 135.7-135.6-135.4 (C-17,17'), 133.4-133.1-132.5 (C-16,16'), 130.1-129.7 (C-19,19'), 127.9-127.7 (C-18,18'), 96.1 (C-6), 74.1 (C-2), 72.0 (C-8), 65.1 (C-13), 64.2 (C-12), 61.4 (C-20), 47.4 (C-5), 41.3 (C-11), 31.8 (C-21), 26.9-26.7 (C-15,15'), 19.4 (C-22), 19.3 (C-14,14'), 13.9 (C-23).

SMHR (ESI) : calculée pour $C_{45}H_{60}N_2O_7Si_2Na [M + Na]^+$: 819.3837.
trouvée 819.3867.

Composé 47 :

$C_{41}H_{50}N_2O_6Si_2$, M = 723.0

Aspect: gomme incolore.

$R_f = 0.45$ (AcOEt / cyclohexane 3:2).

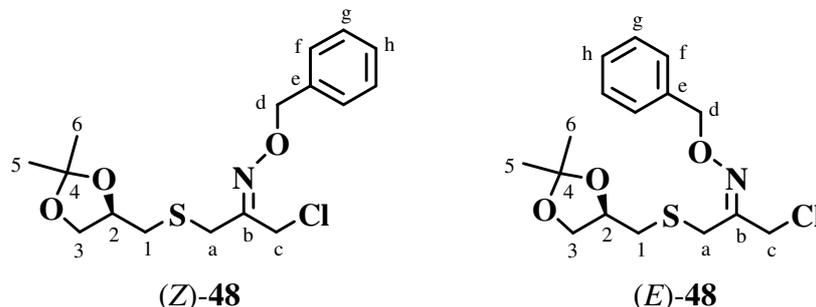
$[\alpha]_D^{25} = -10.3$ (c 0.2, $CHCl_3$).

IR (film) ν (cm^{-1}) : 3392 (O-H et N-H), 1682 (C=O), 1113 (C-O).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.70-7.61 (M, 8H, H-17,17'), 7.46-7.35 (M, 13H, H-18,19, 18'19', NH-4), 7.06 (t, $J_{NH11} = 5.5$ Hz, 1H, NH-10), 5.59 (d, $J_{5NH} = 5.0$ Hz, 1H, H-5), 4.54 (dd, $J_{212} = 4.5$ Hz, $J_{212} = 2.5$ Hz, 1H, H-2), 4.14 (dd, $J_{1212} = 11.0$ Hz, $J_{122} = 4.5$ Hz, 1H, H-12), 4.13 (t, $J_{813} = J_{8OH} = 5.5$ Hz, 1H, H-8), 3.97 (dd, $J_{1212} = 11.5$ Hz, $J_{122} = 2.5$ Hz, 1H, H-12), 3.94-3.85 (M, 4H, H-11,13), 3.15 (d, $J_{OH8} = 4.5$ Hz, 1H, OH), 1.06 (s, 9H, H-15'), 1.04 (s, 9H, H-15).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 171.4 (C-9), 163.8 (C-3), 136.0 (C-6), 135.6 et 135.5 (C-17), 135.5 et 135.4 (C-17'), 133.1 et 132.9 (C-16), 132.6 et 132.4 (C-16'), 130.0 (C-19), 129.8 (C-19'), 127.9 (C-18), 127.7 (C-18'), 102.1 (C-5), 78.0 (C-2), 71.8 (C-8), 65.1 (C-13), 64.1 (C-12), 38.8 (C-11), 26.8 (C-15), 26.6 (C-15'), 19.2 (C-14,14').

SMHR (ESI) : calculée pour $C_{41}H_{50}N_2O_6Si_2Na [M + Na]^+$: 745.3105.
trouvée 745.3133.

(2E)- et (2Z)-1-Chloro-3-[[[(4R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthyl]thio]propanone O-benzyloxime 48

Selon la **méthode générale de substitution nucléophile**, on obtient, à partir de 254 mg (1.1 mmol) d'oxime **3**, de 200 mg (1.1 mmol, 1 eq) de thiol (*R*)-**2** et de 90 mg (2.2 mmol, 2.0 eq) de NaH, et après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 19:1 → 4:1), 255 mg (0.7 mmol) de (*R*)-**48**.

$C_{16}H_{22}ClNO_3S$, $M = 343.9$

Aspect : liquide incolore.

Rdt : 64%.

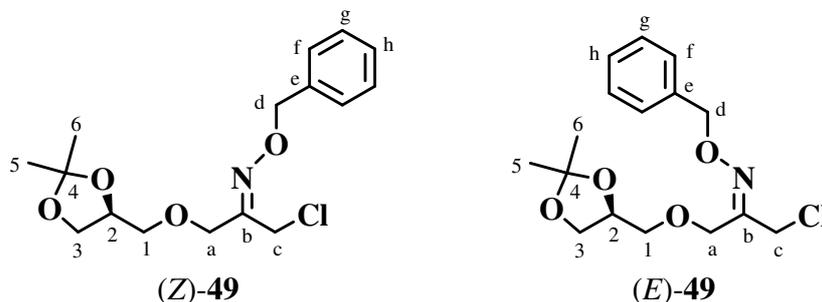
$R_f = 0.60$ (cyclohexane / AcOEt 4:1).

IR (film) ν (cm^{-1}): 1618 (C=N), 1250-1040 (C-O).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 2 isomères (*Z*) et (*E*) : 7.38-7.30 (M, 10H, H-f,g,h, *E* et *Z*), 5.14 (s, 2H, H-d, *Z*), 5.11 (s, 2H, H-d, *E*), 4.37 (s, 2H, H-c, *Z*), 4.29 (d, $J_{cc} = 11.5$ Hz, 1H, H-c, *E*), 4.26 (d, $J_{cc} = 11.5$ Hz, 1H, H-c, *E*), 4.19 (Q, $J_{21} = J_{23} = 6.0$ Hz, 1H, H-2, *E*), 4.17 (Q, $J_{21} = J_{23} = 6.0$ Hz, 1H, H-2, *Z*), 3.99 (dd, $J_{33} = 8.5$ Hz, $J_{32} = 6.0$ Hz, 1H, H-3, *Z*), 3.95 (dd, $J_{33} = 8.5$ Hz, $J_{32} = 6.0$ Hz, 1H, H-3, *E*), 3.60 (d, $J_{aa} = 13.5$ Hz, 1H, H-a, *E*), 3.55 (d, $J_{aa} = 13.5$ Hz, 1H, H-a, *E*), 3.59 (dd, $J_{33} = 8.5$ Hz, $J_{32} = 6.0$ Hz, 1H, H-3, *E*), 3.57 (dd, $J_{33} = 8.5$ Hz, $J_{32} = 6.0$ Hz, 1H, H-3, *Z*), 3.40 (d, $J_{aa} = 14.0$ Hz, 1H, H-a, *Z*), 3.37 (d, $J_{aa} = 14.0$ Hz, 1H, H-a, *Z*), 2.63 (dd, $J_{11} = 13.5$ Hz, $J_{12} = 6.0$ Hz, 1H, H-1, *E*), 2.56 (dd, $J_{11} = 13.5$ Hz, $J_{12} = 6.5$ Hz, 1H, H-1, *Z*), 2.52 (dd, $J_{11} = 13.5$ Hz, $J_{12} = 6.5$ Hz, 1H, H-1, *E*), 2.45 (dd, $J_{11} = 13.5$ Hz, $J_{12} = 6.0$ Hz, 1H, H-1, *Z*), 1.41 (s, 3H, H-5, *Z*), 1.40 (s, 3H, H-5, *E*), 1.34 (s, 3H, H-6, *Z*), 1.32 (s, 3H, H-6, *E*).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 2 isomères (*Z*) et (*E*) : 153.4 (C-b, *E*), 152.0 (C-b, *Z*), 137.3 (C-e, *Z*), 136.7 (C-e, *E*), 128.4 (C-g, *Z* et *E*), 128.1 (C-f, *E*), 128.0 (C-f, *Z*), 127.9 (C-h, *Z* et *E*), 109.5 (C-4, *Z* et *E*), 76.6 (C-d, *E*), 76.4 (C-d, *Z*), 74.9 (C-2, *Z*), 74.8 (C-2, *E*), 68.6 (C-3, *Z*), 68.5 (C-3, *E*), 42.5 (C-c, *E*), 35.1 (C-1, *E*), 34.0 (C-1, *Z*), 33.7 (C-c, *Z*), 32.9 (C-a, *Z*), 26.9 (C-5, *Z* et *E*), 25.5 (C-6, *Z*), 25.4 (C-6, *E*), 24.4 (C-a, *E*).

SMHR (ESI): calculée pour $C_{16}H_{22}ClNO_3Na$ $[M + Na]^+$: 366.0907.
trouvée 366.0892.

(2E)- et (2Z)-1-Chloro-3-(((4S)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthoxy)propanone O-benzyloxime 49

Selon la **méthode générale de substitution**, on obtient, à partir de 2.11 g (9.13 mmol) d'oxime **3**, de 1.21 g (9.13 mmol, 1.0 eq) de (*S*)-solkétal et de 2.44 g (18.26 mmol, 2.0 eq) de KH, et après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 19:1→7:3), 0.90 g (2.74 mmol) de (*S*)-**49**.

$C_{16}H_{22}ClNO_4$, $M = 327.8$

Aspect : liquide incolore.

Rdt : 30%.

(*Z*) : $R_f = 0.45$ (cyclohexane / AcOEt 9:1).

(*E*) : $R_f = 0.38$ (cyclohexane / AcOEt 9:1).

IR (film) ν (cm^{-1}): 1600 (C=N), 1256-1040 (C-O).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 2 isomères (*Z*) et (*E*) : 7.40-7.30 (M, 10H, H-f,g,h, *E* et *Z*), 5.17 (s, 2H, H-d, *Z*), 5.11 (s, 2H, H-d, *E*), 4.48 (d, $J_{aa} = 15.0$ Hz, 1H, H-a, *E*), 4.44 (d, $J_{aa} = 15.0$ Hz, 1H, H-a, *E*), 4.27 (Q, $J_{21} = J_{23} = 6.0$ Hz, 1H, H-2, *E*), 4.26 (m, 1H, H-2, *Z*), 4.23 (d, $J_{cc} = 11.5$ Hz, 1H, H-c, *E*), 4.21 (d, $J_{cc} = 11.5$ Hz, 1H, H-c, *E*), 4.21 (m, 2H, H-a, *Z*), 4.20 (m, 1H, H-c, *Z*), 4.19 (d, 1H, $J_{cc} = 11.5$ Hz, H-c, *Z*), 4.05 (t, $J_{33} = J_{32} = 7.0$ Hz, 1H, H-3, *E*), 4.03 (t, $J_{33} = J_{32} = 6.5$ Hz, 1H, H-3, *Z*), 3.77 (dd, $J_{33} = 8.0$ Hz, $J_{32} = 6.5$ Hz, 1H, H-3, *E*), 3.70 (dd, $J_{33} = 8.0$ Hz, $J_{32} = 6.5$ Hz, 1H, H-3, *Z*), 3.55 (dd, $J_{11} = 10.0$ Hz, $J_{12} = 5.5$ Hz, 1H, H-1, *E*), 3.50 (dd, $J_{11} = 10.0$ Hz, $J_{12} = 5.0$ Hz, 1H, H-1, *E*), 3.49 (dd, $J_{11} = 10.0$ Hz, $J_{12} = 5.5$ Hz, 1H, H-1, *Z*), 3.44 (dd, $J_{11} = 10.0$ Hz, $J_{12} = 5.0$ Hz, 1H, H-1, *Z*), 1.42 (s, 6H, H-5, *E* et *Z*), 1.36 (s, 6H, H-6, *E* et *Z*).

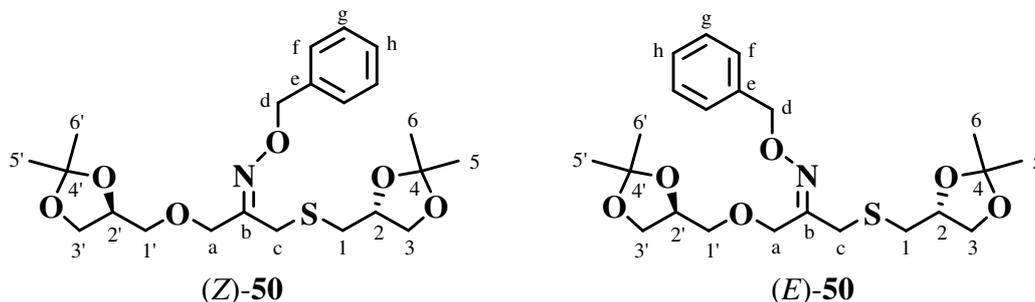
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 2 isomères (*Z*) et (*E*) : 154.9 (C-b, *E*), 152.4 (C-b, *Z*), 137.1 (C-e, *Z*), 137.0 (C-e, *E*), 128.4 (C-g, *Z* et *E*), 128.1 (C-f, *Z*), 128.0 (C-f, *E*), 127.9 (C-h, *Z* et *E*), 109.5 (C-4, *E*), 109.4 (C-4, *Z*), 76.7 (C-d, *E*), 76.5 (C-d, *Z*), 74.4 (C-2, *E*), 74.3 (C-2, *Z*), 72.3 (C-1, *E*), 71.3 (C-1, *Z*), 69.3 (C-a, *Z*), 66.5 (C-3, *Z* et *E*), 63.9 (C-a, *E*), 41.1 (C-c, *E*), 32.7 (C-c, *Z*), 26.7 (C-5, *E*), 26.6 (C-5, *Z*), 25.3 (C-6, *Z* et *E*).

SM (ESI) m/z : 350 $[M + Na]^+$.

Analyse élémentaire : calculée pour $C_{16}H_{22}ClNO_4$: C 58.62, H 6.76, Cl 10.82, N 4.27.

trouvée:

C 58.57, H 6.79, Cl 10.72, N 4.25.

(2Z)- et (2E)-1-[[[(4S)-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]-3-([[(4R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthyl]thio)propanone O-benzyloxime 50**Voie A :**

Selon la **méthode générale de substitution**, on obtient, à partir de 200 mg (0.58 mmol) de (R)-**48**, de 92 mg (0.70 mmol, 1.2 eq) de (S)-solkétal **1et** de 155 mg (1.16 mmol, 2.0 eq) de KH, et après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 9:1), 138 mg (0.31 mmol, 54%) de (S, R)-**50**.

Voie B :

Selon la **méthode générale de substitution**, on obtient, à partir de 1.70 g (5.2 mmol) de (S)-**49**, de 850 mg (5.7 mmol, 1.1 eq) de thiol (R)-**2** et de 1.35 g (10.4 mmol, 2.0 eq) de KH, et après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 9:1), 2.0 g (4.5 mmol, 86%) de (S, R)-**50**.

$C_{22}H_{33}NO_6S$, M = 439.6

Aspect : huile incolore.

$R_f = 0.23$ (cyclohexane / AcOEt 9:1).

IR (film) ν (cm^{-1}): 1600 (C=N), 1250-1050 (C-O).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7.40-7.25 (M, 10H, H-f,g,h, E et Z), 5.09 (s, 2H, H-d, Z), 5.06 (s, 2H, H-d, E), 4.46 (d, $J_{aa} = 15.0$ Hz, 1H, H-a, E), 4.43 (d, $J_{aa} = 15.0$ Hz, 1H, H-a, E), 4.25 (Q, $J_{2'1'} = J_{2'3'} = 6.0$ Hz, 1H, H-2', E), 4.24 (Q, $J_{2'1'} = J_{2'3'} = 6.0$ Hz, 1H, H-2', Z), 4.20 (Q, $J_{2'1'} = J_{2'3'} = 6.5$ Hz, 1H, H-2, Z), 4.20 (d, $J_{aa} = 12.0$ Hz, 1H, H-a, Z), 4.18 (Q, $J_{2'1'} = J_{2'3'} = 6.0$ Hz, 1H, H-2, E), 4.17 (d, $J_{aa} = 12.0$ Hz, 1H, H-a, Z), 4.03 (dd, $J_{3'3'} = 8.5$ Hz, $J_{3'2'} = 6.5$ Hz, 1H, H-3', E), 4.02 (dd, $J_{3'3'} = 8.5$ Hz, $J_{3'2'} = 6.5$ Hz, 1H, H-3', Z), 4.00 (dd, $J_{33} = 8.5$ Hz, $J_{32} = 6.0$ Hz, 1H, H-3, E), 3.95 (dd, $J_{33} = 8.5$ Hz, $J_{32} = 6.0$ Hz, 1H, H-3, Z), 3.74 (dd, $J_{3'3'} = 8.5$ Hz, $J_{3'2'} = 6.5$ Hz, 1H, H-3', E), 3.68 (dd, $J_{3'3'} = 8.5$ Hz, $J_{3'2'} = 6.5$ Hz, 1H, H-3', Z), 3.59 (dd, $J_{33} = 8.5$ Hz, $J_{32} = 6.5$ Hz, 2H, H-3, E et Z), 3.53 (dd, $J_{1'1'} = 10.0$ Hz, $J_{1'2'} = 5.5$ Hz, 1H, H-1', E), 3.48 (d, $J_{cc} = 13.5$ Hz, 1H, H-c, Z), 3.48 (dd, $J_{1'1'} = 10.0$ Hz, $J_{1'2'} = 5.5$ Hz, 1H, H-1', E), 3.47 (dd, $J_{1'1'} = 10.0$ Hz, $J_{1'2'} = 6.0$ Hz, 1H, H-1', Z), 3.46 (d, $J_{cc} = 13.5$ Hz, 1H, H-c, Z), 3.42 (dd, $J_{1'1'} = 10.0$ Hz, $J_{1'2'} = 5.0$ Hz, 1H, H-1', Z), 3.34 (d, $J_{cc} = 13.5$ Hz, 1H, H-c, E), 3.30 (d, $J_{cc} = 13.5$ Hz, 1H, H-c, E), 2.68 (dd, $J_{11} = 13.5$ Hz, $J_{12} = 6.0$ Hz, 1H, H-1, Z), 2.62 (dd, $J_{11} = 13.5$ Hz, $J_{12} = 6.0$ Hz, 1H, H-1, E), 2.55 (dd, $J_{11} = 13.5$ Hz, $J_{12} = 6.5$ Hz, 1H, H-1,

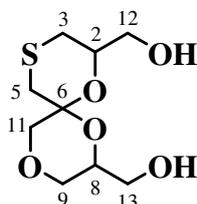
Z), 2.49 (dd, $J_{11} = 13.5$ Hz, $J_{12} = 6.5$ Hz, 1H, H-1, *E*), 1.41 (s, 9H, H-5(*E*),5'(*E*),5'(*Z*)), 1.40 (s, 3H, H-5, *Z*), 1.35 (s, 6H, H-6, *E* et *Z*), 1.34 (s, 3H, H-6', *E*), 1.32 (s, 3H, H-6', *Z*).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 155.9 (C-b, *E*), 154.6 (C-b, *Z*), 137.6 (C-e, *E*), 137.1 (C-e, *Z*), 128.4 (C-g, *Z* et *E*), 128.3 (C-f, *Z*), 128.2 (C-h, *Z*), 128.0 (C-f, *E*), 127.9 (C-h, *E*), 109.5 (C-4,4', *Z*), 109.4 (C-4,4', *E*), 76.2 (C-d, *Z*), 76.1 (C-d, *E*), 74.9 (C-2, *E*), 74.8 (C-2, *Z*), 74.5 (C-2', *Z*), 74.4 (C-2', *E*), 72.2 (C-1', *E*), 71.2 (C-1', *Z*), 69.4 (C-a, *Z*), 68.8 (C-3, *E*), 68.6 (C-3, *Z*), 66.5 (C-3', *Z* et *E*), 64.5 (C-a, *E*), 35.2 (C-1, *Z*), 34.1 (C-1, *E*), 31.2 (C-c, *E*), 26.9 (C-5, *Z* et *E*), 26.7 (C-5', *Z* et *E*), 25.6 (C-6, *Z* et *E*), 25.4 (C-6', *E*), 25.3 (C-6', *Z*), 24.5 (C-c, *Z*).

SM (ESI) m/z : 462 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Analyse élémentaire : calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{S}$: C 60.11, H 7.57, N 3.19.
trouvée: C 60.21, H 7.51, N 3.29.

2,8-Dihydroxyméthyl-7-thia-1,4,10-trioxaspiro[5.5]undécane 51



Selon la **méthode B de spirocyclisation**, on obtient, à partir de 500 mg (1.14 mmol) d'oxime (*S, R*)-**50** et après purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt / MeOH 1:0 \rightarrow 49:1), 185 mg (0.90 mmol) d'un mélange 19:1 de deux isomères (*2R, 6S, 8R*)-**51a** et (*2R, 6R, 8R*)-**51b**.

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}$, $M = 236.3$

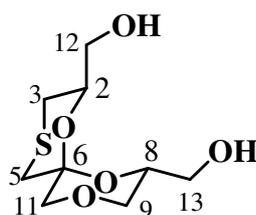
Aspect : huile incolore.

Rdt : 79%.

$R_f = 0.28$ (AcOEt / MeOH 39:1).

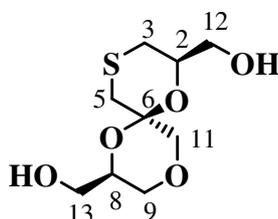
IR (film) ν (cm^{-1}): 3400 (O-H).

SMHR (ESI): calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5\text{NaS}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 259.0616.
trouvée: 259.0620.

(2*R*, 6*S*, 8*R*)-51a :

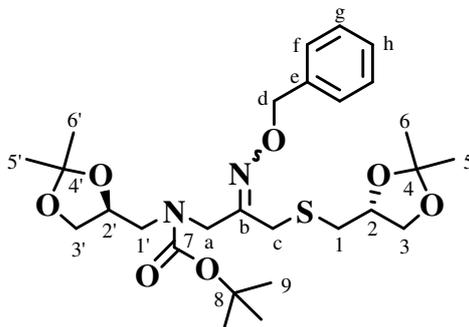
RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 4.06 (dddd, $J_{2\text{ax}3\text{ax}} = 11.0$ Hz, $J_{2\text{ax}12\text{a}} = 6.0$ Hz, $J_{2\text{ax}12\text{b}} = 5.0$ Hz, $J_{2\text{ax}3\text{eq}} = 2.0$ Hz, 1H, H-2_{ax}), 4.02 (dtd, $J_{8\text{ax}9\text{ax}} = 11.0$ Hz, $J_{8\text{ax}13} = 5.0$ Hz, $J_{8\text{ax}9\text{eq}} = 2.5$ Hz, 1H, H-8_{ax}), 3.84 (dd, $J_{9\text{eq}9\text{ax}} = 11.5$ Hz, $J_{9\text{eq}8\text{ax}} = 2.5$ Hz, 1H, H-9_{eq}), 3.62 (d, $J_{11\text{eq}11\text{ax}} = 11.5$ Hz, 1H, H-11_{eq}), 3.60 (dd, $J_{13\text{a}13\text{b}} = 12.0$ Hz, $J_{13\text{a}8} = 5.0$ Hz, 1H, H-13_a), 3.57 (dd, $J_{13\text{b}13\text{a}} = 12.0$ Hz, $J_{13\text{b}8} = 6.0$ Hz, 1H, H-13_b), 3.56 (dd, $J_{12\text{a}12\text{b}} = 11.5$ Hz, $J_{12\text{a}2} = 6.0$ Hz, 1H, H-12_a), 3.49 (dd, $J_{12\text{b}12\text{a}} = 11.5$ Hz, $J_{12\text{b}2} = 5.0$ Hz, 1H, H-12_b), 3.41 (t, $J_{9\text{ax}9\text{eq}} = J_{9\text{ax}8\text{ax}} = 11.0$ Hz, 1H, H-9_{ax}), 3.34 (d, $J_{11\text{ax}11\text{eq}} = 11.5$ Hz, 1H, H-11_{ax}), 2.68 (d, $J_{5\text{ax}5\text{eq}} = 13.5$ Hz, 1H, H-5_{ax}), 2.57 (dd, $J_{3\text{ax}3\text{eq}} = 13.0$ Hz, $J_{3\text{ax}2\text{ax}} = 11.0$ Hz, 1H, H-3_{ax}), 2.37 (dt, $J_{3\text{eq}3\text{ax}} = 13.0$ Hz, $J_{3\text{eq}2\text{ax}} = J_{3\text{eq}5\text{eq}} = 2.0$ Hz, 1H, H-3_{eq}), 2.31 (dd, $J_{5\text{eq}5\text{ax}} = 13.5$ Hz, $J_{5\text{eq}3\text{eq}} = 1.5$ Hz, 1H, H-5_{eq}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 92.3 (C-6), 72.9 (C-11), 72.0 (C-2), 70.4 (C-8), 68.7 (C-9), 65.9 (C-12), 62.8 (C-13), 31.0 (C-5), 27.5 (C-3).

(2*R*, 6*R*, 8*R*)-51b :

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 107.0 (C-6), 75.9 (C-2), 75.6 (C-11), 74.4 (C-9), 72.1 (C-8), 65.9 (C-12), 64.3 (C-13), 32.2 (C-5), 29.8 (C-3).

{[(4*S*)-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthyl}(3-{[[(4*R*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthyl]thio}-2-[(benzyloxy)imino]propyl)carbamate de *tert*-butyle 52



Selon la **méthode générale de substitution**, on obtient, à partir de 200 mg (0.46 mmol) d'oxime (*S*)-**22**, de 82 mg (0.55 mmol, 1.2 eq) de thiol (*R*)-**2** et de 125 mg (0.92 mmol, 2.0 eq) de KH, et après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 1:0 → 4:1), 200 mg (0.37 mmol) de (*S*, *R*)-**52**.

$C_{27}H_{42}N_2O_7S$, $M = 538.7$

Aspect : huile incolore.

Rdt : 81%.

$R_f = 0.29$ (cyclohexane / AcOEt 4:1).

IR (film) ν (cm^{-1}): 1697 (C=O), 1250-1060 (C-O).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : rotamères maj et min : 7.36-7.27 (M, 10H, H-f,g,h, maj et min), 5.08 (s, 2H, H-d, maj), 5.06 (s, 2H, H-d, min), 4.41-4.28 (M, 4H, H-c, maj et min), 4.21 (m, 2H, H-2', maj et min), 4.17 (Q, $J_{21} = J_{23} = 6.5$ Hz, 2H, H-2, maj et min), 3.98 (dd, $J_{33} = J_{3'3'} = 8.5$ Hz, $J_{32} = J_{3'2'} = 6.0$ Hz, 2H, H-3, maj et min), 4.02-3.95 (M, 2H, H-3', maj et min), 3.59 (dd, $J_{3'3'} = 8.5$ Hz, $J_{3'2'} = 6.5$ Hz, 2H, H-3', maj et min), 3.56 (dd, $J_{33} = 8.5$ Hz, $J_{32} = 6.5$ Hz, 2H, H-3, maj et min), 3.45-3.25 (M, 4H, H-1', maj et min), 3.22 (s, 2H, H-a, min), 3.18 (s, 2H, H-a, maj), 2.58 (dd, $J_{11} = 13.5$ Hz, $J_{12} = 6.0$ Hz, 2H, H-1, maj et min), 2.46 (dd, $J_{11} = 13.5$ Hz, $J_{12} = 6.5$ Hz, 2H, H-1, maj et min), 1.44 (s, 9H, H-9, maj), 1.42 (s, 6H, H-5, maj et min), 1.41 (s, 6H, H-5', maj et min), 1.39 (s, 9H, H-9, min), 1.34 (s, 6H, H-6, maj et min), 1.33 (s, 6H, H-6', maj et min).

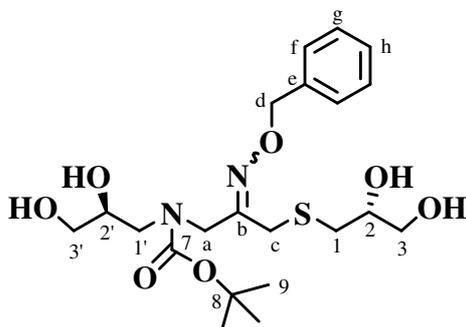
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : rotamères maj et min : 155.5 (C-7, min), 155.4 (C-7, maj), 155.0 (C-b), 137.7 (C-e), 128.3 (C-g), 128.1 (C-f), 127.8 (C-h), 109.5 (C-4,4', min), 109.3 (C-4,4', maj), 80.7 (C-8, maj), 80.5 (C-8, min), 76.2 (C-d, min), 76.1 (C-d, maj), 75.1 (C-2', min), 74.9 (C-2' maj, 2 min, 2 maj), 68.7 (C-3), 67.2 (C-3', min), 67.1 (C-3', maj), 51.0 (C-1', min), 50.7 (C-1', maj), 44.1 (C-a, min), 44.0 (C-a, maj), 34.0 (C-1, min), 33.8 (C-1, maj), 32.6 (C-c, min), 32.0 (C-c, maj), 28.3 (C-9), 26.9 (C-5), 26.8 (C-5'), 25.6 (C-6), 25.5 (C-6').

SMHR (ESI) : calculée pour $C_{27}H_{42}N_2O_7NaS$ $[M + Na]^+$: 561.2610.

trouvée

561.2603.

[(2*S*)-2,3-Dihydroxypropyl](3-[[*(2R)*-2,3-dihydroxypropyl]thio]-2-[(benzyloxy)imino]propyl)carbamate de *tert*-butyle **53**



A une solution de 50 mg (0.093 mmol) de (*S, R*)-**52** dans 600 μ L d'un mélange 10:1 (v:v) d'acétone et d'eau, sont ajoutés 23 mg d'Amberlyst[®] 15. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 4h. Après filtration sur Céelite[®] et concentration, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt) pour conduire à 14 mg (0.031 mmol) de (*S, R*)-**53**.

$C_{21}H_{34}N_2O_7S$, $M = 458.6$

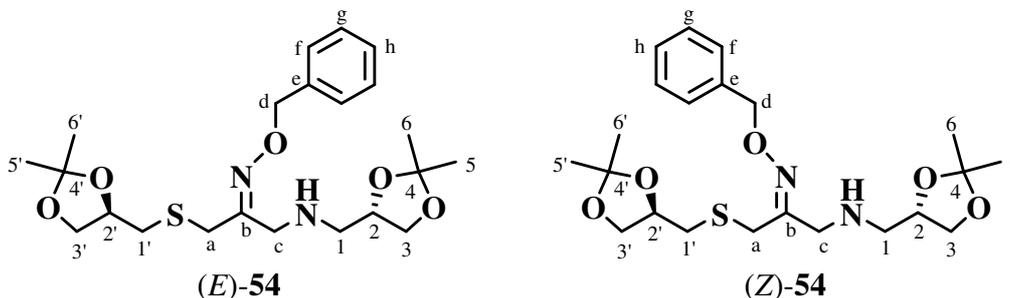
Aspect : huile incolore.

Rdt : 33%.

$R_f = 0.27$ (AcOEt).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : deux isomères *Z* (majoritaire) et *E* (minoritaire): 7.38-7.26 (M, 10H, H-f,g,h, *Z* et *E*), 5.08 (s, 2H, H-d, *E*), 5.07 (s, 2H, H-d, *Z*), 4.42 (d, $J_{cc} = 16.0$ Hz, 1H, H-c, *Z*), 4.30-4.15 (M, 3H, H-c, *Z* et *E*), 3.82 (m, 2H, H-2', *Z* et *E*), 3.73 (Q, $J_{21} = J_{23} = 6.0$ Hz, 1H, H-2, *Z*), 3.68 (Q, $J_{21} = J_{23} = 5.5$ Hz, 1H, H-2, *E*), 3.54-3.41 (M, 10H, H-3,3', *Z* et *E*, 1',a), 3.37-3.30 (M, 3H, H-1',a), 3.28-3.10 (M, 3H, H-1',a), 2.67 (m, 1H, H-1, *E*), 2.56 (m, 1H, H-1, *E*), 2.56 (dd, $J_{11} = 14.0$ Hz, $J_{12} = 7.0$ Hz, 1H, H-1, *Z*), 2.44 (dd, $J_{11} = 14.0$ Hz, $J_{12} = 7.0$ Hz, 1H, H-1, *Z*).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : deux isomères *Z* (majoritaire) et *E* (minoritaire): 157.0 et 156.8 (C-7, *Z*), 155.6 (C-b, *Z*), 155.4 (C-b, *E*), 153.8 et 153.7 (C-7, *E*), 139.3 (C-e, *E*), 139.1 (C-e, *Z*), 129.4 (C-g, *Z* et *E*), 129.2 (C-h, *Z*), 129.1 (C-h, *E*), 128.9 (C-f, *Z* et *E*), 81.8 et 81.7 (C-8), 77.2 (C-d, *E*), 77.1 (C-d, *Z*), 72.3 (C-2, *Z*), 72.2 (C-2, *E*), 71.8 et 71.7 (C-2'), 66.1 (C-3, *E*), 66.0 (C-3, *Z*), 65.4 (C-3', *E*), 65.1 (C-3', *Z*), 53.2 (C-1', *E*), 52.4 (C-1', *Z*), 51.1 et 50.8 (C-c), 46.2 et 45.8 (C-c), 36.9 et 36.7 (C-1, *E*), 35.5 et 35.3 (C-1, *Z*), 33.5 et 33.1 (C-a, *Z*), 28.7 (C-9), 26.6 et 26.2 (C-a, *E*).

(2E)- et (2Z)-1-[[[(4S)-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthyl]amino]-3-[[[(4R)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthyl]thio]propanone O-benzoyloxime 54

A une solution de 150 mg (0.44 mmol) d'oxime (*R*)-**48** dans 1 mL de méthanol anhydre est ajoutée une solution de 172 mg (1.31 mmol, 3.0 eq) d'amine (*S*)-**11** dans 0.5 mL de méthanol. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 8h. Le solvant est évaporé puis 7 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ et 15 mL de dichlorométhane sont introduits. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite 3 fois par 8 mL de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ anhydre et concentrées. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt / cyclohexane 1:1→7:3), on obtient 128 mg (0.29 mmol) de (*R*, *S*)-**54**.

C₂₂H₃₄N₂O₅S, M = 438.6

Aspect : huile jaune.

Rdt : 67%.

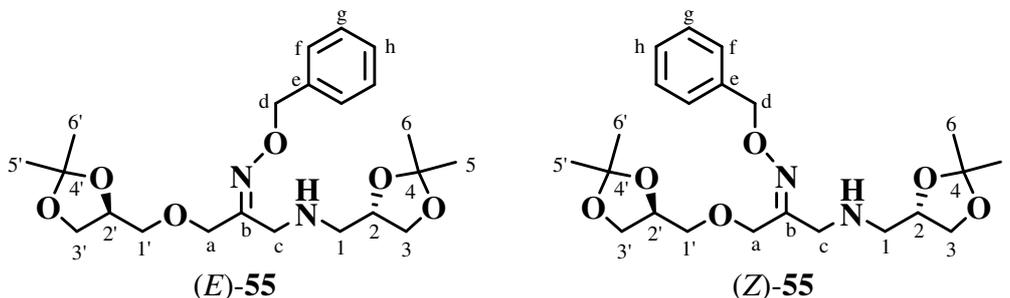
R_f = 0.25 (AcOEt / cyclohexane 1:1).

IR (film) ν (cm⁻¹): 3341 (N-H), 1624 (C=N), 1250-1050 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2 isomères (*E*) et (*Z*) : 7.36-7.27 (M, 10H, H-f,g,h, *Z* et *E*), 5.08 (s, 4H, H-d, *Z* et *E*), 4.24-4.14 (M, 4H, H-2,2', *Z* et *E*), 4.00 (dd, *J*₃₃ = 8.0 Hz, *J*₃₂ = 6.5 Hz, 1H, H-3, *Z*), 4.02-3.96 (M, 2H, H-3,3', *E*), 3.95 (dd, *J*_{3'3'} = 8.5 Hz, *J*_{3'2'} = 6.0 Hz, 1H, H-3', *Z*), 3.67-3.55 (M, 6H, H-3Z,3'Z,3E,3'E,cE), 3.48 (s, 2H, H-c, *Z*), 3.46 (s, 2H, H-a, *Z*), 3.32 (d, *J*_{aa} = 13.5 Hz, 1H, H-a, *E*), 3.29 (d, *J*_{aa} = 13.5 Hz, 1H, H-a, *E*), 2.70 (dd, *J*_{1'1'} = 13.5 Hz, *J*_{1'2'} = 6.5 Hz, 1H, H-1', *Z*), 2.67 (d, *J*₁₂ = 6.0 Hz, 4H, H-1, *E* et *Z*), 2.59 (dd, *J*_{1'1'} = 13.5 Hz, *J*_{1'2'} = 6.5 Hz, 1H, H-1', *E*), 2.56 (dd, *J*_{1'1'} = 13.5 Hz, *J*_{1'2'} = 6.5 Hz, 1H, H-1', *Z*), 2.47 (dd, *J*_{1'1'} = 13.5 Hz, *J*_{1'2'} = 6.5 Hz, 1H, H-1', *E*), 1.64 (se, 2H, NH, *E* et *Z*), 1.41 (s, 6H, H-5, *E* et *Z*), 1.40 (s, 6H, H-6, *E* et *Z*), 1.34 (s, 6H, H-5', *E* et *Z*), 1.32 (s, 6H, H-6', *E* et *Z*).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2 isomères (*E*) et (*Z*) : 156.5 (C-b, *E*), 155.8 (C-b, *Z*), 137.7 (C-e, *E*), 137.4 (C-e, *Z*), 128.3 (C-g, *Z* et *E*), 128.0 (C-h, *Z* et *E*), 127.9 (C-f, *Z*), 127.8 (C-f, *E*), 109.4 (C-4, *Z* et *E*), 109.1 (C-4', *Z* et *E*), 76.0 (C-d, *Z* et *E*), 75.2 (C-2, *Z*), 75.1 (C-2, *E*), 74.8 (C-2', *Z* et *E*), 68.6 (C-3', *Z* et *E*), 67.4 (C-3, *Z*), 67.3 (C-3, *E*), 52.1 (C-1, *E*), 51.5 (C-1, *Z*), 50.2 (C-c, *Z*), 45.0 (C-c, *E*), 35.2 (C-1', *Z*), 33.8 (C-1', *E*), 33.2 (C-a, *E*), 26.9 (C-5,5', *E*), 26.8 (C-5,5', *Z*), 25.6 (C-6, *E*), 25.4 (C-6, *Z*), 25.5 (C-6', *Z* et *E*), 25.3 (C-a, *Z*).

SMHR (ESI) : calculée pour C₂₂H₃₅N₂O₅S [M + H]⁺ : 439.2267.
trouvée 439.2251.

(2E)- et (2Z)-1-[[[(4S)-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthyl]amino]-3-[[[(4S)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthoxy]propanone O-benzoyloxime 55

A une solution de 166 mg (0.51 mmol) d'oxime (*S*)-**49** dans 1.5 mL de méthanol anhydre est ajoutée une solution de 200 mg (1.53 mmol, 3.0 eq) d'amine (*S*)-**11** dans 0.5 mL de méthanol. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 4h. Le solvant est évaporé puis 10 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ et 20 mL de dichlorométhane sont introduits. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite 3 fois par 10 mL de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ anhydre et concentrées. Après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (AcOEt / cyclohexane 7:3), on obtient 132 mg (0.31 mmol) de (*S*, *S*)-**55**.

C₂₂H₃₄N₂O₆, M = 422.5

Aspect : huile jaune.

Rdt : 61%.

R_f = 0.25 (AcOEt / cyclohexane 7:3).

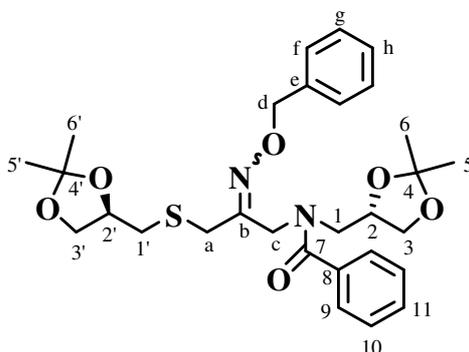
IR (film) ν (cm⁻¹): 3345 (N-H), 1590 (C=N), 1255-1050 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2 isomères (*E*) et (*Z*) : 7.35-7.26 (M, 10H, H-f,g,h, *E* et *Z*), 5.09 (s, 2H, H-d, *E*), 5.06 (s, 2H, H-d, *Z*), 4.43 (d, J_{aa} = 15.5 Hz, 1H, H-a, *Z*), 4.40 (d, J_{aa} = 15.5 Hz, 1H, H-a, *Z*), 4.27-4.15 (M, 4H, H-2,2', *E* et *Z*), 4.14 (d, J_{aa} = 12.0 Hz, 1H, H-a, *E*), 4.12 (d, J_{aa} = 12.0 Hz, 1H, H-a, *E*), 4.05-3.96 (M, 4H, H-3,3', *Z* et *E*), 3.72 (dd, J_{3,3'} = 8.0 Hz, J_{3,2'} = 6.5 Hz, 1H, H-3', *Z*), 3.67 (dd, J_{3,3'} = 8.5 Hz, J_{3,2'} = 6.5 Hz, 1H, H-3', *E*), 3.62 (dd, J₃₃ = 8.0 Hz, J₃₂ = 7.0 Hz, 2H, H-3, *E* et *Z*), 3.58 (d, J_{cc} = 15.0 Hz, 1H, H-c, *E*), 3.57 (d, J_{cc} = 15.0 Hz, 1H, H-c, *E*), 3.53-3.40 (M, 6H, H-1'*E*,1'*Z*,c*Z*), 2.72-2.62 (M, 4H, H-1, *Z* et *E*), 1.91 (se, 2H, NH, *E* et *Z*), 1.40 et 1.38 (s, 12H, H-5,5', *Z* et *E*), 1.34 et 1.33 (s, 12H, H-6,6', *Z* et *E*).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2 isomères (*E*) et (*Z*) : 156.9 (C-b, *Z*), 156.6 (C-b, *E*), 137.6 (C-e, *Z*), 137.5 (C-e, *E*), 128.3 (C-g, *Z* et *E*), 128.0 (C-f, *Z* et *E*), 127.8 (C-h, *Z* et *E*), 109.4 (C-4, *Z* et *E*), 109.0 (C-4', *Z* et *E*), 76.0 (C-d, *Z* et *E*), 75.3 (C-2, *Z*), 75.1 (C-2, *E*), 74.4 (C-2', *E*), 74.3 (C-2', *Z*), 72.3 (C-1', *Z*), 71.2 (C-1', *E*), 70.6 (C-a, *E*), 67.5 (C-3, *Z*), 67.4 (C-3, *E*), 66.6 (C-3', *E*), 66.5 (C-3', *Z*), 66.3 (C-a, *Z*), 52.2 (C-1, *E*), 51.5 (C-1, *Z*), 49.1 (C-c, *Z*), 44.9 (C-c, *E*), 26.9 (C-5, *Z*), 26.8 (C-5, *E*), 26.8 (C-5', *Z* et *E*), 25.4 (C-6, *Z* et *E*), 25.3 (C-6', *Z* et *E*).

SMHR (ESI) : calculée pour C₂₂H₃₅N₂O₆ [M + H]⁺ : 423.2495.
trouvée 423.2497.

N*-{[(4*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthyl}-*N*-(3-[[((4*R*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthyl]thio)-2-[(benzyloxy)imino]propyl)benzamide **56*



Le composé (*S, R*)-**56** a été synthétisé selon la **méthode générale de condensation d'une amine primaire sur un chlorure d'acyle**. A 350 mg (0.80 mmol) d'amine (*R, S*)-**54** dans 8 mL de dichlorométhane anhydre, on ajoute 170 μ L (1.20 mmol, 1.5 eq) de triéthylamine, 20 mg (0.16 mmol, 0.2 eq) de 4-diméthylaminopyridine et 110 μ L (0.96 mmol, 1.2 eq) de chlorure de benzoyle. On obtient, après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 7:3), 412 mg (0.76 mmol) de (*R, S*)-**56**.

$C_{29}H_{38}N_2O_6S$, $M = 542.7$

Aspect : huile incolore.

Rdt : 95%.

$R_f = 0.24$ (cyclohexane / AcOEt 7:3).

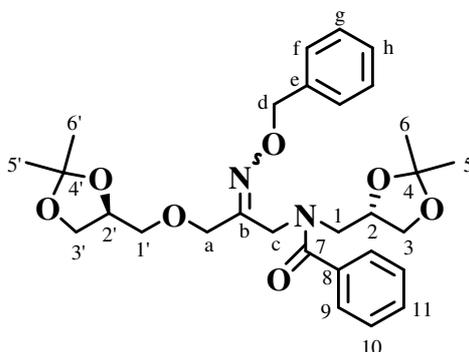
IR (film) ν (cm^{-1}): 1638 (C=O), 1260-1060 (C-O).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : spectre très mal résolu dû au phénomène de coalescence : 7.40-7.26 (M, 10H, H-f,g,h,9,10,11), 5.09 (s, 2H, H-d), 4.67-3.74 (M, 6H, H-2,2',3,3'), 3.73-3.00 (M, 6H, H-1,c,a), 2.82-2.20 (M, 2H, H-1'), 1.45-1.20 (M, 12H, H-5,5',6,6').

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 2 isomères (*E*) et (*Z*) : 172.5 (C-b, *E*), 172.4 (C-b, *Z*), 152.1 (C-7, *E* et *Z*), 137.3 (C-e, *E* et *Z*), 135.9 (C-8, *Z*), 135.7 (C-8, *E*), 129.6 (C-11, *E*), 129.4 (C-11, *Z*), 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0 et 127.9 (C-f,g,h,10, *E* et *Z*), 127.0 et 126.5 (C-9, *E* et *Z*), 109.4 (C-4,4', *Z*), 109.2 (C-4,4', *E*), 76.4 (C-d, *E*), 76.3 (C-d, *Z*), 74.9, 74.8 et 74.6 (C-2,2', *E* et *Z*), 68.6 (C-3', *E*), 68.5 (C-3', *Z*), 67.2 (C-3, *Z*), 66.8 (C-3, *E*), 51.6 (C-1, *Z*), 47.9 (C-c, *Z*), 46.1 (C-1, *E*), 42.6 (C-c, *E*), 35.5 (C-1', *E*), 34.7 (C-1', *Z*), 34.1 et 33.4 (C-a, *E*), 26.8 (C-5,5', *E* et *Z*), 26.0 (C-a, *Z*), 25.4 (C-6,6', *E* et *Z*).

SMHR (ESI) : calculée pour $C_{29}H_{38}N_2O_6NaS$ $[M + Na]^+$: 565.2348.
trouvée 565.2374.

N*-{[(4*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthyl}-*N*-{3-[[[(4*S*)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]-2-[(benzyloxy)imino]propyl]benzamide **57*



Le composé (*S, S*)-**57** a été synthétisé selon la **méthode générale de condensation d'une amine primaire sur un chlorure d'acyle**. A 317 mg (0.75 mmol) d'amine (*S, S*)-**55** dans 8 mL de dichlorométhane anhydre, on ajoute 155 μ L (1.13 mmol, 1.5 eq) de triéthylamine, 18 mg (0.15 mmol, 0.2 eq) de 4-diméthylaminopyridine et 105 μ L (0.90 mmol, 1.2 eq) de chlorure de benzoyle. On obtient, après purification par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 3:2), 355 mg (0.67 mmol) de (*S, S*)-**57**.

$C_{29}H_{38}N_2O_7$, $M = 526.6$

Aspect : huile incolore.

Rdt : 90%.

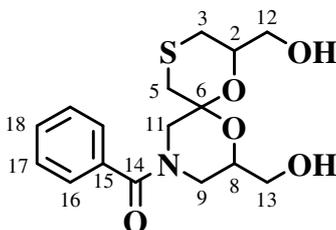
$R_f = 0.50$ (cyclohexane / AcOEt 1:1).

IR (film) ν (cm^{-1}): 1635 (C=O), 1260-1000 (C-O).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : spectre très mal résolu dû au phénomène de coalescence : 7.40-7.20 (M, 10H, H-f,g,h,9,10,11), 5.16-5.00 (m, 2H, H-d), 4.69-3.75 (M, 8H, H-2,2',3,3',a), 3.75-3.15 (M, 6H, H-1',1,c), 1.40-1.20 (M, 12H, H-5,5',6,6').

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 2 isomères (*E*) et (*Z*) : 172.6 (C-b, *E* et *Z*), 153.8 (C-7, *E* et *Z*), 137.7 (C-e, *E* et *Z*), 136.2 (C-8, *Z*), 135.8 (C-8, *E*), 129.5 (C-11, *E*), 129.3 (C-11, *Z*), 128.3 (C-g, *E* et *Z*), 128.2 (C-10, *E* et *Z*), 128.0 (C-f, *E* et *Z*), 127.0 (C-h, *E* et *Z*), 126.4 (C-9, *E* et *Z*), 109.4 (C-4,4', *Z*), 109.1 (C-4,4', *E*), 76.4 (C-d, *Z*), 76.2 (C-d, *E*), 75.1 (C-2, *Z*), 74.4 (C-2, *E*), 74.2 (C-2', *E* et *Z*), 72.5 (C-1', *E*), 72.0 (C-1', *Z*), 67.4-66.9-66.6-66.3-65.8-65.5 (C-3, 3',a, *E* et *Z*), 51.8 (C-1, *E*), 50.3 (C-1, *Z*), 48.1 (C-c, *Z*), 44.6 (C-c, *E*), 26.8-26.7-26.6-25.4-25.3 (C-5,5',6,6', *E* et *Z*).

SMHR (ESI) : calculée pour $C_{29}H_{38}N_2O_7Na$ $[M + Na]^+$: 549.2577.
trouvée 549.2572.

(2*R*, 8*S*)-2,8-Dihydroxyméthyl-10-(benzoyl)-10-aza-1,7-dioxa-4-thiaspiro[5.5]undécane 58

Selon la **méthode B de spirocyclisation**, on obtient, à partir de 112 mg (0.20 mmol) d'oxime (*R, S*)-**56** et après purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt / MeOH 1:0 → 49:1), 45 mg (0.13 mmol) de **58**.

$C_{16}H_{21}NO_5S$, $M = 339.4$

Aspect : solide blanc visqueux.

Rdt : 65%.

$R_f = 0.42$ (AcOEt / MeOH 19:1).

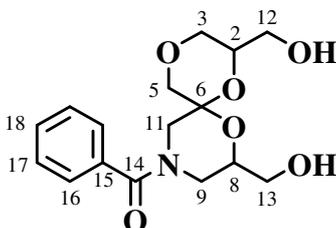
IR (film) ν (cm^{-1}): 3394 (O-H), 1618 (C=O), 1047 (C-O).

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) : à 293K ou à 345K, le spectre est très mal résolu du fait du phénomène de coalescence.

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , 293K) δ (ppm) : 170.1-169.4 (C-14), 135.7 (C-15), 129.4 (C-18), 128.4-128.2 (C-17), 127.3-126.6 (C-16), 91.6-91.2 (C-6), 70.3-70.2 (C-2), 68.7 (C-8), 63.9-63.8-61.9-61.5 (C-12,13), 54.1-48.5-43.5 (9,11), 30.8-30.5 (C-5), 26.6 (C-3).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , 345K) δ (ppm) : pour le produit majoritaire: 169.5 (C-14), 135.6 (C-15), 128.8 (C-18), 127.7 (C-17), 126.6 (C-16), 91.1 (C-6), 70.0 (C-2), 68.4 (C-8), 63.7 (C-11,12), 61.6 (C-13), 30.5 (C-5), 26.3 (C-3,9).

SMHR (ESI): calculée pour $C_{16}H_{21}NO_5NaS$ $[M + Na]^+$: 362.1038.
trouvée 362.1021.

(2*R*, 8*S*)-2,8-Dihydroxyméthyl-10-(benzoyl)-10-aza-1,4,7-trioxaspiro[5.5]undécane 59

Selon la **méthode B de spirocyclisation**, on obtient, à partir de 150 mg (0.28 mmol) d'oxime (*S, S*)-**57** et après purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt / MeOH 49:1), 56 mg (0.17 mmol) de (*2R, 6S, 8S*)-**59**.

$C_{16}H_{21}NO_6$, $M = 323.3$

Aspect : huile incolore.

Rdt : 61%.

$R_f = 0.28$ (AcOEt / MeOH 19:1).

IR (film) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3400 (O-H), 1618 (C=O), 1051 (C-O).

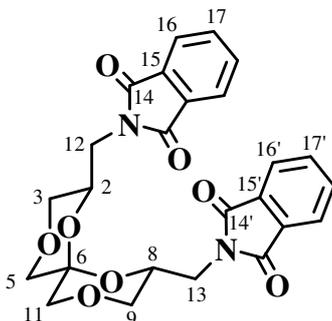
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : à 293K ou à 345K, le spectre est très mal résolu du fait du phénomène de coalescence.

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , 293K) δ (ppm) : 170.6-170.4-170.0-169.6 (C-14), 136.7-135.3 (C-14), 129.7-129.4 (C-18), 128.4-128.2 (C-17), 127.3-127.0-126.8 (C-16), 92.1-91.6 (C-6), 73.4-73.2-71.9-69.0-67.8-67.4 (C-3,5), 72.8-72.4-70.5-70.3-68.6 (C-2,8), 63.0-62.9-62.8-61.9-61.6-61.0 (C-12,13), 52.2-50.7-50.3-48.6-46.4-45.1-44.9-43.4 (C-9,11).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , 345K) δ (ppm) : pour le produit majoritaire: 169.6 (C-14), 135.5 (C-15), 128.9 (C-18), 127.7 (C-17), 126.6 (C-16), 91.5 (C-6), 68.6 (C-5), 68.3 et 68.2 (C-2,8), 67.0 (C-3,11), 61.6 (C-13), 60.8 (C-9,12).

SMHR (ESI): calculée pour $C_{16}H_{21}NO_6Na$ $[M + Na]^+$: 346.1267.
trouvée 346.1261.

2,2'-[((2*R*, 6*S*, 8*R*)-1,4,7,10-Tétraoxaspiro[5.5]undécane-2,8-diyl)méthyl]bis-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione **61a**



A une solution de 1.00 g (4.5 mmol) de (2*R*, 6*S*, 8*R*)-**7a** dans 50 mL de THF anhydre, sont ajoutés successivement 2.86 g (10.9 mmol, 2.4 eq) de triphénylphosphine, 1.47 g (10.0 mmol, 2.2 eq) de phthalimide et 2.14 mL (10.9 mmol, 2.4 eq) d'azodicarboxylate de diisopropyle. Après 20 h à 20°C, le milieu réactionnel est concentré et le résidu obtenu purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (toluène / AcOEt 4:1) pour conduire à 1.74 g (3.4 mmol) de (2*R*, 6*S*, 8*R*)-**61a**.

C₂₅H₂₂O₈N₂, M = 478.4

Aspect : solide blanc.

Rdt : 75 %.

R_f = 0.49 (AcOEt / toluène 1:1).

F = 239 °C (AcOEt).

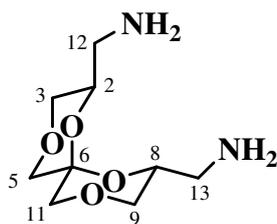
[α]_D^{25°C} = +55.7 (c 1.2, CHCl₃).

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1719 (C=O), 1420 et 1399 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.85 (M, 4H, H-16,16'), 7.71 (M, 4H, H-17,17'), 4.20 (m, 2H, H-2_{ax},8_{ax}), 3.79 (dd, J_{12a12b} = 14.0 Hz, J_{12a2} = 6.0 Hz, 2H, H-12a,13a), 3.75 (d, J_{3eq3ax} = 13.0 Hz, 2H, H-3_{eq},9_{eq}), 3.60 (dd, J_{12b12a} = 14.0 Hz, J_{12b2} = 6.0 Hz, 2H, H-12b,13b), 3.58 (d, J_{5eq5ax} = 12.0 Hz, 2H, H-5_{eq},11_{eq}), 3.32 (t, J_{3ax3eq} = J_{3ax2ax} = 11.0 Hz, 2H, H-3_{ax},9_{ax}), 3.20 (d, J_{5ax5eq} = 12.0 Hz, 2H, H-5_{ax},11_{ax}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 167.9 (C-14,14'), 133.9 (C-17,17'), 132.0 (C-15,15'), 123.4 (C-16,16'), 92.0 (C-6), 68.5 (C-3,9), 68.3 (C-5,11), 66.1 (C-2,8), 38.5 (C-12,13).

SMHR (ESI) : calculée pour C₂₅H₂₂O₈N₂Na [M + Na]⁺ : 501.1274.
trouvée 501.1260.

(2*R*, 6*S*, 8*R*)-2,8-Diaminométhyl-1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane 62a

A une solution de 2.76 g (5.4 mmol) de (2*R*, 6*S*, 8*R*)-**61a** dans 100 mL de méthanol, sont ajoutés 920 μ L (18.9 mmol, 3.5 eq) d'une solution aqueuse d'hydrate d'hydrazine à 98%. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 3 h. Le précipité blanc formé est dissous par ajout d'une solution de 0.85 g (156.1 mmol, 2.8 eq) de KOH dans 40 mL de méthanol. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel est repris par du dichlorométhane puis filtré. Après concentration, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (MeOH / NH₄OH 20% 49:1). Le produit obtenu est dissous dans du dichlorométhane puis filtré, afin d'éliminer les traces éventuelles de silice. On obtient ainsi 1.18 g (5.4 mmol) de (2*R*, 6*S*, 8*R*)-**62a**.

C₉H₁₈O₄N₂, M = 218.2

Aspect : huile incolore.

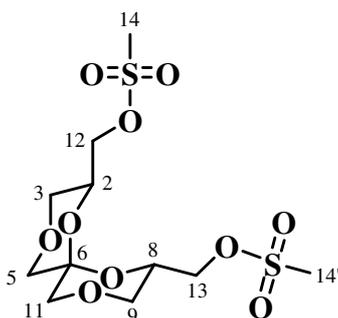
Rdt : quantitatif.

R_f = 0.25 (MeOH / NH₄OH 20% 19:1).

IR (film) ν (cm⁻¹): 3300 (N-H), 1150-1050 (C-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4.03 (m, 2H, H-2_{ax},8_{ax}), 3.78 (d, $J_{3ax3eq} = 11.5$ Hz, 2H, H-3_{eq},9_{eq}), 3.59 (d, $J_{5eq5ax} = 11.5$ Hz, 2H, H-5_{eq},11_{eq}), 3.40 (t, $J_{3ax3eq} = J_{3ax2ax} = 11.0$ Hz, 2H, H-3_{ax},9_{ax}), 3.24 (d, $J_{5ax5eq} = 11.5$ Hz, 2H, H-5_{ax},11_{ax}), 2.74 (d, $J_{122ax} = 5.5$ Hz, 4H, H-12,13), 1.76 (se, 4H, NH₂).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 91.5 (C-6), 69.5 (C-2,8), 68.7 (C-5,11), 68.3 (C-3,9), 42.7 (C-12,13).

(2*S*, 6*S*, 8*S*)-2,8-Di[(méthylsulfonyloxy)méthyl]-1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane 63a

A une solution de 0.80 g (3.6 mmol) de (2*R*, 6*S*, 8*R*)-**7a** dans 20 mL de dichlorométhane anhydre sont ajoutées, à 0°C et sous argon, 1.2 mL (8.7 mmol, 2.4 eq) de triéthylamine et, goutte à goutte, 0.7 mL (8.7 mmol, 2.4 eq) de chlorure de méthanesulfonyle. Au bout de 2h, la réaction est arrêtée par ajout de 20 mL d'une solution saturée de NaHCO₃, et 10 mL de dichlorométhane. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ anhydre puis concentrées pour conduire à 1.37 g (3.6 mmol) de (2*S*, 6*S*, 8*S*)-**63a**.

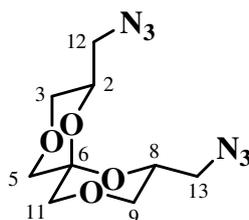
C₁₁H₂₀O₁₀S₂, M = 376.4

Aspect : solide blanc.

Rdt : quantitatif.

R_f = 0.50 (AcOEt).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4.34-4.20 (M, 6H, H-2,8,12,13), 3.87 (dd, *J*_{3eq3ax} = 11.5 Hz, *J*_{3eq2ax} = 2.0 Hz, 2H, H-3_{eq},9_{eq}), 3.64 (d, *J*_{5eq5ax} = 11.5 Hz, 2H, H-5_{eq},11_{eq}), 3.43 (dd, *J*_{3ax3eq} = 11.5 Hz, *J*_{3ax2ax} = 10.5 Hz, 2H, H-3_{ax},9_{ax}), 3.28 (d, *J*_{5ax5eq} = 11.5 Hz, 2H, H-5_{ax},11_{ax}), 3.09 (s, 6H, H-14,14').

(2*R*, 6*S*, 8*R*)-2,8-Di(azidométhyl)-1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane 64a

A une solution de 1.37 g (3.6 mmol) de (2*S*, 6*S*, 8*S*)-**63a** dans 15 mL de DMF sec, sont ajoutés 2.40 g (12.6 mmol, 3.5 eq) d'azoture de sodium. Le milieu réactionnel est chauffé à 80°C pendant 6 h, puis le DMF est évaporé. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (cyclohexane / AcOEt 7:3→1:1) pour conduire à 0.82 g (3.0 mmol) de (2*R*, 6*S*, 8*R*)-**64a**.

C₉H₁₄N₆O₄, M = 270.2

Aspect : solide blanc.

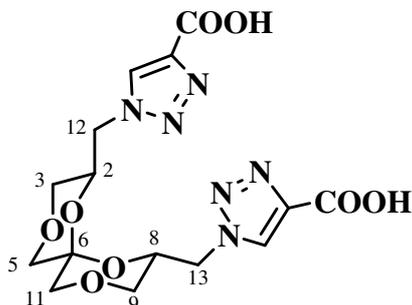
Rdt : 84%.

R_f = 0.60 (AcOEt / cyclohexane 1:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4.20 (dtd, $J_{2ax3ax} = 10.5$ Hz, $J_{2ax12} = 5.0$ Hz, $J_{2ax3eq} = 2.5$ Hz, 2H, H-2_{ax},8_{ax}), 3.82 (dd, $J_{3eq3ax} = 11.5$ Hz, $J_{3eq2ax} = 2.5$ Hz, 2H, H-3_{eq},9_{eq}), 3.65 (d, $J_{5eq5ax} = 11.5$ Hz, 2H, H-5_{eq},11_{eq}), 3.42 (t, $J_{3ax3eq} = J_{3ax2ax} = 11.0$ Hz, 2H, H-3_{ax},9_{ax}), 3.34 (dd, $J_{12a12b} = 13.0$ Hz, $J_{12a2ax} = 4.5$ Hz, 2H, H-12a,13a), 3.31 (dd, $J_{12b12a} = 13.0$ Hz, $J_{12b2ax} = 5.5$ Hz, 2H, H-12b,13b), 3.27 (d, $J_{5ax5eq} = 11.5$ Hz, 2H, H-5_{ax},11_{ax}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 92.1 (C-6), 68.4 (C-5,11), 67.6 (C-3,9), 67.6 (C-2,8), 51.2 (C-12,13).

Acide 1,1'-[((2*R*, 6*S*, 8*R*)-1,4,7,10-tétraoxaspiro[5.5]undécane-2,8-diyl)méthyl] bis(1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxylique 65a



A une solution de 100 mg (0.37 mmol) de (2*R*, 6*S*, 8*R*)-**64a** dans 1 mL d'un mélange 1:1 (v:v) d'eau et de *tert*-butanol, sont ajoutés 105 mg (1.50 mmol, 4.0 eq) d'acide propiolique, 37 μ L (0.004 mmol, 0.01 eq) d'une solution aqueuse 0.1 M d'un mélange 1:1 (m:m) du ligand de Fokin et de CuSO₄, et 22 μ L (0.011 mmol, 0.03 eq) d'une solution aqueuse 0.5 M d'acide ascorbique. Le milieu réactionnel est agité 1h à 20°C, puis l'eau est évaporée. On obtient ainsi 152 mg (0.37 mmol) de (2*R*, 6*S*, 8*R*)-**65a**.

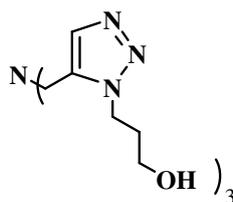
C₁₅H₁₈N₆O₈, M = 410.3

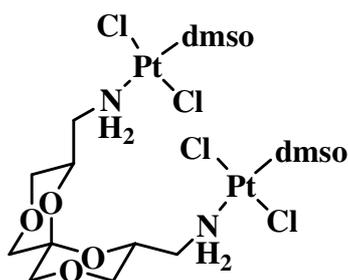
Aspect : solide jaune.

Rdt : quantitatif.

SM (ESI) m/z : 409 [M - H]⁻, 321 [M - H - 2CO₂]⁻.

Ligand de Fokin :



Complexe de platine (2*R*, 6*S*, 8*R*)-66

A une solution de 139 mg (0.33 mmol, 2.2 eq) de sel de Kukushkin (KPtCl₃,dmsO) dans 1.0 mL d'eau, est ajoutée une solution de 33 mg (0.151 mmol) de diamine **62** dans 0.5 mL d'eau. Un précipité jaune clair se forme. La solution est chauffée à 60°C pendant 5h, puis refroidie à 20°C. Le solide jaune est filtré, lavé à l'éthanol, puis séché. On obtient ainsi 64 mg (0.07 mmol) de **66**.

C₁₃H₃₀Cl₄N₂O₆Pt₂S₂, M = 906.5

Aspect : solide jaune.

Rdt : 47%.

RMN ¹⁹⁵Pt (107 MHz, DMF-d₇) δ (ppm) : -3138 (déplacement déterminé par rapport à Na₂PtCl₆).

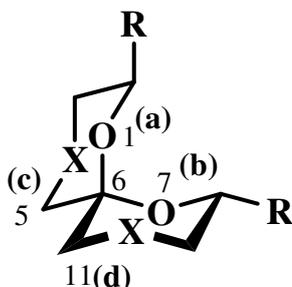
SM (ESI) m/z : 907 [M + H]⁺, 929 [M + Na]⁺, 871 [M + H - 2Cl + 2OH]⁺, 851 [M + H - 3Cl + 3OH]⁺.

Annexe : conventions utilisées pour la détermination de la configuration absolue des carbones spiraniques

I – Cas des spiroacétals dont la configuration absolue des carbones 2 et 8 porteurs des groupements R est identique

Les conventions utilisées pour déterminer la configuration absolue du carbone spiranique sont les suivantes :

- l'atome d'oxygène n°1 correspond au groupement (a).
- l'atome d'oxygène n°7 correspond au groupement (b).
- l'atome de carbone n°5 correspond au groupement (c).
- l'atome de carbone n°11 correspond au groupement (d).

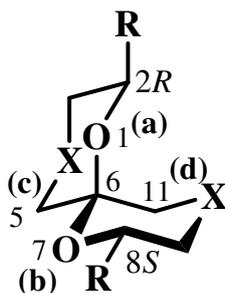


Configuration de C-6 : (S)

Lorsque les hétéroatomes X sont différents, l'ordre de priorité est le suivant : S>O>N>C.

II - Cas des spiroacétals dont la configuration absolue des carbones 2 et 8 est différente

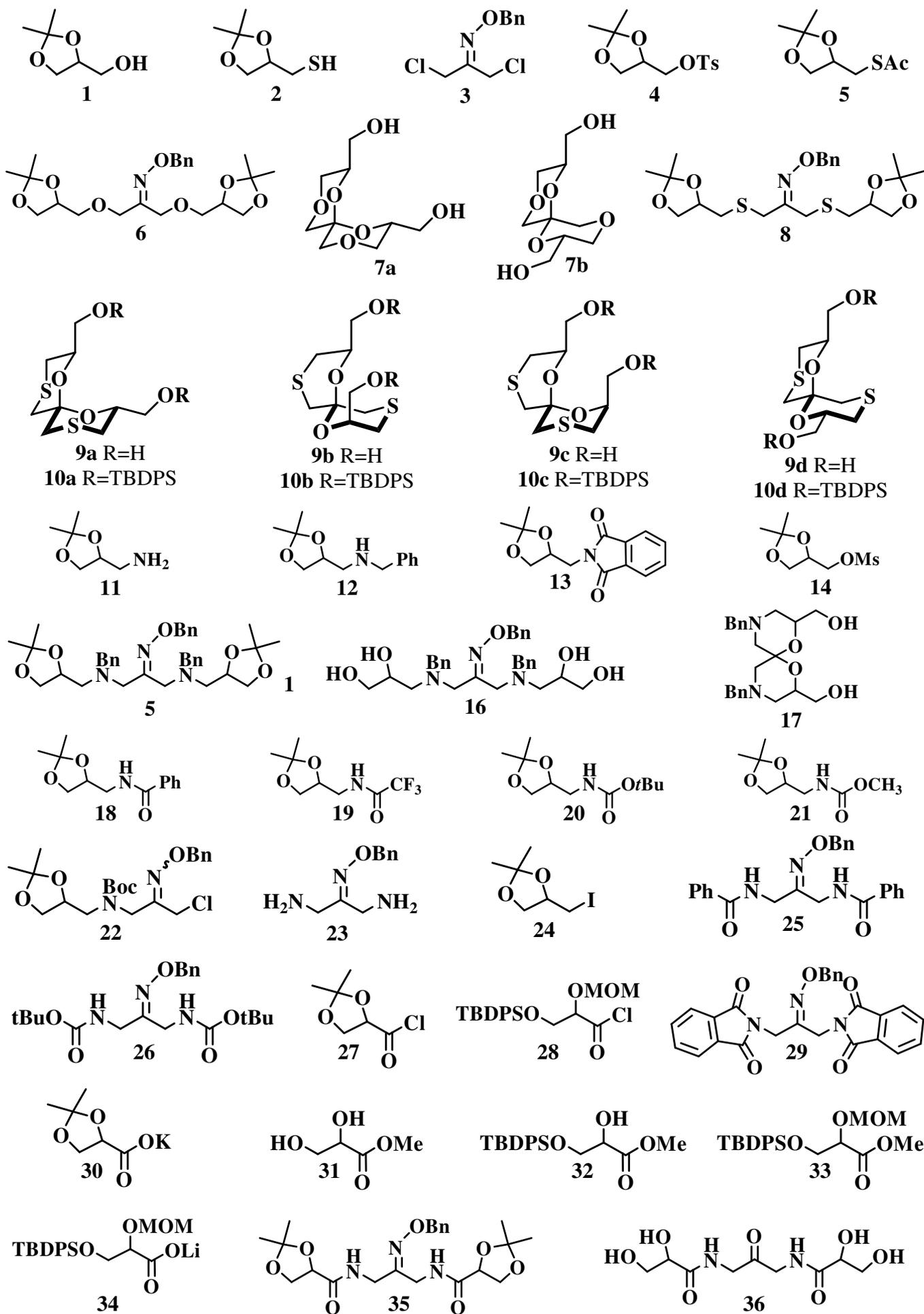
Le carbone prioritaire est celui de configuration (R) ; il portera donc le numéro 2. La configuration absolue du carbone spiranique est alors déterminée comme précédemment.

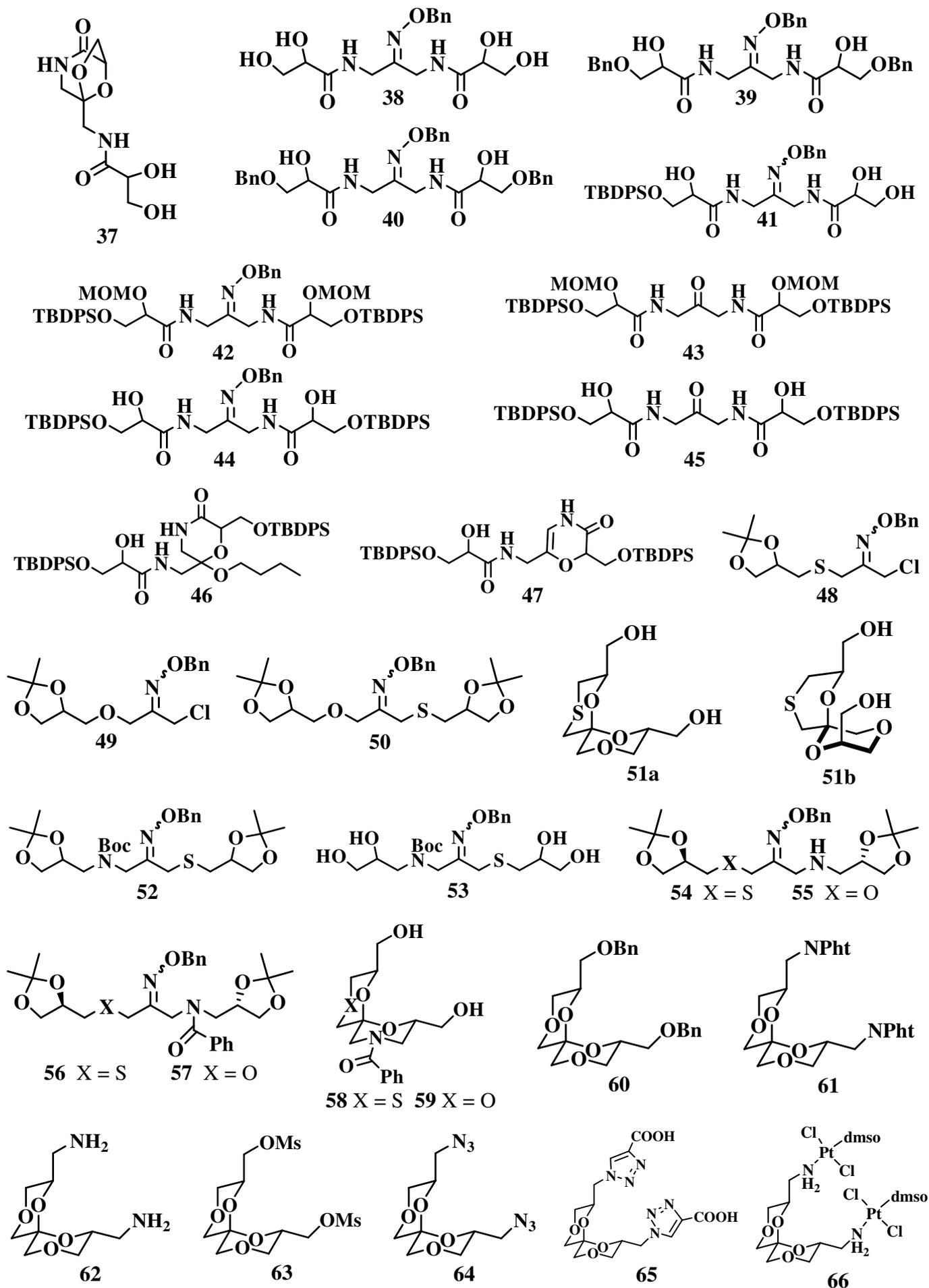


Configuration de C-6 : (R)

Abréviations et Acronymes

Ac	Acétate	MCPBA	Acide <i>m</i> -chloroperoxybenzoïque
AIBN	Azobisisobutyronitrile	Me	Méthyle
APTS	Acide <i>p</i> -toluène sulfonique	MOM	Méthoxyméthyle
Ar	Aryle	Ms	Mésyle
Bn	Benzyle	NDC	Dichromate d'acide nicotinique
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle	NMM	N-méthylmorpholine
nBu	Butyle linéaire	NMO	N-méthylmorpholine-N-Oxide
sec-Bu	Butyle secondaire	Ph	Phényle
tBu	Butyle tertiaire	Pht	Phthalimide
Bz	Benzoyle	Piv	Pivaloyle
cat	Quantité catalytique	PMB	<i>p</i> -Méthoxybenzyle
18-C-6	Ether couronne 18-crown-6	PPTS	<i>p</i> -Toluène sulfonate de pyridinium
DIAD	Azodicarboxylate de diisopropyle	quant	Quantitatif
DIEA	Diisopropyléthylamine	TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
DMAP	4-Diméthylaminopyridine	TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
DME	Diméthyléther	TBDMS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
DMF	Diméthylformamide	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
DMPU	1,3-Diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1H)-pyrimidinone	TBS	tributylsilyle
DMSO	Diméthylsulfoxyde	Tf	Triflate
eq	Equivalent	THF	Tétrahydrofurane
Et	Ethyle	TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
IBCF	Chloroformiate d'isobutyle	TMS	Triméthylsilyle
iPr	Isopropyle	TPAP	Pérruthénate de tétrapropylammonium
LDA	Diisopropylamidure de lithium	Ts	Tosyle
2,6-lutidine	2,6-Diméthylpyridine		





RÉSUMÉ

Le motif spiroacétal constitue une partie du squelette de nombreux produits naturels possédant des activités biologiques variées. Récemment, de nouveaux spiroacétals de synthèse incorporant un hétéroatome supplémentaire en bêta du carbone spiranique et possédant des activités biologiques intéressantes, ont été décrits.

Nous avons mis au point une synthèse efficace et modulable de spiroacétals originaux possédant des hétéroatomes (oxygène, soufre, azote) en positions 4 et 10 du squelette 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane. Elle repose sur une étape clé de déprotection-spirocyclisation d'une cétone masquée obtenue par substitution nucléophile du 1,3-dichloropropanone *O*-benzyloxime par des précurseurs issus du solkétal.

Ainsi nous avons préparé les motifs 4,10-dioxa-, 4,10-dithia-, 4-thia-10-oxa-, 10-aza-4-thia- et 10-aza-4-oxa-1,7-dioxaspiro[5.5]undécanes, pour lesquels une étude structurale complète a été effectuée par RMN. Une première approche du motif 4,10-diaza- est également présentée.

Mots clés : spiroacétal, hétéroatome, spirocyclisation, acétalisation intramoléculaire, substitution nucléophile, oxime, étude structurale, étude conformationnelle, RMN.

ABSTRACT

The spiroketal moiety forms a part of the skeleton of many natural products that present various biological activities. Recently, new synthetic spiroketal compounds with a supplementary heteroatom in beta position from the spiranic carbon and with interesting biological activities, were reported.

We developed an effective and modular synthesis of original spiroketals incorporating heteroatoms (oxygen, sulphur, nitrogen) at the 4 and 10 positions of 1,7-dioxaspiro[5.5]undecane framework. It is based on a deprotection-spirocyclization key step of a masked ketone obtained after nucleophilic substitution of the 1,3-dichloropropanone *O*-benzyloxime with precursors synthesized from solketal.

That way, we prepared 4,10-dioxa-, 4,10-dithia-, 4-thia-10-oxa-, 10-aza-4-thia- and 10-aza-4-oxa-1,7-dioxaspiro[5.5]undécanes, for which a complete structural study was realized by NMR experiments. First exploring towards 4,10-diaza- moiety is also presented.

Key words : spiroketal, heteroatom, spirocyclization, intramolecular acetalization, nucleophilic substitution, oxime, structural studies, conformational studies, NMR.