



**HAL**  
open science

## Synthèse asymétrique de spiroacétals : vers la broussonétine H

Anthony Gabriel André Ollivier

► **To cite this version:**

Anthony Gabriel André Ollivier. Synthèse asymétrique de spiroacétals : vers la broussonétine H. Autre. Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, 2011. Français. NNT : 2011CLF22109 . tel-00653357

**HAL Id: tel-00653357**

**<https://theses.hal.science/tel-00653357>**

Submitted on 19 Dec 2011

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

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

N° d'Ordre : D. U. 2109

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

**ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES FONDAMENTALES**  
N°: 667

## **THÈSE**

Présentée pour obtenir le grade de

**DOCTEUR D'UNIVERSITÉ**  
Spécialité : Chimie Organique

Par

**Anthony OLLIVIER**

Master Recherche de l'Université Blaise Pascal

# **Synthèse asymétrique de spiroacétals Vers la broussonétine H**

**Soutenue publiquement le 18 Février 2011, devant la commission d'examen :**

**Président :**

COUDERT Pascal

Professeur

Université d'Auvergne – Clermont I

**Rapporteurs :**

COUDERT Gérard

Professeur

Université d'Orléans – Orléans

DAUBAN Philippe

Directeur de Recherche - CNRS

Institut de Chimie des Substances Naturelles – Gif-sur-Yvette

**Examineurs :**

CANET Isabelle

Maître de Conférences

Université Blaise Pascal - Clermont II

MAVEL Sylvie

Maître de Conférences

Université François-Rabelais - Tours

SINIBALDI-TROIN Marie-Eve

Chargée de Recherche - CNRS

Université Blaise Pascal - Clermont II

## RESUME

Le motif spiroacétal est une structure présente dans le squelette de nombreuses molécules naturelles possédant des activités biologiques variées et pour laquelle il existe de nombreuses voies de synthèse. En revanche, son analogue azoté, le motif spiroaminal a été beaucoup moins étudié.

Le premier de nos objectifs a consisté à développer une voie de synthèse énantiosélective, la plus générale possible, de ce motif. La stratégie retenue repose sur une étape clé de spirocyclisation acido-catalysée d'aminohydroxycétones issues de l'alkylation séquentielle de l'acétone *N,N*-diméthylhydrazone par divers synthons iodés. Si les spiroaminals attendus n'ont pas pu être obtenus, ces cétones polyfonctionnalisées ont permis d'accéder efficacement à des spiroacétals originaux : les 1,6-dioxaspiro[4.6]undécane et les 1,7-dioxaspiro[5.6]dodécane.

Dans une deuxième partie de notre travail, nous nous sommes intéressés à la synthèse totale de la broussonétine H, spiroacétal naturel possédant une très forte activité inhibitrice vis-à-vis de  $\beta$ -glycosidases. Son élaboration a été envisagée par couplage entre deux fragments clé : le 2-éthynyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane et un iminocyclitol porteur d'un époxyde. La synthèse de ces deux composés a été réalisée en peu d'étapes et avec d'excellents rendements. Leur couplage a permis l'obtention d'un précurseur direct de la broussonétine H. L'étape finale de déprotection reste à optimiser afin de permettre l'isolement du produit naturel.

### Mots clés :

Synthèse asymétrique, spiroacétal, spiroaminal, spirocyclisation, hydrazone, alkylation, broussonétine H, alcyne, analyse structurale, RMN.

## ABSTRACT

Spiroketal pattern appears in the skeleton of many natural products exhibiting various biological activities, and several synthetic routes to it have been reporting. Contrarily, spiroaminal moiety, its nitrogen analogue, has been less studied.

The first of our objectives consisted to develop the most general enantioselective synthetic pathway to this framework. The adopted strategy is based on a key step acid-catalysed spirocyclisation of aminohydroxyketones, resulting from the sequential alkylation of acetone *N,N*-dimethylhydrazone by various iodide derivatives. If targeted spiroaminals could not be obtained, these polyfunctionalized ketones permit an efficient access to original spiroketals skeletons like 1,6-dioxaspiro[4.6]undecanes and 1,7-dioxaspiro[5.6]dodecanes.

In a second part, we focused on the total synthesis of broussonetine H, a natural spiroketal possessing powerful inhibitory activities against  $\beta$ -glycosidases. Its elaboration was envisaged through the coupling between two key fragments: the 2-ethynyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane and an iminocyclitol substituted by an epoxide.

The synthesis of these two compounds was realized in few steps with good overall yields. Their coupling led to a protected form of broussonetine H. The final deprotection step remains to be optimized to allow the final isolation of the natural product.

### Key words:

Asymmetrical synthesis, spiroketal, spiroaminal, spirocyclisation, hydrazone, alkylation, broussonetine H, alkyne, structural analysis, NMR.

## 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 la direction de Mesdames Isabelle CANET et Marie-Eve SINIBALDI-TROIN.*

*Je tiens tout d'abord à remercier Madame Anne-Marie DELORT, Directeur de Recherche et Directeur de l'UMR 6504 (SEESIB), pour m'avoir accueilli au sein du laboratoire.*

*Je tiens à exprimer ma reconnaissance à Mesdames Isabelle CANET, Maître de Conférences, et Marie-Eve SINIBALDI-TROIN, Chargée de Recherche, pour l'expérience en chimie organique et en RMN qu'elles m'ont faite partager ainsi que pour leurs nombreux conseils et encouragements.*

*Je remercie Monsieur Gérard COUDERT, Professeur à l'Université d'Orléans et Monsieur Philippe DAUBAN, Directeur de Recherche à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette pour avoir accepté de juger ce travail et d'en être les rapporteurs.*

*Je remercie également Monsieur Pascal COUDERT, Professeur à l'Université d'Auvergne de Clermont-Ferrand et Madame Sylvie MAVEL, Maître de Conférences à l'Université François-Rabelais de Tours pour avoir accepté de résider au sein de mon jury de thèse.*

*J'adresse également ma reconnaissance à :*

- Régis EGROT pour les analyses de RMN  $^1\text{H}$  à chaud ou de RMN  $^{31}\text{P}$  qu'il a réalisées durant ce travail.*
- Mounir TRAIKIA pour sa bonne humeur et la réalisation de spectres RMN HMBC et NOESY qui m'ont permis de déterminer la structure tridimensionnelle de certains composés.*
- Bertrand LEGERET pour les spectres de masse exacte et les études de LC-MS qu'il a toujours réalisées dans la bonne humeur au cours de ces trois ans.*
- Jean Gabriel GOURCY, Aurélie JOB, Arnaud BEZY et Yaël HERSANT qui se sont succédés durant ces trois ans au sein du service de distillation et qui m'ont ainsi permis d'effectuer mes synthèses dans les meilleures conditions.*
- Arnaud GAUTIER pour les conseils pertinents qu'il m'a prodigués au cours des nombreuses discussions que nous avons eu ensemble.*
- Isabelle THOMAS pour sa gentillesse, sa disponibilité et ses conseils.*

*Je tiens aussi à remercier l'ensemble des membres permanents des Laboratoires SEESIB et CHG.*

*Mes remerciements les plus chaleureux vont à Martine (qui m'a tant soutenu et encouragé au cours ces trois années), Pierre (aka ΠR), Federico, Francis et Pascale.*

*Comment pourrais-je oublier tous mes collègues thésards, post-doc et contractuels qui m'ont soutenu durant ces trois ans et avec qui j'ai partagé des moments inoubliables que ce soit au RU, au Nota Bene ou encore lors de nos nombreuses sorties noctambules : Micka (aka le roi de ces dames), Nuno (aka Nun' le Grincheux), Stéphane (aka notre PDG fonctionnaire), Greg (aka l'Ermite Breton), Cécile (aka Chantal), Nico (2<sup>nd</sup> du team microbio), Johan (aka Jojo et les vachettes), Flora (aka la Blonde), Aurélien (aka Chevryche), Marielle (aka Marcelle), Aurélie (aka celle qui aurait réussi une synthèse totale !!!), Nadia (aka la Mignonette aux 5 Pacos), Carlos (aka Carlito), Laurent (aka Lolo l'Alcool avec modération), Sidonie (aka la Maman), Muriel (aka la Vilaine), Edith (aka la Broyeuse), Vitalie (aka le Pêcheur Moldave), Mohamed (aka Billard Hero), Juliane (aka la Fabuleuse), Pierre (aka le Nouveau), Marie-Laure (aka le KGB), Manue (aka la Latiniste), Zeinab (aka Azerty), Claire, Thomas, Virginie, Cyril, Eléonor, José, Marlène, Fadoua, Manue, Charlène, Delphine, Bertrand, Claire, Julie, Audrey et Romain.*

*J'ai aussi une pensée pour les stagiaires avec qui j'ai partagé le labo pour synthétiser des spiros : Amar, Camille, Bani, Karim et Audrey.*

*Enfin, j'adresse un enorme remerciement à mes parents et à mon frangin pour le soutien et la confiance dont ils ont fait preuve malgré toutes les jérémiades qu'ils ont dues supporter pendant ces trois ans.*

# SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
<b>PARTIE I : VERS LA SYNTHÈSE DU MOTIF 6-AZA-1-OXASPIRO[4.5]DECANE... 6</b>	
I.1. Introduction.....	7
I.2. Principales synthèses existantes dans la littérature.....	8
I.2.1. Accès par monocyclisation (voie B).....	9
I.2.1.1. Condensation d'un aldéhyde et d'une base de Fischer.....	9
I.2.1.2. Cyclisation sur une énamine.....	9
I.2.1.3. Cyclisation d'un acyliminium.....	10
I.2.1.4. Cyclisation sur un acétal.....	11
I.2.1.5. Cyclisation sur un éther d'énol.....	15
I.2.2. Accès par double cyclisation (voie C).....	16
I.2.2.1. Réduction de Staudinger/Réaction d'aza-Wittig.....	16
I.2.2.2. Double addition d'Hétéro-Michael intramoléculaire.....	17
I.2.2.3. Spirocyclisation acido-catalysée.....	17
I.3. Présentation du sujet.....	19
I.4. Approche du motif 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane.....	26
I.4.1. Accès aux synthons <b>1</b> à <b>5</b> précurseurs du cycle oxygéné.....	28
I.4.1.1. Schéma général d'accès aux dérivés iodés <b>1</b> à <b>4</b> .....	28
I.4.1.2. Préparation de l'hydroxyester <b>8</b> .....	28
I.4.1.3. Préparation du composé <b>1</b> .....	29
I.4.1.4. Préparation du composé <b>2</b> .....	30
I.4.1.5. Préparation du composé <b>3</b> .....	32
I.4.1.6. Préparation du composé <b>4</b> .....	33
I.4.1.7. Préparation de l'époxyde <b>5</b> .....	35
I.4.2. Vers la synthèse de 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décanes.....	36
I.4.2.1. Etude de la réactivité du composé <b>1</b> .....	36
I.4.2.2. Etude du composé <b>2</b> .....	37
I.4.2.3. Etude du composé <b>3</b> .....	38
I.4.2.3.1. Etude de la séquence d'alkylation.....	38
I.4.2.3.2. Tentatives de clivage de l'éther benzylique.....	39
I.4.2.4. Etude du composé <b>5</b> .....	40
I.4.2.4.1. Etude de l'alkylation de <b>6</b> par <b>20</b> .....	40
I.4.2.4.2. Spirocyclisation de <b>31</b> .....	42
I.4.3. Bilan et évolution du travail.....	47
I.4.4. Accès aux synthons <b>34</b> , <b>35</b> et <b>36</b> précurseurs du cycle azoté.....	48
I.4.4.1. Préparation des composés iodés <b>37</b> et <b>38</b> .....	50
I.4.4.2. Préparation des synthons iodés <b>34</b> , <b>35</b> et <b>36</b> .....	51
I.4.5. Vers la synthèse de 7-aza-1-oxaspiro[5.5]undécanes.....	53
I.4.5.1. Etude de la réactivité du composé <b>37</b> .....	53
I.4.5.2. Etude de la réactivité du composé <b>38</b> .....	55
I.4.6. Bilan et évolution du travail.....	58
I.4.7. Synthèse de 1,6-dioxaspiro[4.6]undécanes et de 1,7-dioxaspiro[5.6]dodécanes....	59
I.4.7.1. Etude bibliographique.....	59
I.4.7.2. Résultats.....	62
I.5. Conclusion.....	69

---

<b>PARTIE II : VERS LA SYNTHÈSE DE LA BROUSSONÉTINE H.....</b>	<b>72</b>
II.1. Introduction .....	73
II.2. Rappels Bibliographiques.....	78
II.2.1. Synthèse totale de la broussonétine G .....	78
II.2.2. Synthèse du fragment spiranique de la broussonétine H.....	84
II.3. Notre stratégie d'accès à la broussonétine H.....	87
II.3.1. Stratégie d'accès au fragment C .....	88
II.3.1.1. Accès au spiroacétal E.....	88
II.3.1.2. Oxydation de l'alcool E.....	92
II.3.1.3. Passage de l'aldéhyde F à l'alcyne D .....	94
II.3.2. Stratégie d'accès au fragment D .....	98
II.3.2.1. Etude de la voie A : préparation du synthon K .....	99
II.3.2.2. Etude de la voie B : préparation du synthon L .....	101
II.3.2.3. Etude de la voie C : préparation du synthon M.....	103
II.3.2.4. Approche retenue pour accéder au fragment D .....	104
II.4. Vers la synthèse de la broussonétine H .....	106
II.4.1. Préparation du fragment spiroacétal C .....	106
II.4.1.1. Accès au 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane <b>67</b> .....	107
II.4.1.2. Transformation en alcyne <b>70</b> .....	111
II.4.2. Préparation du fragment D .....	114
II.4.2.1. Synthèse des fragments simplifiés <b>72a,b,c</b> .....	114
II.4.2.2. Accès à l'adduit simplifié <b>73c</b> .....	116
II.4.2.3. Synthèse des époxydes <b>77a,b</b> .....	118
II.4.2.4. Tentative de détermination de la configuration absolue des deux diastéréoisomères <b>77a</b> et <b>77b</b> .....	124
II.4.3. Etude du couplage alcyne <b>70</b> / époxyde <b>77</b> .....	126
II.4.4. Vers l'obtention de la broussonétine H .....	130
II.5. Conclusion .....	132
<b>CONCLUSION et PERSPECTIVES .....</b>	<b>134</b>
<b>PARTIE EXPERIMENTALE .....</b>	<b>140</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>196</b>

## *Préambule*

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

Les molécules présentées issues de la bibliographie sont numérotées en *italique souligné* (1, 2, 3, ...).

Les composés que nous avons synthétisés sont indiqués en **chiffre arabe gras** (**1**, **2**, **3**, ...).

Les structures générales, utiles à la compréhension de nos propos, sont notées en **lettre majuscule gras** (**A**, **B**, **C**, ...).

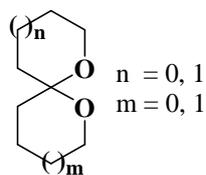
Pour faciliter la lecture, les références citées dans le texte sont indiquées en bas de page. C'est pourquoi les références mentionnées plusieurs fois dans ce mémoire peuvent avoir plusieurs numéros différents.

Par commodité, nous avons parfois choisi de nommer les composés 1,6-dioxaspiro[4.5]décane, 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane, 1,6-dioxaspiro[4.6]undécane et 1,7-dioxaspiro[5.6]dodécane sous la forme d'enchaînements spiroacétaliques respectivement de type «(6.6)», «(5.6)», «(5.7)» et «(6.7)».

A la fin du mémoire, une annexe rappelle les aspects conformationnels du squelette spiroacétal et un glossaire répertorie les abréviations concernant les produits chimiques utilisés au cours de ce travail.

# **INTRODUCTION**

Le motif spiroacétal, sous la forme d'un enchaînement spiranique de cycles à cinq et/ou à six atomes, est une structure largement présente dans la nature (Schéma 1).

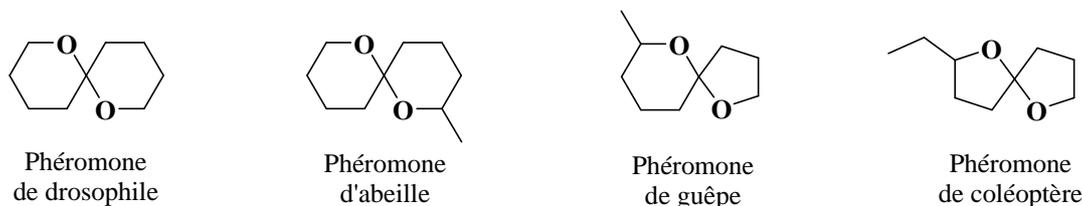


spiroacétal

Schéma 1

En effet de nombreuses molécules naturelles de sources et de complexités diverses incorporent ce motif en sein de leurs squelettes.

Les plus simples sont des phéromones d'insectes, moyens de reconnaissance et de communication entre individus d'une même espèce (Schéma 2).<sup>1</sup>

Schéma 2

Parmi les composés plus élaborés, on peut citer par exemple (Schéma 3):

- les spongistatines,<sup>2</sup> famille de macrolides marins isolés à partir d'éponges noires *Hyrtios sp.* de l'océan indien. Ces molécules possèdent une activité antitumorale significative vis-à-vis d'une grande variété de lignées cellulaires humaines cancéreuses et agissent comme inhibiteur de la mitose et de la polymérisation de la tubuline.

- les azaspiracides,<sup>3</sup> neurotoxines marines isolées à partir d'algues unicellulaires présentes dans les moules.

- les spirangien A et B,<sup>4</sup> métabolites de la myxobactérie *Sorangium cellulosum*, qui ont des activités cytotoxiques et antifongiques avérées.

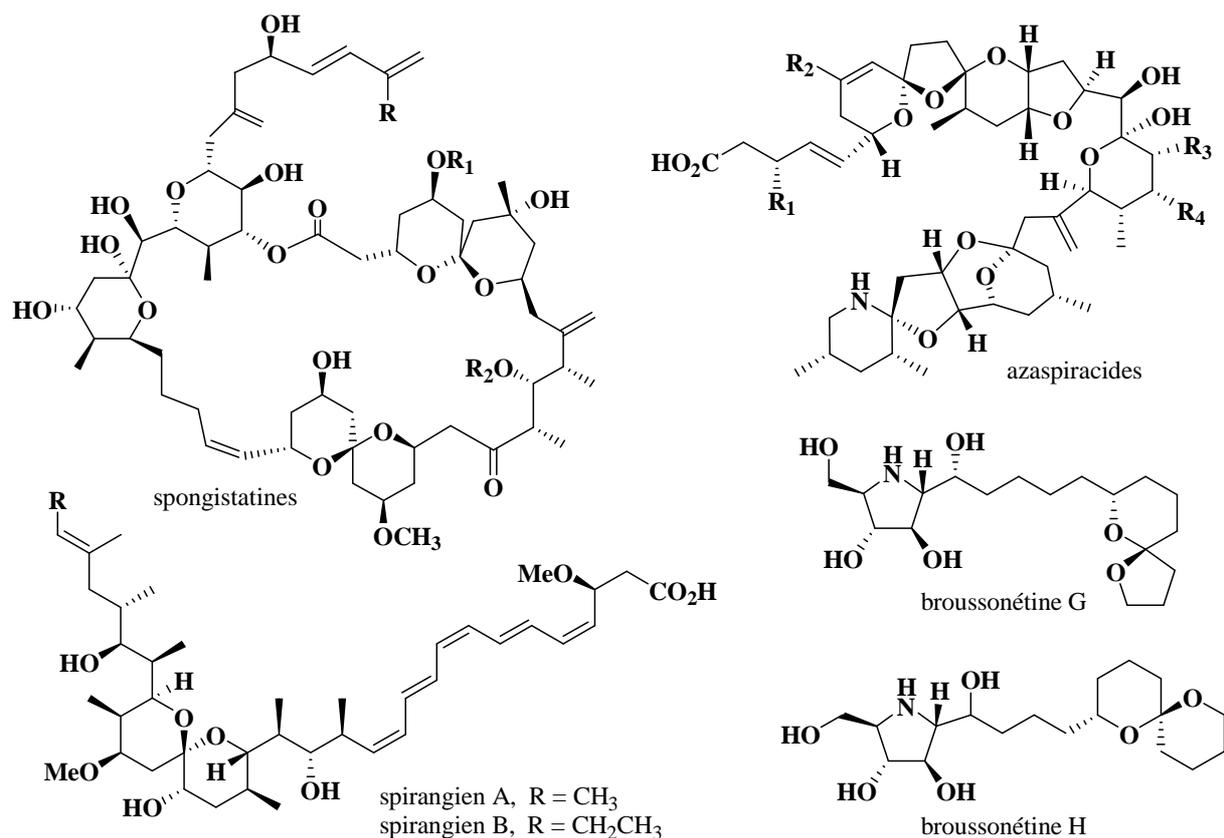
- les broussonétines G et H,<sup>5</sup> puissants inhibiteurs de  $\beta$ -glycosidases isolés à partir de l'arbre asiatique *Broussonetia Kazinoki*.

<sup>1</sup> A. Neokosmidi, V. Ragoussis, C. Zikos, M. Paravatou-Petsotas, E. Livaniou, N. Ragoussis, G. Evangelatos, *Talanta*, **2008**, 74, 539-546.

<sup>2</sup> G. P. Pettit, *J. Nat. Prod.*, **1996**, 59, 812-821.

<sup>3</sup> C. Vale, K. C. Nicolaou, M. O. Frederick, B. Gómez-Limia, A. Alfonso, M. R. Vieytes, L. M. Botana, *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 356-363.

<sup>4</sup> J. Niggemann, N. Bedorf, U. Flörke, H. Steinmetz, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 5013-5018.

**Schéma 3**

On peut également noter que des spiroacétals d'origine synthétique présentent aussi un intérêt biologique remarquable. C'est le cas par exemple (Schéma 4) :

- du SPIKET P1.<sup>6</sup> Ce pharmacophore très simplifié de spongistatines est un agent de dépolymérisation de la tubuline pouvant induire la mort par apoptose de cellules cancéreuses humaines.

- du 2-[(benzyloxy)méthyl]-3,11-diméthyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane qui a été envisagé suite à une étude structure-activité réalisée à partir de la tautomycine et de ces récepteurs et qui induit l'apoptose de cellules de Jurkat leucémiques (98 % d'inhibition à 20  $\mu$ M).<sup>7</sup>

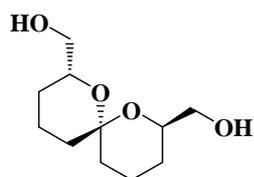
- du 10-[(*tert*-butyldiméthylsilyl)oxy]-3,5,11-triméthyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undéc-4-yl acétate qui est un inhibiteur de phosphatases et un modulateur de la tubuline pour le cancer du sein.<sup>8</sup>

<sup>5</sup> M. Shibano, S. Kitagawa, S. Nakamura, N. Akazawa, G. Kusano, *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, 45, 700-705.

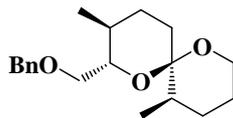
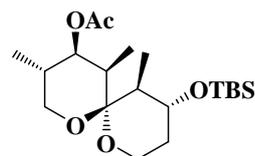
<sup>6</sup> a) H. Huang, C. Mao, S.-T. Jan, F. M. Uckun, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 1699-1702 ; b) F. M. Uckun, C. Mao, A. O. Vassilev, H. Huang, S.-T. Jan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 541-545.

<sup>7</sup> S. Mitsuhashi, H. Shima, T. Kawamura, K. Kikuchi, M. Oikawa, A. Ichihara, H. Oikawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 2007-2012.

<sup>8</sup> O. Barun, K. Kumar, S. Sommer, A. Langerak, T. U. Mayer, O. Müller, H. Waldmann, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 4773-4788.

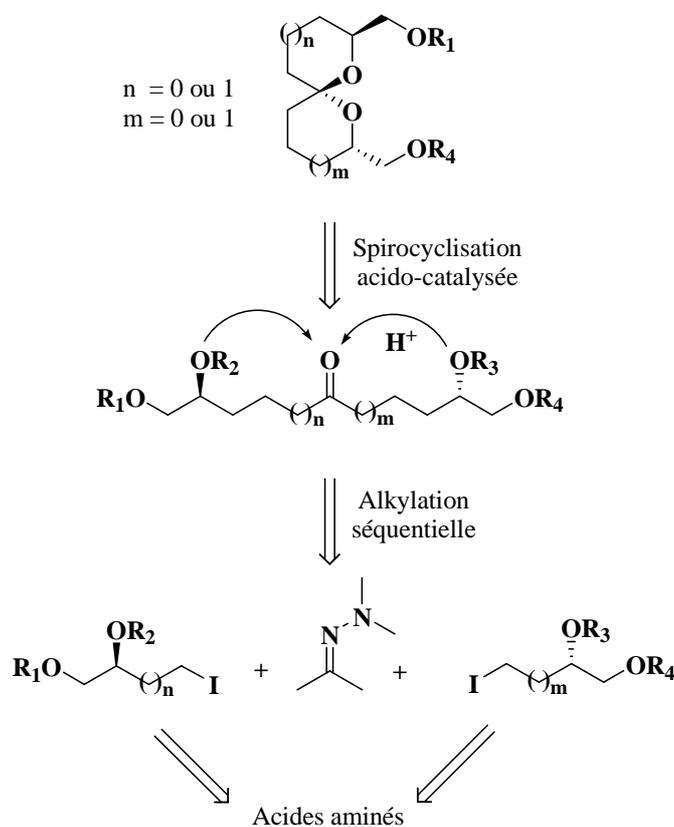


SPIKET-P1

2-[(benzyloxy)méthyl]-3,11-diméthyl  
-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane10-[(*tert*-butyl diméthylsilyl)oxy]-3,5,11-triméthyl  
-1,7-dioxaspiro[5.5]undéc-4-yl acetate**Schéma 4**

La présence d'un motif spiroacétal dans le squelette de molécules naturelles ou synthétiques biologiquement actives a motivé de nombreuses équipes de recherche à développer des voies d'accès efficaces à ce motif.<sup>9</sup>

Le laboratoire SEESIB a mis en place depuis plusieurs années une voie d'accès efficace à des motifs 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane et 1,6-dioxaspiro[4.5]décane (*Schéma 5*).<sup>10</sup>

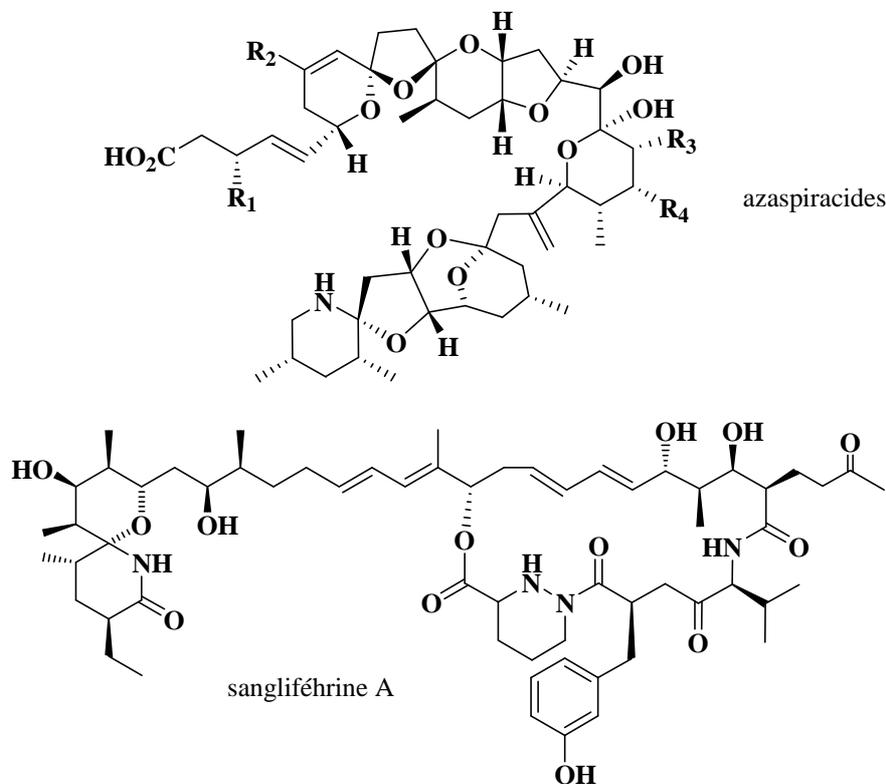
**Schéma 5**

Elle permet d'obtenir des spiroacétals en seulement quatre ou cinq étapes, à partir de composés simples comme l'acétone *N,N*-diméthylhydrazone et des dérivés iodés préparés à partir du pool chiral des acides aminés. La stratégie utilisée repose sur une étape clef de spirocyclisation acido-catalysée d'une cétone polyfonctionnalisée obtenue *via* l'alkylation séquentielle de l'acétone *N,N*-diméthylhydrazone par des substrats iodés.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> A. Tursun, I. Canet, B. Aboab, M.-E. Sinibaldi, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2291-2294.

Le travail qui m'a été confié consistait à étendre la méthode de synthèse de spiroacétals développée au laboratoire, à la préparation leurs analogues azotés, les spiroaminals. En effet, ce motif est également rencontré dans des composés naturels comme, par exemple les azaspiracides et la sangliféhrine A (immunosuppresseur) (*Schéma 6*).<sup>11</sup>



**Schéma 6**

Parallèlement, nous avons souhaité exemplifier la stratégie de l'équipe à l'obtention d'un produit naturel présentant une activité biologique d'intérêt, la broussonétine H, et pour lequel il n'existait aucune synthèse totale rapportée.

Ce mémoire sera donc découpé en deux parties.

Dans la première partie, nous présenterons dans un premier temps les principales voies d'accès décrites dans la littérature pour accéder au motif spiroacétal, puis nous rapporterons les résultats que nous avons obtenus.

Dans la deuxième partie, nous nous consacrerons à la mise en place d'une synthèse de la broussonétine H. Nous décrirons brièvement les activités de ce composé et les approches proposées dans la littérature pour y accéder. Nous exposerons ensuite le schéma rétrosynthétique que nous avons retenu et enfin nous détaillerons les résultats obtenus.

Pour conclure, les perspectives offertes à la suite de ce travail de synthèse seront présentées.

Une partie expérimentale décrira enfin les différents composés synthétisés.

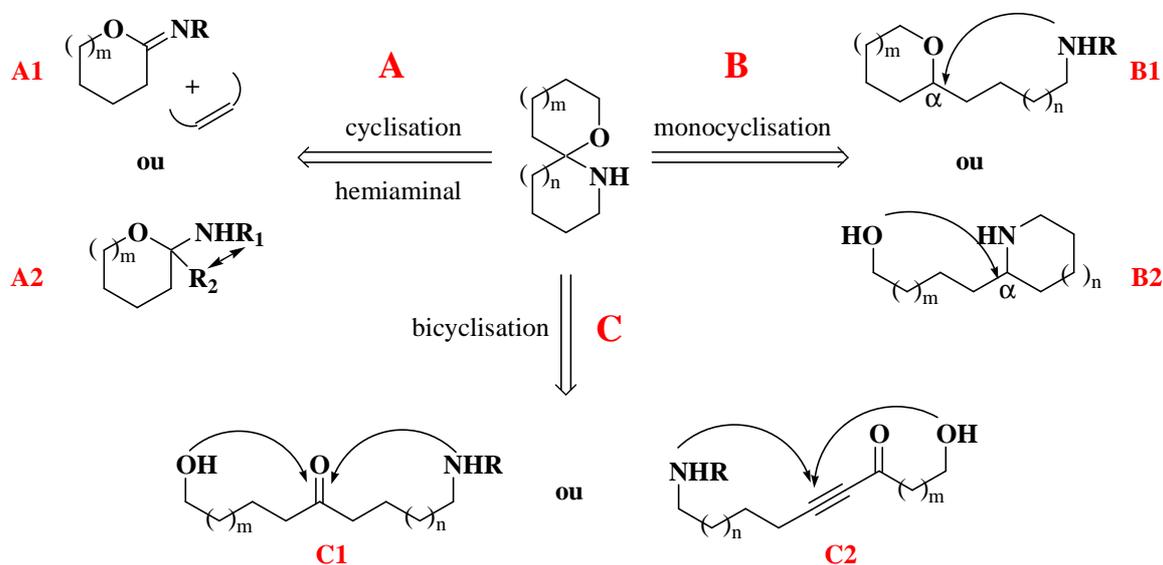
<sup>11</sup> L.A. Paquette, M. Duan, I. Konetzki, C. Kempmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4257-4270.

**PARTIE I : VERS LA SYNTHÈSE  
DU MOTIF 6-AZA-1-OXASPIRO[4.5]DECANE**



## I.2. Principales synthèses existantes dans la littérature

Trois types de stratégies ont été envisagés pour accéder au motif spiroaminal (*Schéma 8*):



*Schéma 8*

- la cyclisation d'hémiaminaux ou analogues (voie **A**).

Dans ce cas, deux méthodes sont envisageables : soit le centre spiranique est édifié par cycloaddition (**A1**), soit le motif aminal est préalablement élaboré et une cyclisation permet la fermeture du cycle azoté (**A2**). Selon ces approches, plusieurs synthèses ont été reportées, comme une cycloaddition 1,3-dipolaire sur un imidate cyclique,<sup>14</sup> une réaction de métathèse intramoléculaire,<sup>15</sup> et dernièrement, une réaction de lactamisation d'un hémiaminal cyclique.<sup>16</sup>

Cependant, ces stratégies particulières étant trop éloignées de la nôtre, nous ne les détaillerons pas dans ce manuscrit.

- la cyclisation d'un composé monocyclique oxygéné ou azoté substitué respectivement par une chaîne azotée ou oxygénée, à partir de laquelle est créé le centre spiranique (voie **B**).

Dans ce cas, le squelette azaoxaspiranique est obtenu en deux temps. Il s'agit de préparer un intermédiaire de type «oxa-cycle» (**B1**) ou «aza-cycle» (**B2**) substitué par une chaîne linéaire fonctionnalisée, respectivement, par une fonction azotée ou par un alcool. Cet intermédiaire génère le second cycle par cyclisation, réaction qui nécessite généralement une

<sup>14</sup> a) A. I. D. Alanine, C.W.G. Fishwick, C. Szantay Jr, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6573-6576 ; b) A. I. D. Alanine, C.W.G. Fishwick, C. Szantay Jr, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6777-6780 ; c) C. W. G. Fishwick, R. J. Foster, R. E. Carr, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5163-5166.

<sup>15</sup> S. K. Ghosh, C. Ko, J. Liu, J. Wang, R. P. Hsung, *Tetrahedron* **2006**, 62, 10485-10496.

<sup>16</sup> A. P. J. Pal, Y. D. Vankar, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2519-2524.

activation de l'électrophilie du carbone en  $\alpha$  de l'hétéroatome du premier cycle, par exemple, via une énamine, un hémiaminal, un hémiacétal et un éther d'énol.

- la double cyclisation simultanée (voie C) d'un amino-alcool sur une cétone (C1) ou sur une cétone accepteur de Michaël (C2).

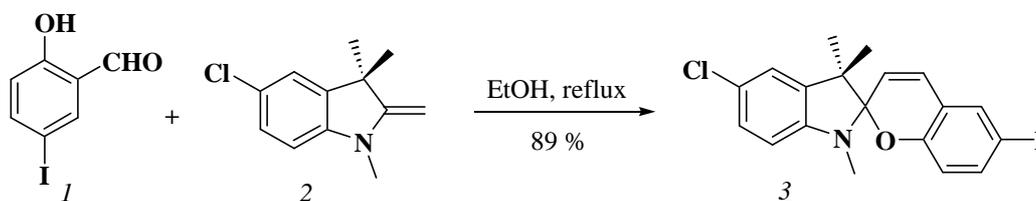
Ici, les deux cycles sont formés en une seule étape à partir d'un précurseur linéaire aza- et oxa- fonctionnalisés. Les sites électrophiles sont généralement des cétones (C1) ou des ynones (C2). La fonction amine peut être libre ou bien protégée, le plus souvent sous la forme d'un carbamate.

Nous présenterons ci-dessous quelques exemples illustrant les voies (B) et (C) qui sont plus particulièrement dans l'esprit de notre travail.

### 1.2.1. Accès par monocyclisation (voie B)

#### 1.2.1.1. Condensation d'un aldéhyde et d'une base de Fischer

En 2000, Yoon et coll.<sup>17</sup> ont élaboré une synthèse du motif 7-aza-1-oxaspiro[5.4]décane s'appuyant sur la condensation d'un aldéhyde salicylique avec une base de Fischer (*Schéma 9*).



*Schéma 9*

Dans cet exemple, l'énamine exocyclique du motif pyrrolidine de la base de Fischer 2 se condense sur l'aldéhyde salicylique 1 dans l'éthanol à reflux pour former le motif pyranique insaturé 3 avec un rendement de 89 %. Malgré les développements plus récents de cette stratégie, elle ne semble s'appliquer qu'à la préparation de chromophores de type spirobenzopyrane et ne peut être considérée comme une méthode de synthèse versatile du motif spiroaminal.

#### 1.2.1.2. Cyclisation sur une énamine

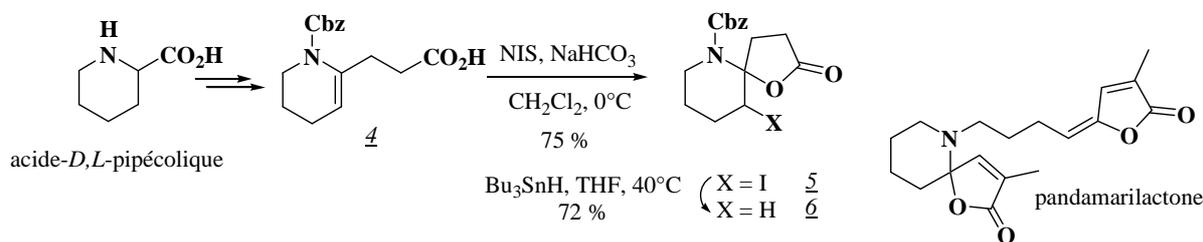
L'équipe de Bermejo<sup>18</sup> a rapporté en 1994 la synthèse d'un motif 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane-2-one, fragment de la (-)-pandamarilactone (*Schéma 10*).

La cyclisation oxydante de l'acide- $\gamma,\delta$ -insaturé 4 par action du *N*-iodosuccinimide (NIS) en présence de bicarbonate de sodium dans le dichlorométhane, conduit à la formation

<sup>17</sup> Y. J. Cho, K. Y. Rho, S. H. Kim, S. R. Keum, C. M. Yoon, *Dyes Pigm.* **2000**, *44*, 19-25.

<sup>18</sup> M. J. Martín-López, F. Bermejo, *Tetrahedron* **1994**, *54*, 12379-12388.

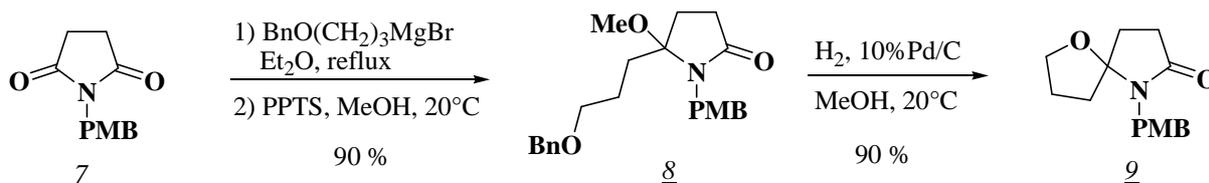
de l'iodolactone 5 avec un rendement de 75 %. Instable, ce composé est déshalogéné pour donner la 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane-2-one non-substituée 6, présentant le squelette du produit naturel.



**Schéma 10**

### 1.2.1.3. Cyclisation d'un acyliminium

Lors de travaux concernant la synthèse d'alcaloïdes extraits de plantes du genre *Stemona*, Kende et coll.<sup>19</sup> ont mis au point une voie d'accès au motif 1-aza-6-oxaspiro[4.4]nonan-2-one (Schéma 11).



**Schéma 11**

L'addition sur le *N*-(4-méthoxybenzyle)succinimide 7 du bromure de (3-benzyloxypropyl)magnésium, suivie d'un traitement acide dans le méthanol conduit à l'aminol 8 avec un rendement de 90 %. L'hydrogénolyse (palladium sur charbon dans le méthanol) de la fonction éther benzylique de 8 libère la fonction alcool qui présente, dans ces conditions opératoires, une nucléophilie suffisante pour substituer le groupement méthoxyle de l'aminol et ainsi former le spiroaminol 9 avec un excellent rendement de 90 %.

En 2007, Huang et coll.<sup>20</sup> ont élargi le champ d'application de cette stratégie en synthétisant des composés de type 1-aza-6-oxa[4.5]décane-2-one (Schéma 12). L'hémiaminol 11, obtenu sous la forme d'un mélange d'épimères par addition d'un réactif de Grignard sur 10, est traité par une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique dans le dichlorométhane pour conduire à l'azaspiropyrane 12. Le composé 12 est obtenu quantitativement sous la forme d'un seul diastéréoisomère de configuration (*R*). Ici, contrairement à la préparation de 9, l'accès à 12 fait intervenir un hémiaminol et non un aminol, ce qui est plutôt rare dans ce type de synthèses.

<sup>19</sup> A. S. Kende, J. I. M. Hernando, J. B. J. Milbank, *Tetrahedron* **2002**, 58, 61-74.

<sup>20</sup> J.-F. Zheng, W. Chen, S.-Y. Huang, J.-L. Ye, P.-Q. Huang, *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, 3, N°41.

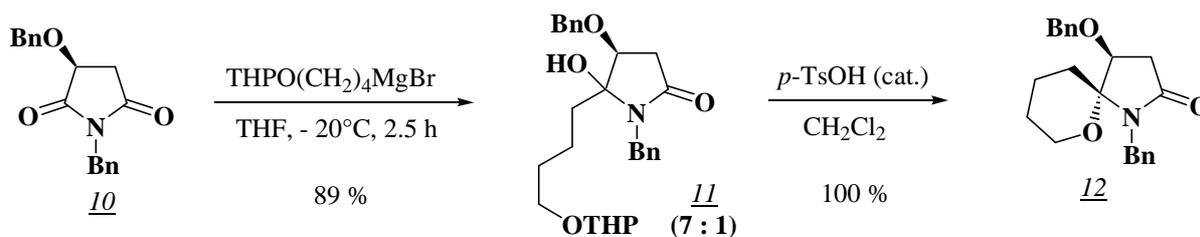


Schéma 12

#### I.2.1.4. Cyclisation sur un acétal

Depuis une dizaine d'années, plusieurs synthèses des cycles H et I des azaspiracides ont été publiées. Elles reposent toutes sur la cyclisation en milieu acide d'un carbamate sur un acétal cyclique à cinq chaînons.

Nicolaou et coll.<sup>21</sup> ont ainsi mis au point une synthèse de l'intermédiaire 13 possédant une fonction amine protégée sous la forme de carbamate de 2-triméthylsilyléthoxycarbone (Teoc). Ce dernier traité en milieu acide est converti en spirohétérocycle 14 (Schéma 13).

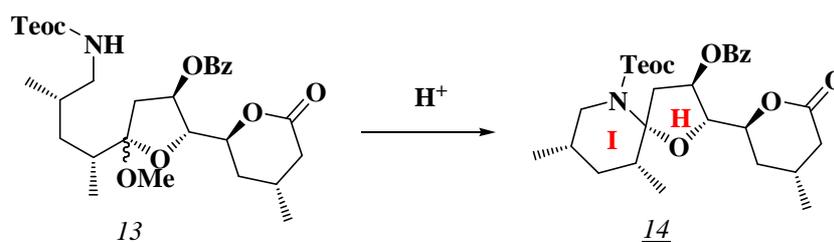


Schéma 13

Pour effectuer cette étape déterminante, les auteurs ont réalisé une étude méthodologique en faisant varier notamment la nature de l'acide employé, le solvant et la température de réaction. Les résultats observés sont regroupés dans le Tableau 1.

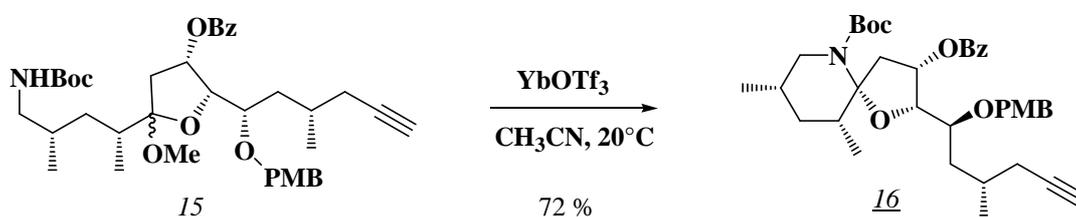
entrée	conditions	rendement (%)
1	<i>p</i> -TsOH (0.1 éq.), MeOH, 25°C, 24h	0
2	CSA (0.1 éq.), MeOH, 25°C, 1h	0
3	TfOH (0.1 éq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C, 10 min	0
4	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (0.1 éq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C, 10 min	60
5	Yb(OTf) <sub>3</sub> (0.1 éq.), CH <sub>3</sub> CN, 25°C, 3 min	72
6	Sn(OTf) <sub>2</sub> (0.1 éq.), CH <sub>3</sub> CN, 25°C, 5 min	0
7	Ag(OTf) <sub>2</sub> (0.1 éq.), CH <sub>3</sub> CN, 25°C, 30 min	0
8	Y(OTf) <sub>3</sub> (0.1 éq.), CH <sub>3</sub> CN, 25°C, 10 min	22
9	Nd(OTf) <sub>3</sub> (0.1 éq.), CH <sub>3</sub> CN, 25°C, 15 min	81
10	Eu(OTf) <sub>3</sub> (0.1 éq.), CH <sub>3</sub> CN, 25°C, 15 min	65

Tableau 1

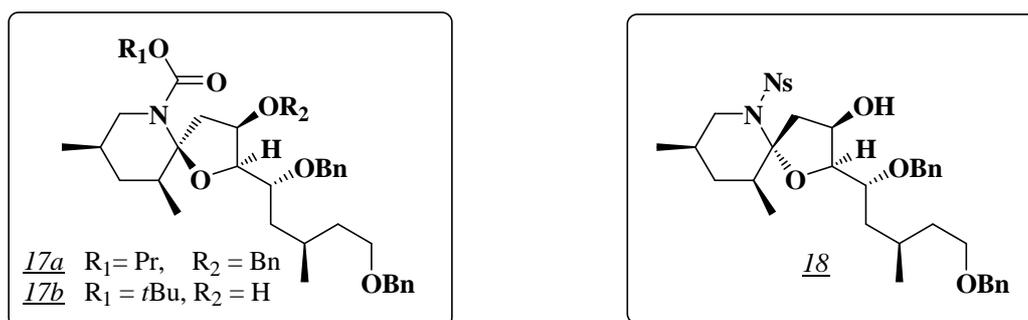
<sup>21</sup> a) K. C. Nicolau, P. M. Pihko, N. Diedrichs, N. Zou, F. Bernal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1262-1265.;  
 b) K. C. Nicolaou, P. M. Pihko, F. Bernal, M. O. Frederick, W. Qian, N. Uesaka, N. Diedrichs, J. Hinrichs, T. V. Koftis, E. Loizidou, G. Petrovic, M. Rodriguez, D. Sarlah, N. Zou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2244-2257.

L'utilisation d'acides de Brønsted (entrées 1-3) ne s'est pas révélée concluante : dans aucun cas, le spirohétérocycle 14 n'est isolé ; parfois même il se forme de nombreux produits de dégradation. Par contre, en présence d'acides de Lewis (entrées 4-10), la cyclisation est très souvent efficace. Le 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane 14 a ainsi pu être préparé sous la forme d'un seul épimère avec des rendements variant de 60 % à 81 %. Les meilleurs résultats sont observés avec les triflates de néodyme et d'ytterbium, dans l'acétonitrile à 25°C.

Lors de travaux similaires en 2001, Forsyth et coll.<sup>22</sup> avaient rapporté des résultats analogues : la cyclisation de l'acétal 15 substitué par une chaîne portant une amine protégée sous forme de carbamate de *tert*-butyle est effective en utilisant comme acide de Lewis le triflate d'ytterbium. Les auteurs ont ainsi obtenu le 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane 16 sous la forme d'un seul épimère présentant la configuration des produits naturels (Schéma 14).



Toujours dans le même cadre de recherche, Oikawa et coll.<sup>23</sup> ont rapporté, en 2006, la préparation sélective des deux épimères 17 et 18 du 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane (Schéma 15). L'accès à l'un ou l'autre des épimères est fonction des groupements protecteurs de l'atome d'azote (carbamate *versus* sulfonamide) et des conditions acides utilisées au cours de l'étape de cyclisation.



Ainsi, lorsque l'acétal 19a est porteur d'une fonction carbamate de propyle, la cyclisation réalisée en présence de triflate d'ytterbium dans le dichlorométhane à 0°C, permet d'obtenir le composé 17a avec un rendement de 78 % (Schéma 16).

<sup>22</sup> C. J. Forsyth, J. Hao, J. Aiguade, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3663-3667.

<sup>23</sup> M. Oikawa, T. Uehura, T. Iwayama, N. Sasaki, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3943-3946.

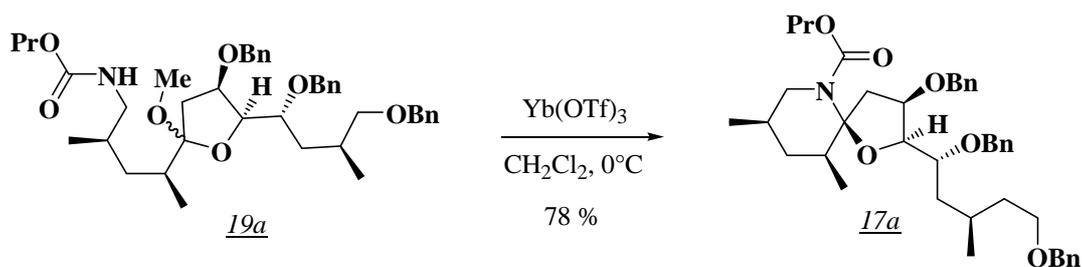


Schéma 16

Au départ de *19b*, substitué par une chaîne présentant une amine protégée sous forme d'un carbamate de *tert*-butyle, les auteurs isolent le spiroaminal *17b* avec un rendement moyen de 57 %, accompagné de produits de décomposition dûs, d'après eux, à une instabilité du groupement Boc (Schéma 17).<sup>24</sup>

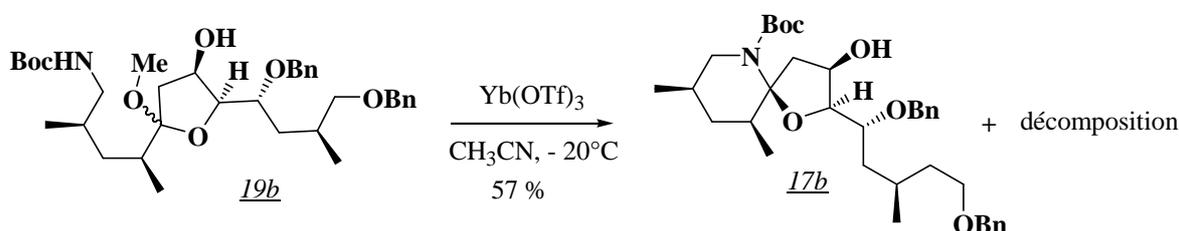


Schéma 17

En revanche, le remplacement de la fonction carbamate par un groupement 2-nitrobenzènesulfonyle (Ns), composé *19c*, permet, dans ces mêmes conditions, l'élaboration du composé *18*, épimère de *17* (Schéma 18). Le 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane *18* est toutefois obtenu avec un faible rendement de 25 % mais sans observer de dégradation du milieu.

Ce rendement a été optimisé à 89 % en modifiant l'acide de Lewis et en utilisant l'éthérate de trifluoroborane dans le dichlorométhane à -50 °C.

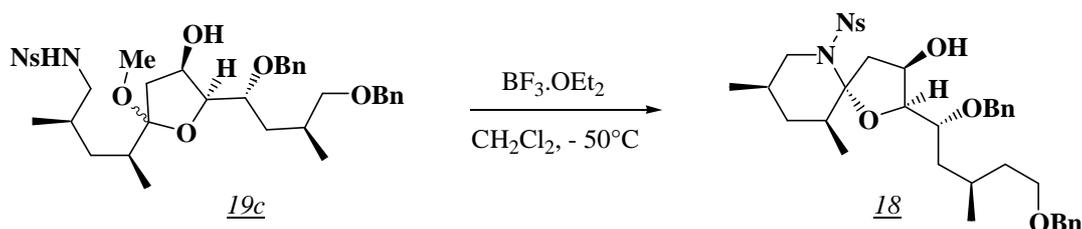


Schéma 18

Des résultats complémentaires ont été apportés par Carter et coll.<sup>25</sup> Ces auteurs se sont intéressés aux effets du solvant sur la stéréochimie du carbone spiranique formé lors de l'étape de cyclisation. Ici, l'acétal *20* porte une chaîne latérale substituée par une amine

<sup>24</sup> M. Sasaki, Y. Iwamuro, J. Nemoto, M. Oikawa, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6199-6201.

<sup>25</sup> X.-T. Zhou, L. Lu, D. P. Furkert, C. E. Wells, R. G. Carter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7622-7626.

protégée sous la forme de 2-triméthylsilyléthylcarbamate (Teoc) et la cyclisation est initiée par l'acide de Lewis  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (Schéma 19).

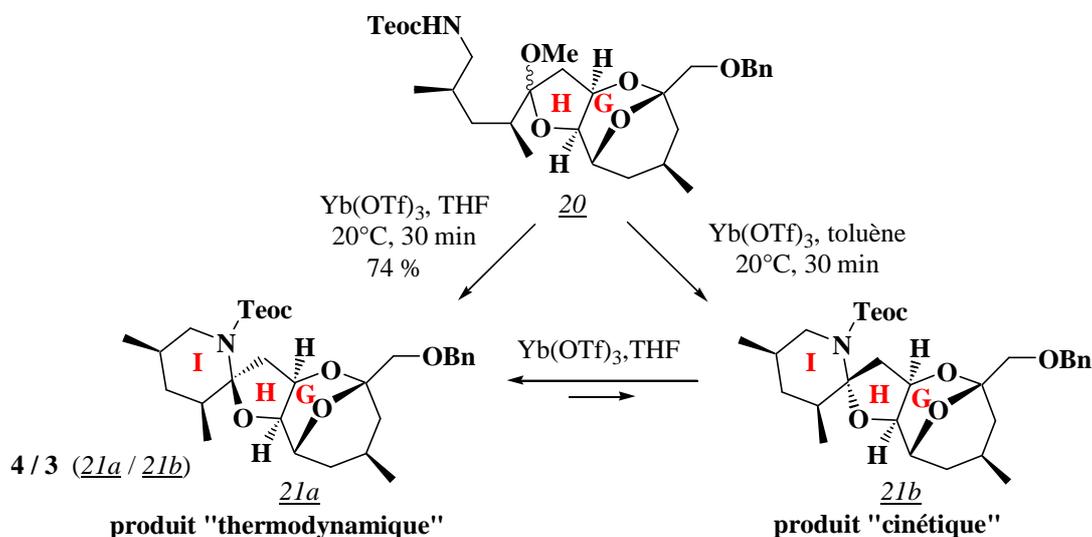


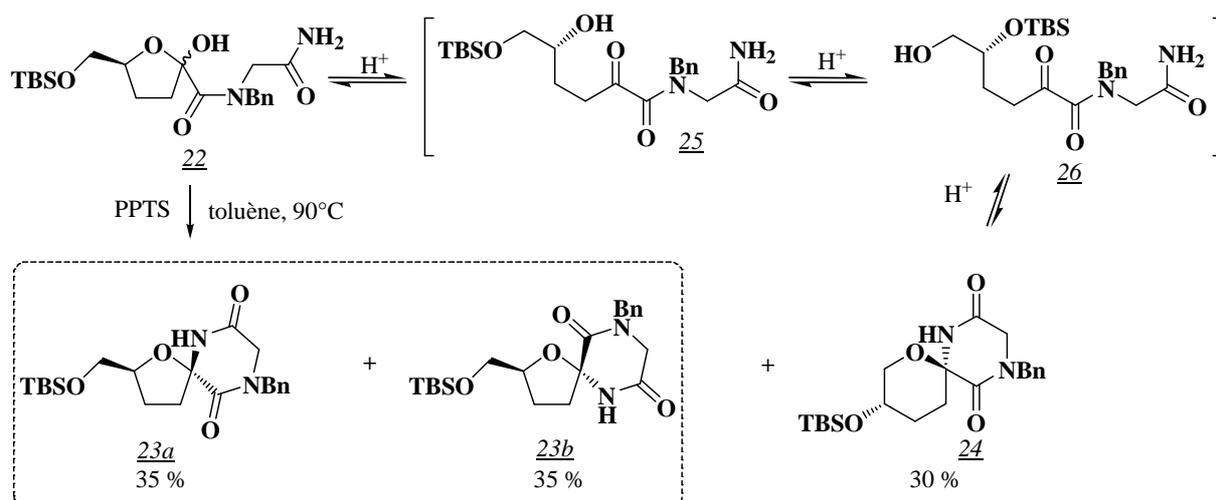
Schéma 19

Lorsque la réaction est effectuée dans le toluène, seul l'épimère « cinétique » 21b est obtenu si la réaction ne dure que trente minutes; en prolongeant le temps de réaction, les auteurs observent l'apparition de l'épimère 21a, accompagné d'une dégradation du milieu réactionnel. Dans le tétrahydrofurane, un mélange des deux épimères 21a,b est isolé avec un rendement de 74 %, dans un rapport 4/3 en faveur du produit «thermodynamique» 21a. On peut aussi noter qu'un traitement prolongé de 21b par  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  dans le THF conduit au même mélange quasi-équimolaire d'épimères. Les auteurs attribuent ce comportement inhabituel aux encombrements stériques créés par le groupement protecteur Teoc et à la présence des cycles **G** et **H** accolés.

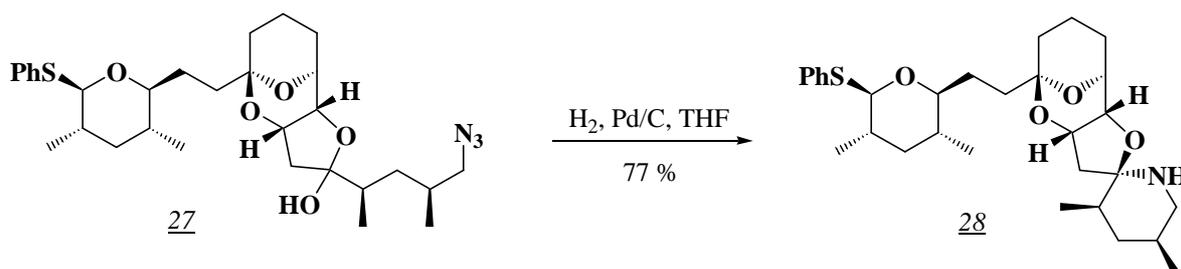
Quelques travaux reportés dans la littérature font intervenir d'autres fonctions azotées (amide et amine) dans l'étape de cyclisation.

Ainsi, lors de travaux concernant la préparation de nucléosides, Paquette et coll.<sup>26</sup> ont transformé par traitement par le *para*-toluènesulfonate de pyridinium l'hémiacétal 22 possédant une fonction amide primaire, en trois spiroaminals : les deux épimères 23a et 23b de type 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane et un composé 7-aza-1-oxaspiro[5.5]undécane 24. La formation de 24 s'explique par la migration du groupement silylé de la fonction alcool primaire vers la fonction alcool secondaire (25 → 26) (Schéma 20).

<sup>26</sup> L. A. Paquette, S. Brand, C. Behrens, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2010-2025.



A notre connaissance, un seul cas de cyclisation faisant intervenir une fonction amine a été décrit (*Schéma 21*). Il s'agit de la préparation du 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane 28.<sup>27</sup> L'étape clé est une condensation intramoléculaire sur l'hémiacétal 27 de l'amine libre générée *in situ* par réduction de l'azoture. Un seul diastéréoisomère 28 est obtenu.



### 1.2.1.5. Cyclisation sur un éther d'énol

La réaction intermoléculaire entre un éther d'énol et un sulfonamide afin de former un amina est connue depuis longtemps dans la littérature.<sup>28</sup> Son adaptation en série intramoléculaire par Robertson et coll.<sup>29</sup> en 2009, a permis de développer une nouvelle voie d'accès au motif spiroaminal (*Schéma 22*).

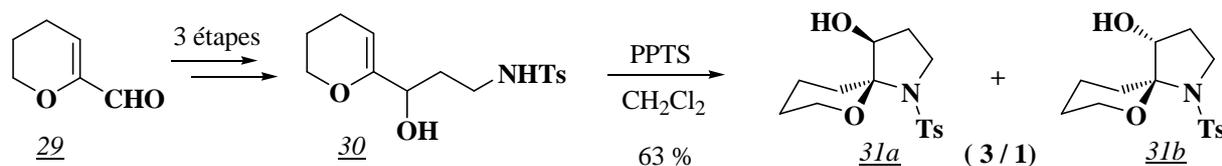
Ainsi, l'éther d'énol racémique 30, obtenu en trois étapes et 54 % de rendement à partir du 2-formyldihydropyran 29 (addition de lithioacétonitrile, réduction du nitrile et sulfonylation), est traité par le *para*-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS) dans le dichlorométhane. La réaction permet la formation avec 63 % de rendement d'un mélange de

<sup>27</sup> D. A. Evans, T. B. Dunn, L. Kvænø, A. Beauchemin, B. Raymer, E. J. Olhava, J. A. Mulder, M. Juhl, K. Kagechika, D. A. Favor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4698-4703.

<sup>28</sup> a) A. J. Speziale, R. W. Ratts, G. J. Marco, *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 4311-4314.; b) P. A. Colinas, R. D. Bravo, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4509-4511.

<sup>29</sup> J. Robertson, A. J. Tyrrell, P. T. Chovatia, S. Skerratt, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7141-7143.

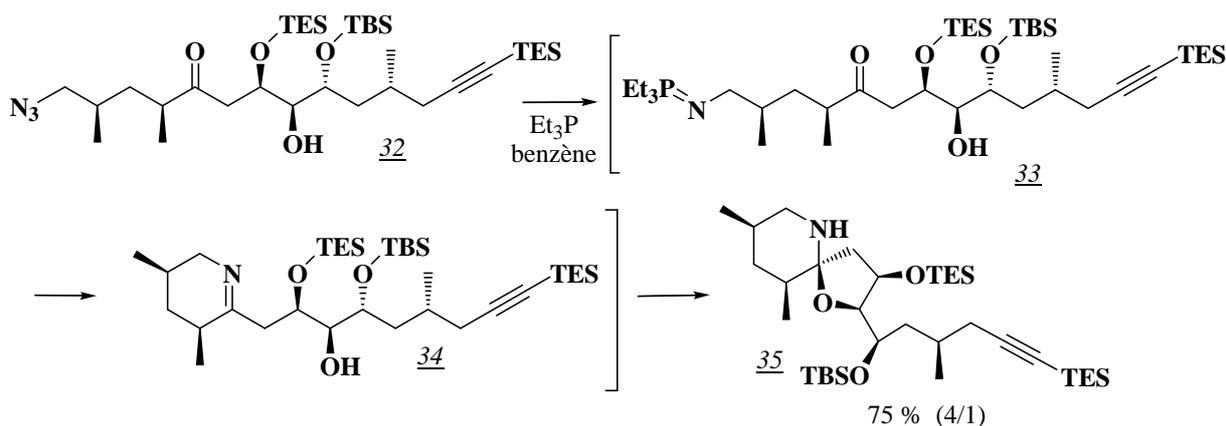
7-aza-1-oxaspiro[5.4]décanes **31a** et **31b** dans un rapport 3/1. Ces deux composés présentent une configuration (*S*), thermodynamiquement la plus favorable, pour leur carbone spiranique.



## 1.2.2. Accès par double cyclisation (voie C)

### 1.2.2.1. Réduction de Staudinger/Réaction d'aza-Wittig

En 2006, Forsyth et coll.<sup>30</sup> au cours de travaux concernant la synthèse d'azaspiracides, ont développé une voie d'accès au motif spiroaminal basée sur l'enchaînement d'une réduction de Staudinger et d'une réaction d'aza-Wittig intramoléculaire. Leur approche est basée sur la préparation *in situ* de l'imine cyclique intermédiaire **34**, précurseur du bicyclic **35** (Schéma 23).



Ainsi l'azote **32** traité par de la triéthylphosphine génère l'imino-phosphorane **33** qui évolue par une réaction intramoléculaire de type aza-Wittig sur la fonction cétone pour former l'imine cyclique **34**. L'addition nucléophile intramoléculaire du groupement hydroxyle conduit alors à la formation du 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane **35** avec un rendement de 75 % et un rapport 4/1 entre les deux épimères, rapport en faveur de l'épimère (*S*).

<sup>30</sup> S. Nguyen, J. Xu, C. J. Forsyth, *Tetrahedron* **2006**, 62, 5338-5346.

### I.2.2.2. Double addition d'Hétéro-Michaël intramoléculaire

Les mêmes auteurs<sup>30</sup> ont développé un accès alternatif à ce type de squelette à partir d'une ynone par réactions successives d'Hétéro-Michaël intramoléculaire. De nombreuses modifications des conditions opératoires ont été nécessaires pour pouvoir réaliser cette double addition «one-pot» sans réaction parasite (*Schéma 24*). Ainsi, le groupement carbamate de **36** traité par le trifluoroacétate d'argent initie la première addition d'Hétéro-Michaël intramoléculaire, conduisant à la formation du cycle pipéridine par activation de la triple liaison interne par le cation  $\text{Ag}^+$ . L'ajout d'iodure de potassium éthanolique libère la fonction alcool – initialement protégée par le groupement *para*-méthoxybenzyle – qui déclenche alors la deuxième addition d'Hétéro-Michaël intramoléculaire sur l'énone résiduelle. La 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décan-3-one **37** est ainsi obtenue avec un rendement global de 56 %. On peut remarquer que lors de cette cascade, le groupement triméthylsilyle qui protège l'alcyne terminal est également éliminé, sans entraîner de réaction parasite.

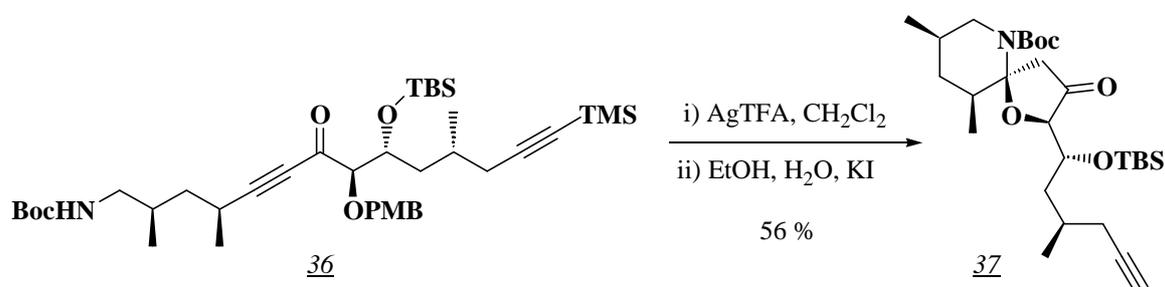


Schéma 24

### I.2.2.3. Spirocyclisation acido-catalysée

Cette méthode est certainement la plus ancienne et la plus générale et correspond à une transposition de la voie d'accès la plus fréquemment rapportée en série spiroacétalique.

Les premiers travaux basés sur cette approche ont permis l'obtention de spiroaminals présentant un motif spiroactalame. Ainsi, dès 1978, l'équipe de Cohen<sup>31</sup> a préparé la 1-aza-7-oxaspiro[5.5]undécan-2-one **39** au départ de l'acide carboxylique **38**. La formation *in situ* de l'amide par traitement par de l'acétate d'ammonium permet la spiroactalisation finale (*Schéma 25*).

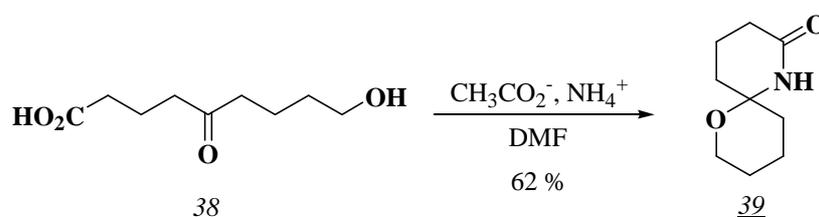
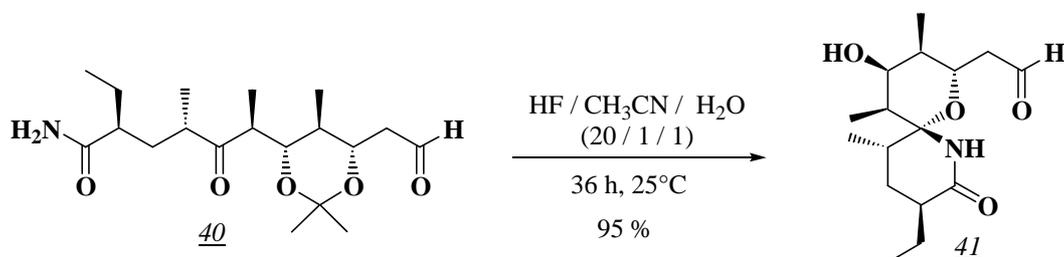


Schéma 25

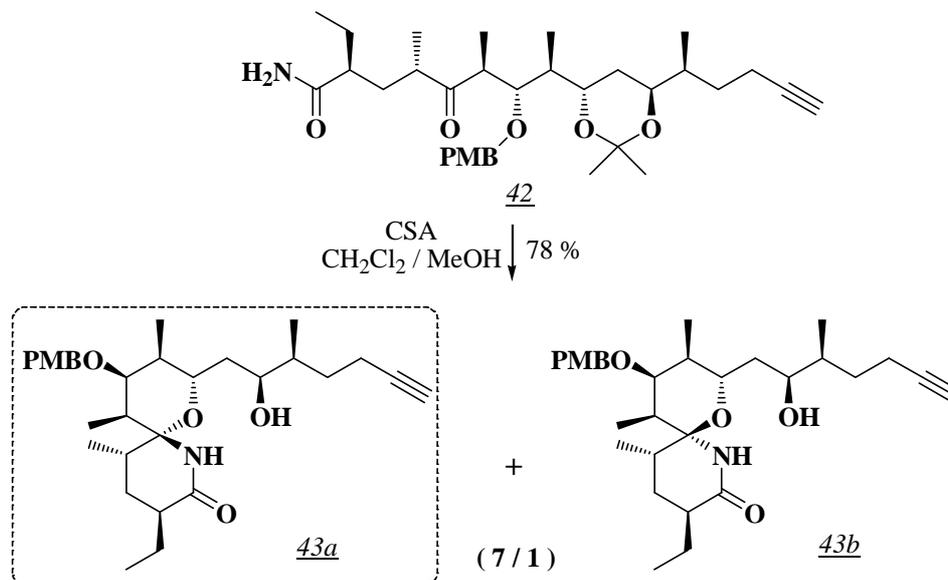
<sup>31</sup> N. Cohen, B. L. Banner, R. J. Lopresti, H. W. Baruth, *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 895-900.

Plus récemment, Nicolaou et coll.<sup>32</sup> ont développé une approche similaire pour préparer le motif spiroaminal de la sanglifehrine A (*Schéma 26*). Contrairement à la synthèse précédente, la fonction amide est cette fois présente dans le squelette du précurseur cétonique **40**. La fonction alcool qui participe à la spirocyclisation est, elle, engagée dans un motif acétone et se déprotège dans les conditions acides de la spirocyclisation pour conduire à **41**.



**Schéma 26**

Dans le même cadre de recherche, et par une voie tout à fait équivalente, l'équipe de Paquette<sup>33</sup> a préparé le céto-amide **42** (*Schéma 27*). Cette fois, la spirocyclisation est initiée par de l'acide camphorsulfonique dans un mélange dichlorométhane/méthanol et conduit à un mélange d'épimères **43a** et **43b** dans un rapport 7/1 avec 78 % de rendement. Le composé majoritaire **43a** possède la configuration du produit naturel.



**Schéma 27**

<sup>32</sup> a) K. C. Nicolaou, J. Xu, F. Murphy, S. Barluenga, O. Baudoin, H.-X. Wei, D. L. F. Gray, T. Ohshima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2447-2451.; b) K. C. Nicolaou, F. Murphy, S. Barluenga, T. Ohshima, H. Wei, J. Xu, D. L. F. Gray, O. Baudoin, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3830-3838.

<sup>33</sup> L. A. Paquette, M. Duan, I. Konetzki, C. Kempmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4257-4270.

### I.3. Présentation du sujet

Les travaux de recherche auxquels se consacrent depuis plusieurs années l'équipe dans laquelle j'ai effectué ma thèse, concernent le développement de méthodes générales permettant d'accéder à des spirohétérocycles variés. En série spiroacétalique, l'équipe a mis en place une petite librairie de composés qui ont été engagés dans des tests de screening afin d'évaluer leurs activités cytotoxiques.

Par ailleurs, il est connu que l'introduction d'un ou plusieurs atomes d'azote dans une structure peut potentialiser son activité. Nous avons donc souhaité étendre ces stratégies à la préparation de composés possédant un squelette spiroaminal.

Notre approche utilise une double cyclisation en milieu acide, sous conditions thermodynamiques, de cétones linéaires présentant en  $\gamma$  ou en  $\delta$  une fonction amine masquée et en  $\gamma'$  ou en  $\delta'$  un alcool protégé. Cette cétone provient de l'alkylation séquentielle de l'acétone *N,N*-diméthylhydrazone par des synthons iodés chiraux issus d'acides aminés commerciaux. Le synthon 1 est le précurseur de «l'oxa-cycle», le synthon 2 celui de «l'aza-cycle» (Schéma 28).

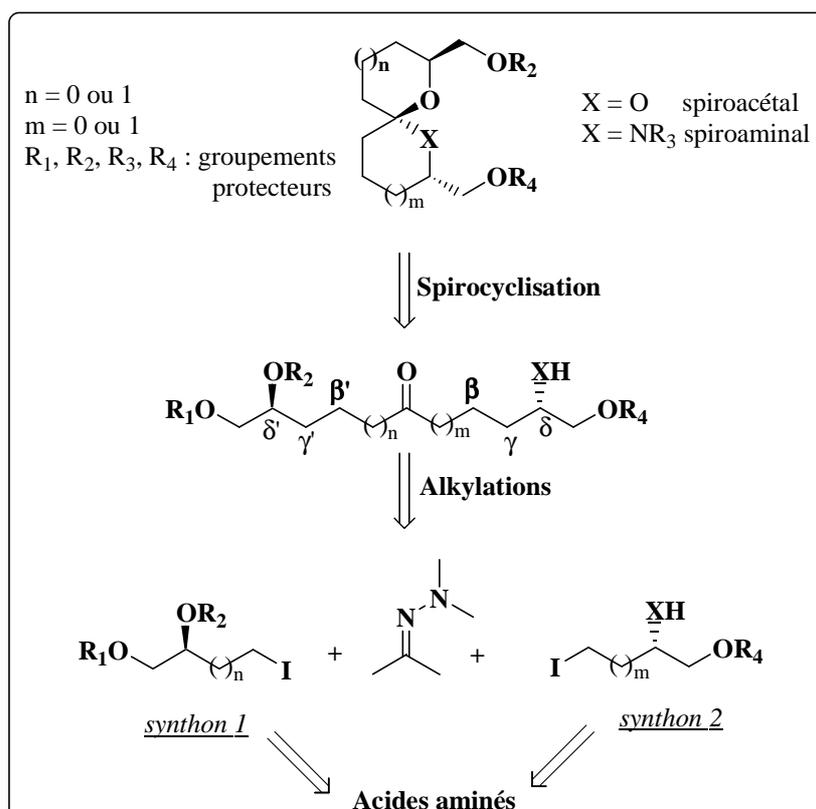


Schéma 28

Cette approche présente plusieurs avantages et quelques limites.

➤ **Les « plus »**

\* L'utilisation d'hydrazone évite les réactions d'auto-condensation et de polyalkylation pour former la cétone clef.<sup>34</sup> En effet, la stabilité et l'importante nucléophilie que possèdent les espèces métallées issues du traitement de l'hydrazone par une base organométallique permettent de s'affranchir de ces réactions parasites que l'on observe dans les réactions d'alkylations de l'acétone.

Les travaux de Panek et coll.<sup>35</sup> sur la synthèse totale de la rutamycine A et de l'oligomycine B corroborent ce choix. Ces auteurs ont montré que l'alkylation de la cétone **44** par le composé iodé **46** ne permet pas d'obtenir le produit alkylé avec de bons rendements du fait du manque de réactivité de l'énolate lithié de **44**. En revanche, la transformation de **44** en hydrazone **45** améliore significativement le rendement de l'alkylation et après régénération de la cétone, le produit **47** est isolé avec un rendement de 80 % sur trois étapes (Schéma 29).

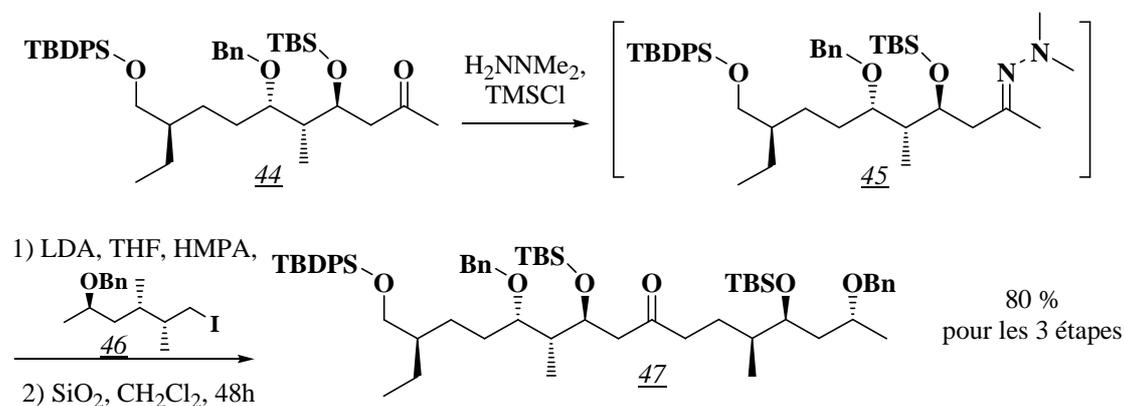


Schéma 29

\* La régénération de la fonction cétone après la séquence d'alkylations s'effectue simplement par réaction avec de la silice humide<sup>36</sup> et c'est à cette étape seulement qu'une purification est effectuée.

\* L'approche est modulaire car elle permet de choisir l'ordre d'introduction des synthons iodés dans les étapes d'alkylations, synthon 1 puis 2 ou synthon 2 puis 1.

\* Cette voie conduit en trois étapes successives à une cétone élaborée polysubstituée, présentant les fonctionnalités nécessaires à la formation du produit bicyclique.

\* Les conditions thermodynamiques de la spirocyclisation conduisent généralement à l'obtention de motifs spiraniques de configuration unique, correspondant à celle de la plupart des produits naturels.

<sup>34</sup> a) R. Lazny, A. Nodzevska, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1386-1434 ; b) S. L. Scheiber, Z. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5303-5305 ; c) D. Enders In *Asymmetric Synthesis* ; Morrison, J. D., Ed. ; Academic Press : Orlando, FL, **1984**, 273-339 ; Vol. 3 ; d) D. Enders, W. Dahmen, E. Dederichs, P. Weuster, *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 1235-1242.

<sup>35</sup> J. S. Panek, N. F. Jain, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2747-2756.

<sup>36</sup> H. Kotsuki, A. Miyazaki, I. Kadota, M. Ochi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 429-430.

➤ **Les « moins »**

\* Cette approche nécessite un choix judicieux des groupements protecteurs des fonctions alcool (**R<sub>2</sub>**) et amine (**R<sub>3</sub>**) qui doivent être différents.

Nous avons choisi de protéger la fonction amine sous la forme de carbamate (**R<sub>3</sub>** = CO<sub>2</sub>R) en s'inspirant des résultats de la littérature (cf partie bibliographique ci-dessus). Notre choix s'est tourné vers le groupement carbamate de *tert*-butyle (Boc), stable dans les conditions opératoires de notre schéma synthétique et facile à introduire sur les acides aminés précurseurs des *synthons* 1,2.

\* Au regard de la littérature, l'alkylation d'hydrazones reste une réaction délicate qui nécessite à chaque fois une mise au point importante des conditions opératoires, notamment le choix de la base, du solvant, de la température, du temps de réaction, de la présence ou non d'additifs et de la concentration des réactifs.

- Choix de la base

Selon la nature de l'hydrazone, diverses bases organométalliques peuvent être utilisées.

Par exemple, Enders et son équipe<sup>37</sup> ont réalisé la mono-alkylation de l'hydrazone **48** par le composé iodé **49** en utilisant le diisopropylamidure de lithium (LDA) dans le THF à 0°C. L'hydrazone mono-alkylée **50** est obtenue avec un bon rendement de 79 % (Schéma 30).

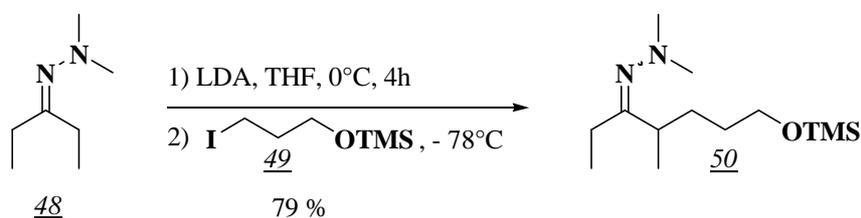


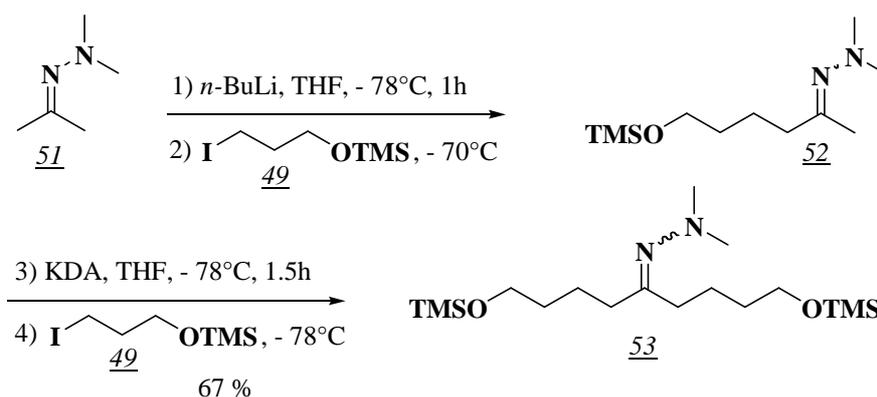
Schéma 30

Par contre, la mono-alkylation de l'acétone *N,N*-diméthylhydrazone **51** par le même synthon iodé **49** s'effectue par action de *n*-butyllithium (*n*-BuLi) dans le THF à -78°C (Schéma 31).

La deuxième alkylation, réalisée avec **49** sur l'intermédiaire **52**, nécessite elle l'utilisation de diisopropylamidure de potassium (KDA) dans le THF à -78°C.

Après cette séquence d'alkylations, l'hydrazone **53** est obtenue efficacement avec 67 % de rendement global.

<sup>37</sup> D. Enders, W. Gatzweiler, E. Dederichs, *Tetrahedron* **1990**, 46, 4757-4792.



**Schéma 31**

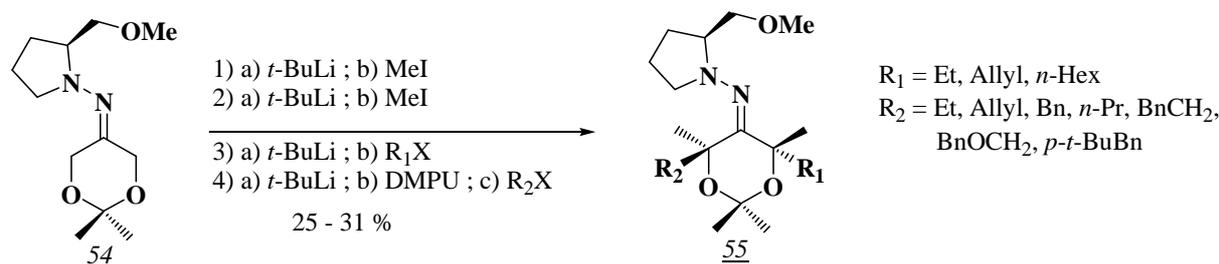
- Ajout d'additifs

La formation de l'espèce métallée (ou aza-énolate) issue du traitement de l'hydrazone par une base organométallique nécessite parfois la présence d'un additif dont le rôle est de piéger le cation métallique. Les combinaisons les plus classiques sont :<sup>34</sup>

- l'utilisation de LDA accompagné d'hexaméthylphosphoramide (HMPA), de bromure de lithium (LiBr) ou de tétraméthyléthylènediamine (TMEDA)

- l'utilisation de *n*-BuLi accompagné de HMPA, de TMEDA ou de *N,N*-diméthylpropylène urée (DMPU).

Par exemple, Enders et coll<sup>38</sup> substituent l'hydrazone 54 par divers groupements alkyles en enchaînant consécutivement quatre alkylations (Schéma 32). Dans cette séquence, les auteurs utilisent à chaque fois comme base organométallique le *tert*-butyllithium (*t*-BuLi) pour obtenir le composé 55. Pour réaliser la quatrième alkylation, l'encombrement important au niveau du carbone en  $\alpha$  de l'hydrazone devient limitant, et, il est nécessaire d'utiliser un équivalent d'additif, le DMPU, avant l'ajout des composés iodés R<sub>2</sub>X.



**Schéma 32**

<sup>38</sup> D. Enders, I. Breuer, G. Raabe, *Synthesis* **2005**, 3517-3530.

- Variation des concentrations

Dias et coll.<sup>39</sup> ont démontré l'importance de la concentration des substrats au cours de l'alkylation de l'hydrazone 56 par le synthon iodé 57 (Schéma 33). Les auteurs précisent qu'une importante mise au point expérimentale (non détaillée dans la publication) a été nécessaire pour obtenir efficacement la cétone 58. Finalement, ils préconisent d'introduire l'hydrazone à une concentration initiale de 1.0 M dans le THF puis d'ajouter le composé iodé 57 de manière à ce que la concentration finale du milieu réactionnel ne soit pas inférieure à 0.5 M.

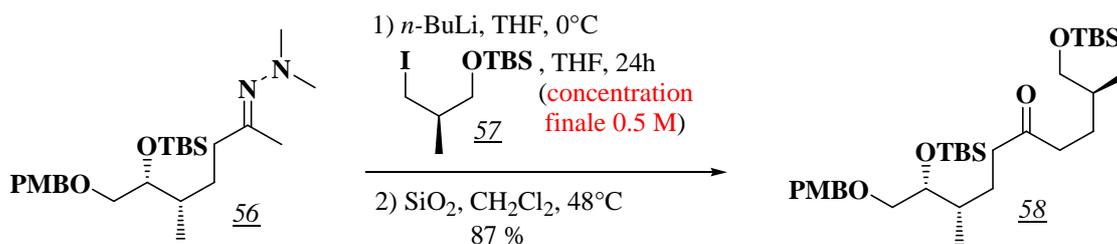


Schéma 33

Dans leurs travaux concernant les alkylations asymétriques d'hydrazones chirales, Enders et coll.<sup>40</sup> évoquent également l'importance de la concentration afin d'éviter des réactions parasites. Ce sont alors des concentrations de l'ordre de 0.1 M qui donnent les meilleurs résultats.

➤ En utilisant l'approche du laboratoire schématisée page 19 (Schéma 28), A. Tursun a préparé des spiroaminals de tailles différentes : les 7-aza-1-oxaspiro[5.5]undécane 63 et 69 et le 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane 68 (Schéma 34).<sup>41</sup>

Le 7-aza-1-oxaspiro[5.5]undécane 63 est obtenu en seulement quatre étapes à partir de l'hydrazone 51 avec un rendement global de 42 %, en utilisant les synthons iodés 59 et 61, préparés à partir d'acides aminés commerciaux.<sup>42</sup>

L'alkylation de l'hydrazone 51 par 59 s'effectue quantitativement en utilisant comme base le LDA, à -25°C. L'adduit mono-alkylé 60 est ensuite déprotoné par le *n*-BuLi puis alkylé par 61 en présence de DMPU. L'hydrazone dialkylée intermédiaire est alors traitée par de la silice humidifiée pour conduire à la cétone 62, obtenue avec 42 % de rendement en trois étapes et une seule purification. Cette dernière est spirocyclisée quantitativement par traitement par de l'acide *para*-toluène sulfonique, en 7-aza-1-oxaspiro[5.5]undécane 63 présent sous la forme d'un seul épimère de configuration (*S*).

Par contre, en série 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane, les meilleures conditions pour alkyler quantitativement l'acétone *N,N*-diméthylhydrazone 51 par le synthon iodé 64, dérivé

<sup>39</sup> L. C. Dias, L. G. de Oliveira, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2587-2590.

<sup>40</sup> D. Enders, J. Gries, Z.-S. Kim, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4471-4482.

<sup>41</sup> A. Tursun, Thèse de Doctorat **2006**, D.U. 1649.

<sup>42</sup> A. Tursun, B. Aboab, A.-S. Martin, M.-E. Sinibaldi, I. Canet, *Synlett.* **2005**, 2397-2399.

du (*S*)-solkétal, sont le *n*-BuLi dans le THF à -10°C pour former l'anion, puis l'addition du composé iodé **64** en solution dans un mélange DMPU/THF. La seconde alkylation est effectuée, elle, dans les mêmes conditions qu'en série «(6,6)». La cétone **67** est finalement obtenue avec un rendement de 35 % sur les trois étapes. La spirocyclisation de **67** conduit, dans ce cas, à deux spirohétérocycles **68** et **69** présents chacun sous la forme de deux épimères (observés par RMN <sup>13</sup>C). Les épimères **68** sont issus de la cyclisation (a) et présentent un squelette 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane, tandis que les épimères **69** résultent de la cyclisation (b) et possèdent un squelette 7-aza-1-oxaspiro[5.5]undécane substitué en C-3 par un groupement hydroxyle. Des essais de séparation du mélange de ces quatre isomères ont été réalisés mais ils sont restés infructueux. Les composés **68** et **69** présentent des R<sub>f</sub> très proches et un équilibre entre les deux composés perdue au cours de la purification par chromatographie.

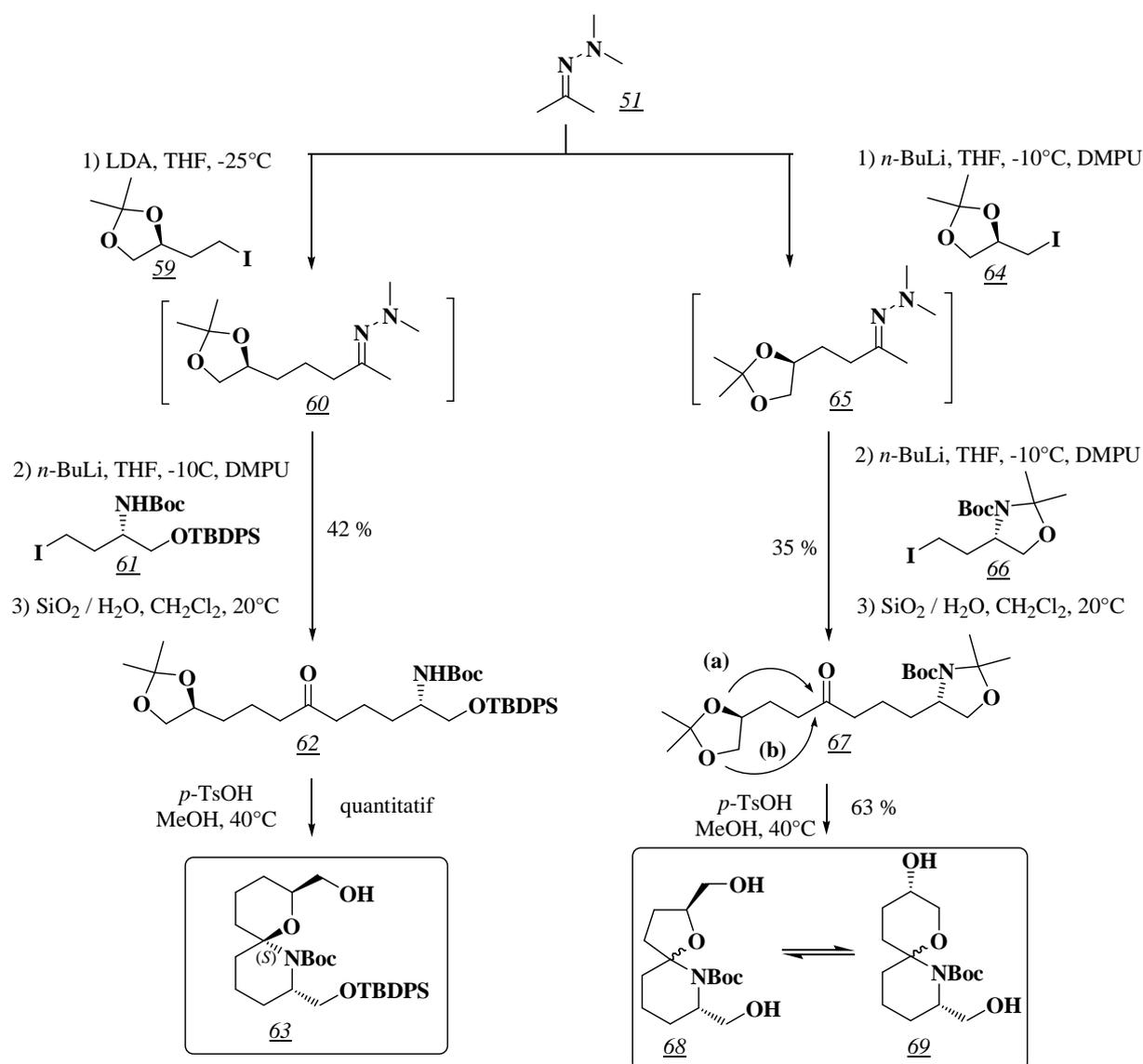
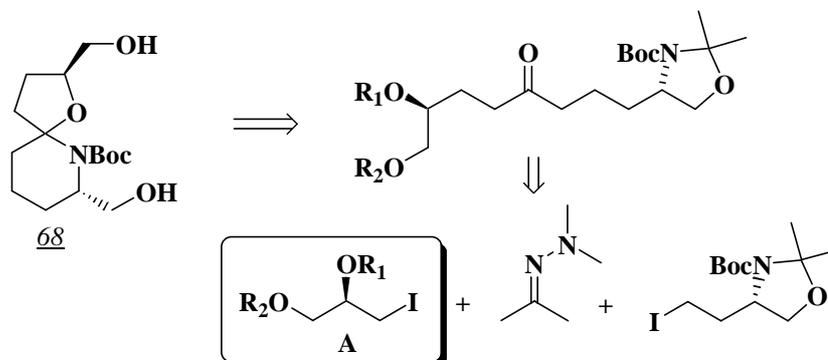


Schéma 34

A la lumière de ces résultats, le travail qui m'a été confié était de mettre au point une voie de synthèse sélective du 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane **68** (*Schéma 35*). Dans ce cadre, il fallait donc préparer des synthons de type **A** dans lesquels la fonction alcool secondaire puisse être sélectivement régénérée.



*Schéma 35*

Dans la suite de ce chapitre, nous développerons la synthèse de substrats de type **A**, présentant différents groupements protecteurs orthogonaux **R<sub>1</sub>** et **R<sub>2</sub>**.

La réactivité des substrats obtenus vis-à-vis de l'alkylation séquentielle de l'acétone *N,N*-diméthylhydrazone sera ensuite étudiée.

Enfin, l'accès exclusif à des 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décanes par spirocyclisation des cétones intermédiaires, sera discuté.

## I.4. Approche du motif 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane

Nous avons choisi de protéger la fonction alcool primaire ( $R_2$ ) du synthon **A**, précurseur du bras hydroxyméthyle, sous forme d'éther silylé. Nous avons opté pour le groupement *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPS), stable dans nos conditions opératoires et qui est, de plus, visualisable sous irradiation UV (Schéma 36).

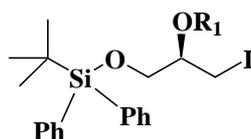


Schéma 36

En ce qui concerne la fonction alcool secondaire ( $R_1$ ), plusieurs groupements ont été envisagés (Schéma 37).

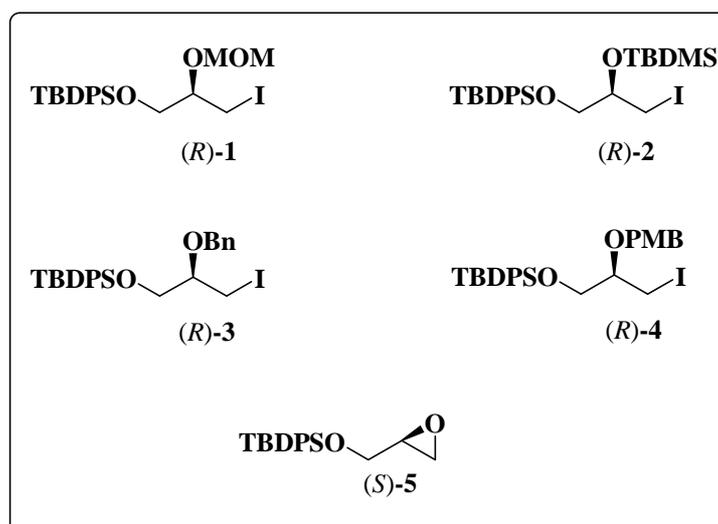


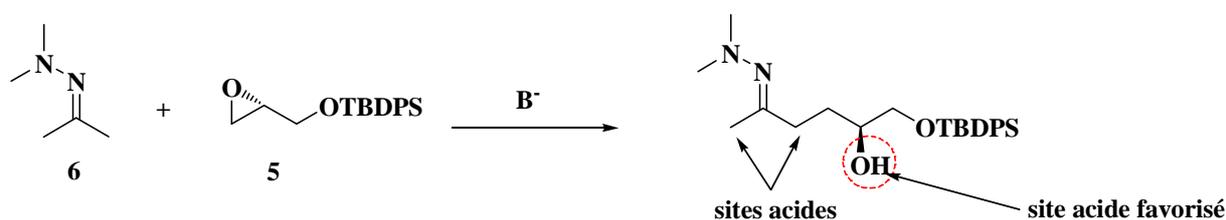
Schéma 37

Nous avons décidé de préparer les composés (*R*)-**1** et (*R*)-**2** pour lesquels  $R_1$  est respectivement un groupement méthoxyméthyle (MOM) ou *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMS). Ces groupements protecteurs sont labiles en milieu acide, ce qui devrait permettre de réaliser en une seule étape la régénération de la fonction alcool et la spirocyclisation finale. Dans le cas du composé (*R*)-**2**, la stabilité du groupement TBDMS aux conditions acides étant environ cent fois moins importante que celle du groupement TBDPS, la coupure sélective de ce groupement lors de l'étape finale de spirocyclisation acido-catalysée ne devrait pas poser de problème.

Nous avons également envisagé une protection par des groupements qui nécessitent une étape supplémentaire de déprotection pour isoler la fonction alcool avant de l'engager dans l'étape de spirocyclisation. Nous avons opté dans ce cas pour le groupement benzyle

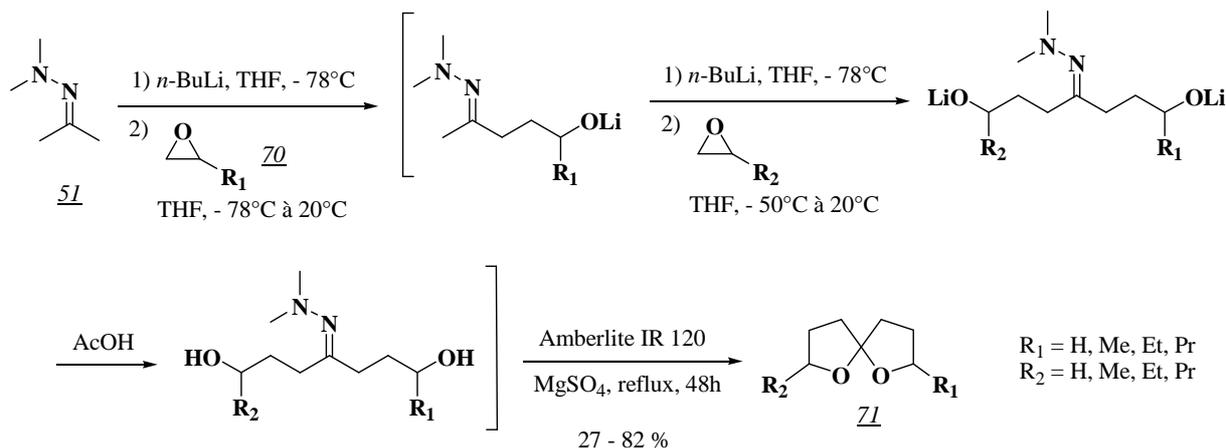
(Bn), composé (*R*)-**3**, stable en milieu basique et qui se déprotège aisément par hydrogénolyse. Nous avons aussi retenu le groupement *para*-méthoxybenzyle (PMB), composé (*R*)-**4**, pour les mêmes raisons. Ce groupement peut de plus être déprotégé soit par hydrogénolyse (comme pour le composé (*R*)-**3**) soit par traitement par le dichlorodicyanoquinone (DDQ) ou par du nitrate de cérium et d'ammonium (CAN).<sup>43</sup>

Finalement, nous avons également retenu l'époxyde (*S*)-**5**. La génération de la fonction alcool aura lieu cette fois au moment même de l'alkylation, ce qui permettra d'éviter d'éventuels problèmes de déprotection. Dans ce cas, l'introduction de (*S*)-**5** devra être effectuée non plus en premier dans la synthèse (alkylation de **6**) mais lors de la deuxième étape d'alkylation, puisque la présence du proton acide de la fonction alcool générée par ouverture de l'époxyde risque d'engendrer des réactions parasites comme de la *O*-alkylation ce qui diminuerait les rendements (*Schéma 38*).



*Schéma 38*

Une approche similaire a déjà été reportée par Enders et coll. Les auteurs préparent ainsi les spiroacétals **71** à partir de l'hydrazone **51** et des époxydes **70** avec des rendements de moyens à bons (*Schéma 39*).<sup>44</sup>



*Schéma 39*

<sup>43</sup> T. W. Greene, P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition*, Copyright 1999 John Wiley & Sons, Inc.

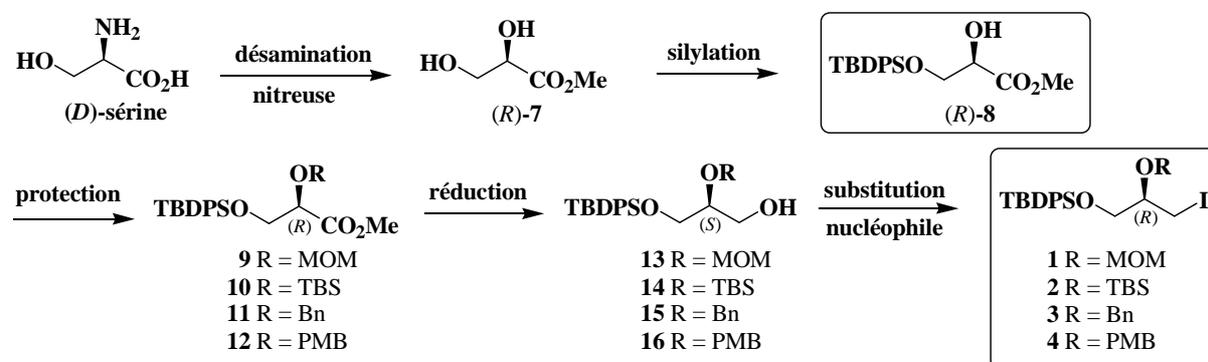
<sup>44</sup> D. Enders, W. Dahmen, E. Dederichs, W. Gatzweiler, P. Weuster, *Synthesis* **1990**, *11*, 1013-1019.

Nous avons préparé les différents synthons (*R*)-1, (*R*)-2, (*R*)-3, (*R*)-4 et (*S*)-5 et étudié successivement leur réactivité. Nous rapportons ci-dessous les résultats que nous avons obtenus.

### 1.4.1. Accès aux synthons 1 à 5 précurseurs du cycle oxygéné

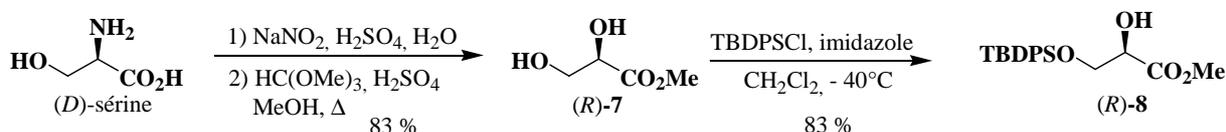
#### 1.4.1.1. Schéma général d'accès aux dérivés iodés 1 à 4

Nous avons préparé les quatre synthons iodés (*R*)-1, (*R*)-2, (*R*)-3 et (*R*)-4 selon le même schéma réactionnel à partir de la (*D*)-sérine en nous inspirant d'une publication parue en 2003 (*Schéma 40*).<sup>45</sup> Cinq étapes sont nécessaires : une désamination nitreuse, la protection de l'alcool primaire en éther de *tert*-butyldiphénylsilyle, la protection de l'alcool secondaire, la réduction de la fonction ester en alcool et enfin la substitution de ce dernier par de l'iode. L'hydroxyester (*R*)-8 est l'intermédiaire commun pour toutes les synthèses.



#### 1.4.1.2. Préparation de l'hydroxyester 8

La (*D*)-sérine subit une désamination nitreuse avec rétention de configuration, par ajouts successifs sur cinq jours de nitrite de sodium et d'acide sulfurique dans l'eau (*Schéma 41*). L'acide carboxylique obtenu est directement estérifié par du triméthylorthoformiate dans le méthanol à 60°C pour conduire à l'ester méthylique (*R*)-7 avec un rendement de 60 %.<sup>46</sup>



La caractérisation spectroscopique du composé (*R*)-7 donne les résultats suivants:

<sup>45</sup> H. Azuma, R. Takao, H. Niuro, K. Shikata, S. Tamagaki, T. Tachibana, K. Ogino, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2790-2797.

<sup>46</sup> 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.

- en RMN  $^1\text{H}$ , on observe un doublet à 4.11 ppm avec une constante de couplage de 5.0 Hz qui correspond au groupement hydroxyle formé ainsi qu'un singulet à 3.76 ppm intégrant pour les trois hydrogènes du groupement méthyle de l'ester.

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le carbone du groupement méthoxyle est détecté à 52.4 ppm.

- le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 10.6$  (c 1.5,  $\text{CHCl}_3$ ), (litt.<sup>47</sup> :  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = - 10.7$  (c 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ) pour son énantiomère).

L'étape suivante est la protection sélective de la fonction alcool primaire en éther silylé.<sup>48</sup> Le diol (*R*)-**7** est mis en réaction à  $-40^\circ\text{C}$  avec le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle en présence d'imidazole pour former l'éther silylé (*R*)-**8** avec un rendement de 78 % dont la structure est confirmée par ses données spectroscopiques et notamment :

- en RMN  $^1\text{H}$ , le signal du groupement *tert*-butyle est un singulet à 1.05 ppm intégrant pour neuf hydrogènes. Les noyaux aromatiques sont détectés sous forme de deux massifs compris entre 7.63 ppm et 7.68 ppm ( $\text{H}_{\text{ortho}}$ ) et entre 7.38 ppm et 7.47 ppm ( $\text{H}_{\text{méta}}$  et  $\text{H}_{\text{para}}$ ).

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le groupement *tert*-butyle est détecté à 19.2 ppm ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) et à 26.6 ppm ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ). Les carbones aromatiques résonnent entre 127.7 ppm et 135.5 ppm.

L'ester (*R*)-**8** est obtenu en deux étapes et 69% de rendement à partir de la (*D*)-sérine.

#### I.4.1.3. Préparation du composé 1

La préparation de (*R*)-**1** s'effectue ensuite au départ de (*R*)-**8** dans les conditions opératoires détaillées ci-après (Schéma 42).

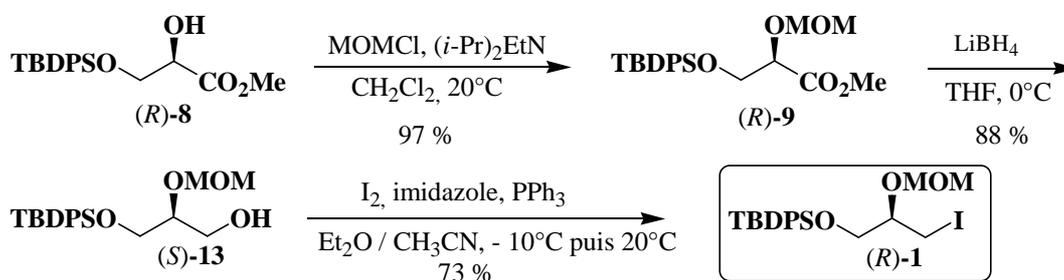


Schéma 42

La fonction alcool résiduelle de (*R*)-**8** est tout d'abord protégée par le groupement MOM par ajouts successifs de chlorure de méthoxyméthyle et de diisopropyléthylamine à  $20^\circ\text{C}$  pendant trois jours, avec 97 % de rendement.

Le composé (*R*)-**9** présente des données spectroscopiques en accord avec sa structure :

- en RMN  $^1\text{H}$ , on observe l'apparition de deux singulets, l'un à 4.73 ppm (hydrogènes « acétaliques »), l'autre à 3.37 ppm (groupement méthoxyle).

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , les signaux de chacun des carbones du groupement méthoxyméthyle apparaissent à 96.2 ppm (carbone acétalique) et 55.8 ppm (groupement méthoxyle).

<sup>47</sup> U. Eichelberger, M. Mansourova, L. Hennig, M. Findeisen, S. Giesa, D. Müller, P. Welzel, *Tetrahedron* **2001**, 57, 9737-9742.

<sup>48</sup> M.E. Green, J.C. Rech, P.E. Floreancig, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4117-4120.

La réduction de l'ester méthylique (*R*)-**9** s'effectue par action du borohydrure de lithium dans le tétrahydrofurane à 0°C et libère l'alcool (*S*)-**13** avec un rendement de 88 %.

Le composé (*S*)-**13** est caractérisé par les données spectroscopiques suivantes :

- en RMN <sup>1</sup>H, on remarque la disparition du singulet correspondant au groupement méthoxyle de l'ester à 3.75 ppm ainsi que l'apparition d'un doublet dédoublé à 2.67 ppm (OH) et d'un multiplet compris entre 3.66 ppm et 3.83 ppm (CH<sub>2</sub>-OH).

- en RMN <sup>13</sup>C, on observe les disparitions des signaux du groupement carboxyle de l'ester à 171.1 ppm et de celui du méthoxyle à 51.9 ppm ainsi que l'apparition d'un pic à 63.4 ppm correspondant au groupement méthylène formé.

Le synthon iodé (*R*)-**1** est finalement obtenu par substitution nucléophile de l'alcool (*S*)-**13** par du diiode en présence d'imidazole et de triphénylphosphine dans un mélange éther/acétonitrile. Il est isolé avec un rendement de 73 %.

Nous indiquons quelques données spectroscopiques permettant de le caractériser.

- en RMN <sup>1</sup>H, on observe pour le groupement CH<sub>2</sub>-I deux doublets dédoublés à respectivement 3.39 ppm et 3.47 ppm avec des constantes de couplage de 10.5 Hz et 5.0 Hz.

- en RMN <sup>13</sup>C, le groupement méthylène subissant la substitution est blindé, et son signal décroît de 63.4 ppm à 7.4 ppm.

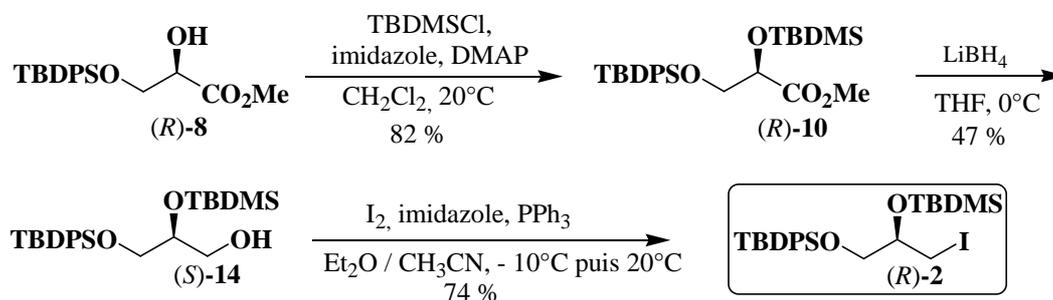
- le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha]_D^{25} = -7.9$  (c 1.03, CHCl<sub>3</sub>).

Le synthon (*R*)-**1** est préparé en cinq étapes et 43 % de rendement au départ de la (*D*)-sérine.<sup>49</sup>

#### 1.4.1.4. Préparation du composé **2**

Elle s'effectue au départ de (*R*)-**8** comme détaillée dans le *Schéma 43*.

Dans une première étape, la fonction alcool de (*R*)-**8** est protégée sous forme d'éther silylé (*R*)-**10** par action du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence de 4-diméthylaminopyridine et d'imidazole dans le dichlorométhane.



*Schéma 43*

La structure de **10** est confirmée par ses données spectroscopiques et notamment :

<sup>49</sup> A. Ollivier, M. Goubert, A. Tursun, I. Canet, M.-E. Sinibaldi, *Arkivoc* **2010**, (ix), 108-126.

- en RMN  $^1\text{H}$ , on note l'apparition d'un singulet à 0.82 ppm ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), et de deux singulets à respectivement 0.00 ppm et - 0.03 ppm ( $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ).
- en RMN  $^{13}\text{C}$ , on observe trois nouveaux pics à 25.7 ppm, 19.2 ppm (*tert*-butyle) et à - 5.12 ppm (méthyles).

La fonction ester méthylique de (*R*)-**10** est ensuite réduite, comme précédemment, par le borohydrure de lithium dans le THF à 0°C avec un rendement optimisé mais moyen de 47 %, résultant de la perte partielle du groupement TBDMS dans les conditions basiques de la réaction. Nous nous sommes de plus heurtés à un manque de reproductivité de cette réaction.

La formation de (*S*)-**14** a été confirmée par ses données spectroscopiques et en particulier :

- en RMN  $^1\text{H}$ , on observe la disparition du singulet à 3.65 ppm ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) et l'apparition d'un doublet dédoublé à 3.59 ppm (OH) et d'un multiplet à 3.64 ppm ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-OH}$ ).
- en RMN  $^{13}\text{C}$ , on constate la disparition des pics à 172.5 ppm (groupement carboxyle) et à 51.8 ppm (groupement méthoxyle) et l'apparition à 64.7 ppm d'un signal correspondant au groupement méthylène porteur de la fonction alcool.
- le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha_D]^{25} = - 15.9$  (c 1.60,  $\text{CHCl}_3$ ).

L'alcool (*S*)-**14** est enfin converti en dérivé iodé (*R*)-**2** selon les conditions opératoires utilisées pour (*R*)-**1**, avec 74 % de rendement.

Le composé (*R*)-**2** possède des données spectrales en accord avec sa structure, par exemple :

- en RMN  $^1\text{H}$ , le groupement méthylène qui subit la substitution nucléophile résonne sous la forme de deux doublets dédoublés à respectivement 3.36 ppm et 3.47 ppm avec des constantes de couplage de 10.0 Hz et 4.0 Hz.
- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le carbone porteur de l'iode est détecté à 11.6 ppm.

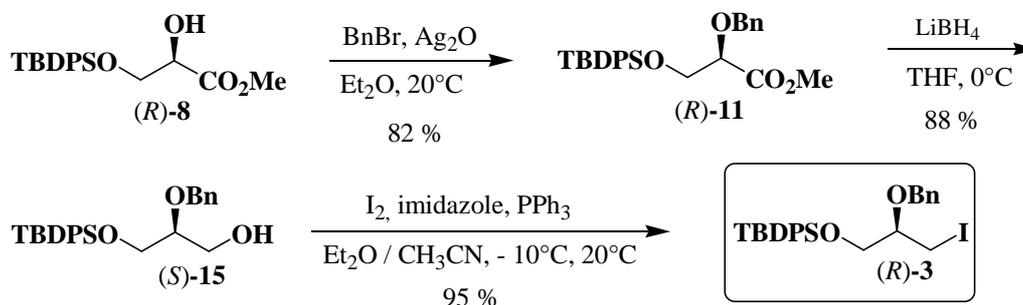
*Le synthon iodé (*R*)-**2** a été préparé en cinq étapes et 20 % de rendement global au départ de la (*D*)-sérine.<sup>50</sup>*

---

<sup>50</sup> A. Ollivier, M. Goubert, A. Tursun, I. Canet, M.-E. Sinibaldi, *Arkivoc* **2010**, (ii), 108-126.

### 1.4.1.5. Préparation du composé 3

Le produit (*R*)-3 a été obtenu à partir de l'intermédiaire (*R*)-8 selon le schéma ci-après (*Schéma 44*).



*Schéma 44*

L'éther benzylique (*R*)-11 est préparé avec un rendement de 82 % en utilisant les conditions opératoires mises au point par l'équipe de Shioiri<sup>51</sup> : elles consistent à faire réagir l'alcool (*R*)-8 et le bromure de benzyle en présence d'oxyde d'argent (I) dans l'éther à 20°C. Ces conditions ont été retenues car elles permettent d'éviter l'utilisation de bases fortes telles que l'hydruide de sodium, qui pourraient épimériser le carbone en  $\alpha$  de l'ester méthylique.

La structure de (*R*)-11 est confirmée par les données spectroscopiques suivantes :

- en RMN <sup>1</sup>H, on observe l'apparition de deux doublets à 4.45 ppm et 4.68 ppm correspondant aux hydrogènes benzyliques et une augmentation de l'intégration du massif aromatique de cinq hydrogènes.
- en RMN <sup>13</sup>C, le carbone benzylique est détecté à 72.5 ppm.

L'ester (*R*)-11 est ensuite converti en alcool (*S*)-15 par réduction par le borohydruide de lithium dans le THF à 0°C avec un rendement de 88 %.

Les données spectroscopiques de (*S*)-15 sont en accord avec sa structure et notamment :

- en RMN <sup>1</sup>H, on observe la disparition du singulet à 3.67 ppm correspondant au groupement méthyle de l'ester et l'apparition d'un doublet dédoublé à 2.09 ppm correspondant à l'hydrogène de la fonction alcool.
- en RMN <sup>13</sup>C, le carbone porteur de la fonction alcool résonne à 62.8 ppm.
- le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha]_D^{25} = -24.1$  (c 1.7, CHCl<sub>3</sub>), (litt.<sup>52</sup>:  $[\alpha]_D^{25} = -24.5$  (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>)).

Dans une dernière étape, l'alcool (*S*)-15 est transformé en dérivé iodé (*R*)-3 avec un rendement de 95 % selon les conditions utilisées pour synthétiser (*R*)-1 et (*R*)-2.

La formation de (*R*)-3 est prouvée par les données spectrales suivantes :

- en RMN <sup>1</sup>H, le doublet dédoublé du groupement hydroxyle à 2.09 ppm a disparu.

<sup>51</sup> F. Yokokawa, A. Inaizumi, T. Shioiri, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1459-1480.

<sup>52</sup> U. Peters, W. Bankova, P. Welzel, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3803-3816.

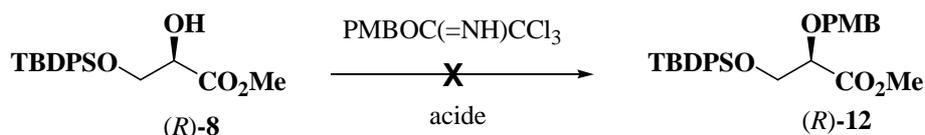
- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le carbone porteur de l'iode résonne à 7.0 ppm.
- le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha_D]^{25} = -9.2$  (c 0.99,  $\text{CHCl}_3$ ).

Le synthon iodé (*R*)-3 a été préparé en cinq étapes et 47 % de rendement au départ de la (*D*)-sérine.<sup>53</sup>

#### 1.4.1.6. Préparation du composé 4

Nous avons tout d'abord entrepris, comme pour les dérivés iodés (*R*)-1, (*R*)-2 et (*R*)-3, de protéger directement la fonction alcool de (*R*)-8 par le groupement PMB (*Schéma 45*).

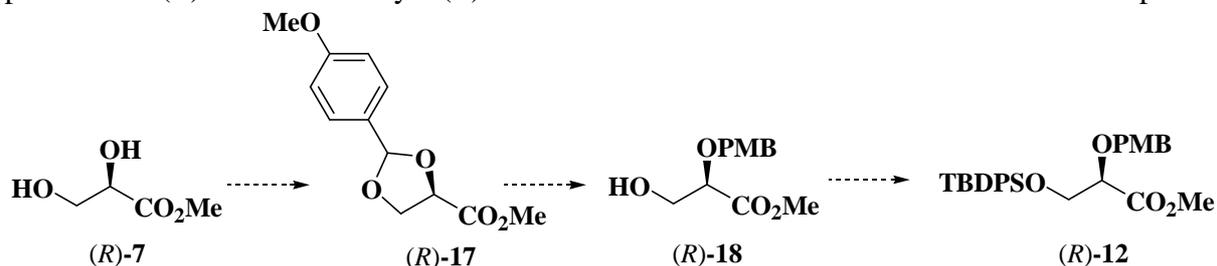
Nous avons donc traité l'alcool (*R*)-8 par le trichloroacétimide de *para*-méthoxybenzyle commercial, en présence de différents acides comme l'éthérate de trifluoroborane,<sup>54</sup> l'acide camphorsulfonique<sup>55</sup> ou l'acide trifluorosulfonique.<sup>56</sup> Au cours de ces essais, nous n'avons observé aucune réaction ; seul le réactif se dégrade au cours du temps. Nous avons alors repris ces réactions en préparant le trichloroacétimide de *para*-méthoxybenzyle<sup>57</sup> pour nous assurer que ces résultats n'étaient pas dus à la qualité du réactif. Malgré une utilisation du réactif fraîchement préparé, là encore, nous n'avons pas détecté la présence de (*R*)-12 dans le milieu réactionnel.



*Schéma 45*

A la lumière de ces résultats, nous avons alors envisagé l'élaboration du synthon (*R*)-4 à partir de (*R*)-7 (précurseur de (*R*)-8, issu de la (*D*)-sérine) *via* l'acétal cyclique (*R*)-17 (*Schéma 46*).<sup>58</sup>

Cet acétal pourrait être ouvert régiosélectivement<sup>59</sup> pour conduire à (*R*)-18, dont la fonction alcool secondaire serait protégée par le groupement PMB. La protection de l'alcool primaire de (*R*)-18 en éther silylé (*R*)-12 se ferait cette fois-ci au cours de la dernière étape.



*Schéma 46*

<sup>53</sup> A. Ollivier, M. Goubert, A. Tursun, I. Canet, M.-E. Sinibaldi, *Arkivoc* **2010**, (ii), 108-126.

<sup>54</sup> M. E. Green, J. C. Rech, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4117-4120.

<sup>55</sup> G. Pattenden, D. J. Critcher, M. Remuñán, *Can. J. Chem.* **2004**, 82, 353-365.

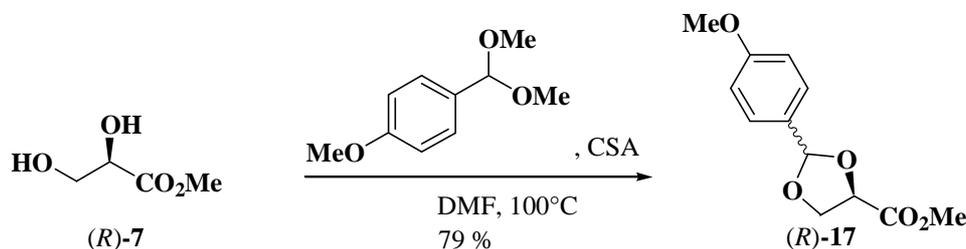
<sup>56</sup> K. W. Maurer, R. W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1996**, 9, 3106-3116.

<sup>57</sup> J. E. Audia, L. Boisvert, A. D. Patten, A. Villalobos, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3788-3740.

<sup>58</sup> I. Sato, Y. Akahori, K.-I. Iida, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5135-5138.

<sup>59</sup> V. Balakumar, A. Aravind, S. Baskaran, *Synlett* **2004**, 4, 647-650.

L'acétal (*R*)-**17** est obtenu avec 79 % de rendement en traitant (*R*)-**7** par du *para*-méthoxybenzaldéhyde diméthylacétal en présence d'acide camphorsulfonique à chaud (*Schéma 47*). Le dioxolane (*R*)-**17** se présente sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport 19/1.



La structure de (*R*)-**17** est en accord avec les données spectroscopiques observées :

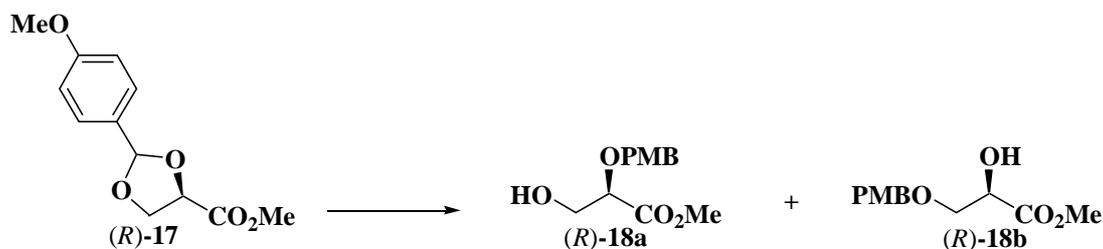
- en RMN  $^1\text{H}$ , l'hydrogène « cétalique » résonne à 5.83 ppm et 5.98 ppm pour chacun des diastéréoisomères. Le signal du groupement méthoxyle porté par le noyau phényle apparaît à 3.82 ppm.

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le carbone cétalique est détecté à 105.0 ppm, les carbones aromatiques à 113.7 ppm, 128.0 ppm, 128.6 ppm et à 160.6 ppm et le groupement méthoxyle porté par le groupement phényle résonne à 55.3 ppm.

L'étape suivante est l'ouverture de l'acétal (*R*)-**17**. Elle s'effectue en milieu réducteur et peut conduire à la formation des deux régioisomères (*R*)-**18a** et (*R*)-**18b** (*Schéma 48*). Afin d'orienter la réaction vers la formation majoritaire de (*R*)-**18a**, nous avons été conduits à réaliser une étude des conditions opératoires. Nous avons donc testé divers réactifs ( $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{TiCl}_4$ ,<sup>60a</sup>  $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{catalyseur acide}$ <sup>60b</sup>) et nous avons fait varier le solvant, la température de réaction, le temps de réaction et, dans le cas de l'utilisation de  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , la nature du catalyseur et son nombre d'équivalents. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau ci-dessous (*Tableau 2*).

Dans tous les cas, les rendements réactionnels sont faibles et seul l'isomère (*R*)-**18b** est isolé (caractérisé en RMN  $^1\text{H}$  par le signal du groupement hydroxyle détecté sous la forme d'un doublet). Nous n'avons jamais détecté la formation de l'isomère (*R*)-**18a**.

A la lumière de ces résultats, nous avons abandonné la synthèse de (*R*)-**4**.



<sup>60</sup> a) G. Adam, D. Seebach, *Synthesis* **1988**, 5, 373-375.; b) V. Balakumar, A. Aravind, S. Baskaran, *Synlett* **2004**, 4, 647-650.

Réactifs / Additifs	Solvant	Température	Temps	Rendement en <b>18a</b>	Rendement en <b>18b</b>
NaBH <sub>3</sub> CN (1.0 éq.) / TiCl <sub>4</sub> (1.0 éq.)	CH <sub>3</sub> CN	- 20°C	2 h	0%	0%
NaBH <sub>3</sub> CN (1.0 éq.) / TiCl <sub>4</sub> (1.0 éq.)	CH <sub>3</sub> CN	- 20°C	1 h	0%	0%
NaBH <sub>3</sub> CN (1.0 éq.) / TiCl <sub>4</sub> (cat.)	CH <sub>3</sub> CN	- 20°C	20 min	0%	38%
NaBH <sub>3</sub> CN (1.0 éq.) / TiCl <sub>4</sub> (cat.)	CH <sub>3</sub> CN	- 20°C	5 min	0%	52%
NaBH <sub>3</sub> CN (1.0 éq.) / TiCl <sub>4</sub> (cat.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	- 80°C	30 min	0%	trace
Et <sub>3</sub> SiH (1.2 éq.) / TiCl <sub>4</sub> (cat.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	- 80°C	10 min	0%	40%
Et <sub>3</sub> SiH (1.2 éq.) / CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (cat.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	- 80°C	1 h	0%	0%
Et <sub>3</sub> SiH (1.2 éq.) / CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (1.0 éq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	- 80°C	2 h	0%	35%
Et <sub>3</sub> SiH (1.2 éq.) / EtAlCl <sub>2</sub> (1.0 éq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	- 80°C	2 h	0%	45%

Tableau 2

#### 1.4.1.7. Préparation de l'époxyde 5

Nous avons préparé l'époxyde (*S*)-**5** avec un rendement de 85 % en traitant le (*R*)-glycidol par l'imidazole et par le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle dans le diméthylformamide de 0°C à 20°C (*Schéma 49*).<sup>61</sup>

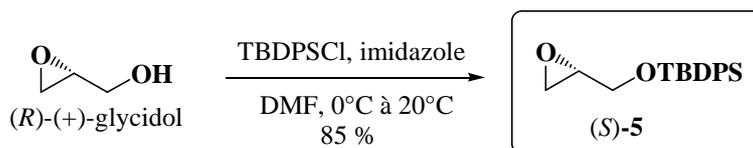


Schéma 49

Les données spectrales de (*S*)-**5** sont en accord avec la littérature :

- en RMN <sup>1</sup>H, le groupement *tert*-butyle apparaît sous la forme d'un singulet à 1.06 ppm intégrant pour neuf hydrogènes. Les signaux caractéristiques des deux noyaux aromatiques résonnent entre 7.38 ppm et 7.70 ppm.

- en RMN <sup>13</sup>C, le carbone tertiaire du du groupement *tert*-butyle résonne à 19.2 ppm et les groupements méthyles à 26.7 ppm ; les carbones aromatiques sont détectés entre 127.7 ppm et 135.6 ppm.

- le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha_D]^{21} = -3.6$  (c 1.06, CHCl<sub>3</sub>) (litt.<sup>61</sup> :  $[\alpha_D]^{22} = -1.8$  (c 1.14, CHCl<sub>3</sub>)).

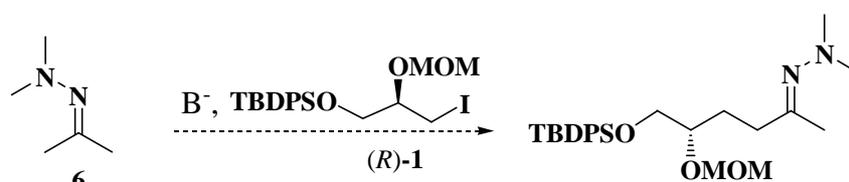
Ayant en main les synthons (*R*)-**1**, (*R*)-**2**, (*R*)-**3** et (*S*)-**5**, nous les avons engagés dans la suite de la synthèse pour accéder aux spiroaminals.

<sup>61</sup> K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, F. Roschangar, F. Sarabia, S. Ninkovic, Z. Yang, J. I. Trujillo, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7960-7973.

## 1.4.2. Vers la synthèse de 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décanes

### 1.4.2.1. Etude de la réactivité du composé 1

L'étape cruciale est l'alkylation de l'acétone *N,N*-diméthylhydrazone **6** par (*R*)-**1** (*Schéma 50*). Nous avons testé en premier lieu les conditions mises en place par A. Tursun au cours de sa thèse.<sup>62</sup>

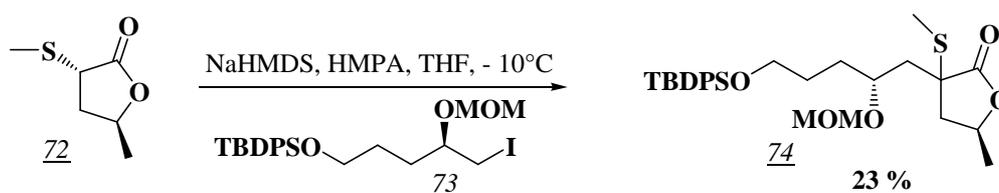


*Schéma 50*

L'utilisation de *n*-BuLi dans le tétrahydrofurane à une température de -10°C n'a permis aucune réaction. Nous avons alors effectué d'autres essais en modulant les conditions opératoires. Nous avons ainsi fait varier la température du milieu réactionnel (de -40°C à 0°C), la nature de la base (LDA et *n*-BuLi), l'ajout d'additif (DMPU ou HMPA).

Malheureusement, toutes ces tentatives sont restées infructueuses et la réaction d'alkylation de **6** par (*R*)-**1** n'a jamais eu lieu.

On peut souligner que des problèmes analogues ont été observés par Kitahara et coll.<sup>63</sup> lors d'essais d'alkylation de la lactone **72** par le composé iodé **73** homologue de (*R*)-**1** (*Schéma 51*). Même dans des conditions drastiques, les auteurs n'ont pu obtenir que 23 % de produit alkylé **74**. Aucune explication n'est proposée par les auteurs pour expliquer ce résultat modeste si ce n'est la présence du groupement MOM adjacent à l'atome d'iode.



*Schéma 51*

Face à ces résultats, nous avons alors étudié la réactivité du synthon (*R*)-**2** porteur du groupement TBDMS.

<sup>62</sup> A. Tursun, These de Doctorat 2006, D.U. 1649.

<sup>63</sup> W.-Q. Yang, T. Kitahara, *Tetrahedron* 2000, 56, 1451-1461

### 1.4.2.2. Etude du composé 2

Nous avons testé la réactivité de (*R*)-**2** lors de l'alkylation de l'acétone *N,N*-diméthylhydrazone **6** (Schéma 52). A nouveau, de nombreuses conditions opératoires, similaires à celles employées pour l'alkylation de **6** par (*R*)-**1**, ont été testées. Finalement, l'adduit mono-alkylé (*S*)-**19** est obtenu quantitativement en utilisant la séquence suivante : déprotonation de **6** par le *n*-BuLi (2.5 équ.) dans le THF à -10°C pendant 30 min, puis addition sur l'anion d'un mélange (2/5) de (*R*)-**2** et de DMPU dans le THF.

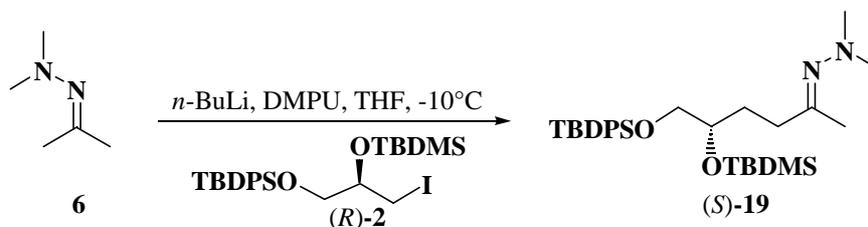


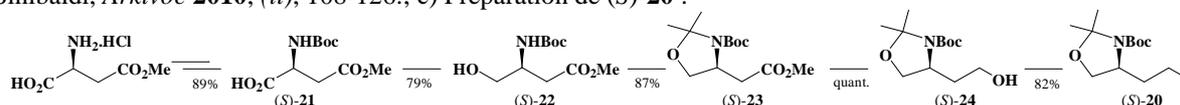
Schéma 52

L'analyse par RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C du brut réactionnel a permis de démontrer la formation de (*S*)-**19** : Les signaux à 3.36 ppm et 3.47 ppm correspondants au groupement méthylène en α de l'atome d'iode de (*R*)-**2** ont disparu (consommation totale de (*R*)-**2**). On observe la présence d'un singulet résonnant à 1.93 ppm (16.6 ppm en RMN <sup>13</sup>C) pour le composé de configuration *E* et 1.91 ppm (15.3 ppm en RMN <sup>13</sup>C) pour le composé de configuration *Z*, correspondant au groupement méthyle en α de la fonction hydrazone.

Nous avons alors engagé l'adduit (*S*)-**19** dans la suite de la synthèse.

L'étape suivante est l'alkylation<sup>64</sup> de (*S*)-**19** par le synthon iodé (*S*)-**20**<sup>64</sup> que nous avons préparé à partir du (*L*)-aspartate de méthyle en cinq étapes avec un rendement global de 50 % selon la méthode mise au point par A. Tursun au cours de sa thèse (voir partie expérimentale) (Schéma 53). Il a été montré par A. Tursun que, dans cette étape d'alkylation, l'ajout d'additif était nécessaire pour que la réaction soit efficace. Nous avons donc repris les conditions opératoires mises au point par A. Tursun sur ce type de substrat et nous avons fait varier le nombre d'équivalents de DMPU introduit (de 0 à 6 équ.). Cependant, l'hydrazone dialkylée (*S,S*)-**25** ne s'est jamais formée (suivi CCM) et ce, quelles que soient les quantités d'adduit ajoutées. La réaction est inefficace et les réactifs restent inchangés. En forçant les conditions (augmentation de la température par exemple), on observe la coupure du groupement TBDMS ce qui entraîne l'apparition de produits secondaires.

<sup>64</sup> a) A. Tursun Thèse de Doctorat **2006**, D.U. 1649.; b) A. Ollivier, M. Goubert, A. Tursun, I. Canet, M.-E. Sinibaldi, *Arkivoc* **2010**, (ii), 108-126.; c) Préparation de (*S*)-**20** :



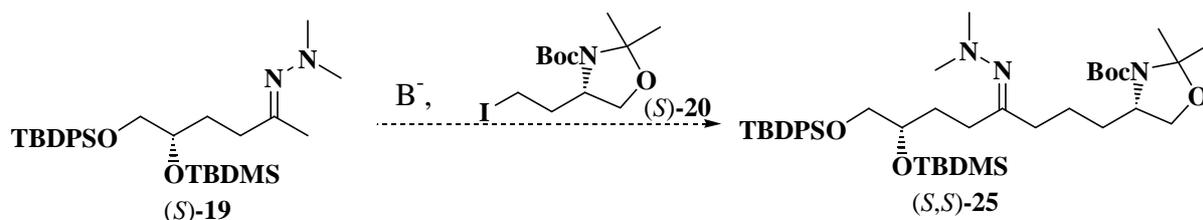


Schéma 53

Ces résultats nous ont conduits à étudier la réactivité du synthon (*R*)-3 porteur du groupement benzyle.

### 1.4.2.3. Etude du composé 3

#### 1.4.2.3.1. Etude de la séquence d'alkylation

Comme dans le cas des dérivés (*R*)-1 et (*R*)-2, une mise au point des conditions opératoires de l'alkylation de **6** par (*R*)-3 a été nécessaire. La formation quantitative de (*S*)-26 est possible en traitant **6** par deux équivalents de *n*-BuLi dans le THF à  $-10^\circ\text{C}$  pendant 30 minutes et en ajoutant (*R*)-3 en solution dans le THF à  $-10^\circ\text{C}$  (Schéma 54).

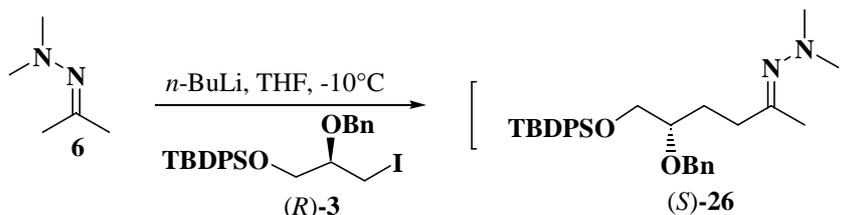


Schéma 54

L'analyse par RMN  $^{13}\text{C}$  du brut réactionnel ne révèle aucun signal dans la zone située entre 0 ppm et 10 ppm caractéristique d'un carbone en  $\alpha$  d'un atome d'iode (consommation totale de (*R*)-3). Le groupement méthyle en  $\alpha$  de la fonction hydrazone est observé sur le spectre de RMN  $^1\text{H}$  à 1.77 ppm et 1.82 ppm (isomères *Z* et *E*, respectivement).

Le brut réactionnel de l'adduit mono-alkylé (*S*)-26 est ensuite engagé dans la seconde réaction d'alkylation, dans des conditions similaires à celles utilisées pour l'alkylation de (*S*)-19 par (*S*)-20 (Schéma 55). L'anion de (*S*)-26, généré par déprotonation par le *n*-BuLi dans le THF à  $-10^\circ\text{C}$  pendant 1 h 30, réagit avec un mélange (1/5) de dérivé iodé (*S*)-20 et de DMPU dans le THF à  $-25^\circ\text{C}$  pour conduire, cette fois-ci, à l'hydrazone di-alkylée attendue (*S,S*)-27 (suivi par CCM). Cette dernière est mise directement en réaction avec de la silice humide, ce qui libère la cétone (*S,S*)-28, isolée avec un rendement de 31 % pour les trois étapes.

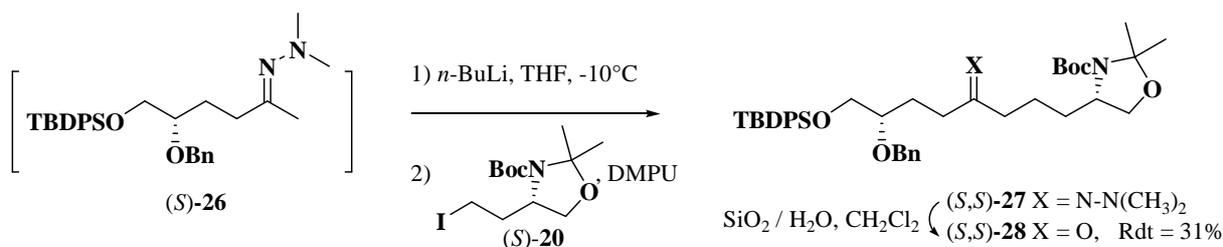


Schéma 55

La formation de (S,S)-**28** est prouvée par les données spectrales suivantes :

- en RMN <sup>1</sup>H, les groupements méthyles des groupements *tert*-butyle résonnent à 0.97 ppm (TBDPS) et 1.34 ppm (Boc), les deux hydrogènes benzyliques sont détectés sous la forme de deux doublets à 4.43 ppm et 4.62 ppm (J = 11.5 Hz).

- en RMN <sup>13</sup>C, les groupements méthyles des groupements *tert*-butyle résonnent à 26.8 ppm (TBDPS) et 29.8 ppm (Boc), le groupement carbonyle est observé à 208.7 ppm.

Nous avons alors engagé (S,S)-**28** dans la suite de la synthèse. Afin d'accéder au spiroaminal, il fallait tout d'abord déprotéger la fonction alcool secondaire nécessaire à la spirocyclisation (Schéma 56).

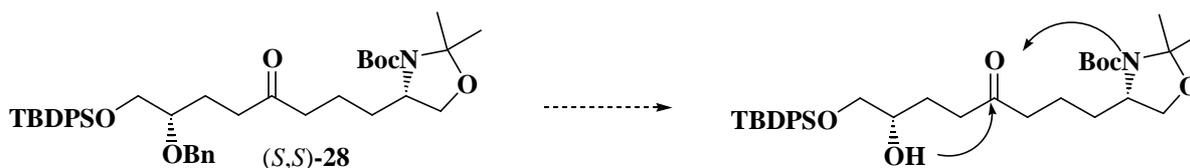


Schéma 56

#### 1.4.2.3.2. Tentatives de clivage de l'éther benzylique

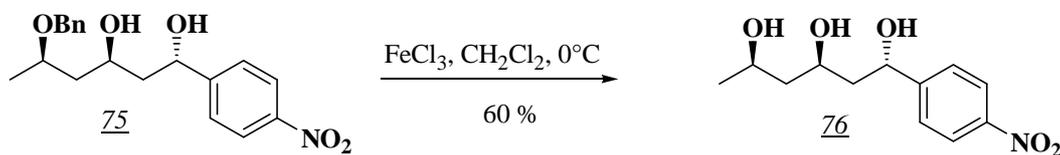
Diverses méthodes de déprotection ont été envisagées et testées.

##### a) La réaction d'hydrogénolyse.

L'utilisation de catalyseurs au palladium (Pd(OH)<sub>2</sub>, Pd/C,...) sous une pression d'un bar d'hydrogène dans le méthanol est inefficace, aucune conversion n'est observée ; cependant, le produit de départ n'est pas dégradé. Une augmentation de la pression d'hydrogène (jusqu'à 4 bars) et un changement de la source d'hydrogène (utilisation de formiate d'ammonium) n'ont pas non plus permis la formation de l'alcool attendu. L'utilisation de nickel de Raney conduit, elle, à une dégradation du composé. Ces résultats pourraient s'expliquer peut-être par la présence de l'atome d'azote dans la molécule qui empoisonne le catalyseur.

b) L'emploi de chlorure de fer (III) dans le dichlorométhane anhydre

Cette méthode<sup>65</sup> est couramment utilisée en chimie des sucres pour cliver des éthers benzyliques et a déjà été employée par Dias et coll.<sup>66</sup> pour débenzyler des substrats organiques plus classiques tels que **75** (*Schéma 57*).



**Schéma 57**

Dans notre cas, elle s'est avérée cependant inefficace et n'a permis aucune réaction.

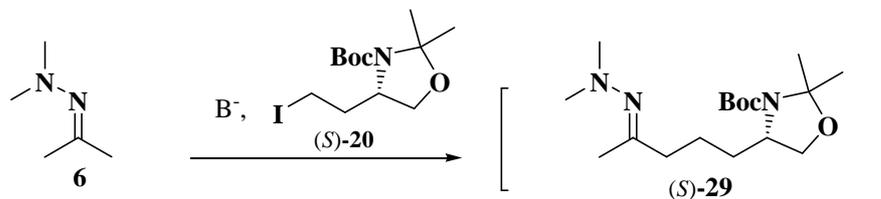
Nous avons donc abandonné cette synthèse et étudié la réactivité de l'époxyde (S)-5.

**1.4.2.4. Etude du composé 5**

L'utilisation de ce substrat, comme nous l'avons mentionné dans la présentation (*Schéma 38*, page 27), nécessite de réaliser l'alkylation séquentielle de l'acétone *N,N*-diméthylhydrazone **6** dans un ordre différent. Cette fois-ci, c'est le précurseur du cycle azoté (S)-**20** qui doit être introduit en premier dans la synthèse. Cette modification dans l'ordre d'introduction des réactifs n'avait jamais été réalisée au laboratoire et a donc nécessité une mise au point.

**1.4.2.4.1. Etude de l'alkylation de 6 par 20**

Nous avons donc tout d'abord réalisé une étude de l'alkylation de l'hydrazone **6** par l'oxazolidone (S)-**20** (*Schéma 58*, *Tableau 3*). Nous avons fait varier la nature de la base (entrées 1 et 2), l'ajout d'additif (entrée 3) et le nombre d'équivalents base/hydrazone/dérivé iodé (entrées 2, 4, 5 et 6). Les conditions optimisées (entrée 6) font intervenir le *n*-BuLi (1.5 éq.) à -10°C dans le THF afin de générer quantitativement l'anion de l'acétone *N,N*-diméthylhydrazone **6** (1.3 éq.). Ce dernier est ensuite alkylé par l'ajout en défaut du synthon iodé (S)-**20** en solution dans le THF pour conduire exclusivement à l'adduit mono-alkylé (S)-**29**.



**Schéma 58**

<sup>65</sup> J. S. Debenham, R. Rodebaugh, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 4591-4600.

<sup>66</sup> L. C. Dias, A. A. de Marchi, M. A. B. Ferreira, A. M. Aguilar, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 6299-6311.

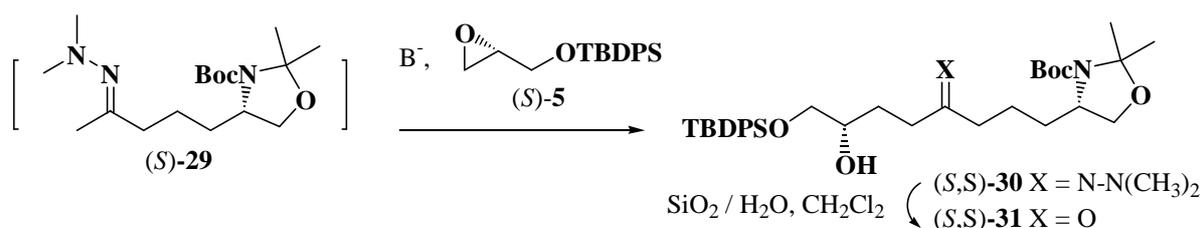
La formation quantitative de (*S*)-**29** est prouvée par les données de RMN du brut réactionnel. En RMN  $^{13}\text{C}$  on ne décèle aucun pic dans la zone entre 0 ppm et 20 ppm correspondant à un carbone en  $\alpha$  d'un atome d'iode (consommation totale du composé iodé (*S*)-**20**). En RMN  $^1\text{H}$  on observe deux singulets à 1.90 ppm et 1.93 ppm (isomères *E* et *Z*, respectivement) correspondant au groupement méthyle en  $\alpha$  de la fonction hydrazone.

entrée	base (éq.)	<b>6</b> (éq.)	<b>20</b> (éq.)	température	additif (éq.)	rdl <sup>a</sup>
1	LDA (1.1)	1.0	1.0	0°C	non	0%
2	<i>n</i> -BuLi (1.1)	1.0	1.0	0°C	non	~ 50 %
3	<i>n</i> -BuLi (1.3)	1.1	1.0	-10°C	DMPU (2.2)	~ 80 %
4	<i>n</i> -BuLi (2.4)	2.0	1.0	-10°C	non	quantitatif
5	<i>n</i> -BuLi (1.7)	1.5	1.0	-10°C	non	quantitatif
6	<i>n</i> -BuLi (1.5)	1.3	1.0	-10°C	non	quantitatif

<sup>a</sup> Rendements estimés par RMN  $^{13}\text{C}$  du brut réactionnel.

**Tableau 3**

L'hydrazone (*S*)-**29** a été engagée brute dans la suite de la synthèse. La deuxième étape a consisté à mettre au point l'alkylation de (*S*)-**29** par l'époxyde (*S*)-**5** pour préparer l'hydrazone disubstituée (*S,S*)-**30** (Schéma 59, Tableau 4). Plusieurs conditions ont été testées. On peut remarquer que l'utilisation de *n*-BuLi ne conduit à l'obtention de (*S,S*)-**30** qu'à 0°C en présence d'additif, et qu'elle requiert plusieurs équivalents de base pour un rendement modéré. Avec le LDA, la réaction est plus efficace, nécessite moins d'équivalents de base et aucun additif. Dans chaque essai, le brut réactionnel de l'alkylation est traité par de la silice humide pour générer la cétone (*S,S*)-**31** ce qui permet d'estimer le rendement de la séquence réactionnelle.



**Schéma 59**

base (éq.)	<b>29</b> (éq.)	<b>5</b> (éq.)	température	additif (éq.)	rendements <sup>a</sup>
<i>n</i> -BuLi (1.1)	1.0	1.1	-10°C	non	0 %
<i>n</i> -BuLi (1.0)	1.2	1.0	-10°C	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub> (1.2)	0 %
<b><i>n</i>-BuLi (3.5)</b>	<b>1.1</b>	<b>1.0</b>	<b>0°C</b>	<b>BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (1.0)</b>	<b>12 %</b>
<i>n</i> -BuLi (1.1)	1.0	1.1	0°C	TMEDA (4.0)	trace
<b>LDA (1.1)</b>	<b>1.0</b>	<b>1.0</b>	<b>-78°C</b>	<b>non</b>	<b>43 %</b>

<sup>a</sup> Rendements en produit (*S,S*)-**31** isolé en 3 étapes à partir de (*S*)-**20**.

**Tableau 4**

La formation de (*S,S*)-**31** est prouvée par les données spectrales suivantes :

- en RMN  $^1\text{H}$  (60°C), les groupements méthyles des *tert*-butyles résonnent à 1.11 ppm (TBDPS) et à 1.43 ppm (Boc) et les hydrogènes aromatiques apparaissent sous la forme de deux massifs entre 7.20 ppm et 7.72 ppm (10 H).

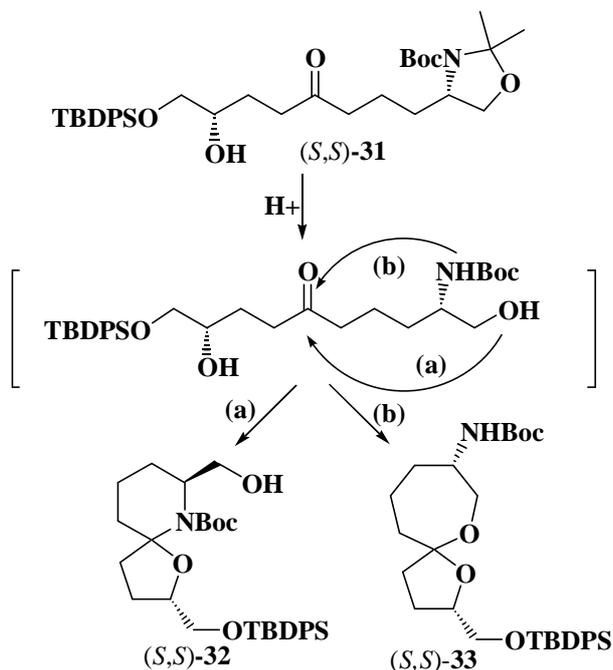
- en RMN  $^{13}\text{C}$ , les groupements méthyles des *tert*-butyles résonnent à 27.2 ppm (TBDPS) et à 28.6 ppm (Boc), le groupement carbonyle est détecté à 208.9 ppm et les deux groupements méthyles de l'oxazolidine à 27.6 ppm et 27.5 ppm.

- en HRMS (ESI), la masse observée est de 620.3389 Da ( $[\text{C}_{34}\text{H}_{51}\text{NO}_6\text{Si}+\text{Na}]^+$ ) pour une valeur calculée de 620.3383.

La cétone (*S,S*)-**31** a finalement été préparée à partir de (*S*)-**20** avec un rendement global de 43 % pour les trois étapes.

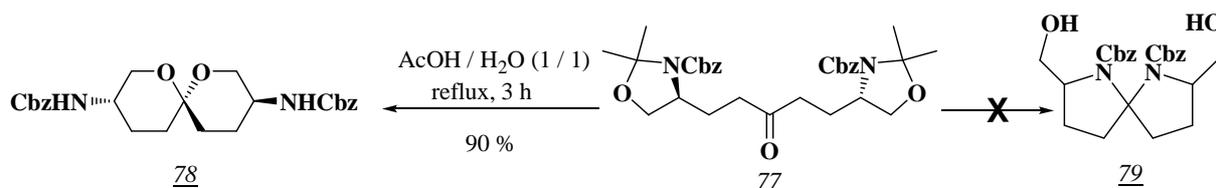
#### 1.4.2.4.2. Spirocyclisation de **31**

Dans une dernière étape, nous avons étudié la spirocyclisation acido-catalysée de la cétone (*S,S*)-**31** (*Schéma 60*). Son traitement en milieu acide devait permettre i) la coupure de l'oxazolidine libérant simultanément les fonctions carbamate et alcool et ii) la spirocyclisation. Deux possibilités de cyclisation sont envisageables: i) la cyclisation selon la voie (a) : elle conduit au 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane (*S,S*)-**32** et ii) la cyclisation selon la voie (b) : elle conduit au 1,6-dioxaspiro[4.6]undécane (*S,S*)-**33**.



*Schéma 60*

Il est à noter qu'en 2005 Overkleeft et coll.,<sup>67</sup> en développant une nouvelle voie d'accès au motif 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane, avait montré que la cétone linéaire symétrique **77**, substituée par deux chaînes possédant chacune un groupement oxazolidine, se transformait exclusivement en motif 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane **78** (*Schéma 61*). Les auteurs n'observaient en aucun cas la formation du spiroaminal **79**; ce résultat pouvant s'expliquer d'une part, par l'encombrement des deux groupements Cbz sur les atomes d'azote de **79** et, d'autre part, par la formation préférentielle d'un enchaînement «(6,6)» pour le composé **78**.



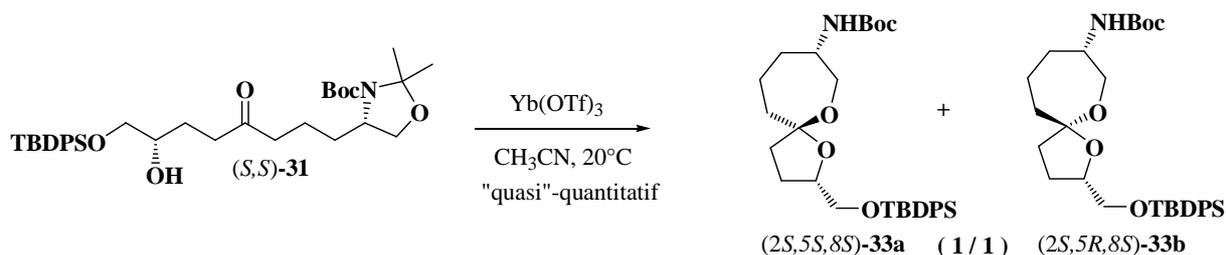
*Schéma 61*

Pour notre part, nous avons tenté différentes conditions de cyclisation. Dans aucun des cas, nous n'observons la formation du spiroaminal (*S,S*)-**32** :

- l'emploi d'acide chlorhydrique ou de résine Amberlyst 15<sup>®</sup> dans le méthanol dégrade le milieu réactionnel. On observe la formation de plusieurs composés que nous n'avons pu ni isoler, ni caractériser.

- l'utilisation d'acide *para*-toluènesulfonique dans le méthanol à 20°C permet l'obtention, avec un rendement modeste de 30-40 %, du 1,6-dioxaspiro[4.6]undécane **33** qui se présente sous la forme de deux épimères (2*S*,5*S*,8*S*)-**33a** et (2*S*,5*S*,8*S*)-**33b**.

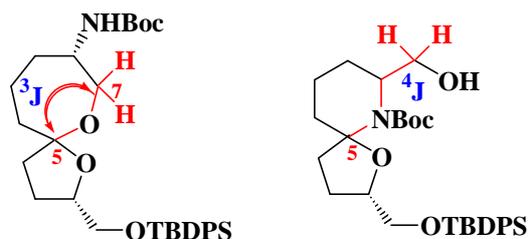
- l'utilisation de triflate d'ytterbium dans l'acétonitrile à 20°C conduit presque quantitativement aux deux 1,6-dioxaspiro[4.6]undécane épimères (2*S*,5*S*,8*S*)-**33a** et (2*S*,5*S*,8*S*)-**33b**, dans un mélange équimolaire (*Schéma 62*).



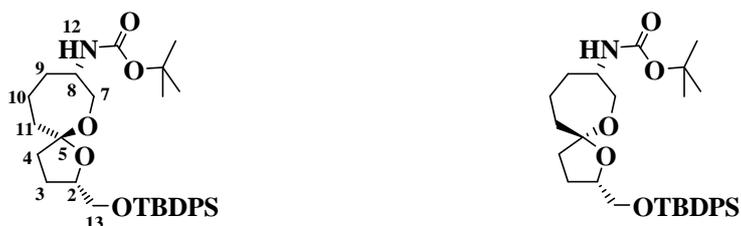
*Schéma 62*

L'enchaînement «(7,5)» a été confirmé par les spectres de corrélation HMBC de **33a,b**, qui montrent, entre autres, une tache de corrélation entre le carbone spiranique (C-5) et les hydrogènes du groupement méthylène (H-7) en  $\alpha$  de l'atome d'oxygène du cycle à 7 chaînons, ce qui serait improbable pour un enchaînement «(6,6)» (*Schéma 63*).

<sup>67</sup> B. Lastdrager, M. S. M. Timmer, G. A. Van Der Marel, H. S. Overkleeft, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 6195-6198.



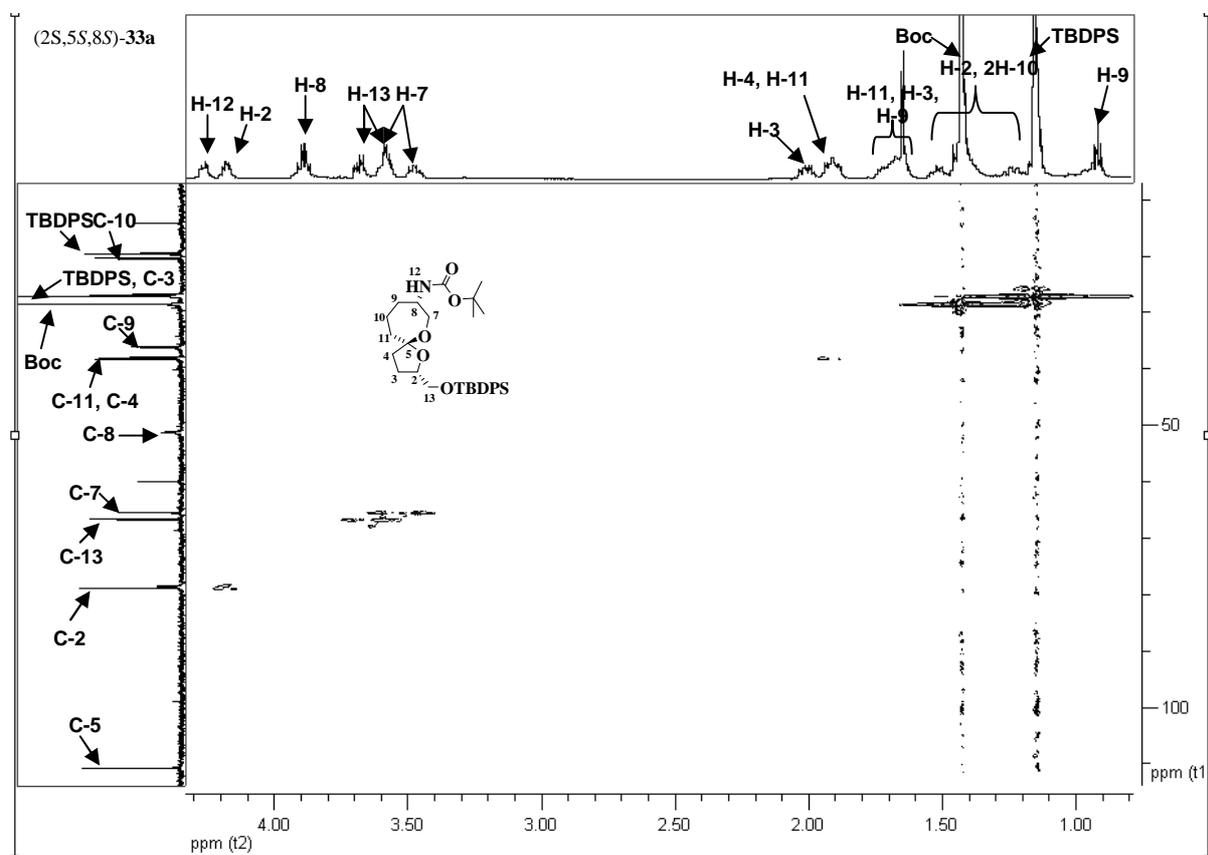
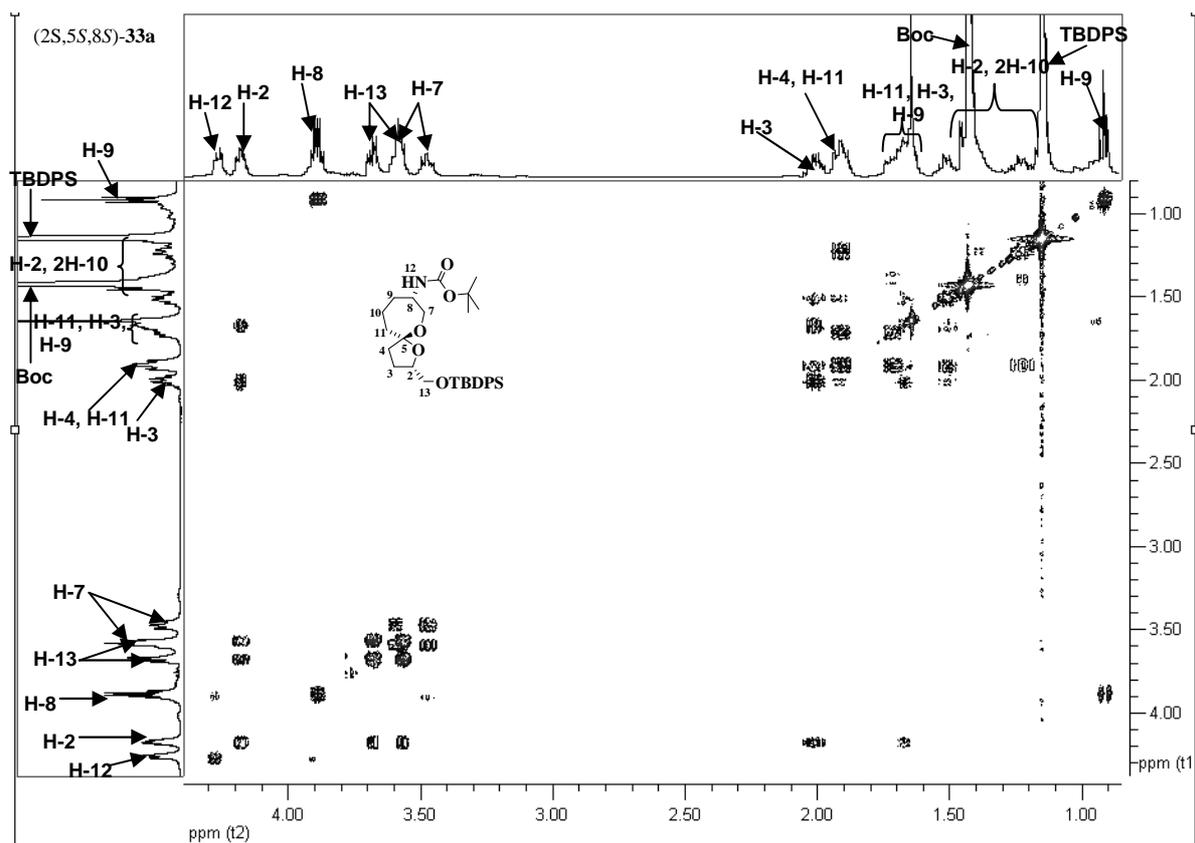
**Schéma 63**

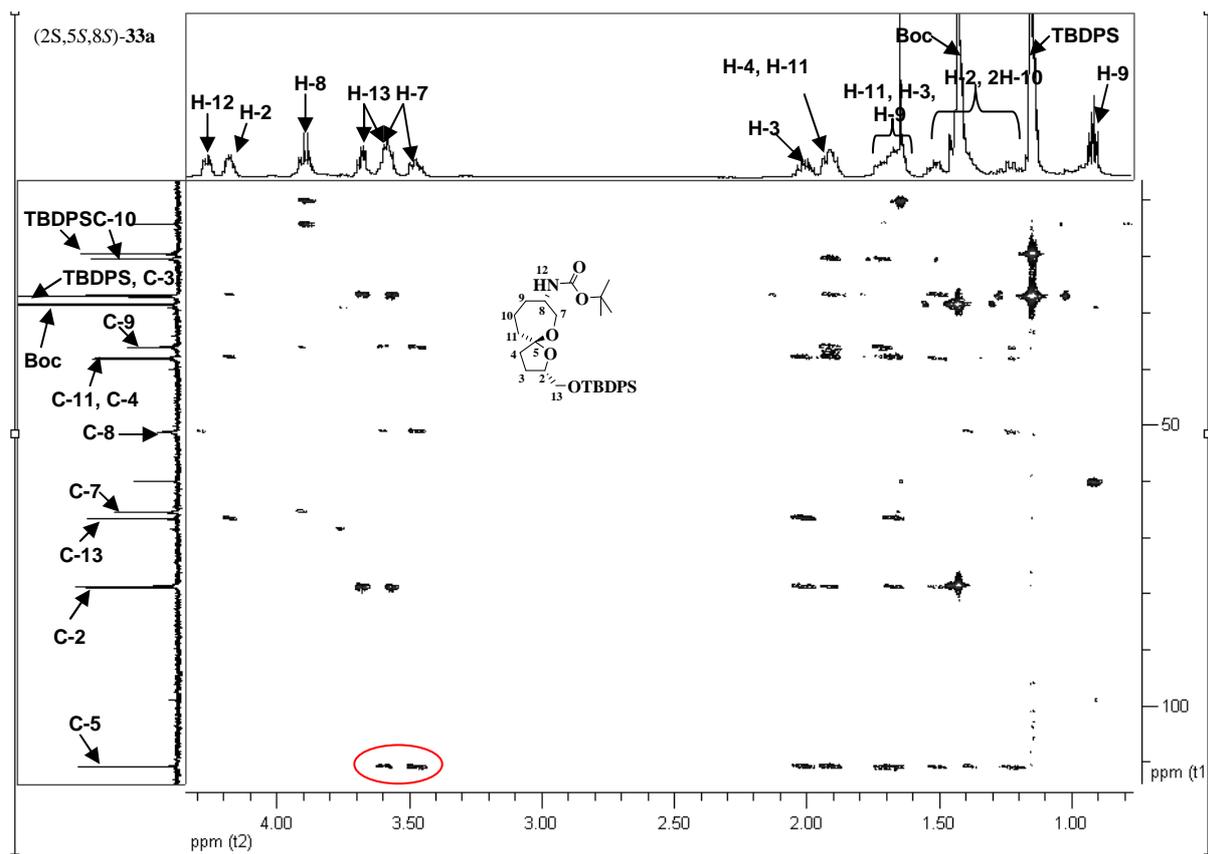


	(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )- <b>33a</b>		(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>S</i> )- <b>33b</b>	
	$\delta_{\text{H}}$ , <i>J</i> (Hz)	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$ , <i>J</i> (Hz)	$\delta_{\text{C}}$
<b>2</b>	4.18, dq (8.0, 4.5)	78.9	4.21, q (6.5)	80.5
<b>3</b>	1.68, m	26.9	1.67, m	27.8
	2.01, ddt (14.5, 11.5, 8.5)			
<b>4</b>	1.51, dt (11.0, 8.0)	38.0	1.16, m	38.2
	1.91, m		1.69, m	
<b>5</b>		110.8		110.5
<b>7</b>	3.60, m	65.5	3.11, bd (12.5)	63.7
	3.47, dd (11.5, 10.0)		3.53, d (13.0)	
<b>8</b>	3.91, m	51.3	3.81, m	49.6
<b>9</b>	1.66, m	36.2	1.08, m	35.6
	0.95, m		1.91, bd (13.5)	
<b>10</b>	1.23, m	20.4	1.19, m	19.2
	1.40, m			
<b>11</b>	1.70, m	38.3	1.60, dd (15.0, 7.5)	38.5
	1.91, m		1.76, dd (15.0, 11.5)	
<b>12</b>	4.26, bd (8.0)		5.29, d (8.5)	
<b>13</b>	3.68, dd (10.5, 4.0)	66.7	3.53, dd (10.0, 5.5)	68.7
	3.58, dd (10.5, 4.5)		3.78, dd (10.0, 6.5)	
<b>N-Boc</b>	1.43, s	155.0, 78.6, 28.5	1.46, s	155.0, 78.5, 28.6
<b>Si -<i>t</i>Bu</b>	1.15, s	19.6, 27.1	1.17, s	19.6, 27.1

Solvant : C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>

**Tableau 5**

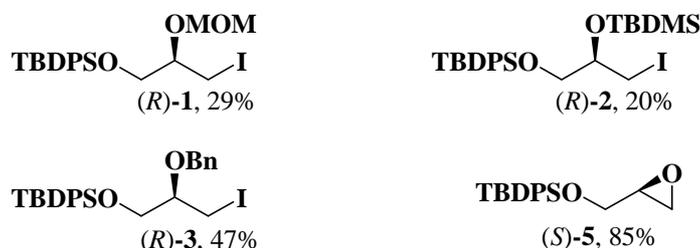




**Figure 3 : Spectre HMBC de (2S,5S,8S)-33a ( $C_6D_6$ , 500 MHz)**

### 1.4.3. Bilan et évolution du travail

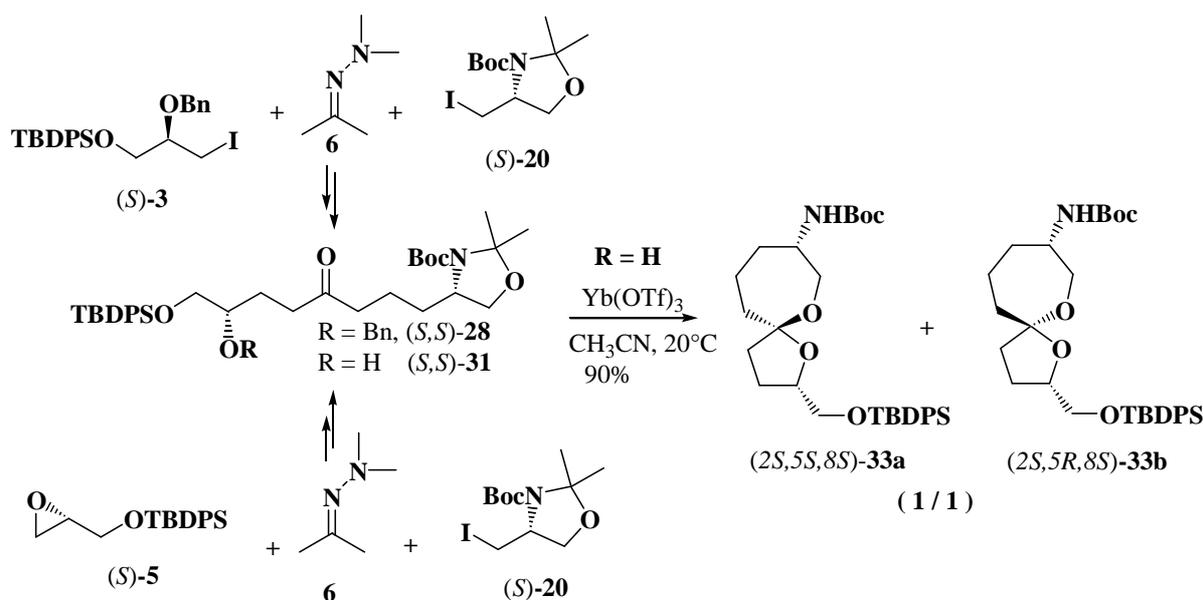
Dans cette partie, nous avons étudié différentes protections orthogonales du *synthon 1*, précurseur de «l'oxa-cycle» en préparant les composés (*R*)-**1**, (*R*)-**2** et (*R*)-**3** (cinq étapes à partir de la (*D*)-sérine) et l'époxyde (*S*)-**5** (deux étapes à partir du (*R*)-glycidol) (*Schéma 64*).



*Schéma 64*

L'utilisation de (*R*)-**3** et du dérivé iodé (*S*)-**20**, précurseur potentiel de «l'aza-cycle» nous a permis d'accéder à la cétone (*S,S*)-**28** par alkylation séquentielle de **6** avec 31 % de rendement pour les trois étapes. Cependant, la fonction éther benzylique n'a jamais pu être coupée et nous n'avons donc pas pu achever la synthèse du motif spiroaminal (*Schéma 65*).

A partir de l'époxyde (*S*)-**5** et du même dérivé iodé (*S*)-**20**, nous avons préparé la cétone (*S,S*)-**29** avec 43 % de rendement pour les trois étapes. Toutes les tentatives de spirocyclisation pour former le motif 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane sont restées infructueuses. En revanche, nous avons obtenu très efficacement les 1,6-dioxaspiro[4.6]undécane originaux **33a,b** (*Schéma 65*).



*Schéma 65*

L'ensemble de ces résultats nous a conduits à modifier notre voie d'accès au squelette spiroaminal (*Schéma 66*).

Nous avons alors envisagé de préparer cette fois-ci un *synthon 2* protégé orthogonalement par un groupement  $R_4$  sur la fonction alcool, précurseur du bras hydroxyméthyle, et  $R_3$  sur la fonction amine nécessaire à la cyclisation. Cette protection différentielle devrait permettre d'éviter la formation préférentielle du motif spiroacétal de type «(7,5)» issu de la cyclisation selon la voie **b**.

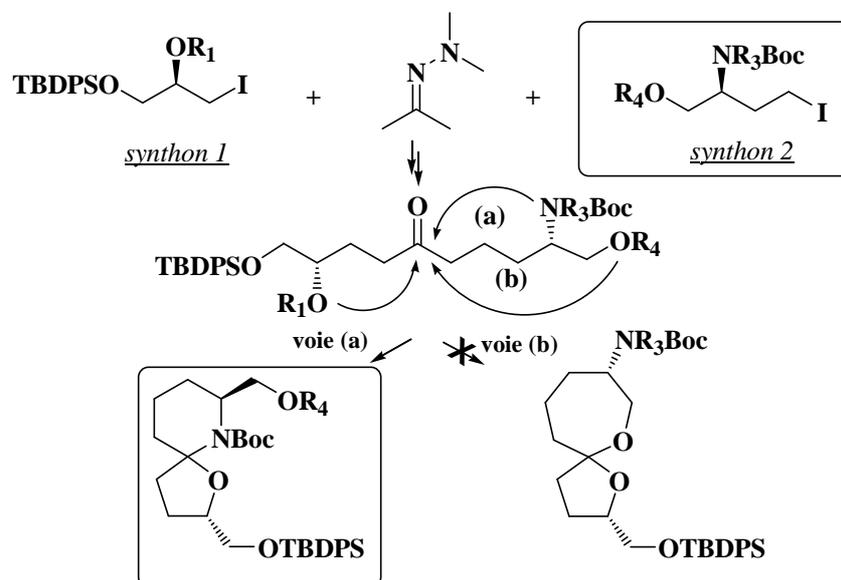


Schéma 66

#### 1.4.4. Accès aux synthons 34, 35 et 36 précurseurs du cycle azoté

A ce stade, nous avons envisagé la préparation de trois composés protégés orthogonalement : les composés (S)-34, (S)-35 et (S)-36 (Schéma 67).

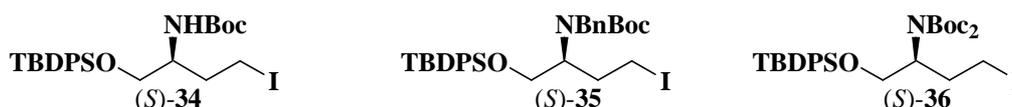


Schéma 67

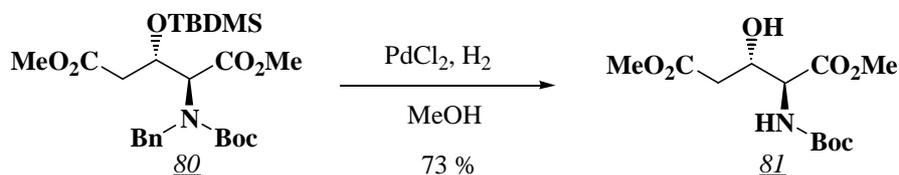
La fonction alcool de ces trois synthons est protégée, pour les mêmes raisons que celles mentionnées pour le synthon précurseur du cycle oxygéné, sous forme d'éther de *tert*-butyldiphénylsilyle. Le composé (S)-34, déjà préparé par A. Tursun,<sup>68</sup> possède une fonction amine protégée sous forme de carbamate de *tert*-butyle (Boc) ( $R_3 = H$ ). Les synthons (S)-35 et (S)-36 eux sont disubstitués sur l'atome d'azote.

En ce qui concerne le composé (S)-35,  $R_3$  est un groupement benzyle (Bn). Ce choix a été motivé par le fait que le groupement benzyle peut être sélectivement coupé par hydrogénolyse, comme l'ont observé Riera et coll.<sup>69</sup> qui effectuent la rupture de l'éther

<sup>68</sup> A. Ollivier, M. Goubert, A. Tursun, I. Canet, M.-E. Sinibaldi, *Arkivoc* **2010**, (ii), 108-126.

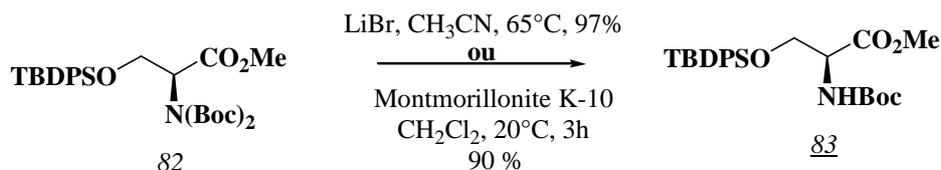
<sup>69</sup> X. Ginesta, M. A. Pericàs, A. Riera, *Synth. Commun.* **2005**, 35, 289-297.

benzylique de **80** avec du dihydrogène en présence de chlorure de palladium (II) avec un excellent rendement de 73 % (*Schéma 68*). Bien que dans leur cas, la réaction s'accompagne également de la coupure du groupement TBDMS, nous avons pensé que le groupement TBDPS serait, lui, suffisamment résistant pour supporter ces conditions.



*Schéma 68*

En ce qui concerne le composé (*S*)-**36**, l'amine est protégée par deux groupements carbamates de *tert*-butyle (Boc). Martín et coll. ont montré qu'il était possible de couper un seul des groupements Boc de **82** avec d'excellents rendements en utilisant soit du bromure de lithium dans l'acétonitrile,<sup>70</sup> soit de la Montmorillonite K-10<sup>71</sup> (silicate d'aluminium et de magnésium hydraté, (Na,Ca)<sub>0,3</sub>(Al,Mg)<sub>2</sub>Si<sub>4</sub>O<sub>10</sub>(OH)<sub>2</sub>·nH<sub>2</sub>O)) (*Schéma 69*). Dans ces conditions, l'éther silylé reste intact.



*Schéma 69*

Par ailleurs, la préparation de 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane étant plus aisée que celle de 1,6-dioxaspiro[4.5]décane (*cf* résultats A. Tursun)<sup>72</sup> et afin de mettre en place les meilleures conditions de spirocyclisation, nous avons choisi de tester notre nouvelle approche, en premier, en série «(6.6)». De plus, au regard des résultats précédents, et pour favoriser la formation exclusive d'un «oxa-cycle» à six chaînons, nous avons simplifié la structure du *synthon 1*, en éliminant le substituant précurseur du bras hydroxyméthyle. Dans ce but, nous avons choisi d'utiliser comme précurseurs du cycle oxygéné les composés iodés **37** et **38** pour lesquels la fonction alcool est protégée respectivement sous forme d'éther benzylique et d'acétal (THP) (*Schéma 70*).



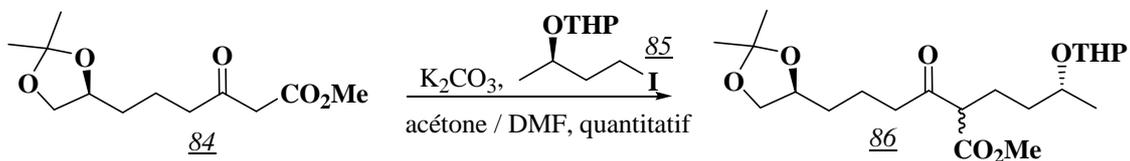
*Schéma 70*

<sup>70</sup> J. N. Hernández, M. A. Ramírez, V. S. Martín, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 743-746.

<sup>71</sup> J. N. Hernández, F. R. P. Crisóstomo, T. Martín, V. S. Martín, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 5050-5058.

<sup>72</sup> a) A. Tursun, Thèse de Doctorat **2006**, D.U. 1649; b) A. Tursun, I. Canet, B. Aboab, M.-E. Sinibaldi, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2291-2294.

Le groupement tétrahydropyrane (THP) a été retenu car sa déprotection s'effectue dans les mêmes conditions acides que celles de la spirocyclisation. En contrepartie, ce groupement génèrera deux épimères au moment de la formation de l'acétal, compliquant l'interprétation des spectres de RMN. On peut rappeler ici qu'un dérivé iodé analogue **85** a été utilisé avec succès par Mori et Watanabe<sup>73</sup> pour alkyler la cétone **84** (*Schéma 71*).

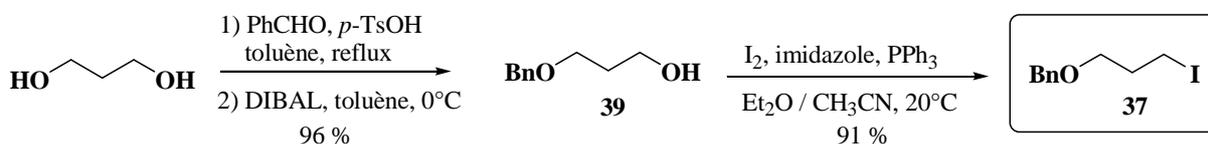


En ce qui concerne l'ordre d'ajout des synthons iodés au cours de la séquence d'alkylations (synthon «oxygéné» en premier ou synthon «azoté» en premier), la présence d'un proton acide dans le composé iodé (*S*)-**34** impose de l'introduire au cours de la deuxième alkylation.

Dans le cas des deux autres dérivés iodés, (*S*)-**35** et (*S*)-**36**, bien que l'ordre d'introduction n'ait cette fois en théorie que peu d'importance, nous avons choisi de les additionner au cours de la deuxième étape d'alkylation. En effet, l'ajout dans la première étape d'alkylation de composés iodés-azotés encombrés nécessitent, nous l'avons vu, une mise au point très importante des conditions opératoires et, plus particulièrement, l'utilisation d'additifs qui perturbent ensuite la deuxième étape d'alkylation.

#### 1.4.4.1. Préparation des composés iodés 37 et 38

La préparation du synthon iodé **37** est effectuée au départ du propane-1,3-diol (*Schéma 72*). La monoprotection du propane-1,3-diol s'effectue en deux étapes : le diol est tout d'abord transformé en dioxane par traitement par du benzaldéhyde sous catalyse acide. Le cétal est ensuite ouvert en alcool **39** par réduction par l'hydrure de diisobutylaluminium, avec un rendement de 96 %.<sup>74</sup> La fonction alcool de **38** est ensuite substituée par un atome d'iode avec 91 % de rendement selon les conditions opératoires habituellement utilisées.



Les données spectroscopiques de **37** sont accord avec celles de la littérature :<sup>75</sup>

- en RMN <sup>1</sup>H, les hydrogènes benzyliques apparaissent en singulet à 4.54 ppm et le groupement méthylène en α de l'atome d'iode en triplet à 3.32 ppm.

<sup>73</sup> K. Mori, H. Watanabe, *Tetrahedron* **1986**, 42, 295-304.

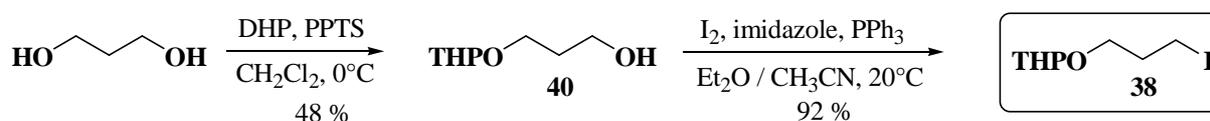
<sup>74</sup> E. L. Eliel, V. G. Badding, M. N. Rerick, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 2371-2377.

<sup>75</sup> L. Muñoz, M. P. Bosch, G. Rosell, A. Guerrero, *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, 20, 420-424.

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le carbone benzylique résonne à 73.0 ppm et le carbone en  $\alpha$  de l'atome d'iode à 3.5 ppm.

Le synthon iodé **37** a été préparé en trois étapes et 87 % de rendement à partir du propane-1,3-diol.

Le dérivé iodé **38** est obtenu à partir du propane-1,3-diol en deux étapes (*Schéma 73*). La mono-protection du propane-1,3-diol s'effectue par réaction avec le 3,4-dihydro-2H-pyrane catalysée par le *para*-toluènesulfonate de pyridinium<sup>76</sup> et fournit le composé **40** avec 48 % de rendement. La fonction alcool résiduelle est ensuite substituée par l'action conjuguée de diiode, d'imidazole et de triphénylphosphine conduisant au synthon iodé **38** avec 92 % de rendement.



*Schéma 73*

Le composé iodé **38** possède des données spectrales en accord avec celles de la littérature :<sup>77</sup>

- en RMN  $^1\text{H}$ , on observe un triplet à 3.29 ppm ( $\text{CH}_2\text{-I}$ ) et un doublet dédoublé à 4.59 ppm (CH acétalique);

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le groupement méthylène en  $\alpha$  de l'atome d'iode résonne à 3.4 ppm et le carbone cétalique à 98.8 ppm.

Le synthon iodé **38** a été préparé en deux étapes et 44 % de rendement à partir du propane-1,3-diol.

#### 1.4.4.2. Préparation des synthons iodés 34, 35 et 36

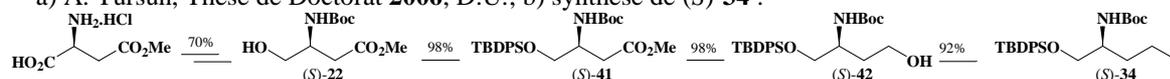
Nous avons re-préparé le produit iodé (*S*)-**34** selon la méthode mise au point par A. Tursun en cinq étapes à partir du (*L*)-aspartate de méthyle avec un rendement de 62 % (voir partie expérimentale).<sup>78</sup>

L'accès à (*S*)-**35** a été envisagé à partir de l'intermédiaire (*S*)-**41**, utilisé pour la synthèse de (*S*)-**34** (*Schéma 74*). La première étape consiste à protéger l'azote du groupement carbamate de (*S*)-**41** par un groupement benzyle. Nous avons repris des conditions décrites pour des carbamates similaires : déprotonation par de l'hydrure de sodium puis addition de bromure de benzyle.<sup>79</sup> Dans notre cas, si l'on observe la disparition de (*S*)-**41** (suivi CCM),

<sup>76</sup> E. F. J. de Vries, P. Steenwinkel, J. Brussee, C. G. Kruse, A. van der Gen, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4315-4325.

<sup>77</sup> G. G. Cox, C. J. Moody, D. J. Austin, A. Padwa, *Tetrahedron* **1993**, 49, 5109-5126.

<sup>78</sup> a) A. Tursun, Thèse de Doctorat **2006**, D.U.; b) synthèse de (*S*)-**34** :



<sup>79</sup> S. Wu, S. Lee, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 715-721.



La formation de (S)-**45** est prouvée par les données spectroscopiques suivantes :

- en RMN  $^1\text{H}$ , on observe la disparition du singulet à 3.64 ppm correspondant au groupement méthoxyle et l'apparition d'un multiplet à 3.66 ppm correspondant aux deux protons du groupement  $\text{CH}_2\text{OH}$  et d'un doublet dédoublé à 2.94 ppm correspondant au proton de la fonction alcool.

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , on observe la disparition des pics à 171.5 ppm à 55.1 ppm correspondant à la fonction ester méthylique et l'apparition d'un pic à 59.0 ppm correspondant au carbone porteur de la fonction alcool.

Le synthon iodé (S)-**36** est finalement obtenu par substitution nucléophile de l'alcool (S)-**45** selon les conditions habituelles.

Il possède des données spectroscopiques en accord avec sa structure :

- en RMN  $^1\text{H}$ , les protons du groupement méthylène en  $\alpha$  de l'atome d'iode résonnent sous la forme de deux signaux à 3.11 ppm et à 3.18 ppm.

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le carbone porteur de l'atome d'iode résonne à 1.7 ppm.

*La synthèse du synthon iodé (S)-**36** a été effectuée à partir du (L)-aspartate de méthyle en six étapes avec 29 % de rendement.*<sup>82</sup>

Disposant des synthons oxygénés iodés **37** et **38**, ainsi que des synthons azotés iodés (S)-**34** et (S)-**36**, nous les avons engagés dans la suite de la synthèse pour accéder aux spiroaminals.

#### **I.4.5. Vers la synthèse de 7-aza-1-oxaspiro[5.5]undécane**

Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction du paragraphe précédent, l'alkylation d'hydrazones par des synthons azotés étant plus délicate, nous avons étudié l'alkylation de l'acétone *N,N*-diméthylhydrazone **6** par les synthons oxygénés iodés **37** et **38**.

##### **I.4.5.1. Etude de la réactivité du composé 37**

L'hydrazone **6** est déprotonée par addition de *n*-BuLi dans le THF à -10°C. L'anion obtenu est traité par une solution de **37** dans le THF à -10°C pendant une heure pour conduire quantitativement à l'hydrazone **46** (*Schéma 76*).

Sur les spectres de RMN du brut réactionnel de **46**, on observe en RMN  $^1\text{H}$  la disparition des signaux correspondant au groupement méthylène en  $\alpha$  de l'atome d'iode de **37** à 3.56 ppm et l'apparition en RMN  $^{13}\text{C}$  de deux signaux correspondant au groupement méthylène en  $\alpha$  de la fonction hydrazone à 31.0 ppm (isomère *Z*) et 38.7 ppm (isomère *E*).

<sup>82</sup> A. Ollivier, M. Goubert, A. Tursun, I. Canet, M.-E. Sinibaldi, *Arkivoc* **2010**, (ii), 108-126.

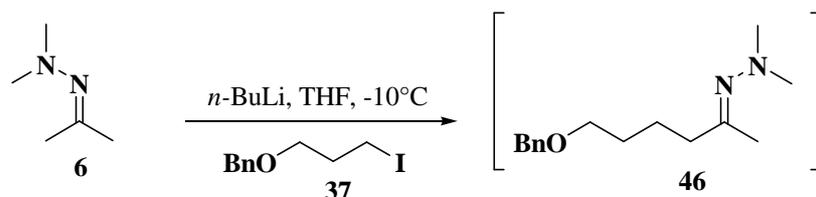


Schéma 76

Afin d'effectuer l'alkylation de **46** par le synthon iodé (*S*)-**34**, nous avons testé les conditions opératoires suivantes (Schéma 77) : addition de diisopropylamide de lithium (1.1 équ.) dans le THF à -78°C ou de *n*-BuLi (2.0 équ.) en présence de dix équivalents de DMPU dans le THF à -10°C. Malheureusement, dans les deux cas, la réaction est inefficace et conduit majoritairement à la formation de produits de dégradation. Après traitement par de la silice humidifiée, le seul produit que nous ayons réussi à isoler, sous forme de traces, est la cétone di-alkylée (*S*)-**48**, ayant perdu le groupement benzyle.

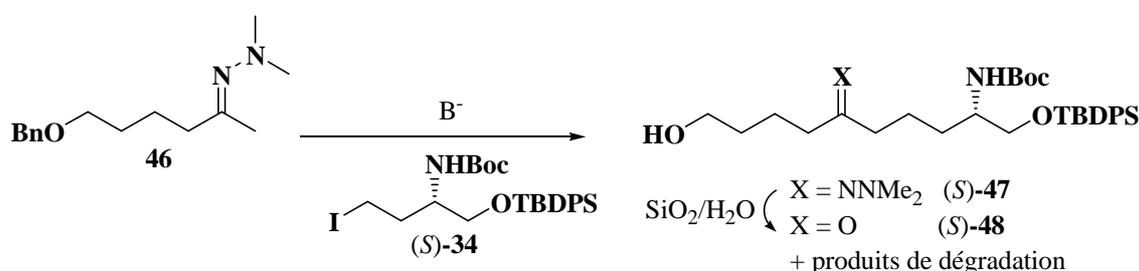


Schéma 77

A la lumière de ces résultats, nous avons décidé d'étudier par RMN <sup>1</sup>H la réaction de déprotonation de **46**. Pour ce faire, nous avons traité l'hydrazone **46** par un ou deux équivalents de *n*-BuLi dans le THF à -40°C et avons piégé l'anion formé par ajout de D<sub>2</sub>O dans le milieu réactionnel. Dans le cas où un seul équivalent de base est introduit, nous observons une dégradation partielle de l'adduit mono-alkylé et la disparition quasi-totale du singulet correspondant aux hydrogènes benzyliques ; le signal du groupement méthyle en α de l'hydrazone reste, lui, inchangé. Dans le cas où deux équivalents de bases sont ajoutés, la dégradation de l'adduit mono-alkylé est similaire, le signal correspondant aux hydrogènes benzyliques a cette fois totalement disparu, et on observe une faible diminution de celui correspondant au groupement méthyle en α de la fonction hydrazone. Ces analyses par RMN révèlent une acidité supérieure des hydrogènes benzyliques par rapport à celle des hydrogènes du groupement méthyle en α de la fonction hydrazone (Schéma 78).

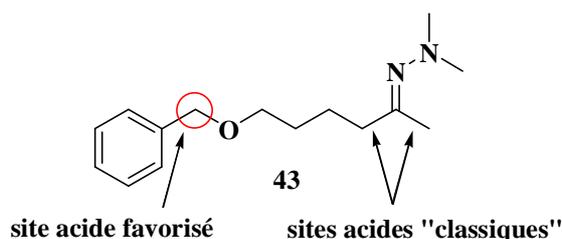


Schéma 78

La protection de la fonction alcool sous forme d'éther benzylique n'est donc pas compatible avec nos conditions opératoires et nous avons abandonné cette voie.

Afin de nous affranchir de ces problèmes, nous avons engagé dans la séquence d'alkylations, le synthon **38** protégé par le groupement tétrahydropyrane.

#### 1.4.5.2. Etude de la réactivité du composé 38

L'acétone *N,N*-diméthylhydrazone **6** est déprotonée par traitement par le *n*-BuLi dans le THF à -10°C. L'anion obtenu est traité par le synthon iodé **38** pour former quantitativement le composé mono-alkylé **49**. Après traitement par deux équivalents de *n*-BuLi, l'anion issu de **49** est alors alkylé par le composé azoté (*S*)-**34** en présence de dix équivalents de DMPU. Après régénération de la fonction cétone sur silice humide, la cétone (*S*)-**50** est isolée avec un rendement non optimisé de 22 % sur les trois étapes (Schéma 79).

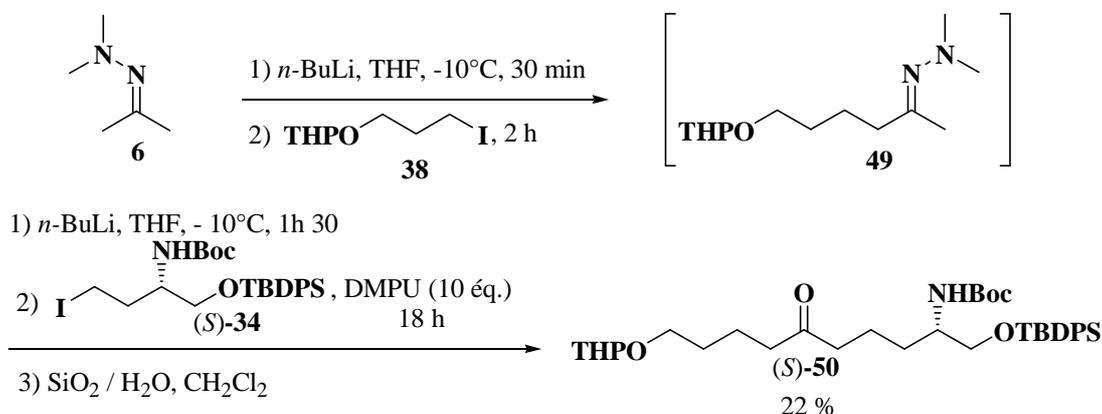


Schéma 79

La cétone (*S*)-**50** possède des données spectrales en accord avec sa structure :

- en RMN <sup>1</sup>H, on observe le signal de l'hydrogène acétalique sous la forme d'un doublet dédoublé à 4.55 ppm (*J* = 4.0 Hz, *J* = 2.5 Hz). Le massif compris entre 2.33 et 2.45 ppm correspond aux deux groupements méthylènes en α de la fonction cétone. L'hydrogène de la fonction carbamate résonne sous la forme d'un doublet à 4.66 ppm (*J* = 7.0 Hz).

- en RMN <sup>13</sup>C, on détecte le signal de la fonction cétone à 210.5 ppm et celui du carbamate à 155.5 ppm. Les autres signaux correspondants au carbamate sont détectés à 78.9 ppm (*C*<sub>tertiaire</sub>) et à 28.3 ppm (*t*-Bu). Le carbone cétaalique résonne à 98.7 ppm et les deux groupements méthylènes en α de la fonction cétone à 42.2 ppm et à 42.4 ppm.

Nous avons également réalisé l'étape de seconde alkylation, en utilisant le synthon azoté iodé (*S*)-**36** doublement protégé par des groupements Boc (Schéma 80). Nous avons donc traité l'hydrazone **49** par le *n*-BuLi dans le THF à -10°C puis additionné (*S*)-**36** en présence ou non de DMPU. Après traitement par de la silice humide pour régénérer la fonction cétone, nous avons obtenu :

- en absence de DMPU, la cétone **51** attendue mais avec un très faible rendement de 9 % et accompagnée de nombreux produits de dégradation.

- en présence de DMPU, un mélange de plusieurs produits que nous n'avons pu identifier.

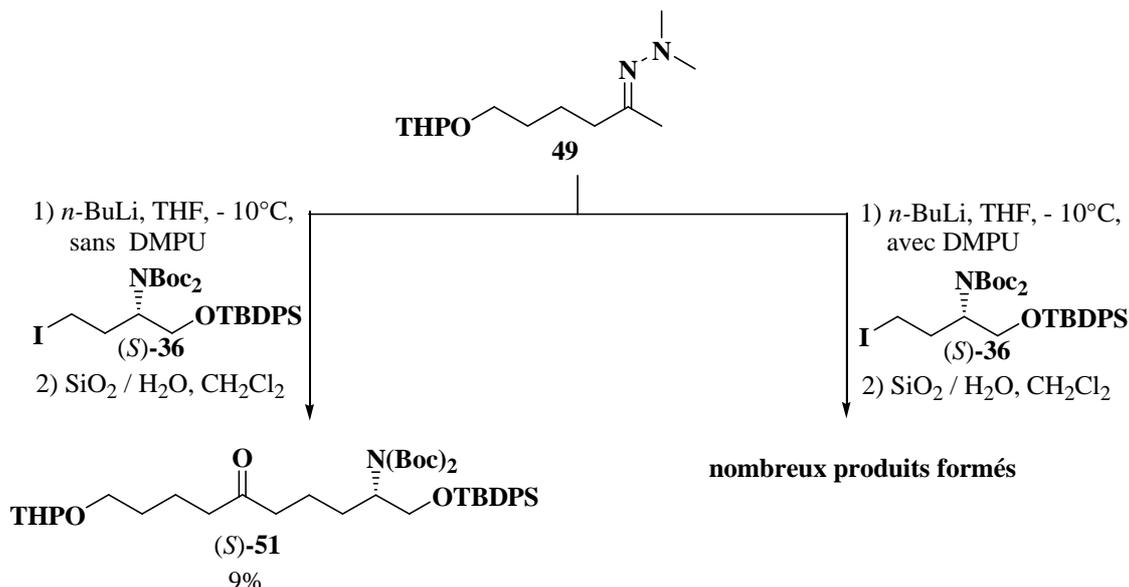


Schéma 80

La cétone (*S*)-**50** est ensuite engagée dans la réaction de spirocyclisation acido-catalysée (Schéma 81). A 20°C et en présence d'acide *para*-toluènesulfonique dans le méthanol, (*S*)-**50** reste inchangé. Lorsque la température est augmentée (40°C puis 60°C), on observe par CCM la disparition totale de (*S*)-**50** et la formation majoritaire du composé (*S*)-**52** présentant un motif acétal. Le composé (*S*)-**52** est isolé avec 70 % de rendement.

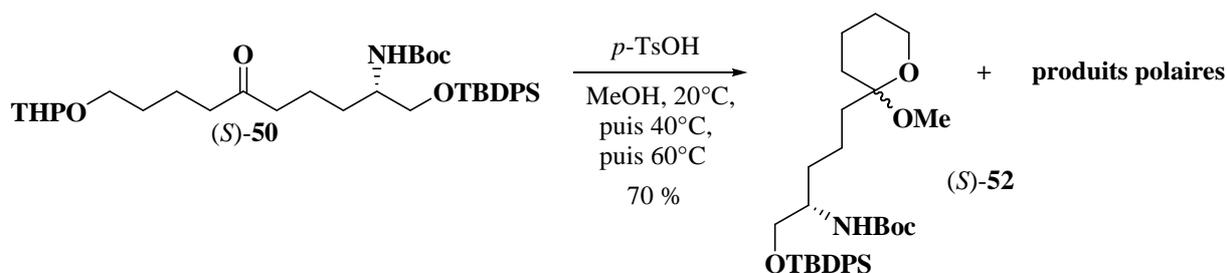


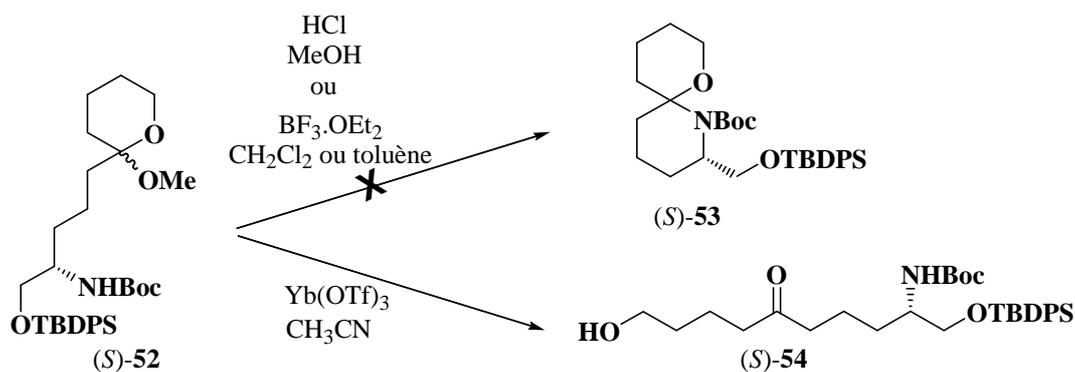
Schéma 81

La formation de (*S*)-**52** est vérifiée par les données spectroscopiques suivantes :

- en RMN <sup>1</sup>H, les hydrogènes en α de l'acétal résonnent sous la forme de multiplets à 1.32 ppm, 1.31 ppm et 1.77 ppm et 1.61 ppm (les hydrogènes en α de la fonction cétone de (*S*)-**50** étaient détectés dans un massif entre 2.33 ppm et 2.45 ppm), le groupement NH apparaît sous la forme de deux doublets à 4.48 ppm et 4.50 ppm (rotamères).

- en RMN <sup>13</sup>C, le signal de la fonction carbonyle à 210.5 ppm a disparu au profit de deux signaux à 98.9 ppm et 99.0 ppm correspondant au carbone cétalique. Tous les signaux de la chaîne latérale portant le groupement carbamate sont dédoublés.

Afin d'achever la fermeture du cycle azoté de (*S*)-**52** et ainsi d'accéder au spiroaminal (*S*)-**53**, nous avons testé différentes conditions acides (*Schéma 82*) : i) l'acide chlorhydrique (3 %) dans le méthanol à 20°C et à reflux, ii) l'éthérate de trifluoroborane dans le dichlorométhane à 20°C et à reflux dans le toluène et iii) le triflate d'ytterbium dans l'acétonitrile à 20°C. Dans les conditions i) et ii) nous n'observons que la formation de produits de dégradation. Dans le cas de iii) il se forme quantitativement la cétone (*S*)-**54** provenant d'une réouverture, en milieu acide, de l'acétal.



*Schéma 82*

Le rendement en cétone (*S*)-**51** étant encore plus faible que celui de (*S*)-**50**, nous n'avons pas poursuivi plus avant la synthèse avec ce composé.

### 1.4.6. Bilan et évolution du travail

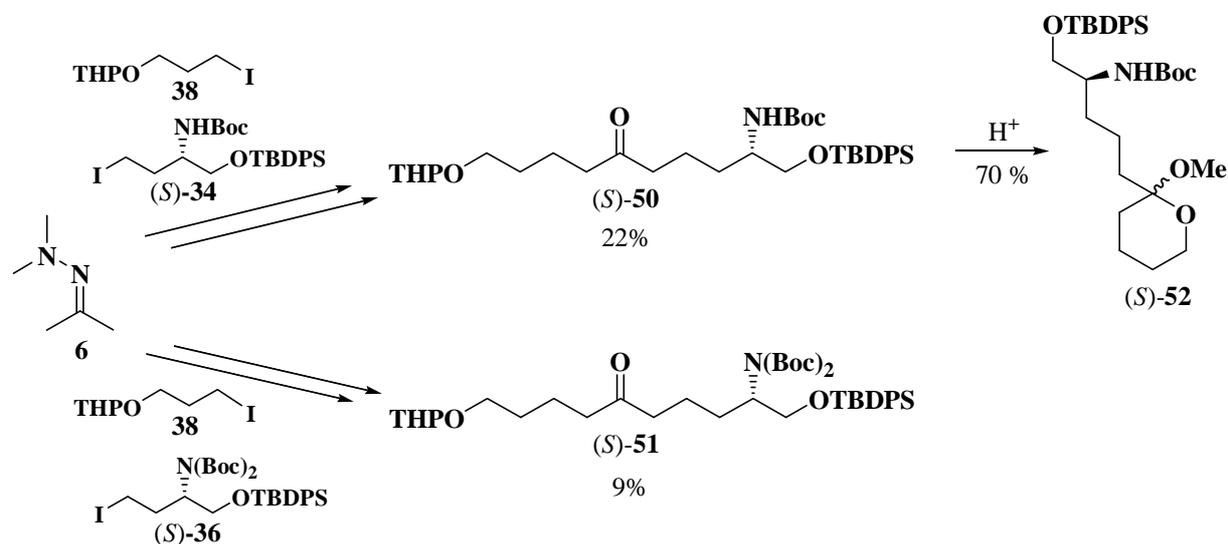
Dans cette deuxième approche, nous avons étudié différentes protections orthogonales du *synthon 2*, précurseur de «l'aza-cycle» en préparant les composés (S)-**34** et (S)-**36** en respectivement cinq (62 %) et six (29 %) étapes à partir du (L)-aspartate méthyle. Nous avons également obtenu le *synthon 38*, précurseur du cycle oxygéné en deux étapes avec 44 % de rendement à partir du propane-1,3-diol (*Schéma 64*).



*Schéma 83*

A partir des synthons **38** et (S)-**34**, nous avons préparé la cétone (S)-**50** avec un rendement de 22 % sur trois étapes. Cependant, et contre toute attente, sa conversion en 7-aza-1-oxaspiro[5.5]undécane n'a pas été possible. L'acétal (S)-**52** est préparé avec 70 % de rendement, malheureusement sa transformation ultérieure en spiroaminal n'a pas été possible (*Schéma 84*).

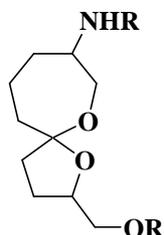
De la même manière, l'alkylation séquentielle de **6** par **38** puis par (S)-**36** conduit à un mélange de produits, dans lequel la cétone (S)-**51** a pu être isolée mais avec un très faible rendement rendant cette approche inexploitable.



*Schéma 84*

L'ensemble de nos résultats (modulation *synthon 1* et *synthon 2*) montre que notre stratégie de synthèse ne semble pas adaptée à la préparation de spiroaminals de type 6-aza-1-oxaspiro[4.5]undécane.

Cependant, au cours de nos travaux concernant la modulation du *synthon 1*, nous avons montré que nous pouvions préparer très efficacement un 1,6-dioxaspiro[4.6]undécane, spiroacétal original, substitué par un bras hydroxyméthyle et une fonction amine protégée (*Schéma 85*).



**Schéma 85**

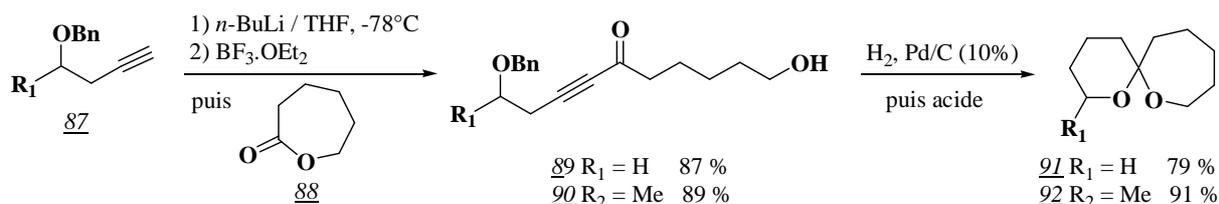
Pour valoriser ce résultat, nous avons étudié l'extension de cette méthode de synthèse à la préparation d'autres spiroacétals de type «(7,5)» et «(7,6)».

### **1.4.7. Synthèse de 1,6-dioxaspiro[4.6]undécanes et de 1,7-dioxaspiro[5.6]dodécanes**

#### **1.4.7.1. Etude bibliographique**

Bien que ces squelettes spiroacétaliques soient peu présents dans les substances naturelles, quelques synthèses de ces motifs ont déjà été rapportées.

En 2004, en développant une voie de synthèse versatile de spiroacétals *via* une réaction d'ouverture de lactone par des alkynyltrifluoroborates, Koutek et coll.<sup>83</sup> ont préparé les deux 1,7-dioxaspiro[5.6]dodécanes *91* et *92* (*Schéma 86*).



**Schéma 86**

Simultanément, Hsung et coll.<sup>84</sup> ont obtenu efficacement (88%) les 1,7-dioxaspiro[5.6]dodécanes *94a,b* à partir des acétals *93a,b* par une réaction de métathèse intramoléculaire (*Schéma 87*).

<sup>83</sup> J. Doubský, L. Streinz, D. Šaman, J. Zedník, B. Koutek, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4909-4911.

<sup>84</sup> S. K. Ghosh, R. P. Hsung, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5505-5510.

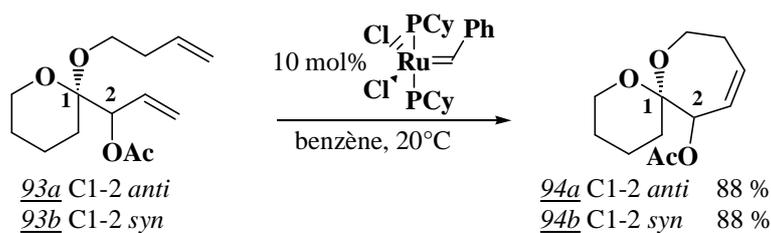


Schéma 87

En 2006, Tan et coll.<sup>85</sup> ont consacré des travaux de recherche à la mise au point d'une méthode de spirocyclisation permettant d'accéder à des spiroacétals de configuration non-anomérique («cinétique»). Ici, la spirocyclisation est effectuée à partir de l'érythro-glycol époxyde **95** en présence de tétraisopropoxyde de titane. Cette réaction permet une rétention de configuration au niveau du carbone anomérique conduisant stéréosélectivement au spiroacétal **96** avec un faible rendement de 18 % (Schéma 88).

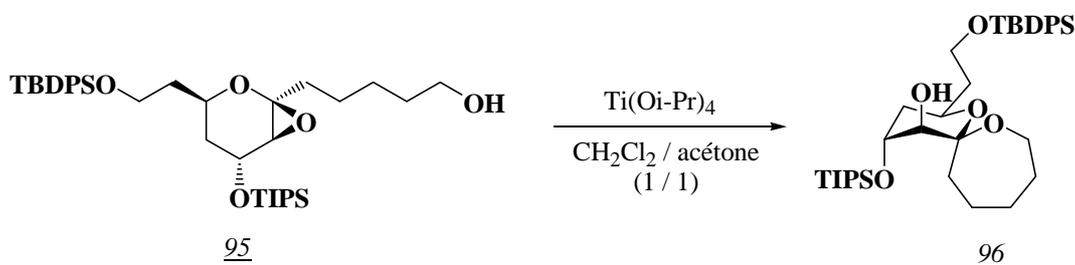


Schéma 88

En 2009, les mêmes auteurs<sup>86</sup> ont étendu cette méthode de synthèse à la préparation d'une librairie de spiroacétals de type benzoxépine (Schéma 89).

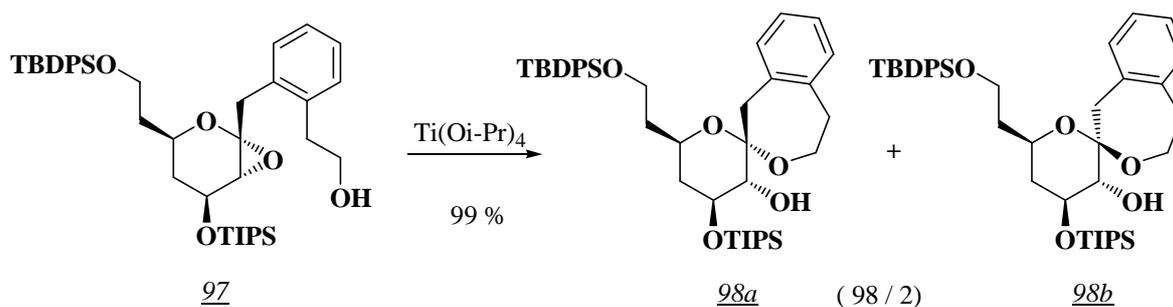


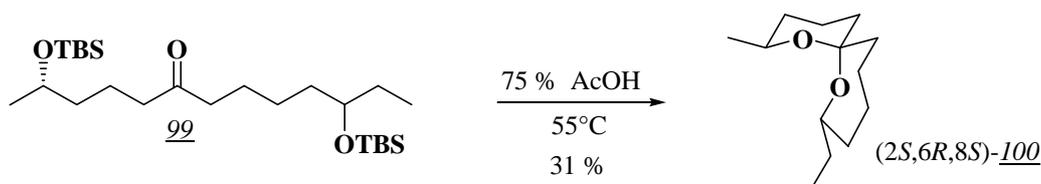
Schéma 89

En 2007, les travaux de De Voss et coll.<sup>87</sup> concernant la détermination structurale d'un spiroacétal excrété par *Bactrocera tryoni* (drosophile du Queensland), ont débouché sur la synthèse du 1,7-dioxaspiro[5.6]dodécane **100**, par spirocyclisation de la cétone **99** (Schéma 90).

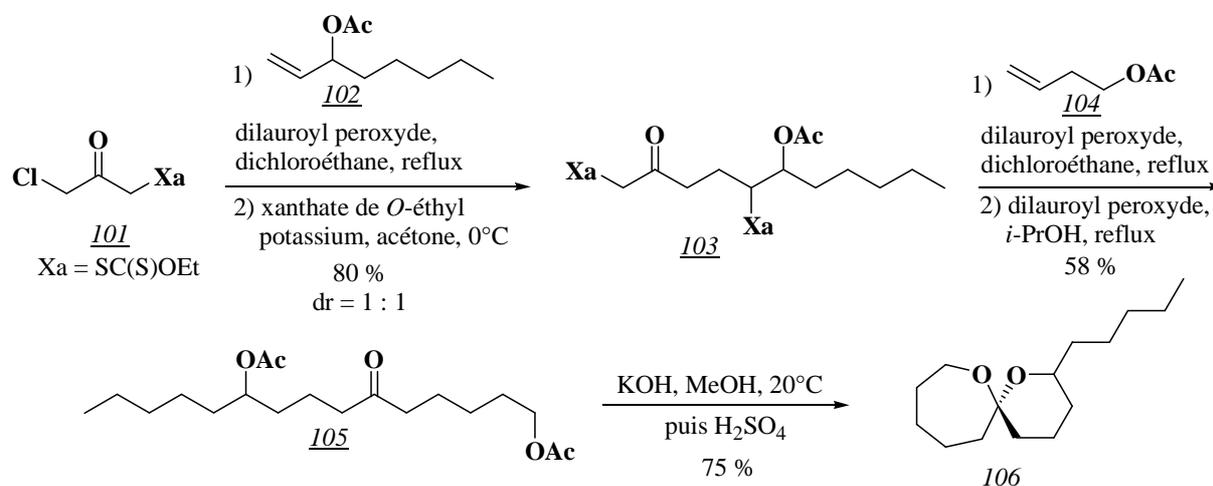
<sup>85</sup> S. B. Moilanen, J. S. Potuzak, D. S. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1792-1793.

<sup>86</sup> G. Liu, J. M. Wurst, D. S. Tan, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3670-3673.

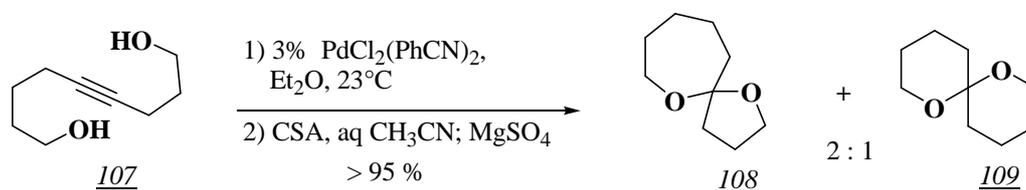
<sup>87</sup> Y. K. Booth, P. Y. Hayes, C. J. Moore, L. K. Lambert, W. Kitching, J. J. De Voss, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 1111-1117.


**Schéma 90**

La même année, Zard et coll.<sup>88</sup> ont développé une nouvelle voie d'accès aux spiroacétals. Celle-ci repose sur une séquence de réactions enchaînant deux additions radicalaires successives induisant un transfert de xanthate, une réduction, une saponification et finalement une spirocyclisation (*Schéma 91*). Ainsi, le 1,7-dioxaspiro[5.6]dodécane 106 a été préparé sous la forme d'un seul épimère de configuration anomérique avec un rendement de 75 % pour l'enchaînement saponification/cyclisation au départ de 101


**Schéma 91**

Finalement, des 1,6-dioxaspiro[4.6]undécane ont parfois été obtenus par double cyclisation de l'alcyne 107, substitué par deux chaînes hydroxyalkyles (*Schéma 92*). Au cours de la réaction, la cyclisation 6-*exo*-dig conduit au 1,6-dioxaspiro[4.6]undécane 108 alors que la cyclisation 7-*endo*-dig libère le 1,6-dioxaspiro[5.5]undécane 109.<sup>89</sup>


**Schéma 92**

<sup>88</sup> M. de Greef, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1773-1776.

<sup>89</sup> B. Liu, J. K. De Brabander, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4907-4910.

Cette approche a été reprise par différents auteurs<sup>90</sup> et fait intervenir un panel de catalyseurs métalliques à base, par exemple, d'Ir (I) de Rh (I)<sup>90b</sup> et d'Au (I).<sup>90b</sup> Dans ces travaux, l'objectif initial était la préparation sélective de 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane. Les 1,6-dioxaspiro[4.6]undécane sont donc obtenus comme produits secondaires, dont les auteurs cherchent à minimiser la formation.

Pour notre part, en complément du composé **33** précédemment élaboré (cf Schéma 62, page 43), nous avons ciblé les 1,6-dioxaspiro[4.6]undécane **55** et 1,7-dioxaspiro[5.6]dodécane **56**, monosubstitués sur le cycle oxépane par une fonction amine protégée sous forme de carbamate de *tert*-butyle (Schéma 93).

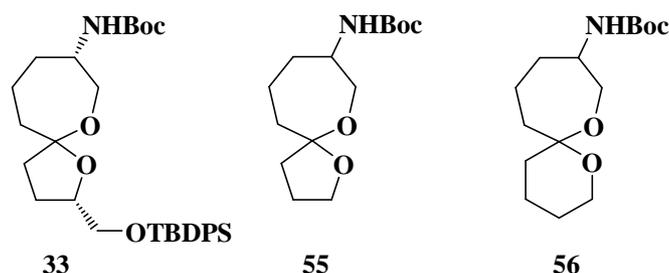


Schéma 93

#### I.4.7.2. Résultats

Dans un premier temps, nous avons envisagé la préparation du 1,6-dioxaspiro[4.6]undécane (*S*)-**55**. Pour obtenir ce composé, nous avons repris l'approche utilisée pour la préparation du composé **33**, en engageant dans la séquence d'alkylations le synthon iodé **57** à la place de l'époxyde **5** (Schéma 94).

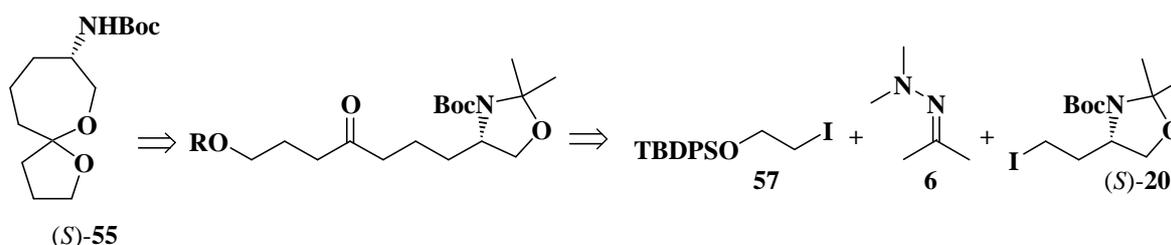
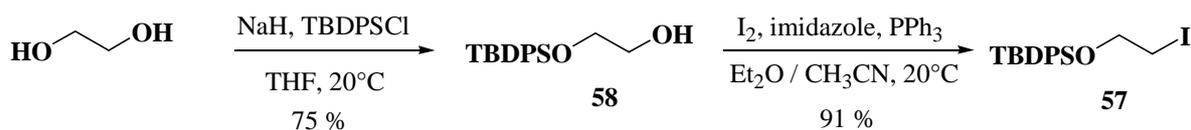


Schéma 94

Nous avons préparé **57** au départ d'éthylène glycol (Schéma 95). Ainsi, la protection sélective d'une des fonctions alcools de l'éthylène glycol est effectuée par déprotonation de celle-ci par l'hydruire de sodium dans le THF à 20°C puis addition dans le milieu réactionnel de chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle.<sup>91</sup> On obtient le composé **58** avec un rendement de 75 %, dont le groupement hydroxyle résiduel est ensuite substitué par un atome d'iode dans nos conditions usuelles, pour conduire au synthon iodé **57** avec 91 % de rendement.

<sup>90</sup> a) S. Selvaratnam, J. H. H. Ho, P. B. Huleatt, B. A. Messerle, C. L. L. Chai, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1125-1127 ; b) A. Aponick, C.-Y. Li, J. A. Palmes, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 121-124.

<sup>91</sup> P. G. McDouglas, J.G. Rico, Y.-I. Oh, B.D. Condon, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388-3390.



**Schéma 95**

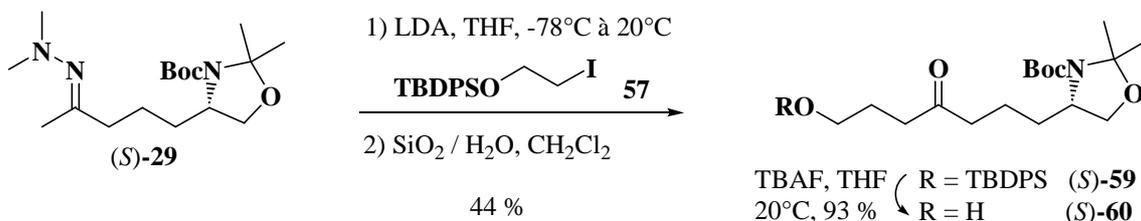
Le produit **57** possède des données spectroscopiques en accord avec sa structure :

- en RMN  $^1\text{H}$ , le groupement TBDPS apparaît sous la forme d'un doublet à 7.67 ppm ( $\text{H}_{ortho}$ ), d'un massif compris entre 7.47 et 7.38 ppm ( $\text{H}_{méta}$  et  $\text{H}_{para}$ ) et d'un singulet à 1.08 ppm ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ; on observe un triplet à 3.23 ppm ( $\text{CH}_2\text{-I}$ ).
- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le carbone porteur de l'atome d'iode résonne à 6.8 ppm.

L'hydrazone (*S*)-**29** est alors déprotonée par le diisopropylamide de lithium à  $-78^\circ\text{C}$  dans le THF avant d'être alkylée par addition du dérivé iodé **57** en solution dans le THF (*Schéma 96*). Après régénération de la fonction carbonyle en milieu acide, la cétone (*S*)-**59** est isolée avec un rendement de 44 % pour les trois étapes.

Elle est caractérisée par les données spectroscopiques suivantes :

- en RMN  $^1\text{H}$ , les groupements *tert*-butyle résonnent à 1.48 ppm (Boc) et à 1.04 ppm (TBDPS). Les hydrogènes en  $\alpha$  du groupement carbonyle apparaissent sous la forme d'un multiplet à 2.43 ppm et d'un triplet à 2.51 ppm.
- en RMN  $^{13}\text{C}$ , les groupements *tert*-butyle sont détectés à 28.4 ppm (Boc) et à 26.8 ppm (TBDPS), le groupement carbonyle de la fonction cétone résonne à 210.1 ppm et 210.4 ppm (rotamères), et les signaux correspondant au groupement méthyle en  $\alpha$  de l'acétone *N,N*-diméthylhydrazone ont disparu.



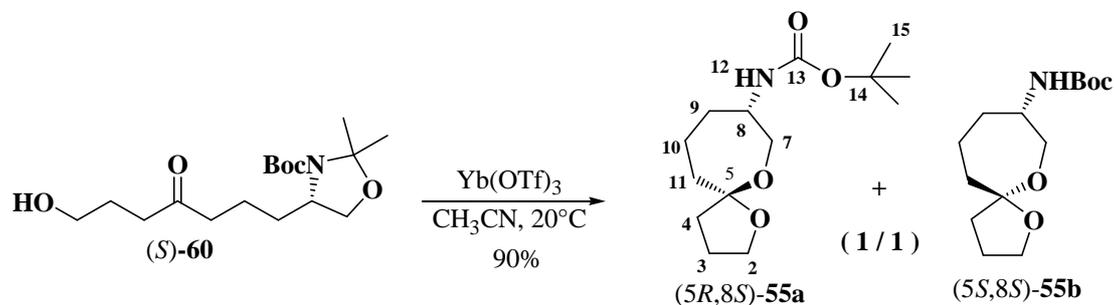
**Schéma 96**

Afin de libérer la fonction alcool nécessaire à la spirocyclisation, la cétone (*S*)-**59** est traitée par le fluorure de tétra-*n*-butylammonium dans le THF pour conduire à l'hydroxycétone (*S*)-**60** avec un rendement de 93 %.

La formation de (*S*)-**60** est prouvée par ses données, entre autres, de RMN  $^1\text{H}$ . Sur le spectre, on observe en effet la disparition de tous les signaux correspondants au groupement TBDPS et l'apparition d'un singulet élargi à 3.04 ppm correspondant au groupement hydroxyle.

L'alcool (*S*)-**60** est ensuite engagé dans l'étape de spirocyclisation. L'utilisation de triflate d'yttrbium dans l'acétonitrile à  $20^\circ\text{C}$ , est à nouveau très efficace et fournit

quantitativement le 1,6-dioxaspiro[4.6]undécane **55** sous la forme de deux épimères (5*R*,8*S*)-**55a** et (5*S*,8*S*)-**55b** en mélange équimolaire (*Schéma 97*). Les deux épimères ont été partiellement séparés par chromatographie sur alumine neutre et leur structure confirmée par les données spectrales regroupées dans le tableau suivant (*Tableau 6*).<sup>92</sup>



*Schéma 97*

	(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i> )- <b>55a</b>		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )- <b>55b</b>	
	$\delta_{\text{H}}$ , J (Hz)	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$ , J (Hz)	$\delta_{\text{C}}$
<b>2</b>	3.63, td (8.0, 5.0) 3.66, te (7.5)	66.8	3.67, td (8.0, 6.0) 3.77, td (8.0, 6.5)	66.9
<b>3</b>	1.41, m 1.71, m	24.9	1.46, m 1.80, m	24.7
<b>4</b>	1.22, m 1.66, m	38.1	1.29, m 1.89, m	38.2
<b>5</b>		110.5		110.1
<b>7</b>	3.37, dt (12.5, 2.5) 3.68, dd (13.0, 1.0)	64.0	3.45, dd (12.0, 10.0) 3.60, de (12.0)	65.4
<b>8</b>	3.85, dq (8.0, 2.0)	49.7	3.91, m	51.1
<b>9</b>	1.11, m 1.93, de (13.5)	35.7	0.90, dt (11.0, 10.5) 1.65, m	36.1
<b>10</b>	1.14, m 1.23, m	19.2	1.21, m 1.37, m	20.5
<b>11</b>	1.63, dt (14.5, 7.5) 1.77, dd (14.5, 11.0)	38.6	1.65, m 1.85, m	38.1
<b>12</b>	5.38, d (8.0)		4.20, se	
<b>13</b>		155.1		155.0
<b>14</b>		78.6		78.5
<b>15</b>	1.47, s	28.6	1.43, s	28.5

Solvant : C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>

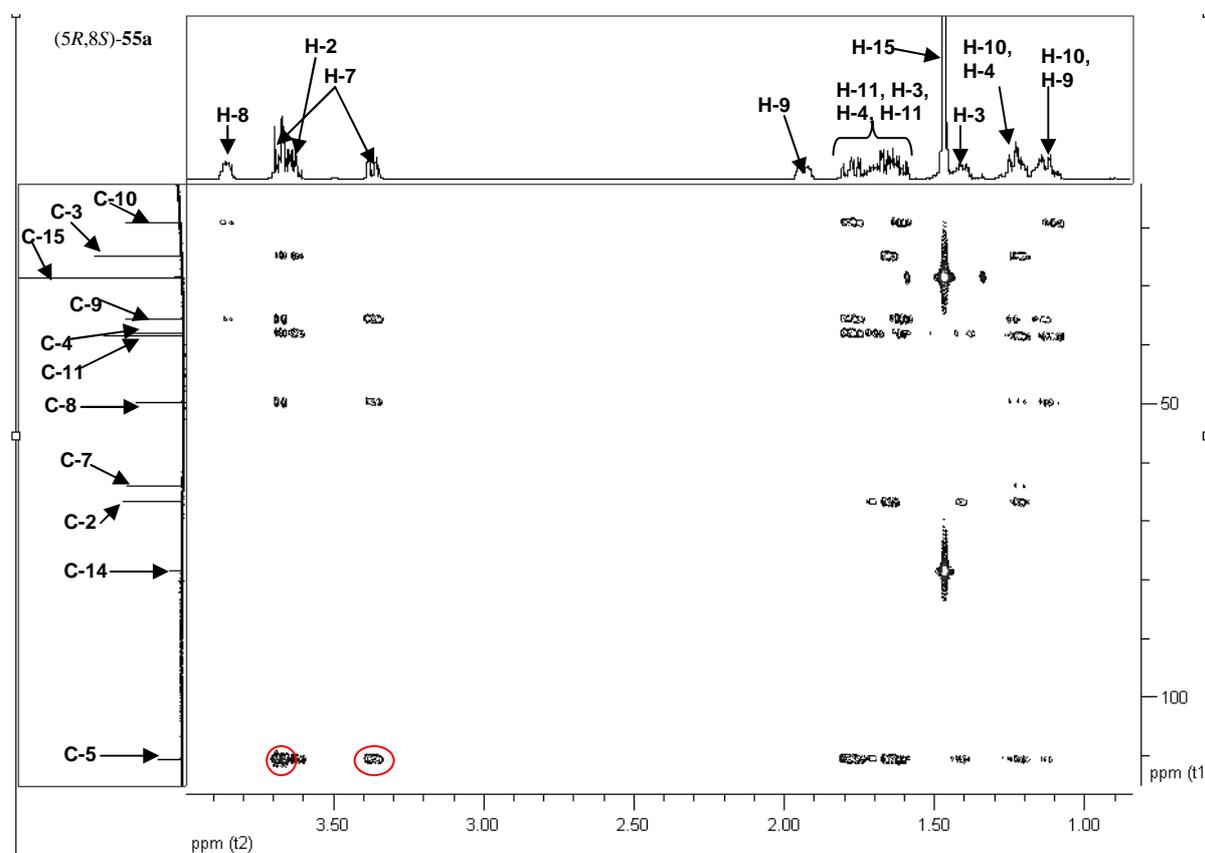
*Tableau 6*

<sup>92</sup> A. Ollivier, M.-E. Sinibaldi, L. Toupet, M. Traïkia, I. Canet, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4147-4149.

Comme pour le composé disubstitué **33**, l'enchaînement «(7,5)» des composés **55** a été confirmé sur les spectres de corrélation HMBC (*Figure 4*) par une tache de corrélation entre le carbone spiranique (C-5) et les hydrogènes du groupement méthylène (H-7) en  $\alpha$  de l'atome d'oxygène du cycle à 7 chaînons (*Schéma 98*).



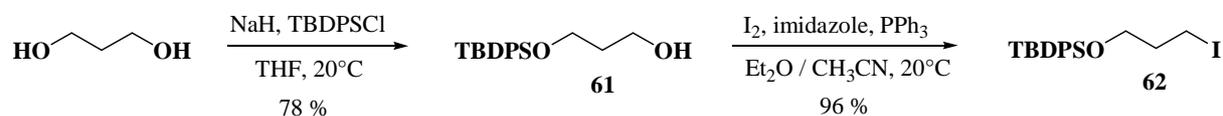
*Schéma 98*



*Figure 4 : Spectre HMBC de (5R,8S)-55a dans  $C_6D_6$  à 500 MHz*

L'utilisation des synthons iodés **57** et (*S*)-**20** a permis l'obtention efficace des 1,6-dioxaspiro[4.6]undécanes monosubstitués (*5R,8S*)-**55a** et (*5S,8S*)-**55b**, séparés partiellement par chromatographie sur alumine avec un rendement global de 18 % en 10 étapes au départ du (*L*)-aspartate de méthyle.

De la même manière, nous avons étudié la synthèse du 1,7-dioxaspiro[5.6]dodécane **56**, selon un schéma identique à la préparation de **55**, en remplaçant le synthon iodé **57** par son homologue **62**. Le produit de départ n'est alors plus l'éthylène glycol mais le propane-1,3-diol (*Schéma 99*). Le synthon iodé **62** a été obtenu en deux étapes avec un rendement de 75 %, *via* la préparation de l'alcool monoprotégé **61**.

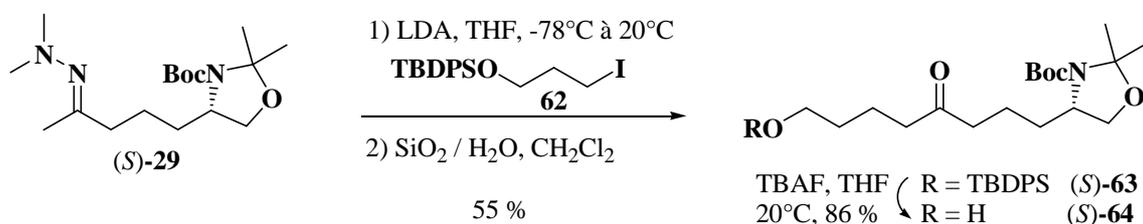


*Schéma 99*

Il possède des données spectroscopiques en accord avec sa structure :

- en RMN  $^1\text{H}$ , le groupement TBDPS apparaît sous la forme d'un doublet à 7.67 ppm ( $\text{H}_{ortho}$ ), d'un massif compris entre 7.37 ppm et 7.46 ppm ( $\text{H}_{méta}$  et  $\text{H}_{para}$ ) et d'un singulet à 1.06 ppm (groupement *tert*-butyle). On observe un triplet à 3.36 ppm ( $\text{CH}_2\text{-I}$ ).
- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le groupement méthylène en  $\alpha$  de l'atome d'iode résonne à 3.5 ppm.

Nous avons alors engagé le dérivé iodé **62** dans l'alkylation avec l'hydrazone monoalkylée (*S*)-**29**, réaction effectuée dans les mêmes conditions que précédemment (*Schéma 100*). Après clivage de la fonction hydrazone, la cétone (*S*)-**63** est isolée en 3 étapes, à partir de l'acétone *N,N*-diméthylhydrazone, avec un rendement de 55 %. Finalement, un traitement par le fluorure de tétra-*n*-butylammonium dans le THF libère l'alcool (*S*)-**64** avec un rendement de 86 %.

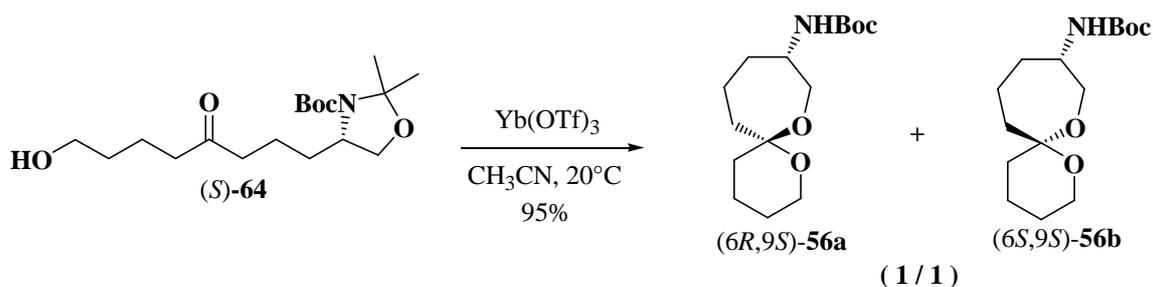


*Schéma 100*

Le produit (*S*)-**64** est caractérisé par les données spectroscopiques suivantes :

- en RMN  $^1\text{H}$ , on note la présence d'un singulet élargi à 2.92 ppm (groupement hydroxyle) et d'un multiplet à 2.00 ppm et d'un triplet à 2.05 ppm (hydrogènes en  $\alpha$  de la fonction cétone).
- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le groupement carbonyle résonne à 209.2 ppm et 209.7 ppm (rotamères).

Dans une dernière étape, l'alcool (*S*)-**64** est engagé dans la spirocyclisation en présence de triflate d'ytterbium dans l'acétonitrile (*Schéma 101*). Elle fournit quasi-quantitativement un mélange équimolaire des épimères du 1,7-dioxaspiro[5.6]dodécane, (*6R,9S*)-**56a** et (*6S,9S*)-**56b**.


**Schéma 101**

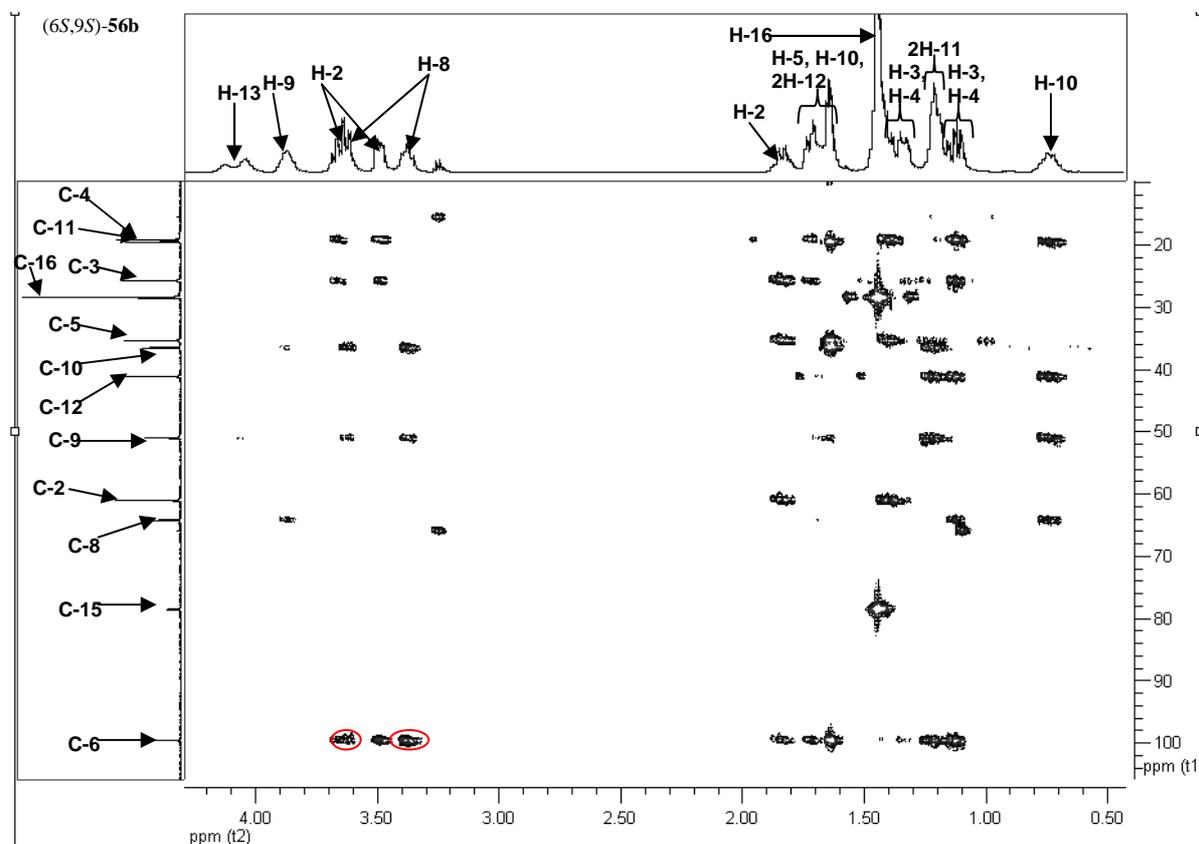
Les deux épimères ont été partiellement séparés par chromatographie sur alumine neutre et ont été caractérisés par les données spectrales que nous avons regroupées dans le tableau suivant (*Tableau 7*).<sup>93</sup>



	<i>(6R,9S)</i> -56a		<i>(6S,9S)</i> -56b	
	$\delta_{\text{H}}, J$ (Hz)	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}, J$ (Hz)	$\delta_{\text{C}}$
<b>2</b>	3.42, dd (11.0, 5.0) 3.53, td (12.0, 2.5)	61.0	3.49, dd (10.0, 4.0) 3.66, m	61.1
<b>3</b>	1.14, m 1.33, qt (13.0, 4.0)	25.7	1.20, m 1.39, m	25.8
<b>4</b>	1.21, m 1.64, qt (13.5, 3.5)	19.2	1.33, m 1.85, m	19.2
<b>5</b>	1.02, td (13.0, 4.0) 1.44, m	35.2	1.12, m 1.71, m	35.4
<b>6</b>		100.0		99.6
<b>8</b>	3.32, dt (12.5, 2.5) 3.60, d (12.5)	62.9	3.37, td (11.0, 5.0) 3.62, m	64.2
<b>9</b>	3.88, m	49.7	3.87, m	51.0
<b>10</b>	1.10, m 1.92, de (13.0)	35.9	0.74, m 1.68, m	36.5
<b>11</b>	1.10, m 1.21, m	18.1	1.22, m	19.6
<b>12</b>	1.53, d (11.0) 1.59, m	41.7	1.68, m	41.2
<b>13</b>	5.41, d (8.5)		4.07, se	
<b>14</b>		155.1		155.0
<b>15</b>		78.6		78.6
<b>16</b>	1.47, s	28.6	1.45, s	28.5

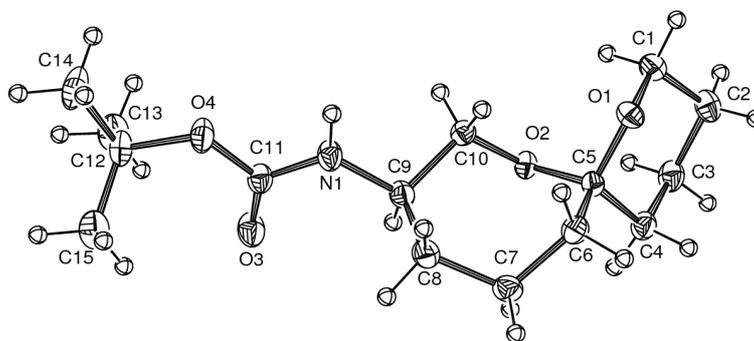
 Solvant : C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>
**Tableau 7**
<sup>93</sup> A. Ollivier, M.-E. Sinibaldi, L. Toupet, M. Traïkia, I. Canet, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4147-4149.

Comme pour les 1,6-dioxaspiro[4.6]undécane, les spectres de corrélation HMBC (*Figure 5*) de **56a,b** montrent une tache de corrélation entre le carbone spiranique (C-6) et les protons du groupement méthylène (H-8) en  $\alpha$  de l'atome d'oxygène du cycle à 7 chaînons.



*Figure 5 : Spectre HMBC de (6S,9S)-56b dans C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> à 500 MHz*

De plus, l'épimère (6S,9S)-**56b** ayant pu être cristallisé dans l'éthanol, une preuve complémentaire de sa structure a été apportée par la réalisation, en diffraction des rayons X, d'un cliché ORTEP (*Schéma 102*). Cette analyse a permis de plus d'attribuer la configuration absolue du carbone spiranique comme étant la configuration (S).



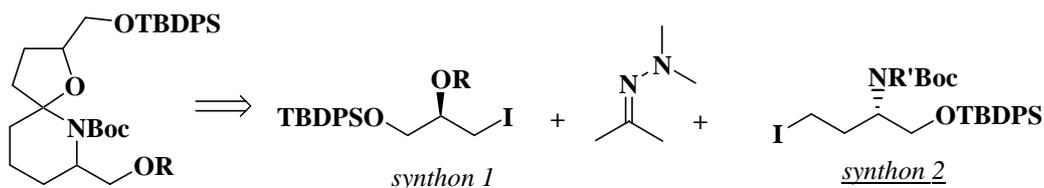
*Schéma 102*

La préparation des synthons iodés **62** et (S)-**20** a conduit efficacement aux 1,7-dioxaspiro[5.6]dodécane monosubstitués (6R,9S)-**56a** et (6S,9S)-**56b**, partiellement séparés par chromatographie sur alumine avec un rendement global de 22 % en 10 étapes au départ du (L)-aspartate de méthyle.

## 1.5. Conclusion

Mon objectif initial concernait l'obtention spécifique de 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décanes.

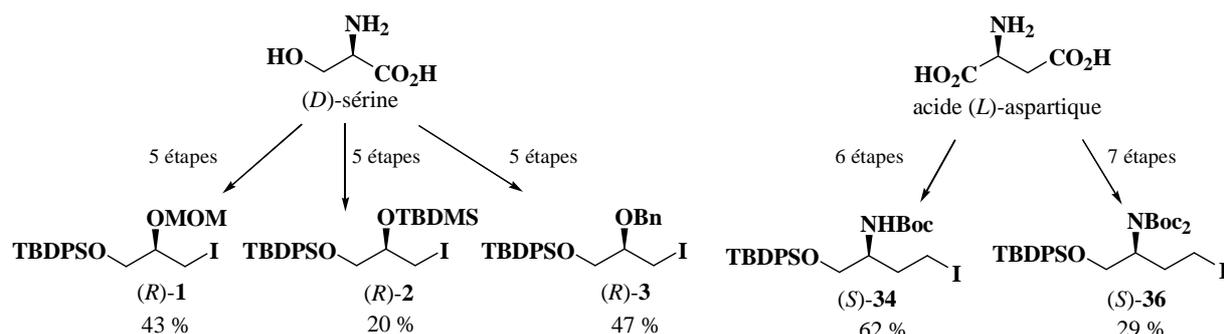
La stratégie de synthèse retenue consistait à alkyler séquentiellement l'acétone *N,N*-diméthylhydrazone **6** par deux synthons iodés (*synthon 1* et *synthon 2*) en vue d'obtenir une cétone disubstituée par, d'une part, une chaîne hydroxyalkyle, et d'autre part, une chaîne aminoalkyle, dont la spirocyclisation libérerait le motif spiroaminal (*Schéma 103*).



*Schéma 103*

Nous avons dans une première partie de notre travail modulé la nature des groupements protecteurs du *synthon 1* (précurseur de l'oxa-cycle) et du *synthon 2* (précurseur de l'aza-cycle).

Cette exploration des groupements protecteurs nous a conduits à préparer, à partir d'acides aminés commerciaux, cinq composés iodés chiraux originaux. Les substrats (*R*)-**1**, (*R*)-**2**, et (*R*)-**3** ont été obtenus en cinq étapes à partir de la (*D*)-sérine avec respectivement 43 %, 20 % et 47 % de rendement global tandis que les substrats (*S*)-**34** et (*S*)-**36** ont été préparés à partir du (*L*)-aspartate de méthyle en respectivement cinq étapes avec 62 % de rendement global et six étapes avec 29 % de rendement global (*Schéma 104*).



*Schéma 104*

Ces dérivés ont été engagés dans la préparation des cétones clés (*Schéma 105*).

Dans la modulation des groupements protecteurs du *synthon 1*, seul le composé benzylé (*R*)-**3** a été efficace. Il nous a permis de préparer la cétone (*S,S*)-**28**, précurseur potentiel du motif spiroaminal. Cependant, les tentatives de déprotection de la fonction alcool secondaire, nécessaire à la spirocyclisation, n'ont pas abouties.

Dans la modulation des groupements protecteurs du *synthon 2*, les dérivés iodés (*S*)-**34** et (*S*)-**36** conduisent respectivement aux cétones (*S*)-**50** et (*S*)-**51**. La réaction de spirocyclisation de la cétone(*S*)-**50** libère l'acétal (*S*)-**52**, que nous n'avons pas pu malheureusement convertir en spiroaminal.

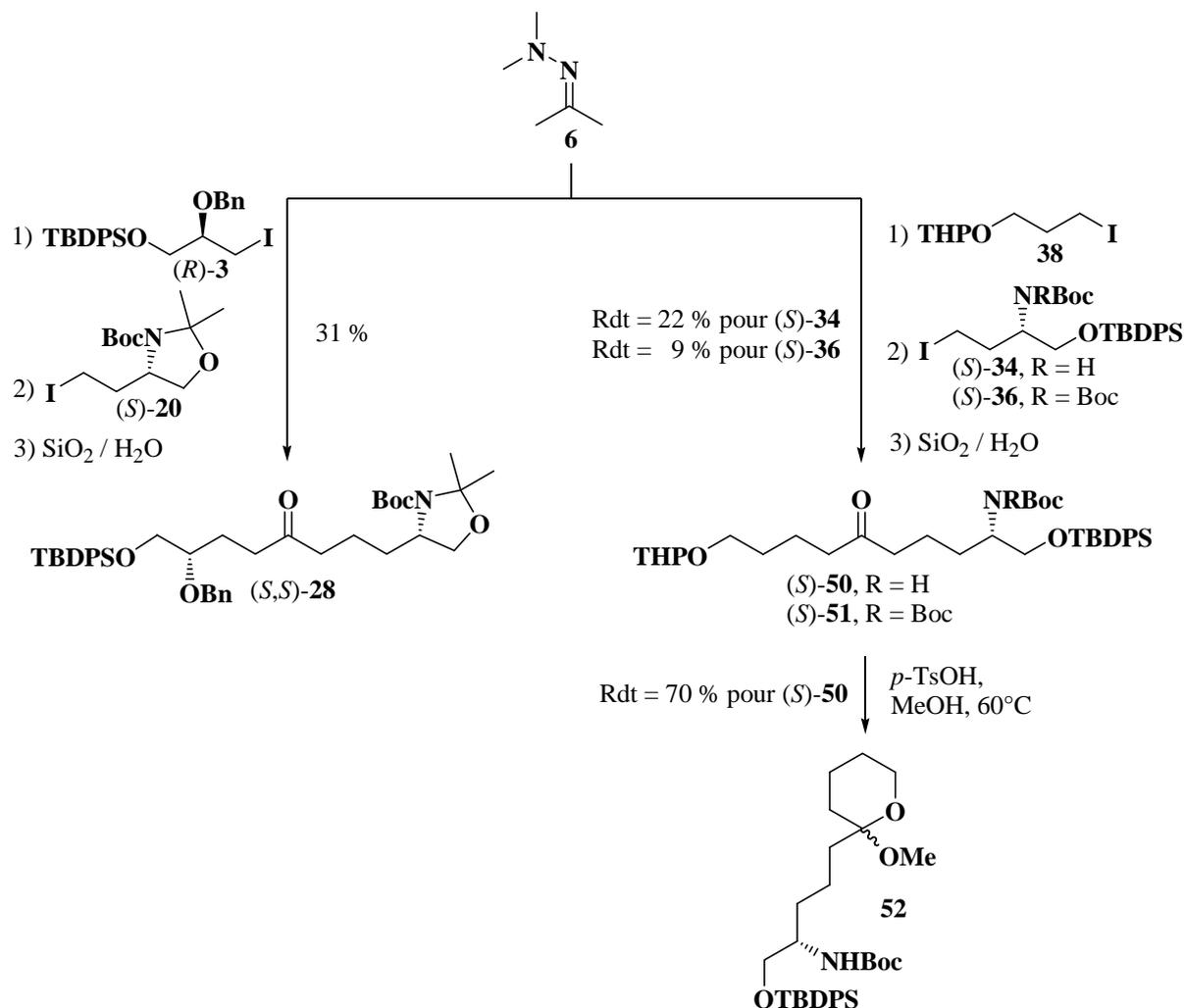


Schéma 105

Par contre, nous avons mis au point une synthèse rapide et efficace de 1,6-dioxaspiro[4.6]undécane **33** et **55** et de 1,7-dioxaspiro[5.6]dodécane **56** (Schéma 106). Ces motifs originaux ont été édifiés, en peu d'étapes, à partir du synthon azoté-iodé (*S*)-**20** et des synthons oxygénés-iodés **57** et **62** ou de l'époxyde (*S*)-**5**. Cette stratégie est versatile car elle fait intervenir un intermédiaire azoté commun qui permet, en faisant varier la nature des dérivés oxygénés, de moduler à la fois la taille et le degré de substitution du cycle B.

Les spirohétérocycles obtenus possèdent de plus sur le cycle A une fonction amine, protégée sous forme de carbamate de *tert*-butyle, qui peut constituer un point de fonctionnalisation pouvant conduire *via* des réactions de couplage peptidique ou de

substitution nucléophile, à une librairie de spiroacétals originaux dont il serait intéressant d'évaluer l'activité biologique.<sup>94</sup>

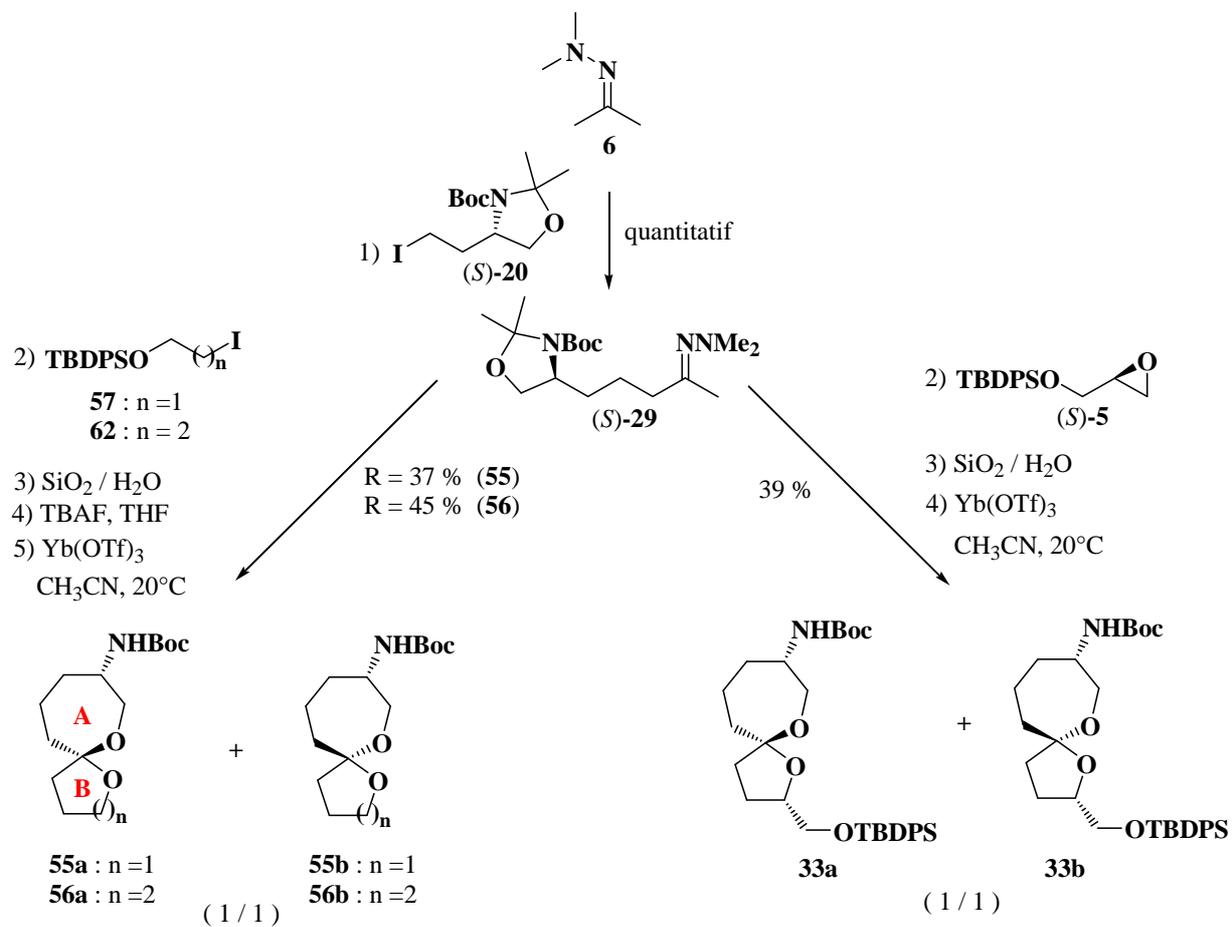


Schéma 106

<sup>94</sup> G. Zinzalla, L.-G. Milroy, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1977-2002.

**PARTIE II : VERS LA SYNTHÈSE  
DE LA BROUSSONETINE H**

## II.1. Introduction

Les broussonétines sont extraites d'un arbre à feuilles caduques présent en Asie, plus particulièrement en Chine, à Taiwan, en Corée et au Japon : le *Broussonetia Kazinoki* (nom japonais : *himekouzo*) (*Figure 6*).<sup>95</sup> Les branches, les feuilles et les fruits de cet arbre sont utilisés depuis longtemps dans la médecine traditionnelle chinoise pour leurs propriétés diurétiques, fortifiantes et pour résorber certains œdèmes. Plus généralement, son cortex sert aussi de matière première dans la fabrication de papiers japonais, de type « washi ».



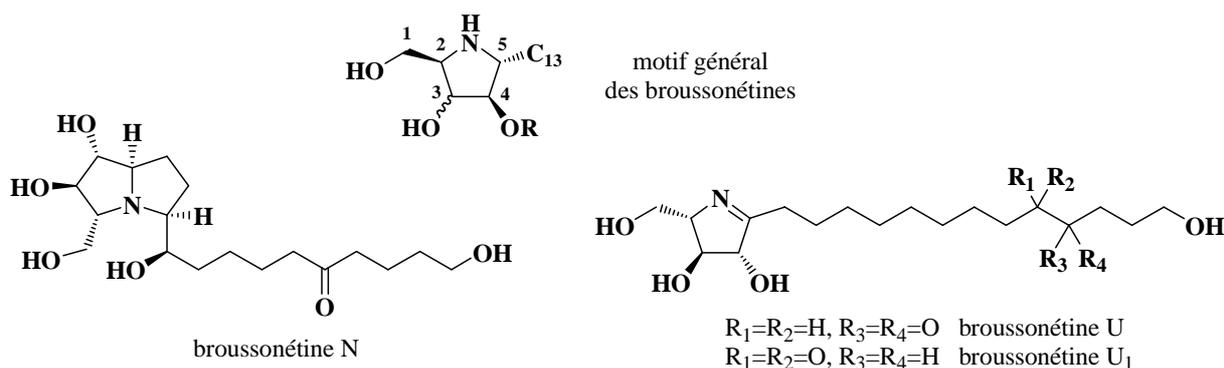
**Figure 6**

Les broussonétines<sup>96</sup> constituent une famille de composés comportant trente molécules différentes et répertoriées sous le nom de broussonétines A à X, J<sub>1</sub>, J<sub>2</sub>, M<sub>1</sub>, U<sub>1</sub> et de broussonétinines A et B. Elles ont été extraites à partir de branches sèches de *B. Kazinoki* portées à reflux dans de l'eau.

Ces molécules possèdent toutes, à l'exception des broussonétines N, U et U<sub>1</sub>, un squelette carboné à dix-huit atomes composé d'une chaîne tridécyle et d'un cycle pyrrolidine polyhydroxylé disubstitué en positions 2 et 5 (*Schéma 107*). La broussonétine N possède, quant à elle, un noyau pyrrolizidine substitué par une chaîne décyle - trois atomes étant engagés dans la formation du second cycle - et les broussonétines U et U<sub>1</sub> ont un cycle pyrroline à la place du cycle pyrrolidine.

<sup>95</sup> a) M. Shibano, S. Kitagawa, G. Kusano, *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, *45*, 505-508 ; b). M. Shibano, S. Kitagawa, S. Nakamura, N. Akazawa, G. Kusano, *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, *45*, 700-705.

<sup>96</sup> M. Shibano, D. Tsukamoto, G. Kusano, *Heterocycles*, **2002**, *57*, 1539-1553.



**Schéma 107**

Pour les autres composés, les variations structurales ont lieu soit sur l'hétérocycle «aza-sucre» soit sur la chaîne tridécyte (*Schéma 108*).

Au niveau de l'hétérocycle, les différences structurales majeures résident dans la configuration absolue du carbone C-3, inversée pour la broussonétine A et la broussonétine A, la présence d'un glucose substituant l'atome d'oxygène de la position 4 (broussonétine A) et la substitution de l'atome d'azote par un groupement acétyle dans la broussonétine J.

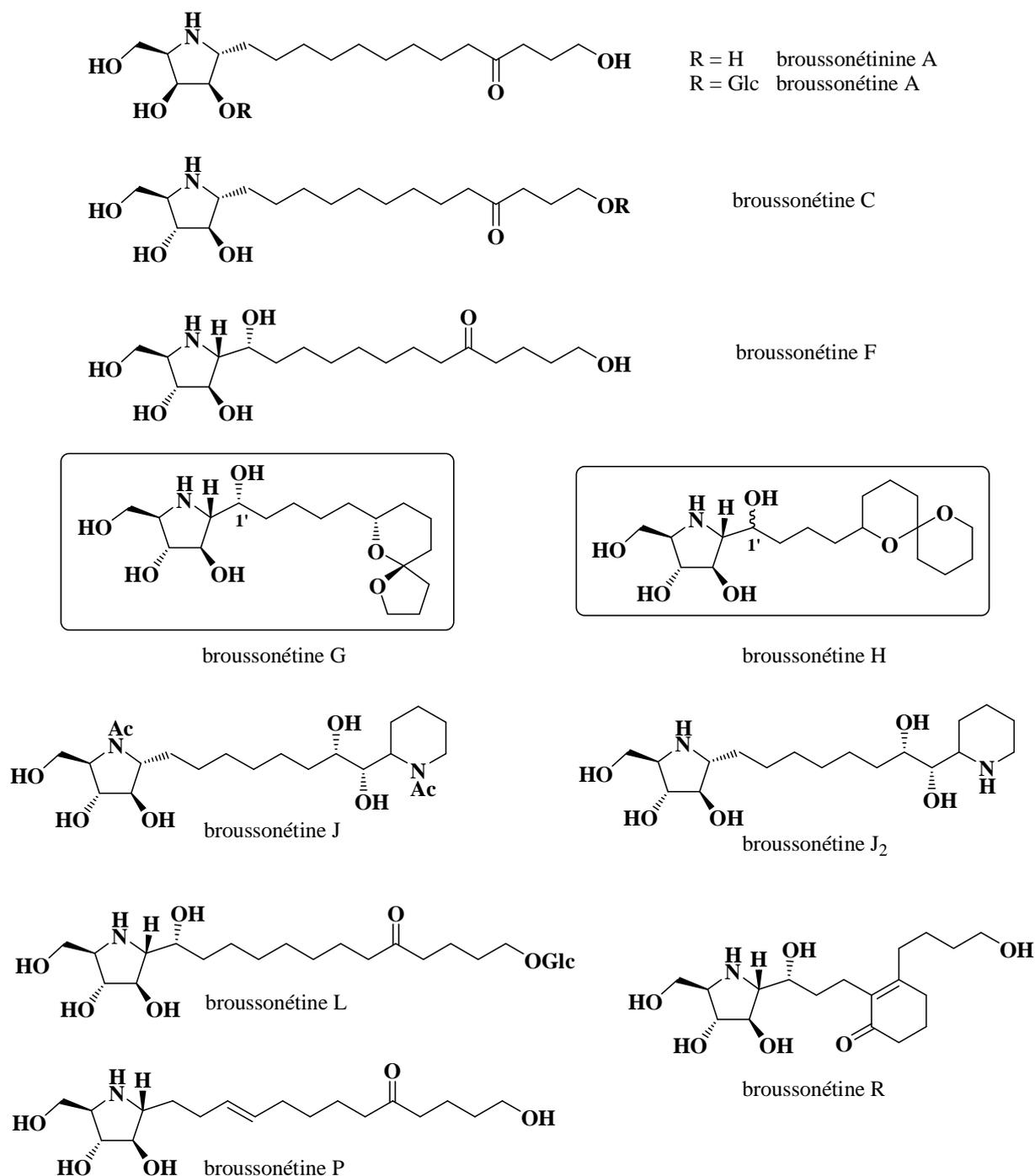
En ce qui concerne la chaîne tridécyte, elle peut être porteuse :

- d'une fonction alcool en  $\alpha$  du cycle pyrrolidine (broussonétines F, G, H, L, R)
- d'une structure  $\omega$ -hydroxycétone (broussonétine F) ;
- d'une oléfine (broussonétine P)
- un cycle, dans ce dernier cas, on relève soit un motif cyclohexénone (broussonétine R), soit une pipéridine (broussonétine J<sub>2</sub>), soit un motif spiranique (broussonétines G et H).

Les broussonétines G et H ne diffèrent entre elles que par la nature de leur motif spiranique et par la longueur du bras espaceur.<sup>97</sup> La chaîne latérale de la broussonétine G est composée d'un squelette 1,6-dioxaspiro[4.5]décane substitué par un bras pentyle alors celle de la broussonétine H est un 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane substitué par un bras butyle.

On peut noter ici que si la stéréochimie de la broussonétine G est maintenant totalement établie (1<sup>ère</sup> synthèse totale en 2003),<sup>97b</sup> il n'en est pas de même pour la broussonétine H : la configuration du carbone C-1' n'a pas été déterminée lors de son isolement et aucune synthèse totale n'a été rapportée à ce jour.

<sup>97</sup> a) M. Shibano, S. Nakamura, N. Akazawa, G. Kusano, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1048-1050 ; b) B. M. Trost, D. B. Horne, M. J. Woltering, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5987-5990.

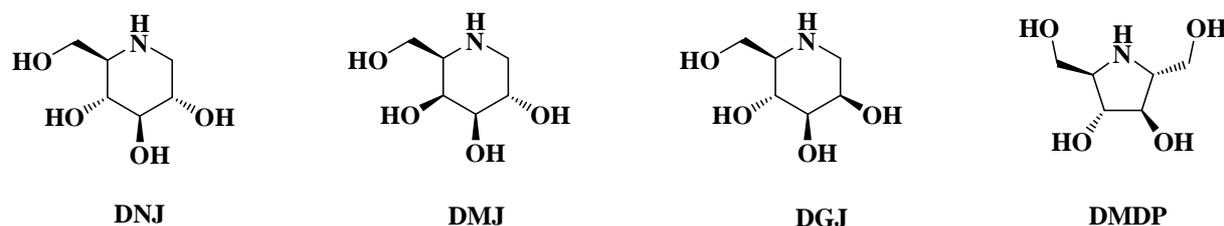


**Schéma 108**

L'activité inhibitrice des broussonétines a été évaluée vis-à-vis d'un échantillon plus ou moins étendu de glycosidases. Cinq d'entre elles ont été plus particulièrement étudiées : l' $\alpha$ -glucosidase de levure de boulanger, la  $\beta$ -glucosidase d'amande douce, la  $\beta$ -galactosidase de foie de porc, l' $\alpha$ -mannosidase d'haricot et la  $\beta$ -mannosidase d'escargot (*Tableau 8*).

Cette activité a été également comparée à celle de composés de référence tels que la 1-déoxynojirimycine (DNJ), la 1-déoxymannojirimycine (DMJ), et la 1-déoxygalactonojirimycine (DGJ) (*Schéma 109*).<sup>96</sup> Nous avons ajouté dans le tableau les activités mentionnées

dans la littérature pour la 2,5-dihydroxyméthyl-3,4-dihydropyrrolidine (DMDP)<sup>98</sup> qui est le motif iminocyclitol des broussonétines G et H.



*Schéma 109*

	$\alpha$ -glucosidase	$\beta$ -glucosidase	$\beta$ -galactosidase	$\alpha$ -mannosidase	$\beta$ -mannosidase
<b>DNJ</b>	0.93	0.58	PI	PI	PI
<b>DMJ</b>	PI	PI	PI	0.94	0.81
<b>DGJ</b>	PI	PI	0.13	PI	PI
<b>DMDP</b>	3.3	2.4	2.2	PI	PI
<b>A</b>	PI	PI	PI	PI	PI
<b>A'</b>	PI	PI	0.16	0.3	PI
<b>C</b>	PI	PI	0.036	PI	0.1
<b>F</b>	1.5	0.01	0.004	PI	0.028
<b>L</b>	PI	0.017	0.004	PI	0.2
<b>G</b>	PI	0.024	0.002	PI	0.076
<b>H</b>	PI	0.036	0.003	PI	0.032
<b>P</b>	PI	2.4	0.2	PI	7.6

(PI : pas d'inhibition, IC<sub>50</sub> en  $\mu$ M, A' : broussonétine A)

*Tableau 8*

De manière générale, les valeurs de concentration nécessaires à l'inhibition de 50 % de l'activité des enzymes indiquent une sélectivité forte des broussonétines envers les  $\beta$ -glycosidases par rapport aux  $\alpha$ -glycosidases. Par rapport aux composés de référence DNJ, DMJ et DGJ, les broussonétines sont environ cent fois plus actives. Par contre, elles ne présentent qu'une faible sélectivité entre les glucosidases, galactosidases, et mannosidases.

Si l'on compare maintenant leur activité à celle du DMDP, «aza-sucre» nu du squelette des broussonétines, à nouveau, celle-ci est en faveur des composés naturels, relevant ici l'importance de la chaîne latérale sur l'activité.

La structure fine de la chaîne, elle-même, est importante : ainsi, les molécules les plus actives sont les broussonétines F, G, H et L.

Par exemple, les broussonétines G et H possèdent une activité inhibitrice 100 et 1000 plus importante respectivement envers la  $\beta$ -glucosidase et la  $\beta$ -galactosidase que celle du DMDP. Pour ces deux composés, on note un rapport de 10 entre les valeurs des IC<sub>50</sub> de la  $\beta$ -galactosidase et de la  $\beta$ -glucosidase, et un rapport allant de 10 à 40 entre celles de la  $\beta$ -galactosidase et de la  $\beta$ -mannosidase.

<sup>98</sup> T. M. Wrodnigg, *Monatshefte für Chemie*, **2002**, 133, 393-426

Depuis plusieurs années, notre équipe a mis en place une voie d'accès rapide et efficace à des structures de type 1,6-dioxaspiro[4.5]décane et 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane.<sup>99</sup> Devant le défi synthétique que constitue la synthèse de ce type de produits naturels, associé à leur intérêt biologique, nous nous sommes donc intéressés à la préparation de la broussonétine H qui présente, dans son squelette un spiroacétal.

Après avoir présenté les différentes approches vers les broussonétines spiroacétaliques décrites dans la littérature, nous exposerons la stratégie de synthèse que nous avons retenue pour la préparation de la broussonétine H puis nous détaillerons nos résultats.

---

<sup>99</sup> A. Tursun, I. Canet, B. Aboab, M.-E. Sinibaldi, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2291-2294.

## II.2. Rappels Bibliographiques

A ce jour et à notre connaissance, une seule synthèse totale de la broussonétine G a été réalisée. Dans le cas de la broussonétine H, une approche vers un fragment de ce composé est rapportée dans la littérature mais aucune synthèse totale n'a été effectuée.

### II.2.1. Synthèse totale de la broussonétine G

En 2003, Trost et coll.<sup>100</sup> ont publié la première synthèse totale de la (+)-broussonétine G. Elle repose sur une disconnexion entre les carbones 1' et 2' du composé naturel. La liaison C1'-C2' est créée par réaction entre l'amide de Weinreb **A** et le magnésien issu du bromospiroacétal **B** (Schéma 110).

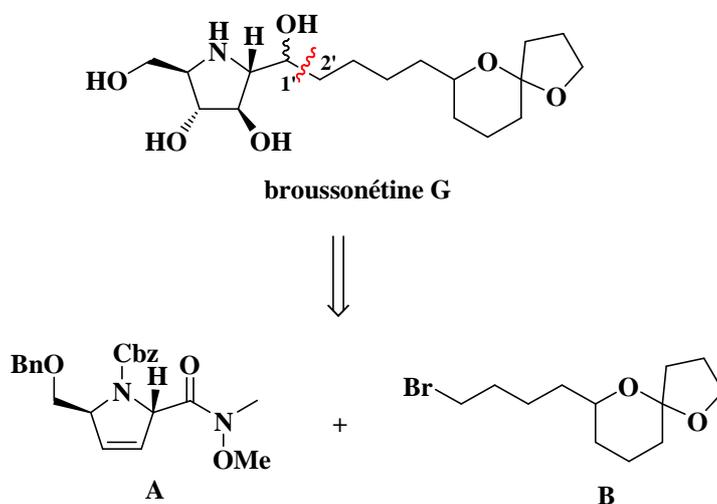


Schéma 110

#### - Préparation du fragment A

La préparation de **A** s'effectue en dix étapes et 36 % de rendement global via l'oxazolidinone 110 de configuration anti en utilisant comme étape clé une réaction de métathèse intramoléculaire (formation du composé 111) suivie d'un enchaînement de réactions de protection-déprotection (Schéma 111).

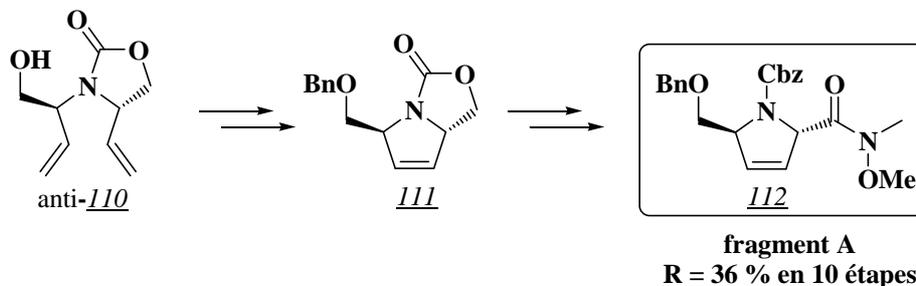
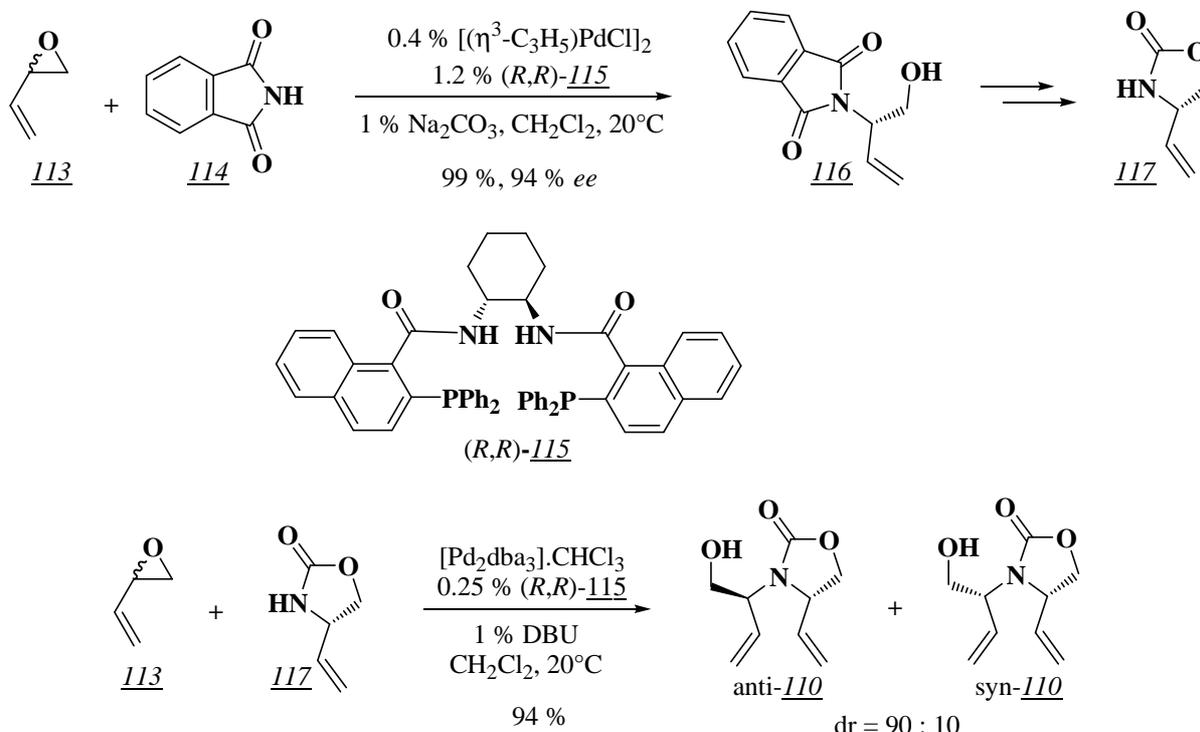


Schéma 111

<sup>100</sup> a) B. M. Trost, D. B. Horne, M. J. Woltering, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 5987-5990 ; b) B. M. Trost, D. B. Horne, M. J. Woltering, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 6607-6620.

La préparation de l'oxazolidinone chirale 110 est réalisée, elle, en quatre étapes dont deux sont des réactions d'Alkylations Allyliques Asymétriques pallado-catalysées qui permettent de fixer la configuration de deux de quatre centres stéréogènes de l'«aza-sucre», avec de très bons excès énantiomériques et diastéréoisomériques. Sa synthèse repose sur l'utilisation de l'époxyde 113 et de l'imide 114 (*Schéma 112*).



***Schéma 112***

**- Préparation du fragment B**

Le fragment **B** est lui préparé *via* l'intermédiaire clé 118 (*Schéma 113*). La spirocyclisation pallado-catalysée du triol 118 s'effectue avec 85 % de rendement et une excellente diastéréosélectivité (97 : 3) en faveur du composé thermodynamiquement le plus stable 119a. Le fragment **B** est obtenu après substitution nucléophile de 119a.

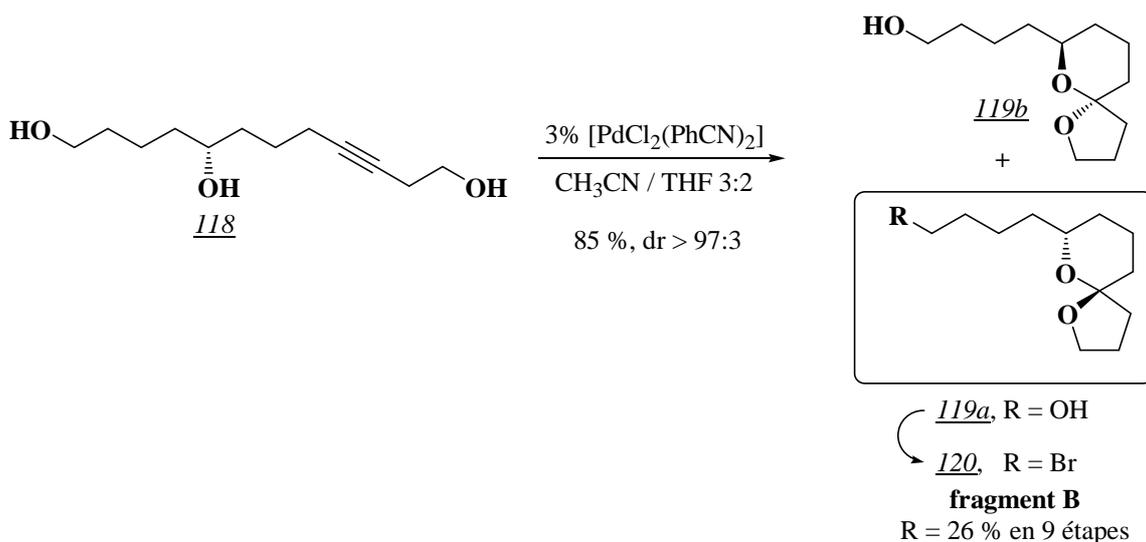


Schéma 113

La stéréosélectivité de la cyclisation est expliquée par les auteurs par le mécanisme de la réaction (Schéma 114). L'attaque 6-*exo*-dig de la fonction alcool secondaire de 121 conduit à l'oléfine exocyclique 123. L'oxonium 124, issu du traitement acide de 123, subit alors une cyclisation sous contrôle thermodynamique conduisant très majoritairement à l'épimère 119a.

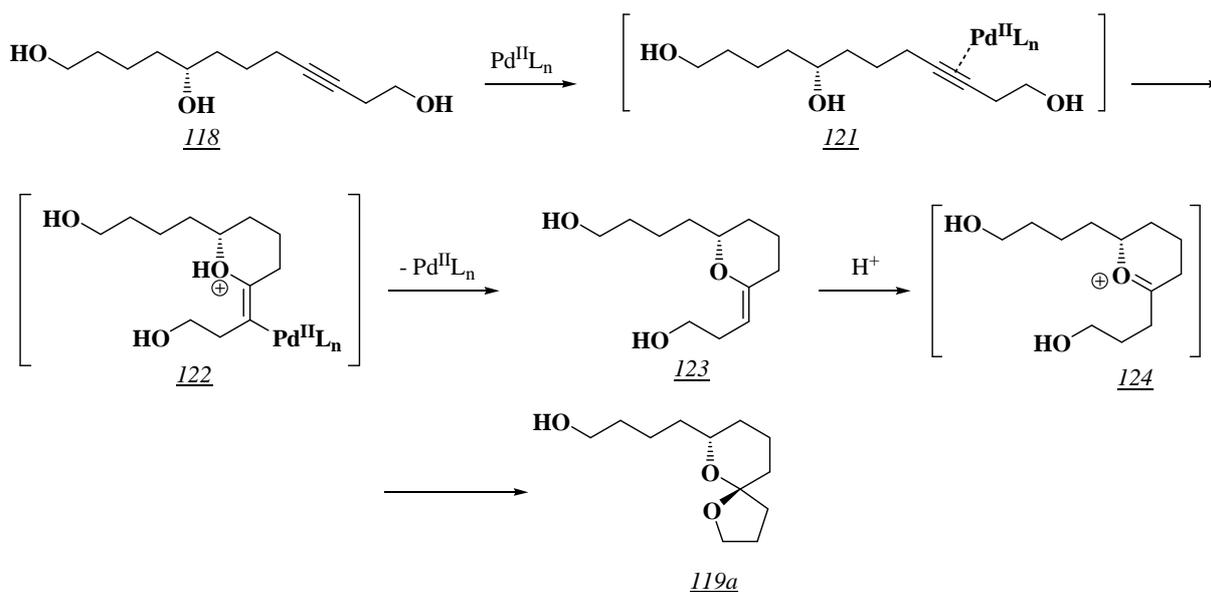


Schéma 114

La préparation du triol 118 a été réalisée à partir de la  $\delta$ -valérolactone. Cette dernière est ouverte par traitement avec le lithiopent-1-yne pour conduire, après protection de l'alcool par un groupement trityle, à l'ynone 125. Une réduction asymétrique de la cétone 125 en alcool par réaction avec un catalyseur chiral de Noyori à base de Ru(III), suivie d'une isomérisation de la triple liaison et d'une protection de la fonction alcool libre l'alcyne terminal 126 avec un excellent excès énantiomérique (97 % ee). Ce dernier est ensuite alkylé par l'oxyde d'éthylène pour conduire, après déprotection des deux fonctions alcools, au triol 118 (Schéma 115).

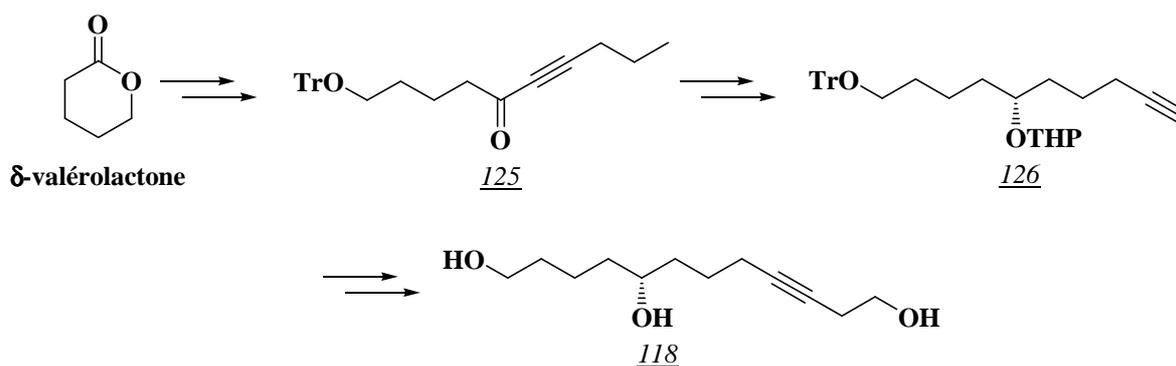


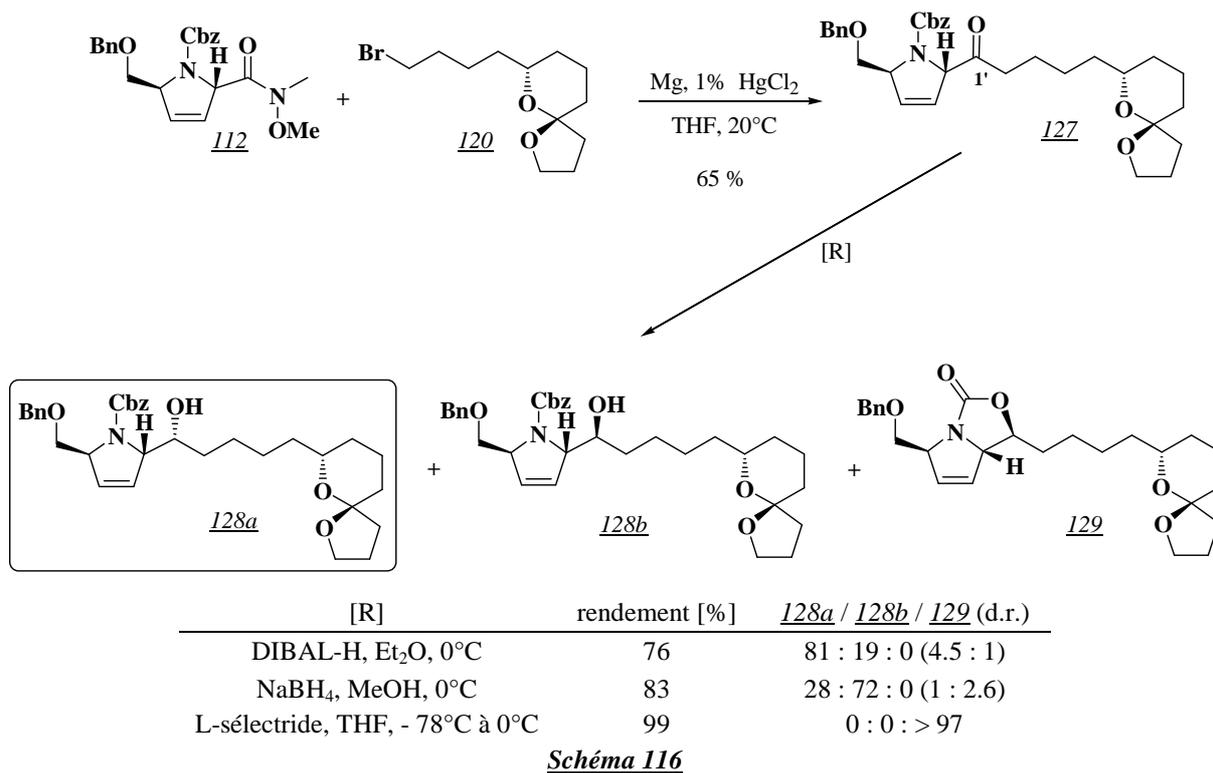
Schéma 115

Finalement, le fragment **B** a été préparé en neuf étapes à partir de la  $\delta$ -valérolactone avec un rendement global de 26 %.

- Couplage des fragments A et B et obtention de la broussonétine G

Le couplage entre les deux fragments **A** et **B** est réalisé *via* l'organomagnésien issu de 120, en utilisant le chlorure de mercure (II) comme catalyseur (Schéma 116). Il conduit à la cétone 127 avec 65 % de rendement.

Une étude de la réduction de la fonction cétone en C-1' de 127 a été réalisée par les auteurs. En présence d'hydruure de diisobutylaluminium dans l'éther, ils isolent, avec 76 % de rendement, un mélange diastéréoisomérique (81 : 19) des alcools secondaires 128a et 128b. Dans le cas où la réduction est effectuée par le borohydruure de sodium dans le méthanol, cette-fois-ci, le mélange de diastéroisomères obtenu est en faveur de l'isomère 128b (72 : 28, rendement 83 %). On peut remarquer que l'utilisation de *L*-sélectride provoque non seulement une réduction stéréosélective mais également une cyclisation spontanée de l'alcoolate intermédiaire sur le carbamate de benzyle conduisant alors quantitativement à l'oxazolidinone 129. La configuration absolue des carbones C-1' des diastéréoisomères 128a et 128b a été déterminée à ce stade par analyses par RMN <sup>1</sup>H de leurs esters *O*-méthylmandéliques correspondants (méthode de Mosher).



Les résultats obtenus au cours de l'étape de réduction s'expliquent par le mécanisme d'addition des ions hydrures sur la cétone **127** (*Schéma 117*). Lors de l'utilisation de NaBH<sub>4</sub> et de *L*-sélectride, la formation de l'alcool **128b** de configuration (*S*) est déduite du modèle de Felkin-Anh.<sup>101</sup> En ce qui concerne l'utilisation de DIBAL-H, l'état de transition implique, cette fois-ci, une chélation de l'atome d'oxygène par l'aluminium ce qui provoque alors la formation de l'alcool **128a** de configuration (*R*).

<sup>101</sup> a) M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 9, 2199-2204 ; b) N. T. Anh, *Top. Curr. Chem.*, **1980**, 88, 145-162.

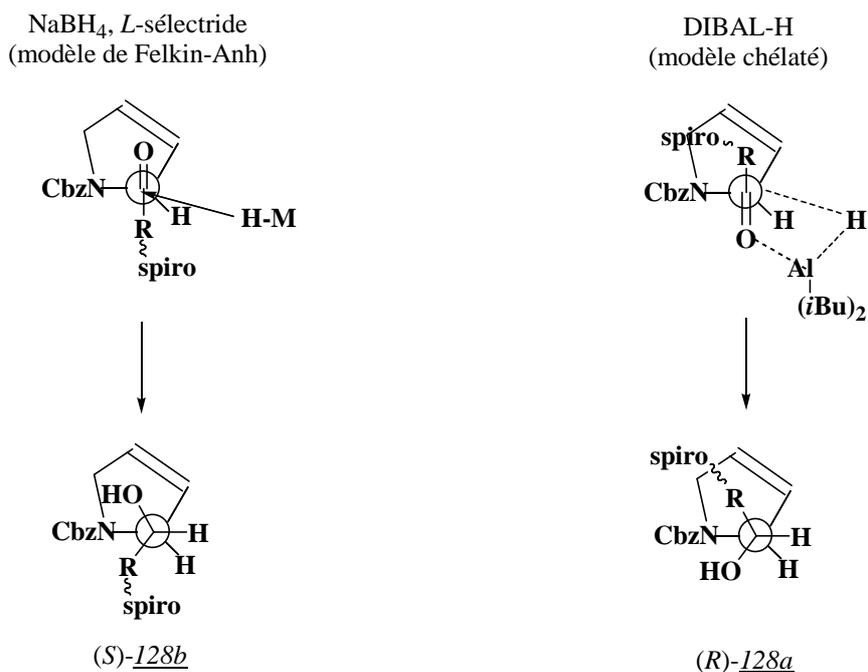


Schéma 117

Le composé 128a est alors soumis à une réaction d'époxydation pour conduire, après ouverture des époxydes formés, au triol 130. La coupure des groupements carbamate de benzyle et éther benzylique s'effectue classiquement, et fournit la (+)-broussonétine G (131).

Le rendement global de cette synthèse en quinze étapes pour la plus longue séquence linéaire (vingt quatre étapes au total) est de 8.3 % (Schéma 118).

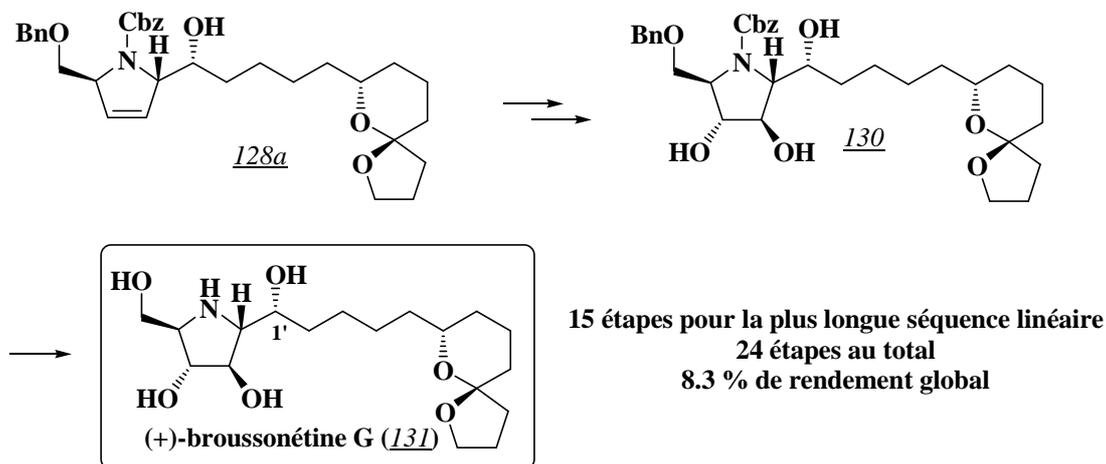
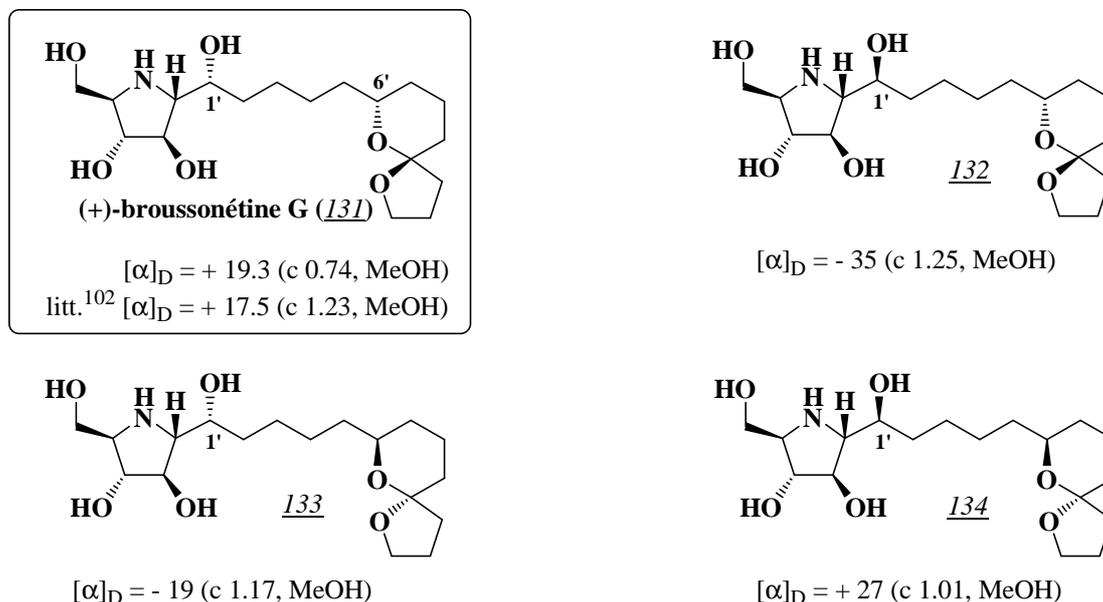


Schéma 118

Afin de déterminer la configuration absolue du produit naturel, Trost et coll. ont préparé les quatre diastéréoisomères possibles 131, 132, 133 et 134 pour la broussonétine G, selon le même schéma synthétique et en utilisant l'énantiomère du fragment spiranique 120 (Schéma 119).

Après comparaison des spectres de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  et des pouvoirs rotatoires des quatre diastéréoisomères et du produit naturel,<sup>102</sup> ils ont montré que le carbone spiranique, le carbone C-6' et le carbone C-1' adoptaient tous la configuration (*R*).



*Schéma 119*

### II.2.2. Synthèse du fragment spiranique de la broussonétine H

A ce jour, les seuls travaux rapportés concernant la broussonétine H consistent en la préparation de son fragment spiroacétalique **B'**. Ils ont été réalisés par Brimble et coll. en 2003 (*Schéma 120*).<sup>103</sup>

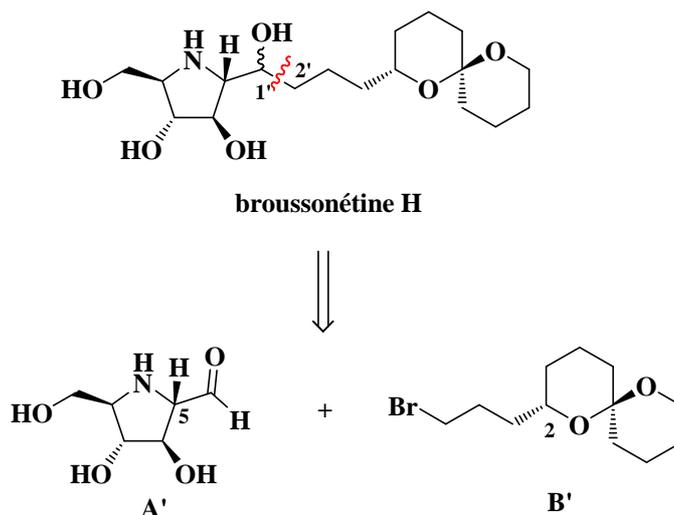
L'approche utilisée repose, tout comme pour la synthèse de la broussonétine G effectuée par Trost et coll.,<sup>104</sup> sur une disconnexion entre les carbones C-1' et C-2'. C'est une réaction d'addition nucléophile du magnésien issu du fragment bromé **B'** sur l'aldéhyde **A'** qui permettra alors la création de la liaison 1'-2'. Deux épimères en C-1' sont, là encore, envisageables et devront donc être séparés afin de déterminer lequel possède la configuration absolue du produit naturel.

Il faut noter que dans cette synthèse les auteurs ont arbitrairement fixé la configuration du système spiranique comme étant (2*S*,6*S*).

<sup>102</sup> M. Shibano, S. Nakamura, N. Akazawa, G. Kusano, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1048-1050.

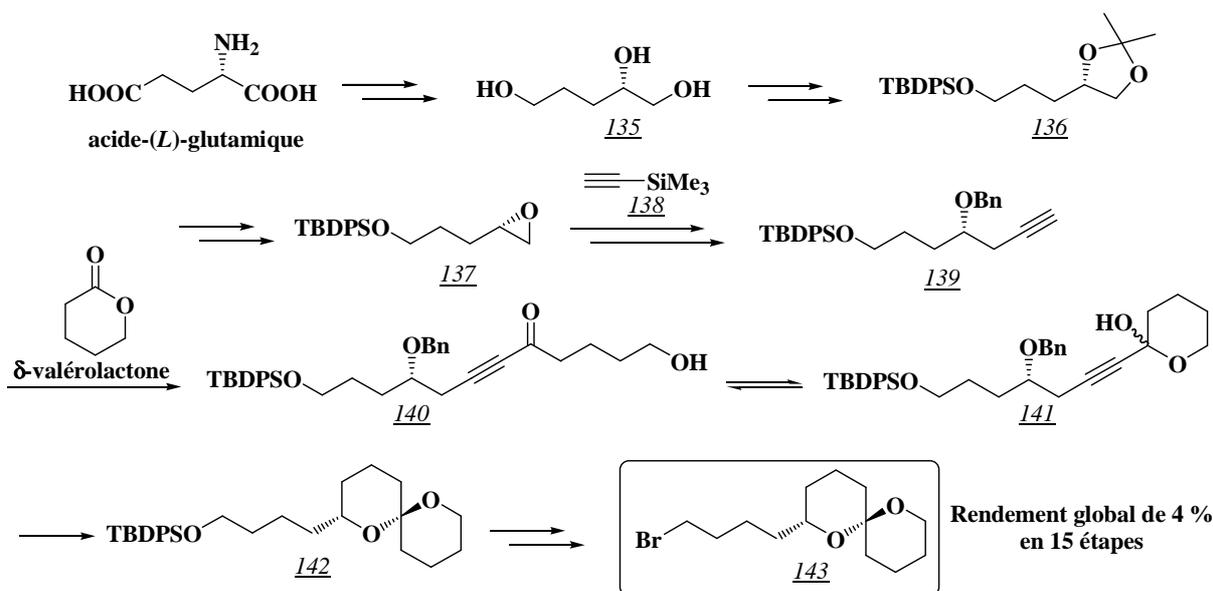
<sup>103</sup> M. A. Brimble, J. H. Park, C. M. Taylor, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 5861-5868.

<sup>104</sup> B. M. Trost, D. B. Horne, M. J. Woltering, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5987-5990 ; b) B. M. Trost, D. B. Horne, M. J. Woltering, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 6607-6620.


**Schéma 120**

La préparation du fragment **B'** a été effectuée au départ de l'acide-(*L*)-glutamique et repose sur la formation de l'ynone 140 comme précurseur du motif spiroacétal (Schéma 121).

Le schéma réactionnel débute par une désamination nitreuse de l'acide glutamique suivie d'une réduction des deux fonctions acides carboxyliques afin d'obtenir le triol 135. Une protection des deux fonctions alcools adjacentes de 135 sous forme d'acétonide et de la troisième fonction alcool sous forme d'éther de *tert*-butyldiphénylsilyle, conduit au composé 136. L'hydrolyse de l'acétonide libère le diol correspondant qui est transformé en époxyde 137. L'alcyne 139 est ensuite obtenu par ouverture de 137 par addition de l'espèce lithiée du triméthylsilylacétylène 138 suivie de la protection de la fonction alcool par un groupement benzyle. L'anion de 139 réagit ensuite sur la  $\delta$ -valérolactone pour former l'ynone 140 présente en équilibre avec sa forme héli-acétalique 141. Le mélange de 140 et 141, traité dans des conditions d'hydrogénolyse, conduit spontanément au spiroacétal 142 qui est finalement converti en 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane 143 substitué par une chaîne bromobutyle.


**Schéma 121**

Les auteurs obtiennent ainsi le spiroacétal 143 en quinze étapes à partir de l'acide-(L)-glutamique avec 4 % de rendement global sous une forme énanti enrichie (70 % ee). La racémisation partielle a lieu pendant la conversion de l'acide-(L)-glutamique en acétonide 136. Ceci est confirmé par la comparaison du pouvoir rotatoire de 136 avec des données de la littérature qui révèle un excès énantiomérique d'environ 80 %. Bien qu'une racémisation soit possible pendant l'étape de désamination nitreuse, les auteurs imputent ce résultat à l'épimérisation en C-2 au cours de la transformation de 135 en acétonide 136, ce phénomène ayant déjà été observé par les équipes de Sugai<sup>105</sup> et Mori.<sup>106</sup>

Il faut également remarquer que si la synthèse du fragment **B'** est partiellement maîtrisée par les auteurs, aucune tentative de couplage entre les deux fragments **A'** et **B'** n'a été rapportée à ce jour.

---

<sup>105</sup> T. Sugai, H. Ikeda, H. Ohta, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 8123-8134.

<sup>106</sup> K. Mori, T. Takigawa, T. Matsuo, *Tetrahedron*, **1979**, 35, 933-940.

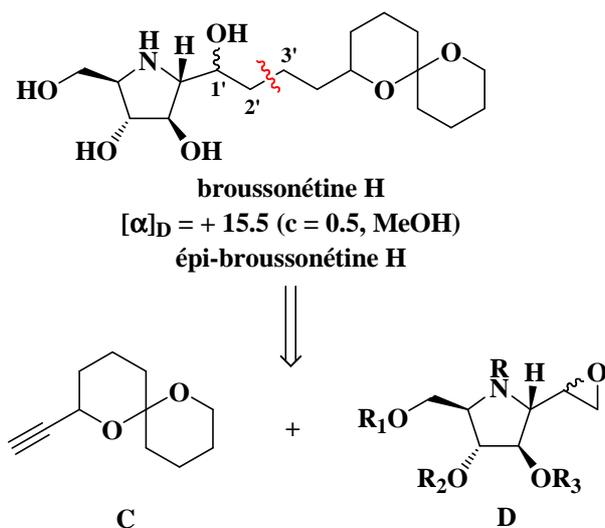
### II.3. Notre stratégie d'accès à la broussonétine H

La broussonétine H n'ayant jamais fait l'objet d'une synthèse totale, nous avons choisi de valoriser notre voie d'accès aux 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane en l'appliquant à la préparation de ce produit naturel.

Pour notre part, nous avons retenu une disconnexion entre les positions 2' et 3'. La création de la liaison 2'-3' est alors envisageable par réaction d'ouverture par une espèce métallée de l'alcyne **C**, de l'époxyde **D** porteur du motif «azasucre» et dont la fonction amine serait convenablement protégée (*Schéma 122*).

Selon le diastéréoisomère de **D** engagé dans cette réaction, nous pourrions ainsi préparer au choix la broussonétine H ou son épimère en C-1'.

La configuration absolue du carbone C-1' n'étant pas connue, nous aurons ainsi la possibilité de la déterminer en comparant la valeur des  $[\alpha]_D$  que nous obtiendrons pour les deux composés avec celle du produit naturel déterminée par l'équipe de Kusano lors de son extraction.<sup>107</sup>



*Schéma 122*

Nous avons mené ces travaux de recherche en parallèle de ceux de la première partie concernant le développement d'une voie d'accès aux spiroaminals.

Pendant nos travaux, l'équipe du Professeur P. G. Goekjian (Laboratoire de Chimie Organique 2 de l'ICBMS de l'Université Claude Bernard – Lyon I) a présenté en 2009 une thèse intitulée « Formation d'éthers d'énol par réaction de type Julia-Kocienski<sup>108</sup> et leur conversion en spiroacétals : Application à la synthèse de la Broussonétine H et à la synthèse

<sup>107</sup> M. Shibano, S. Nakamura, N. Akazawa, G. Kusano, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1048-1050.

<sup>108</sup> M. Corbet, B. Bourdon, D. Gueyraud, P. G. Goekjian, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 750-754.

du Bistramide A ». <sup>109</sup> La disconnexion proposée pour synthétiser la broussonétine H s'est avérée être identique à la nôtre ; par contre, les voies d'accès aux fragments **C** et **D** et la protection de la fonction amine de «l'aza-sucre» sont différentes. En outre, bien qu'ils aient synthétisé les deux fragments requis, toutes leurs tentatives de couplage entre ces deux fragments et donc, l'accès au produit naturel, sont restées à ce jour infructueuses. Le challenge d'une synthèse totale de la broussonétine H restait donc d'actualité.

Nous présentons ci-dessous la stratégie que nous avons retenue pour accéder aux fragments **C** et **D**.

### II.3.1. Stratégie d'accès au fragment C

La préparation du fragment **C** a été envisagée à partir de l'alcool **E** en deux étapes *via* le passage par l'aldéhyde intermédiaire **F** (Schéma 123).

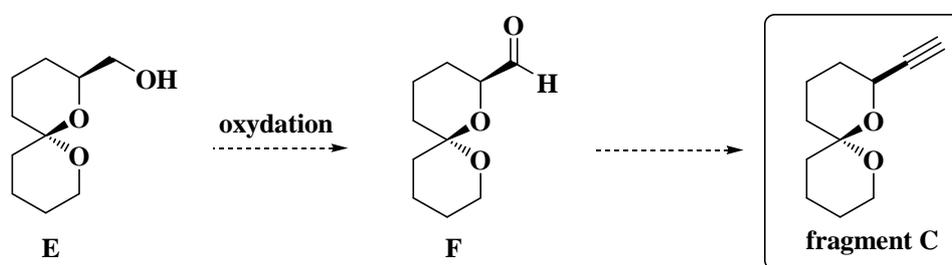


Schéma 123

Nous présenterons ci-dessous la voie d'accès au spiroacétal **E**, en rappelant les synthèses décrites dans la littérature. Puis, nous détaillerons les méthodes envisageables pour effectuer l'oxydation de l'alcool **E** en aldéhyde **F** et la transformation de ce dernier en alcyne **C**.

Enfin, nous donnerons le schéma rétrosynthétique finalement retenu pour accéder au fragment **C**.

#### II.3.1.1. Accès au spiroacétal E

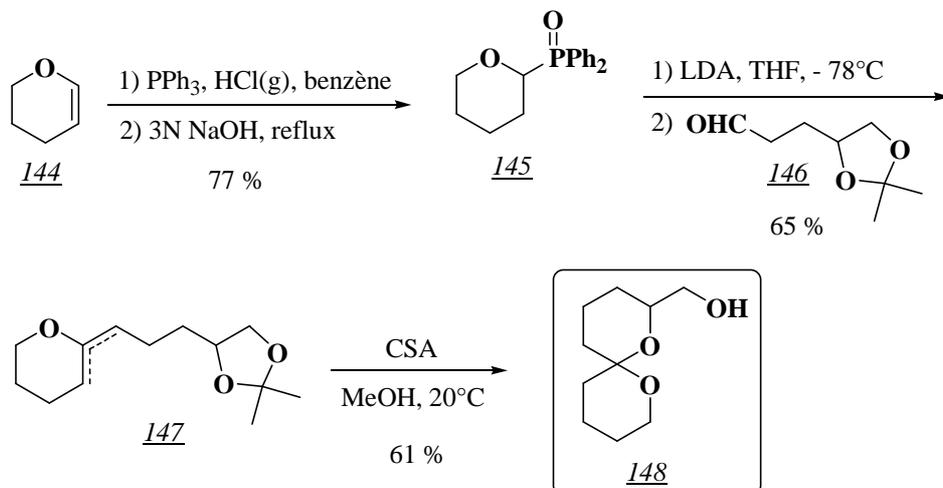
Il existe peu de synthèses totales du spiroacétal **E** décrites et la plupart d'entre elles ont été réalisées en série racémique.

Historiquement, S. V. Ley et coll. <sup>110</sup> ont été les premiers à préparer le spirohétérocycle 148 (Schéma 124). Sa synthèse est basée sur la cyclisation acido-catalysée de l'éther d'énol cyclique 147, préalablement obtenu par une réaction de Wittig entre l'oxyde de diphenylphosphine 145, issu de 144 et l'aldéhyde 146.

<sup>109</sup> B. Bourdon, Thèse de Doctorat: **2009**, N°190-2009.

<sup>110</sup> S. V. Ley, B. Lygo, H. M. Organ, A. Wonnacott, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3825-3836.

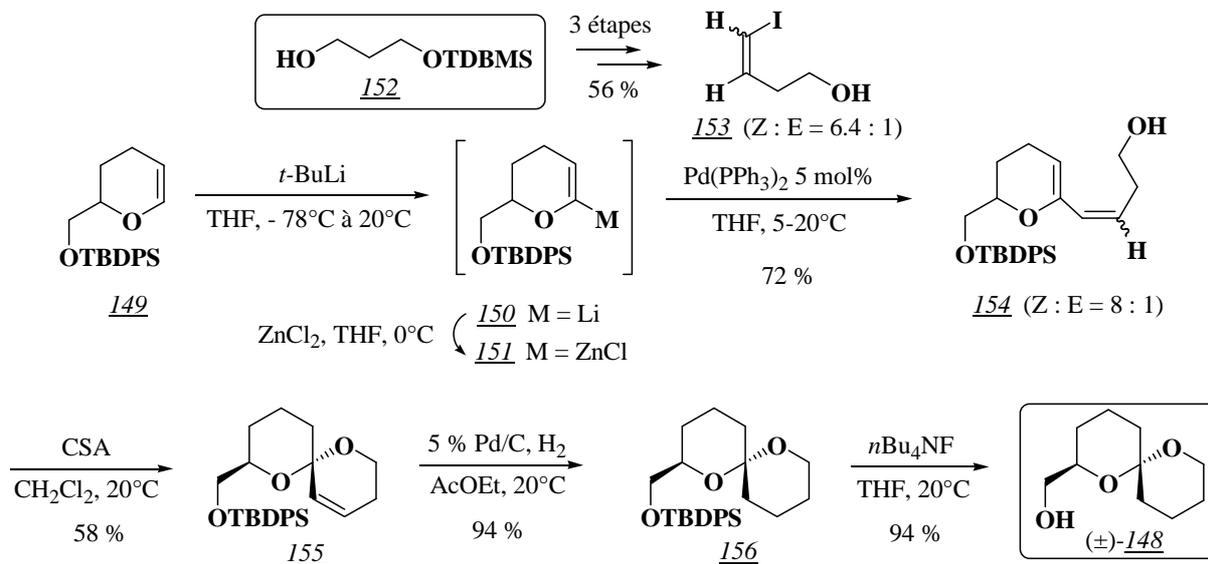
Le composé 148 a été synthétisé en quatre étapes à partir du 2,3-dihydro-4*H*-pyrane 144 avec un rendement global de 30 %.



**Schéma 124**

En 2005, Quayle et coll.<sup>111</sup> ont réalisé la synthèse diastéréosélective du spiroacétal ( $\pm$ )-148, selon une approche similaire (*Schéma 125*). Dans ce cas, l'accès à l'éther d'énol 154 est réalisé *via* une réaction de couplage pallado-catalysé entre un partenaire vinylo iodé 153 (préalablement préparé à partir de 152) et l'organo-zincique 151 issu du dihydropyrane 149.

La préparation de 148 a été finalement effectuée en sept étapes à partir de 152 avec un rendement global de 21 %.



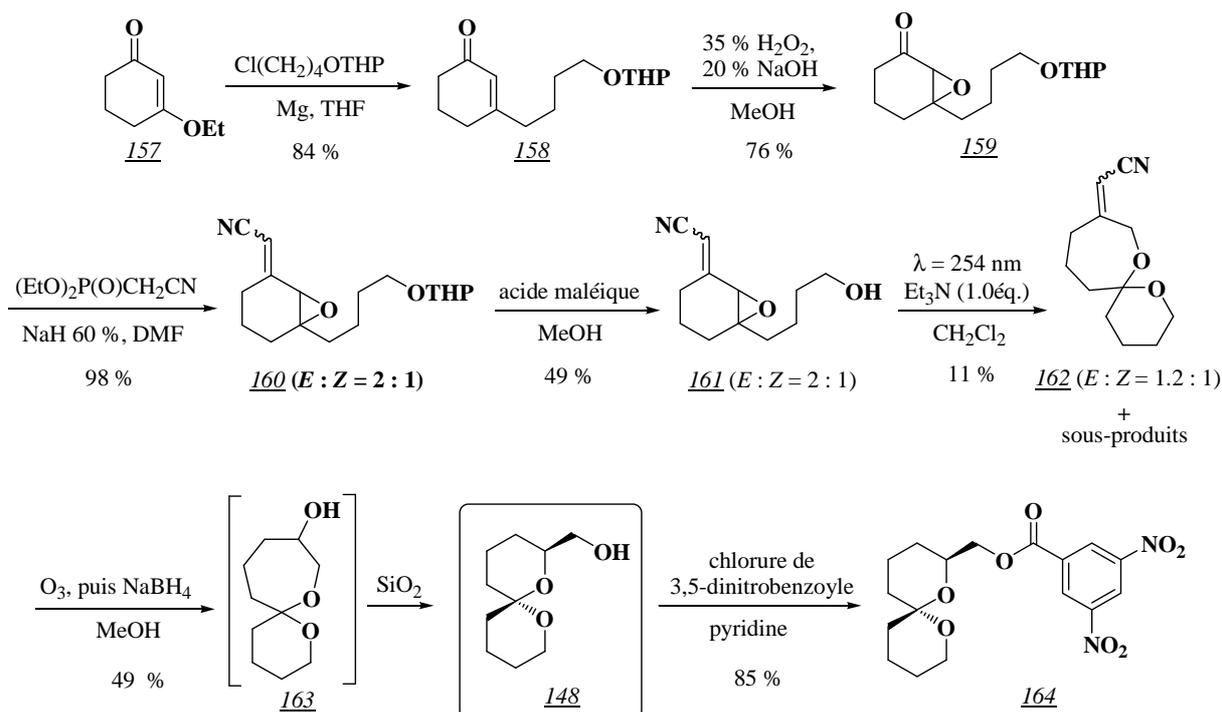
**Schéma 125**

<sup>111</sup> a) J. C. Conway, P. Quayle, A. C. Regan, C. J. Urch, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 11910-11923 ; b) J. C. Conway, P. Quayle, A. C. Regan, C. J. Urch, *Heterocycles*, **2006**, *67*, 85-88.

En 1995, Nishio et coll.<sup>112</sup> ont obtenu le spiroacétal ( $\pm$ )-148 sous la forme d'un seul diastéréoisomère (*Schéma 126*). Ainsi, la 3-éthoxy-2-cyclohexanone 157 est convertie, par addition de Michaël suivie d'une époxydation, en époxy-cétone 159. Une réaction d'Horner-Emmons sur la cétone 159 conduit à l'ènénitrile 160 sous la forme d'un mélange d'isomères ( $E : Z = 2 : 1$ ) avec un rendement de 98 %. Dans l'étape suivante, le groupement THP est coupé pour conduire à l'alcool 161. L'étape cruciale de cyclisation est alors réalisée par voie photochimique ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ). Elle conduit au spirohétérocycle 162 ( $E : Z = 1.2 : 1$ ) avec un faible rendement de 11 %. Le composé 162 est ensuite engagé dans une réaction d'ozonolyse, suivie de la réduction de la cétone générée, pour conduire au spiroacétal 148 avec 49 % de rendement. Sa formation s'explique par une réouverture du cycle spiranique de 163 pendant la purification sur gel de silice qui conduit à la formation préférentielle d'un cycle à six chaînons, thermodynamiquement plus favorable qu'un cycle à sept chaînons.

Les auteurs ont montré par diffraction des rayons X du dérivé dinitrobenzoate 164 que le spiroacétal était présent sous la forme d'un seul diastéréoisomère.

Finalement, le spiroacétal 148 a été obtenu avec un très faible rendement global de 2 % en six étapes à partir de 157.



*Schéma 126*

Récemment, comme nous l'avons mentionné page 87, B. Bourdon a synthétisé, au cours de sa thèse,<sup>113</sup> le spiroacétal 148 sous la forme d'un seul stéréoisomère possédant les configurations absolues ( $2S,6S$ ) (*Schéma 127*).

<sup>112</sup> K. Ishii, M. Kotera, T. Nakano, T. Zenko, M. Sakamoto, I. Iida, T. Nishio, *Liebigs Ann.*, **1995**, 19-28.

<sup>113</sup> B. Bourdon, Thèse de Doctorat: **2009**, N°190-2009.

L'alcool 165 est converti en son dérivé tosylé 166. Ce dernier subit une réaction de substitution nucléophile pour former le thioéther correspondant qui est directement oxydé en sulfone 167. Celle-ci est ensuite engagée dans une réaction de Julia-Kocienski avec la  $\delta$ -valérolactone pour conduire à l'éther d'énol 168. La cyclisation acido-catalysée du composé 168 fournit alors quantitativement le spiroacétal (2*S*,6*S*)-148.

Le rendement global cette synthèse est de 45 % en cinq étapes à partir de l'alcool 165.

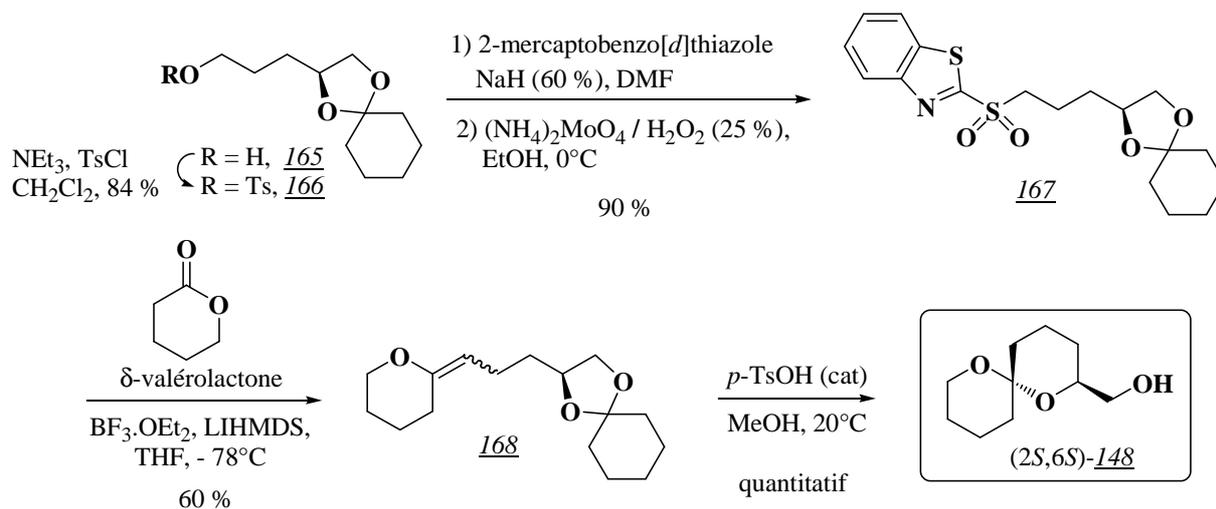


Schéma 127

Pour notre part, nous avons choisi de préparer le spiroacétal **E** selon la méthode de synthèse de spiroacétals développée depuis plusieurs années au laboratoire (Schéma 128).

Ainsi, le spiroacétal **E** serait obtenu par spirocyclisation acido-catalysée de la cétone **G**, issue de l'alkylation séquentielle de l'acétone *N,N*-diméthylhydrazone **H** par les synthons iodés **I** et **J**.

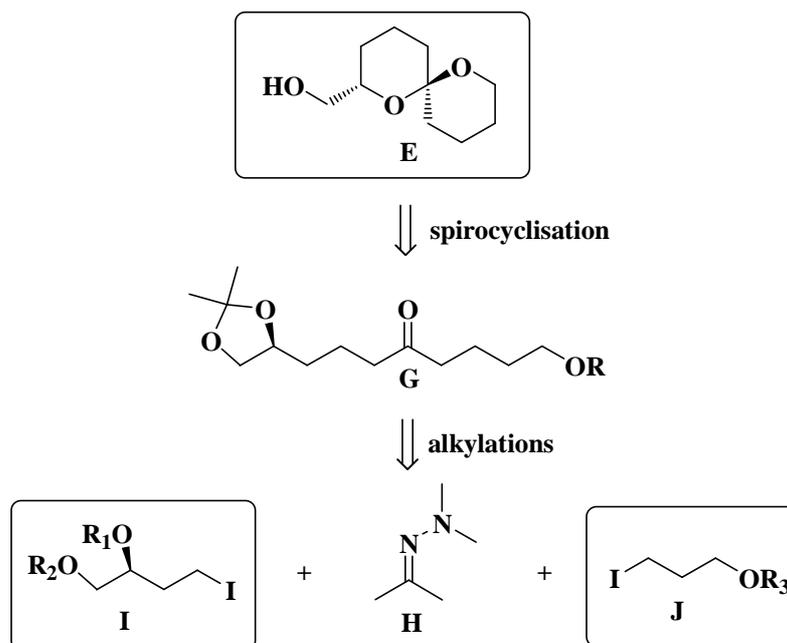


Schéma 128

### II.3.1.2. Oxydation de l'alcool E

L'étape suivante est alors l'oxydation de l'alcool **E** en aldéhyde **F** (cf Schéma 123, page 88). Celle-ci est réalisable selon différentes conditions opératoires.

#### a) Oxydation de Swern<sup>114</sup>

Cette méthode a été utilisée par Crimmins et coll.<sup>115</sup> sur des substrats similaires mais présentant une fonction alcool homologuée (Schéma 129). L'alcool 169 est transformé en aldéhyde 170 en utilisant le chlorure d'oxalyde et le diméthylsulfoxyde en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane à -78°C avec 95% de rendement.

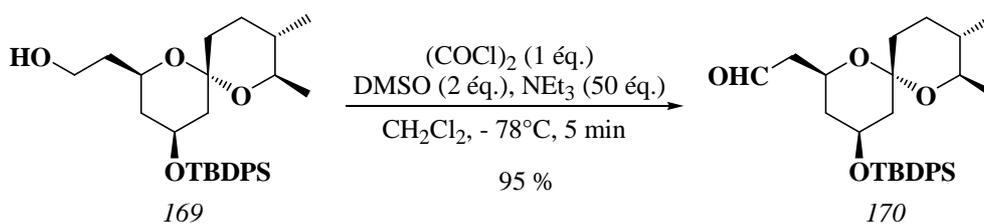


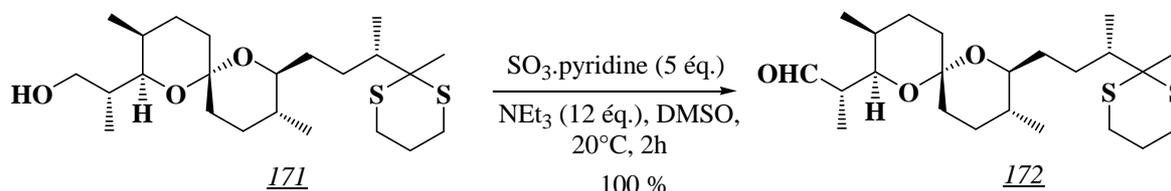
Schéma 129

<sup>114</sup> A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2480-2482.

<sup>115</sup> M. T. Crimmins, D. M. Bankaitis-Davis, W. G. Hollis, Jr., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 652-657.

b) Oxydation de Parikh-Doering<sup>116</sup>

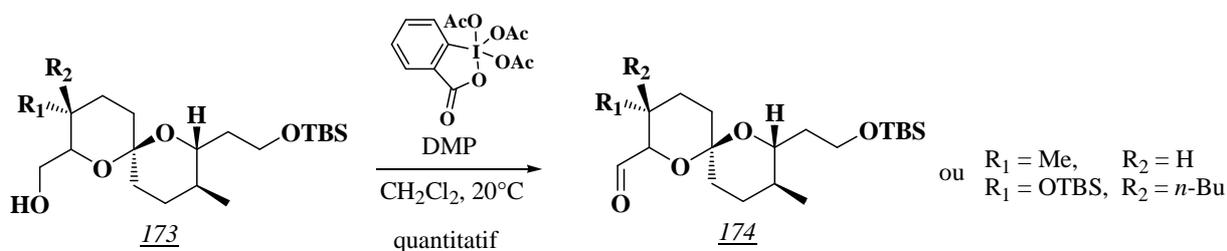
Dans la synthèse totale de la (+)-tautomycine de Shibasaki et coll.,<sup>117</sup> l'alcool 171 est oxydé quantitativement en aldéhyde 172 après traitement par le complexe SO<sub>3</sub>·pyridine en présence de triéthylamine dans le DMSO (Schéma 130). Cette fois encore, cette réaction est effectuée sur un bras hydroxyéthyle.


Schéma 130

 c) Oxydation de Dess-Martin

Le Dess-Martin Periodate ou DMP, réactif développé en 1983, est depuis très utilisé pour réaliser ce type d'oxydation, de par ses avantages par rapport aux deux autres méthodes. En effet, il ne nécessite ni de longs temps de réaction, ni de traitements fastidieux, ni d'utilisation de large excès de réactifs.<sup>118</sup> De plus, de nombreuses applications de ce réactif en synthèse totale de molécules possédant un squelette spiroacétal ont été rapportées comme, par exemple :

- en 2004, Rizzacasa et coll., au cours de la synthèse de la (-)-révéromycine A<sup>119a</sup> et de la spirofungine B,<sup>119b</sup> oxydent quantitativement le bras hydroxyméthyle du spiroacétal 173 en aldéhyde 174 en utilisant le DMP (Schéma 131).


Schéma 131

- en 2003, lors de travaux portant sur la synthèse du fragment C1-C28 des altohyrtines (spongistatines), Heathcock et coll.<sup>120</sup> ont préparé l'aldéhyde 176 à partir de l'oléfine 175 via l'alcool obtenu par hydroboration. La cétone 177 est également obtenue par oxydation par le DMP de l'alcool issu de l'addition du bromure d'éthylmagnésium sur 176. Le rendement global de cette séquence réactionnelle est de 83 % (Schéma 132).

<sup>116</sup> J. R. Parikh, W. von E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 5505-5507.

<sup>117</sup> S. Shimizu, S.-I. Nakamura, M. Nakada, M. Shibasaki, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 13363-13408.

<sup>118</sup> D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4155-4156.

<sup>119</sup> a) M. El Sous, D. Ganame, P. A. Tregloan, M. A. Rizzacasa, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3001-3004 ; b) S. D. Zanatta, J. M. White, M. A. Rizzacasa, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1041-1044.

<sup>120</sup> J. L. Hubbs, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 12836-12843.

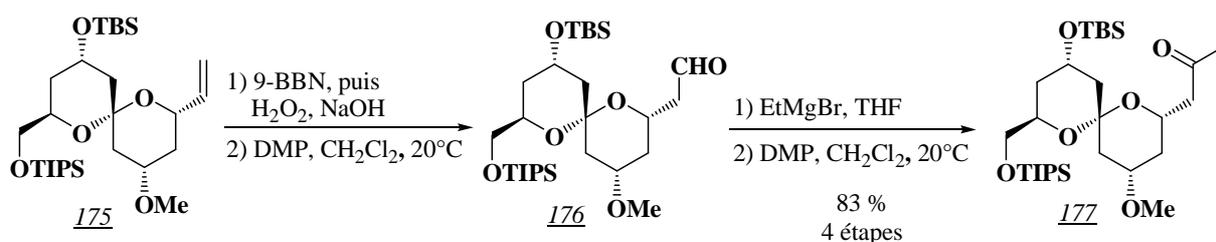


Schéma 132

- en 2005 Shimizu et coll.,<sup>121</sup> ont développé une synthèse de la (-)-spirofungine A et de la (+)-spirofungine B. Leur schéma réactionnel faisait, lui aussi, intervenir une oxydation des bras hydroxyméthyles 178a,b en aldéhydes 179a,b par le DMP. Les rendements de cette réaction sont excellents (Schéma 133).

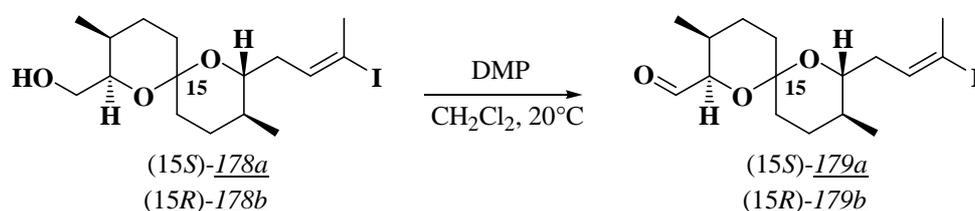


Schéma 133

*Du fait de son utilisation fréquente en chimie des spiroacétals, et notamment sur des composés présentant des bras hydroxyméthyles, nous avons donc décidé d'utiliser le réactif de Dess-Martin pour oxyder l'alcool E en aldéhyde F.*

### II.3.1.3. Passage de l'aldéhyde F à l'alcyne D

L'obtention d'un alcyne au départ d'un aldéhyde est une réaction largement décrite dans la littérature. Nous présenterons ci-dessous les méthodes les plus utilisées.

#### a) l'homologation de Seyferth-Gilbert / Bestmann-Ohira

En 1982, Gilbert et coll.<sup>122</sup> ont mis au point une méthode efficace de conversion, en une seule étape, d'aldéhydes ou d'arylcétones en alcynes *via* une réaction de type Horner-Wardsworth-Emmons en utilisant le diméthyl(diazométhyl)phosphonate (DAMP). Le mécanisme implique la formation d'un oxaphosphétane qui évolue en diazoéthène intermédiaire. Ce dernier instable se décompose en générant, après réarrangement, l'alcyne (Schéma 134).

<sup>121</sup> T. Shimizu, T. Satoh, K. Murakoshi, M. Sodeoka, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 5573-5576.

<sup>122</sup> J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 1837-1845.



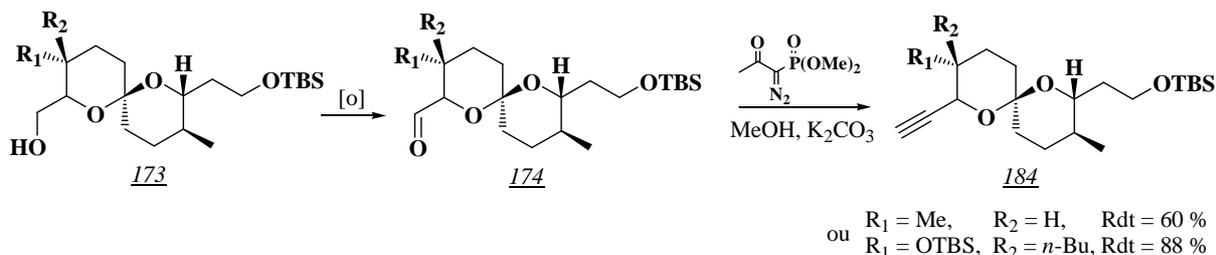


Schéma 136

## b) la réaction de Corey-Fuchs

Une voie alternative est la réaction de Corey-Fuchs (Schéma 137).<sup>126</sup> Cette voie plus ancienne utilise des réactifs simples et peu coûteux. Elle permet de convertir un aldéhyde en alcyne vrai, *via* la formation d'un vinyle dibromé, par un mécanisme similaire à la réaction de Wittig (formation d'un oxaphosphétane). L'élimination des deux atomes de brome s'effectue alors selon deux mécanismes possibles, faisant intervenir chacun deux équivalents de *n*-BuLi.

Selon la voie (a), le premier équivalent de base initie l'élimination d'un atome de brome, et le deuxième effectue un échange métal-halogène avant l'hydrolyse; selon la voie (b), l'échange Br-Li a lieu avant l'élimination, et le carbène intermédiaire se réorganise en alcyne.

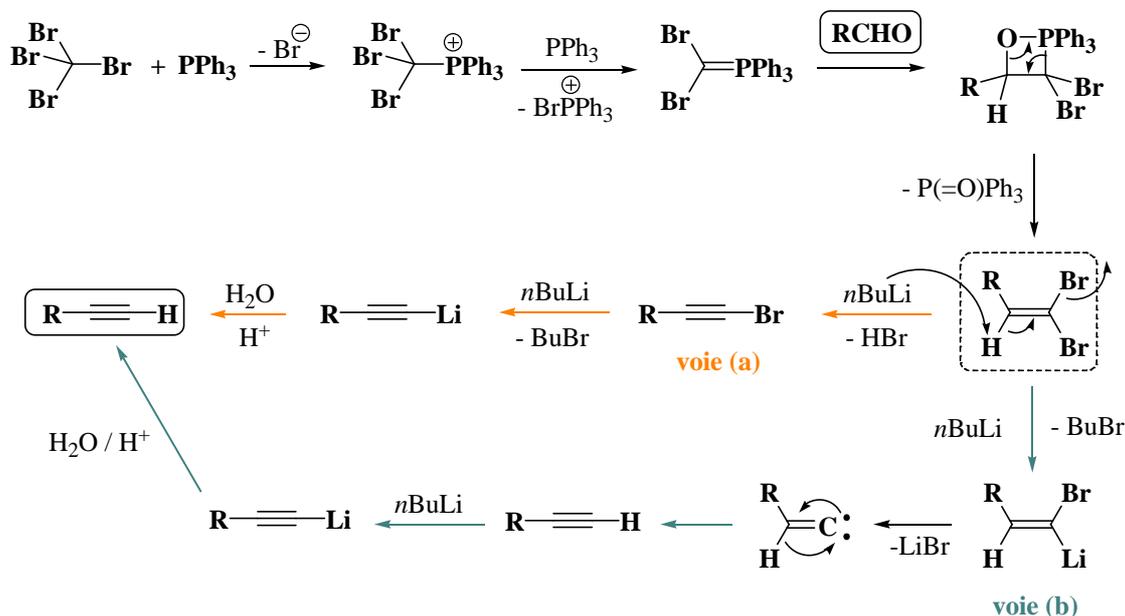


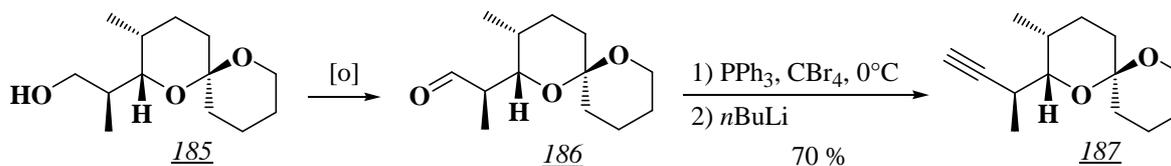
Schéma 137

Cette réaction a été utilisée avec succès au cours de travaux concernant la préparation de l'acide okadaïque par Ley et coll. en 1998.<sup>127</sup> Ainsi, l'alcyne 187 est obtenu en trois étapes

<sup>126</sup> E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 36, 3769-3772.

<sup>127</sup> S. V. Ley, A. C. Humphries, H. Eick, R. Downham, A. R. Ross, R. J. Boyce, J. B. J. Pavey, J. Pietruszka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3907-3911.

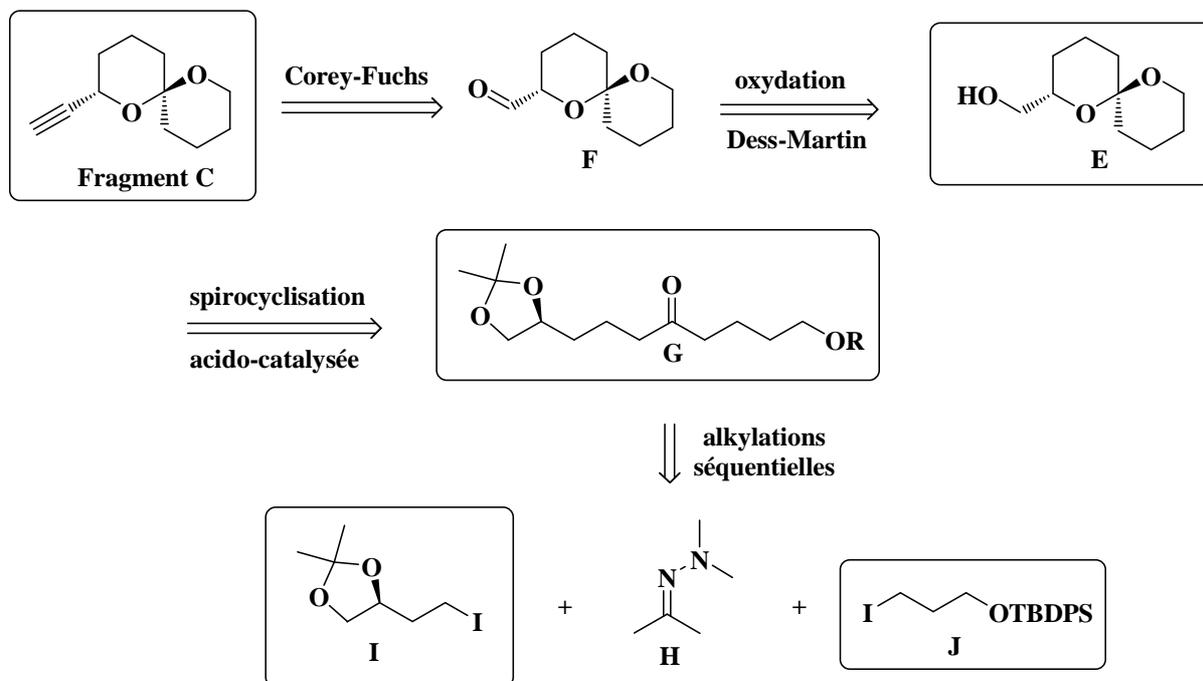
et 70 % de rendement à partir de l'alcool 185 via son oxydation en aldéhyde intermédiaire 186 (Schéma 138).



**Schéma 138**

Finalemnt, bien que la réaction de Corey-Fuchs s'effectue en deux étapes, nous avons choisi de l'utiliser pour effectuer la préparation du fragment C car elle est facile à mettre en œuvre et les réactifs utilisés sont peu onéreux.

Au bilan de cette étude, nous avons donc retenu le schéma rétrosynthétique suivant pour la préparation du fragment C (Schéma 139).



**Schéma 139**

En ce qui concerne le choix des groupements protecteurs des synthons iodés **I** et **J**, nous avons opté :

- pour le diol **I**, une protection sous forme d'acétonide. Ce groupement se déprotègera dans les mêmes conditions acides que celles utilisées pour la spirocyclisation, ce qui permettra d'effectuer en une seule étape la régénération du diol et la cyclisation finale.

- pour l'alcool **J**, une protection sous forme d'éther de *tert*-butyldiphénylsilyle, stable dans nos conditions opératoires et qui apporte une sonde UV intéressante pour les suivis réactionnels par CCM.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié les différentes possibilités permettant d'obtenir le fragment **D**. Après une étude bibliographique, nous présenterons l'approche que nous avons retenue pour synthétiser ce motif.

### II.3.2. Stratégie d'accès au fragment D

Plusieurs approches sont possibles pour accéder au fragment **D** présentant un noyau iminocyclitol substitué en  $\alpha$  par un groupement époxyde (Schéma 140).

En effet, différents précurseurs peuvent être proposés pour accéder à l'époxyde du fragment **D** : un diol **K**, un aldéhyde **L** et un alcène **M**. Dans tous les cas, les fonctions alcools ainsi que la fonction amine du cycle doivent être protégées afin d'éviter toute réaction parasite lors du couplage final entre les deux fragments.

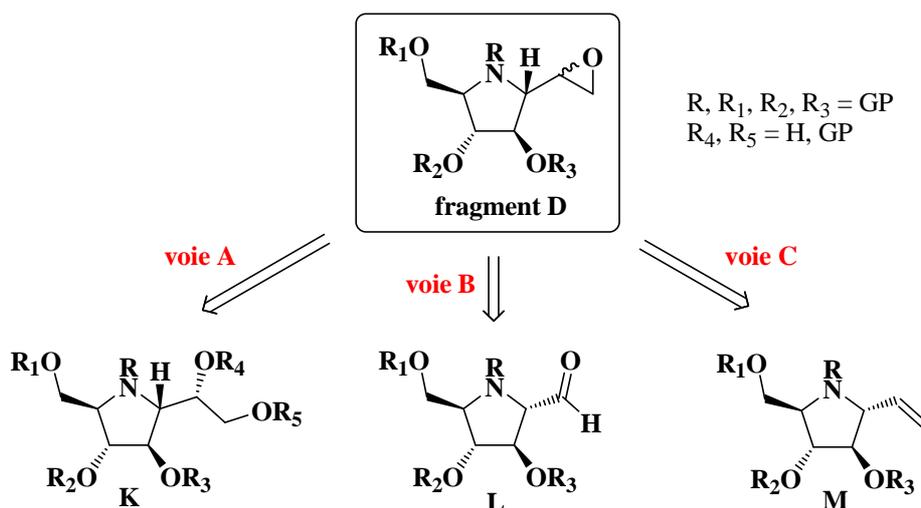


Schéma 140

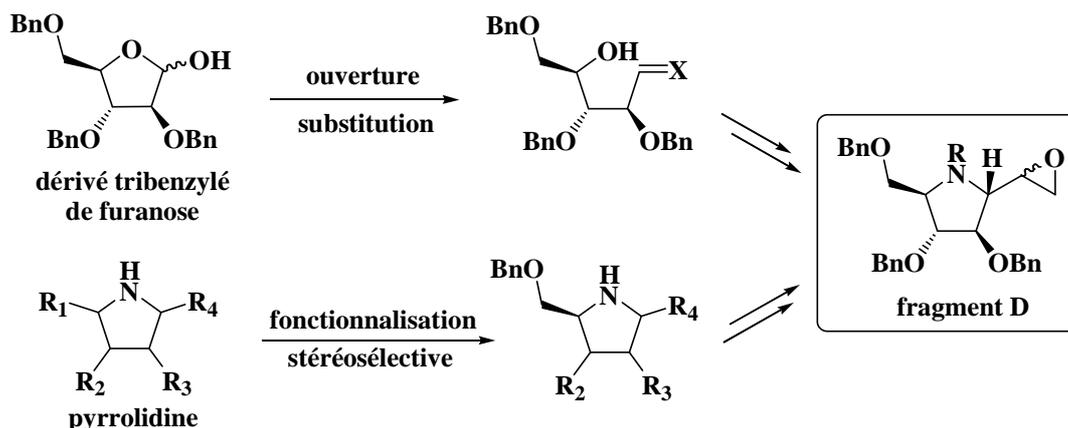
Dans la littérature, les fonctions alcools de ce type de structures sont généralement protégées sous forme d'éther benzylique ( $R_1 = R_2 = R_3 = \text{Bn}$ ). Nous avons donc opté pour ce groupement protecteur qui, dans notre schéma réactionnel pour accéder à la broussonétine H, devrait de plus être coupé concomitamment avec l'hydrogénation de la triple liaison.

En revanche, nous devons pouvoir moduler aisément le groupement protecteur de l'amine qui peut interférer lors du couplage final des fragments **C** et **D**. Cette variabilité doit pouvoir être réalisée le plus tard possible dans la synthèse du fragment **D**, pour ne pas systématiquement être obligé d'en recommencer sa préparation. Bien évidemment, **R** doit être un groupe compatible avec le choix des groupements benzyles protégeant les fonctions alcools.

Pour accéder à **K**, **L** et **M**, deux stratégies générales sont possibles (*Schéma 141*) :

- la première, la plus employée, consiste à convertir un furanose de stéréochimie connue en iminocyclitol par une séquence d'ouverture-substitution-cyclisation. Pour obtenir **D**, le furanose retenu doit en outre posséder la stéréochimie du (*D*)-arabinose.

- la seconde utilise comme produit de départ une pyrrolidine plus ou moins fonctionnalisée sur laquelle sont introduits stéréosélectivement et séquentiellement tous les substituants.



*Schéma 141*

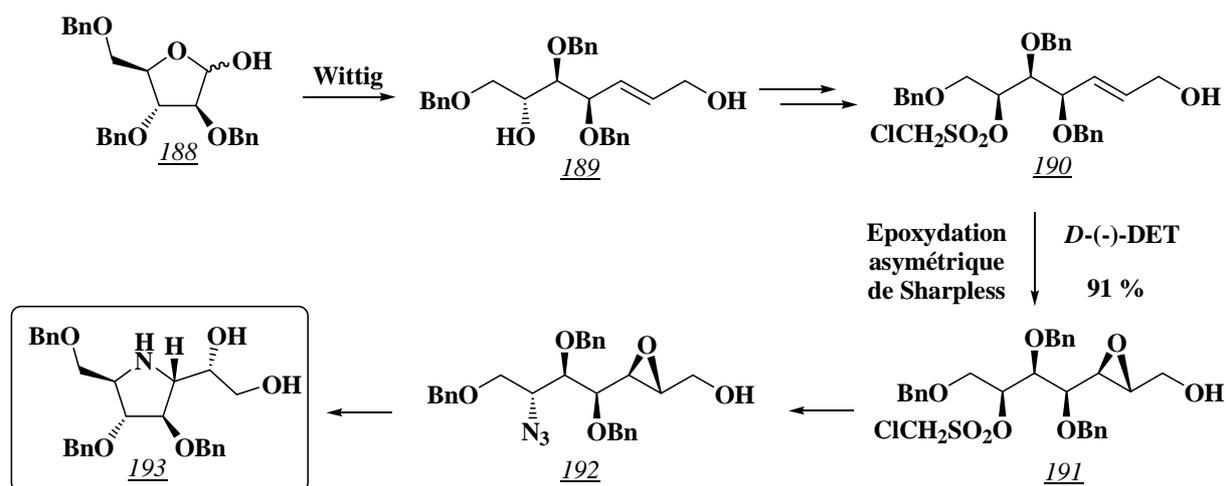
### II.3.2.1. Etude de la voie A : préparation du synthon K

Cette voie, développée en 1995 par Wong et coll.,<sup>128</sup> utilise comme substrat de départ le composé 188, dérivé tribenzylé du (*D*)-arabinose (*Schéma 142*). La stéréochimie de «l'aza-sucre» du fragment **D** est donc de ce fait en place dès le début dans la synthèse.

L'oléfine 189, obtenue par réaction de Wittig sur la forme ouverte de 188 est convertie en alcène 190 après une séquence réactionnelle qui induit l'isomérisation d'un des groupements hydroxyles. Une époxydation asymétrique de Sharpless de 190 en présence de *D*-(-)-tartrate de diéthyle conduit exclusivement à l'époxyde 191. L'iminocyclitol 193 est finalement obtenu après substitution du groupement chlorométhylsulfonyloxy de 191 en azoture 192, réduction de ce dernier en amine et cyclisation par ouverture de l'époxyde par la fonction amine.

La préparation de 193 est réalisée avec un rendement global de 13 % en onze étapes à partir du composé 188.

<sup>128</sup> S. Hiranuma, T. Shimizu, T. Nakata, T. Kajimoto, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 8247-8250.



Une approche similaire a été développée par Behr et coll. en 2007 (*Schéma 143*).<sup>129</sup>

La forme ouverte du dérivé tribenzylé du (*L*)-xylose *194* est engagée dans une réaction de Grignard avec le bromure de vinylmagnésium et conduit au diol *195* présent sous la forme d'un mélange d'épimères *195a* et *195b*. Une protection de *195a* suivie d'une dihydroxylation de l'oléfine terminale fournit le composé *196* avec 73 % de rendement et un faible excès diastéréoisomérique (de = 20 %). Ce dernier est ensuite transformé en acétonide *197a,b* et les deux épimères sont séparés. Les mésylates *197a* ou *197b* sont alors mis en réaction avec de la benzylamine pour conduire aux pyrrolidines *198a* ou *198b* avec respectivement 69 % et 73 % de rendement.

Dans cette synthèse, la configuration absolue du carbone C-7 des acétonides *198a* et *198b* est déduite *via* leurs conversions respectives en homo-DMDP et DMDP.

Les épimères *198a* et *198b* ont finalement été préparés en cinq étapes à partir de *194* avec respectivement 13 % et 21 % de rendement global.

<sup>129</sup> J.-B. Behr, G. Guillermin, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 2369-2372.

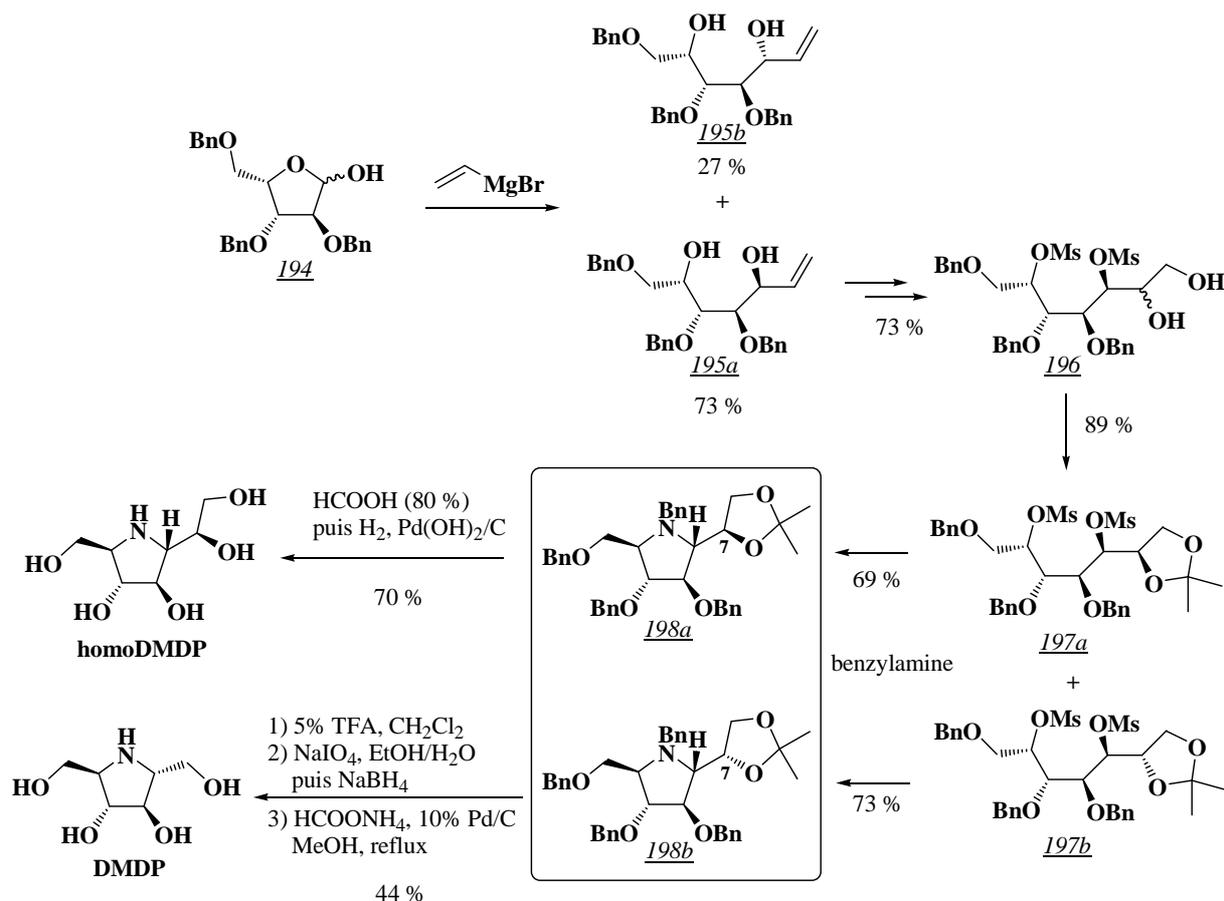


Schéma 143

### II.3.2.2. Etude de la voie B : préparation du synthon L

La préparation de l'aldéhyde **205** a été mise en place par Dondoni et coll. en 2002 (Schéma 144).<sup>130</sup>

L'approche utilisée consiste à substituer le carbone anomérique du dérivé **194** par une hydroxylamine. Le composé **199**, produit majoritaire de la réaction, existe en équilibre avec la forme nitrone minoritaire **200**. Cette dernière permet l'accès, par addition du 2-lithiothiazole **201**, à l'hydroxylamine **202** avec un rendement de 72 % dans un rapport 4 : 1 entre les deux épimères (anti/syn). La réduction de l'hydroxylamine **202** par du diacétate de cuivre en présence de zinc fournit la benzylamine **203**. Après activation de la fonction alcool de **203** sous forme de triflate, les auteurs isolent la pyrrolidine **204** avec 71 % de rendement. La configuration absolue du nouveau centre stéréogène C-2 a pu être déduite de données de RMN  $^1\text{H}$  (effets Overhauser).

La conversion du groupement thiazole de **204** en formyle permet d'accéder à l'aldéhyde **205**, précurseur du DMDP. Ce dernier est finalement obtenu avec 17 % de rendement en cinq étapes à partir du composé **194**.

<sup>130</sup> A. Dondoni, P. P. Giovannini, D. Perrone, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 7203-7214.

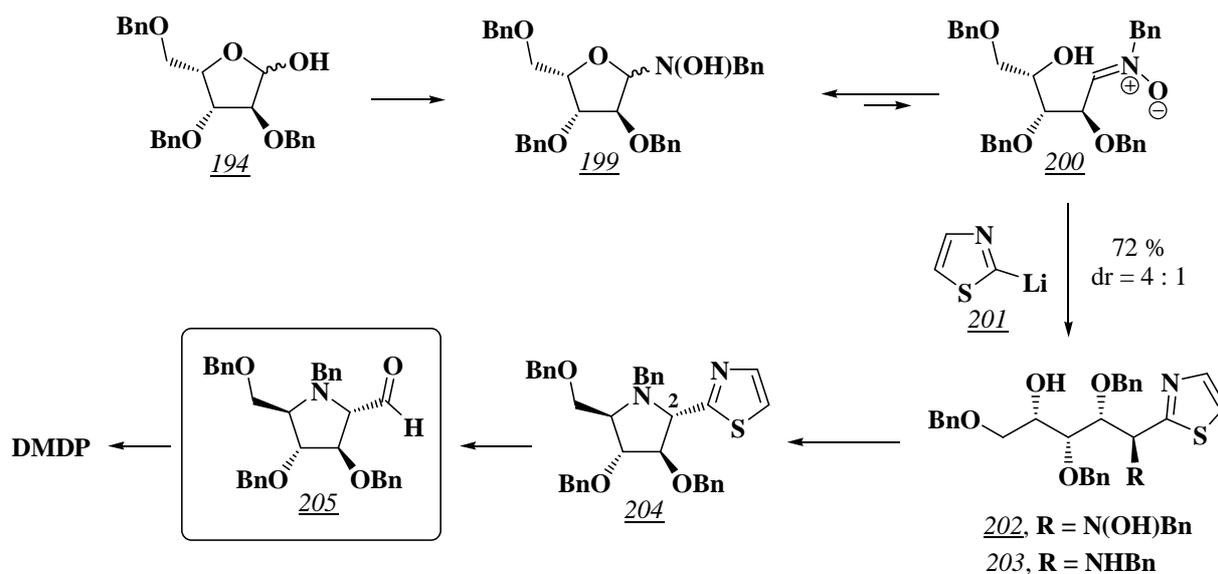


Schéma 144

Selon la même voie, Izquierdo et coll.<sup>131</sup> ont préparé en 2007 les pyrrolidines 211a,b au départ du spiroacétal 206 issu du (*D*)-fructose (Schéma 145).

Après deux  $S_N2$  consécutives, les auteurs obtiennent l'azoture 207 dont le groupement acétone est coupé pour conduire au diol 208. La fonction alcool primaire de 208 est ensuite protégée par un groupement TBDPS. La fonction azoture de 209 est réduite en amine, qui réagit sur le carbone anomérique pour former le cycle pyrrolidine des iminocyclitols 210a et 210b. La protection de la fonction amine des pyrrolidines 210a,b sous forme de carbamate de benzyle permet d'effectuer la séparation des deux diastéréoisomères 211a et 211b (2.2 : 1). Finalement, les épimères 211a et 211b ont été obtenus à partir de 206 en six étapes avec des rendements globaux respectivement de 12 % et de 5 %.

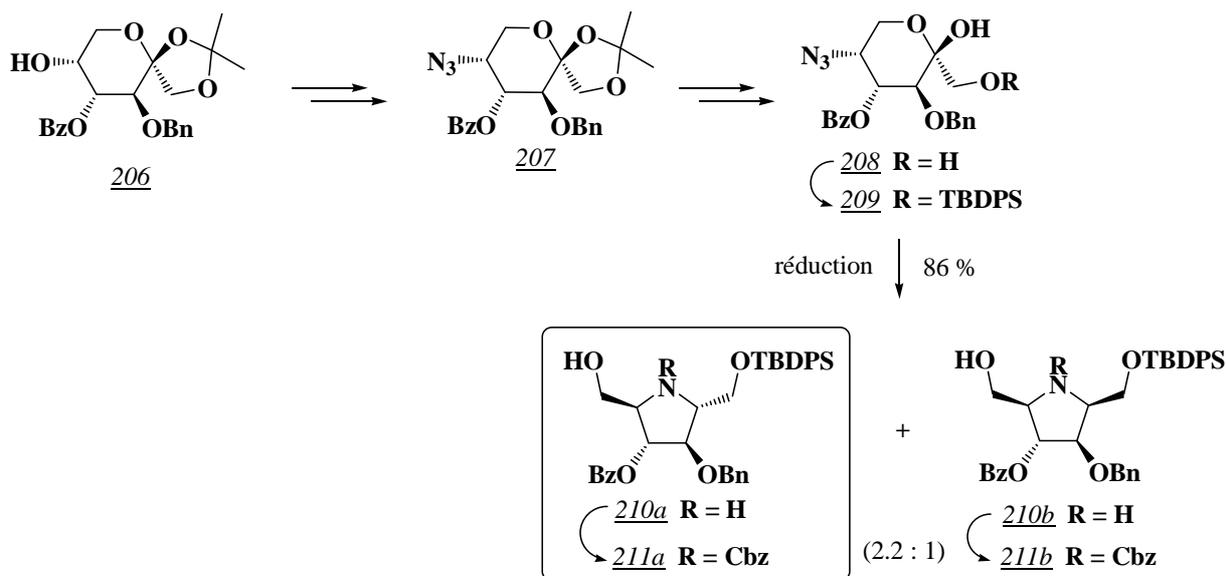


Schéma 145

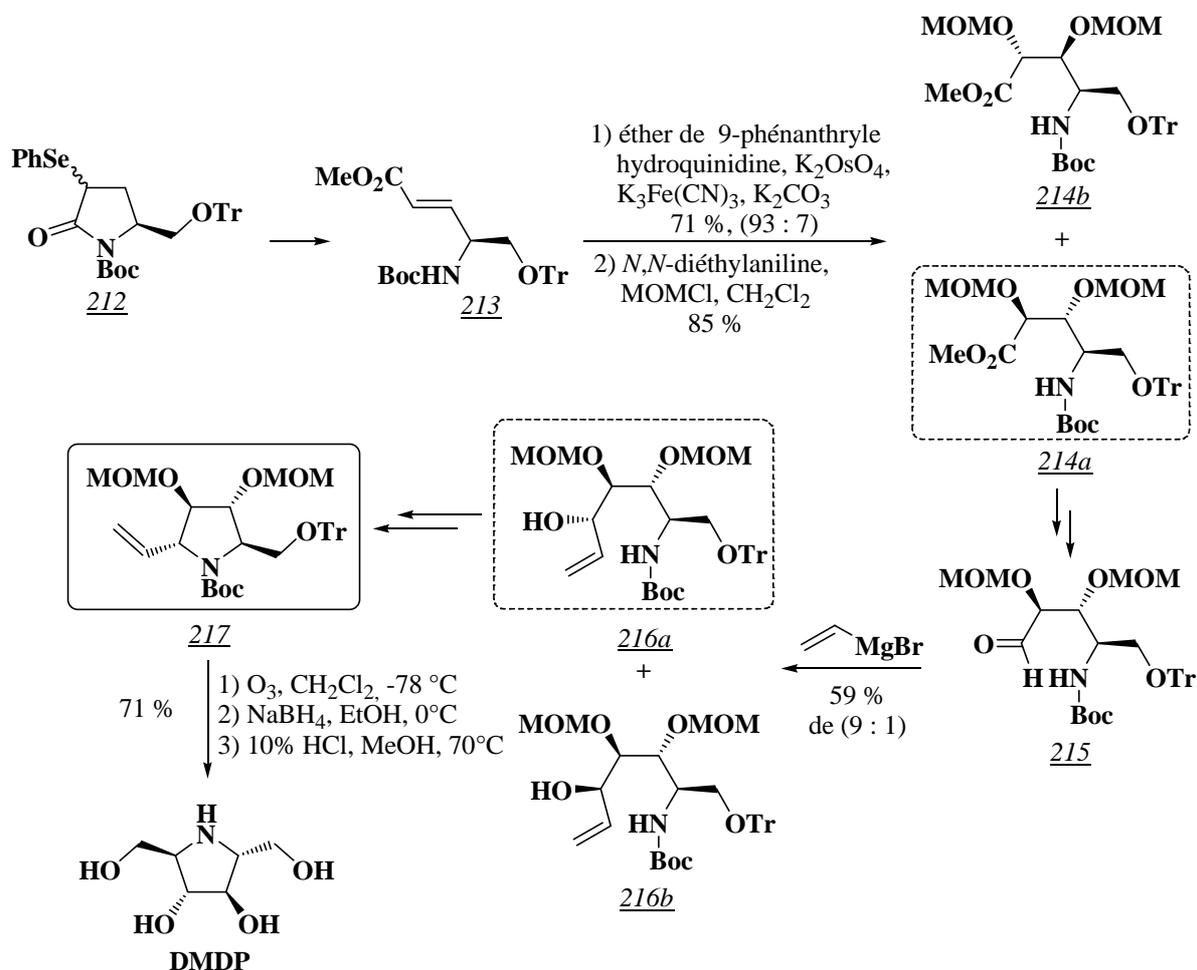
<sup>131</sup> I. Izquierdo, M. T. Plaza, V. Yáñez, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 1440-1447.

### II.3.2.3. Etude de la voie C : préparation du synthon M

La voie C peut s'effectuer au départ d'un motif pyrrolidine ou d'un furanose.

La stratégie envisagée par Ikota<sup>132</sup> en 2005 est la seule qui utilise comme produit de départ un composé pour lequel le motif pyrrolidine est déjà en place, à savoir le lactame sélénié 212 (*Schéma 146*). L'introduction stéréosélective des trois substituants hydroxyles est effectuée, pour les deux premiers par une dihydroxylation asymétrique de Sharpless de l'alcène 213 issu de 212, et pour le troisième par addition du bromure de vinylmagnésium sur l'aldéhyde intermédiaire 215. Le diastéréoisomère majoritaire 216a est finalement cyclisé pour conduire à la pyrrolidine 217. Celle-ci est enfin convertie en DMDP en trois étapes et 71 % de rendement.

Le composé 217 a finalement été obtenu en sept étapes et 17 % de rendement global à partir du lactame 212.



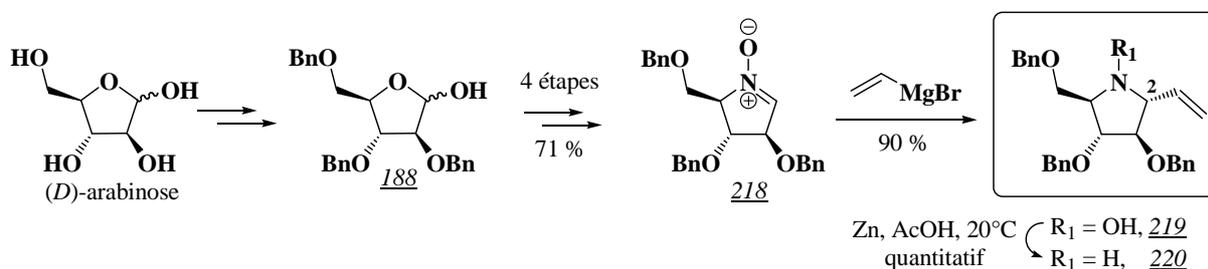
*Schéma 146*

<sup>132</sup> N. Ikota, *Heterocycles*, **1995**, *41*, 983-994.

La voie C peut aussi être envisagée en utilisant comme substrat de départ un dérivé du furanose (*Schéma 147*).

Dans ce cas, l'intermédiaire clé est la nitroène chirale **218** obtenue en quatre étapes et 71 % de rendement à partir du dérivé tribenzylé du (*D*)-arabinose **188**.<sup>133</sup> Une addition diastéréosélective du bromure de vinylmagnésium sur la nitroène **218** permet de fixer la configuration du carbone C-2 de la pyrrolidine tout en introduisant l'oléfine terminale.<sup>134</sup> L'hydroxylamine **219** est finalement obtenue en cinq étapes et 64 % de rendement à partir du composé **188**. Celle-ci est transformée en amine **220** par réduction par de la poudre de zinc dans l'acide acétique.

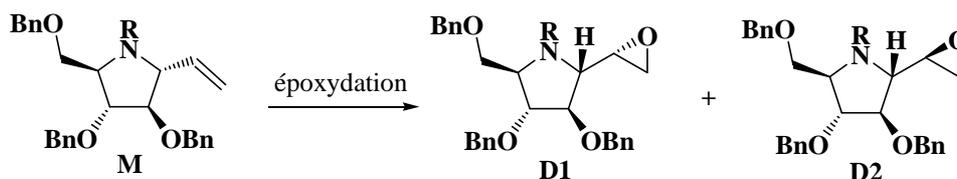
L'avantage majeur de cette stratégie est sa rapidité d'exécution et son faible coût. En effet, les quatre premières étapes réalisées en seulement deux jours avec une seule purification finale, permettent d'obtenir des quantités de l'ordre de 5 à 10 g de nitroène **218**.



*Schéma 147*

#### II.3.2.4. Approche retenue pour accéder au fragment D

Parmi les voies présentées, nous avons choisi de retenir la voie C car l'oléfine **M** nous a semblé être le précurseur le plus direct pour obtenir les deux diastéréoisomères **D1** et **D2** du fragment **D** (*Schéma 148*).



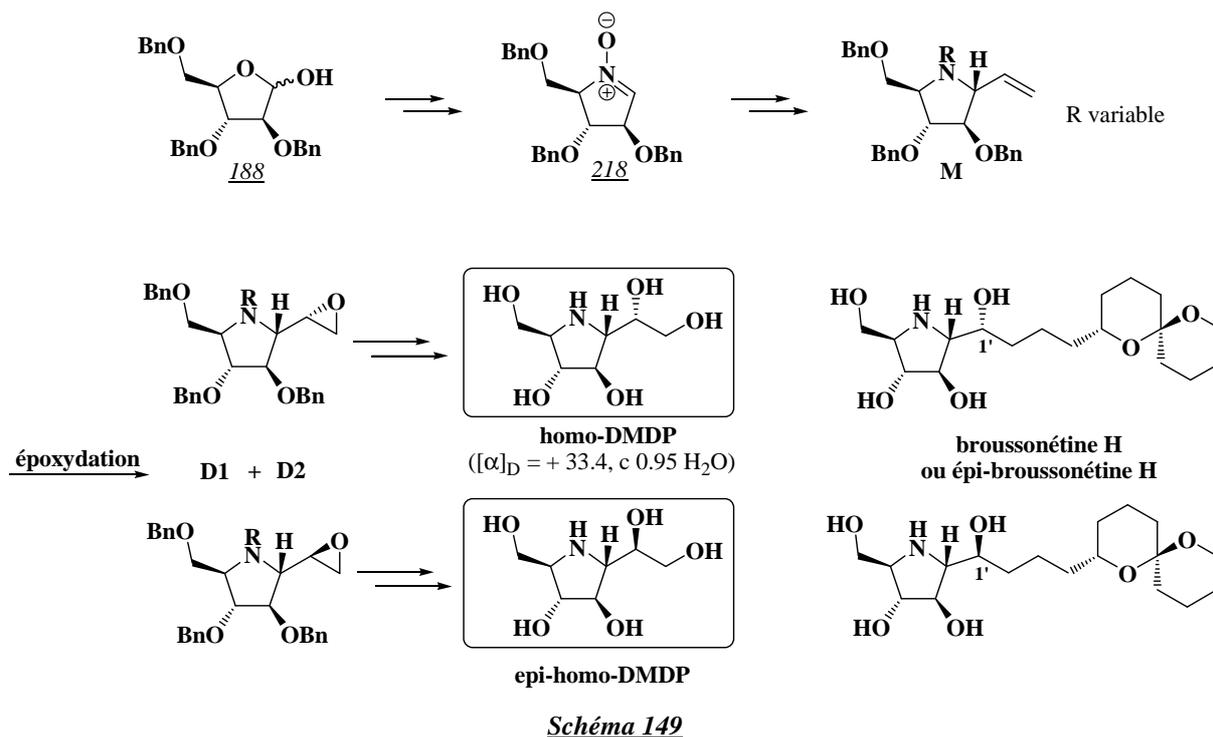
*Schéma 148*

Pour accéder à l'alcène **M**, notre choix s'est porté sur la synthèse développée par Vogel et coll.<sup>133</sup> et reprise par Cheng et coll.<sup>134</sup> utilisant comme intermédiaire clef la nitroène **218**. En effet, son accès à grande échelle s'effectue rapidement et efficacement à partir du dérivé commercial du (*D*)-arabinose **188**. Cette voie nous est donc apparue comme la plus pertinente pour obtenir des quantités importantes de fragment **D**. De plus, elle permet une modulation très facile de la nature du groupement protecteur (**R**) de la fonction amine de l'imino-cyclitol, puisque celle-ci intervient dans la dernière étape de la synthèse du fragment **D** (*Schéma 149*).

<sup>133</sup> A. T. Carmona, R. H. Whigman, I. Robina, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta*, **2003**, *86*, 3066-3073.

<sup>134</sup> E.-L. Tsou, Y.-T. Yeh, P.-H. Liang, W.-C. Cheng, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 93-100.

Cependant, un des problèmes crucial de cette synthèse reste la détermination de la configuration absolue de chacun des épimères **D1** et **D2** du fragment **D**. En effet, à ce jour l'époxydation asymétrique de l'alcène **M** n'a pas encore été décrite. Or la connaissance de la configuration de ces époxydes est très importante puisque c'est d'elle que découlera la configuration absolue du carbone C-1' de la broussonétine H et de son épimère. Il sera donc nécessaire de pouvoir séparer les deux époxydes épimères **D1** et **D2**. Leur transformation en diol par une réaction d'ouverture devrait permettre de déterminer leur configuration absolue par comparaison avec le pouvoir rotatoire, connu, de l'homo-DMDP.<sup>135</sup>



Dans la suite de ce chapitre, nous présenterons nos résultats concernant la synthèse du fragment spiroacétalique **C**.

Puis, nous détaillerons la préparation des fragments **D1** et **D2** ainsi que les tentatives de détermination de leur stéréochimie.

Finalement, nous exposerons nos résultats concernant les couplages entre les fragments **C** et **D1** et **C** et **D2**, et nous présenterons nos premiers essais de déprotection des groupements fonctionnels pour accéder à la broussonétine H et/ou à son épimère.

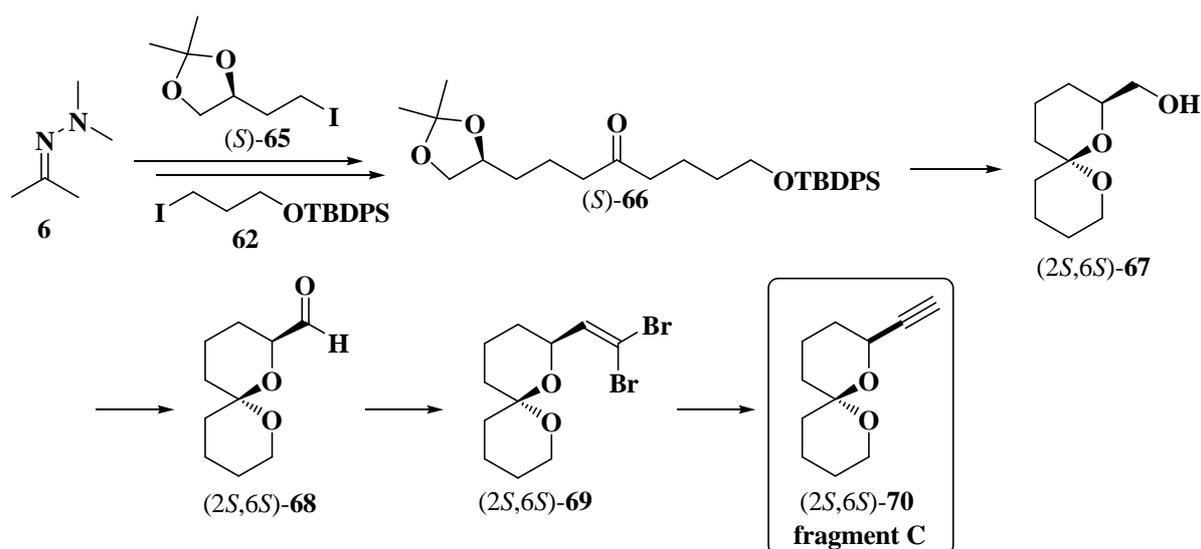
<sup>135</sup> a) A. A. Watson, R. J. Nash, M. R. Wormald, D. J. Harvey, S. Dealler, E. Lees, N. Asano, H. Kizu, A. Kato, R. C. Griffiths, A. J. Cairns, G. W. J. Fleet, *Phytochem.*, **1997**, *46*, 255-259 ; b) N. Asano, A. Kato, M. Miyauchi, H. Kizu, Y. Kameda, A. A. Watson, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, *J. Nat. Prod.*, **1998**, *61*, 625-628 ; c) M. Takebayachi, S. Hiranuma, Y. Kanie, T. Kajimoto, O. Kanie, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 5280-5291.

## II.4. Vers la synthèse de la broussonétine H

La configuration absolue du spiroacétal de la broussonétine H n'étant pas connue, nous avons choisi dans une première approche d'étudier la préparation du fragment **C** en série (2*S*,6*S*), configuration la plus répandue dans les composés naturels. D'autre part, si nécessaire, nous pourrions préparer aisément son énantiomère selon le même schéma synthétique au départ de l'antipode de **65**.

### II.4.1. Préparation du fragment spiroacétal C

La préparation du fragment **C** a été envisagée selon la stratégie énoncée auparavant (cf *Schéma 139*, page 97). Elle consiste en l'élaboration d'une cétone précurseur **66** issue des alkylations séquentielles de l'acétone *N,N*-diméthylhydrazone **6** par deux synthons iodés : l'acétonide **65** (déjà utilisé avec succès au laboratoire dans la préparation de spiroacétals)<sup>136</sup> et l'éther silylé **62** (*Schéma 150*). Cette cétone, après déprotection des fonctions alcools, se cyclise en spiroacétal **67** qui est transformé en alcyne **70**.



*Schéma 150*

Nous présentons tout d'abord la synthèse de l'alcool (2*S*,6*S*)-**67** puis nous détaillons la séquence réactionnelle permettant d'accéder à l'alcyne (2*S*,6*S*)-**70**.

<sup>136</sup> a) A. Tursun, Thèse de Doctorat **2006**, D.U. 1649 ; b) A. Tursun, B. Aboab, A.-S. Martin, M.-E. Sinibaldi, I. Canet, *Synlett* **2005**, 2397-2399.

### II.4.1.1. Accès au 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane 67

Nous avons préparé dans un premier temps les synthons iodés (S)-**65** et **62**.

Le synthon iodé (S)-**65** a été obtenu par une réaction de substitution nucléophile sur le (+)-(4S)-2,2-diméthyl-4-(2-hydroxyéthyl)-1,3-dioxolane, alcool chiral commercial dérivé de l'acide-(L)-aspartique, avec un rendement de 95 % (Schéma 151).

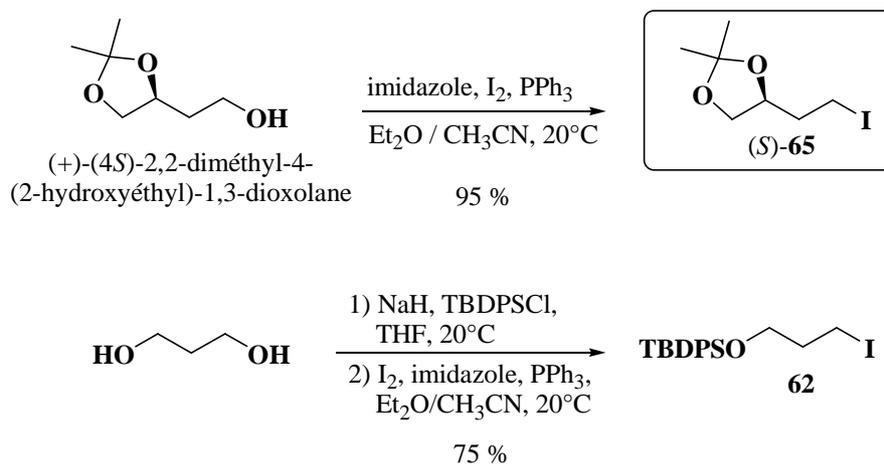


Schéma 151

La structure de (S)-**65** est confirmée par les données spectroscopiques suivantes :

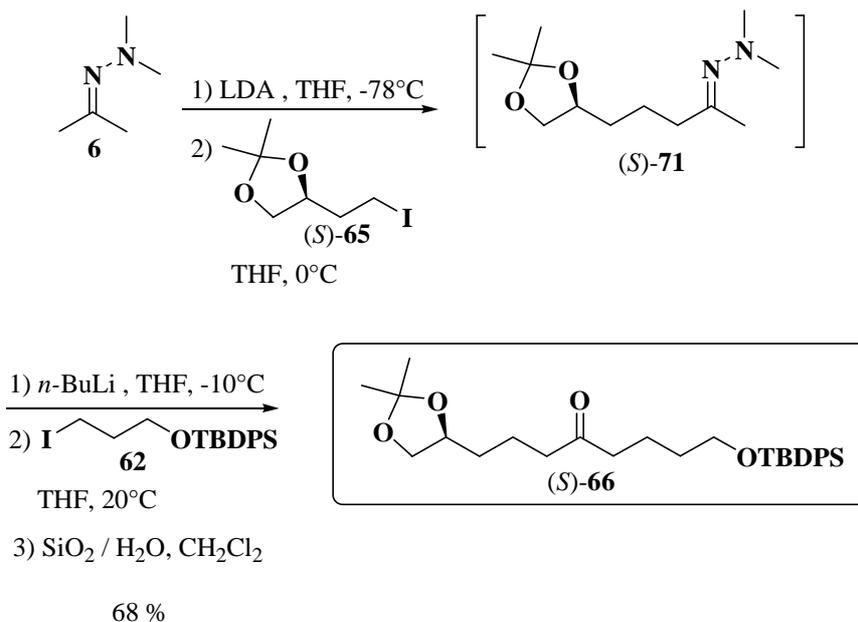
- en RMN  $^1\text{H}$ , le groupement méthylène en  $\alpha$  de l'atome d'iode est détecté à 3.22 et 3.27 ppm (litt.<sup>137</sup> : 3.15-3.35 ppm).
- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le carbone porteur de l'atome d'iode résonne à 1.2 ppm.
- le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha_D]^{25} = -23.8$  (c 2.10,  $\text{CHCl}_3$ ).

La synthèse du composé iodé **62** a elle déjà été décrite dans le chapitre précédent (cf Schéma 99, page 66).

Munis des deux synthons iodés **62** et **65**, nous les avons engagés dans la séquence d'alkylation de l'acétone *N,N*-diméthylhydrazone **6** (Schéma 152). L'alkylation de **6** par le synthon (S)-**65** avait déjà été réalisée au Laboratoire au cours de travaux antérieurs.<sup>138</sup> Nous avons donc réemployé les conditions décrites pour obtenir l'hydrazone monoalkylée **71** et étudié plus particulièrement l'étape de seconde alkylation.

<sup>137</sup> J. Chen, G. D. Prestwich, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 430-431.

<sup>138</sup> A. Tursun, These de Doctorat **2006**, D.U. 1649.


**Schéma 152**

L'espèce lithiée de l'hydrazone **71**, formée par traitement par le *n*-butyllithium à  $-10^{\circ}\text{C}$ , est alkylée par le dérivé iodé **62** pour conduire, après régénération de la fonction cétone, au composé  $(S)$ -**66** avec un excellent rendement de 68 % pour les trois étapes.

Le composé  $(S)$ -**66** est caractérisé par les données spectrales suivantes :

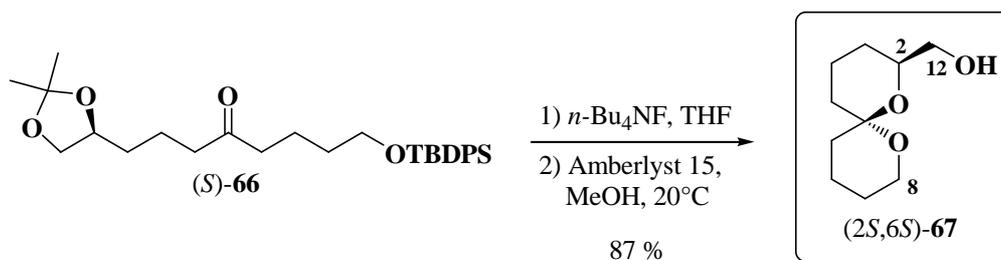
- en RMN  $^1\text{H}$ , les groupements méthyles de l'acétonide apparaissent à 1.35 ppm et 1.40 ppm ; le groupement TBDPS résonne sous la forme d'un massif compris entre 7.35 ppm et 7.66 ppm ( $H_{\text{aromatiques}}$ ) et d'un singulet à 1.05 ppm (*t*-Bu) ; les  $\text{CH}_2$  en  $\alpha$  du groupement carbonyle sont détectés sous la forme de deux triplets à 2.38 ppm ( $J = 7.0$  Hz) et à 2.42 ppm ( $J = 7.0$  Hz).

- en RMN  $^{13}\text{C}$ , la fonction cétone apparaît à 210.6 ppm et les groupements méthylènes en  $\alpha$  de cette fonction sont détectés à 42.3 ppm et 42.5 ppm.

- le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha_D]^{25} = +7.8^{\circ}$  ( $c$  1.15,  $\text{CHCl}_3$ ).

- en HRMS (ESI), la masse observée est de 505.2740 Da pour une masse exacte calculée pour  $[(\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si} + \text{Na})^+]$  de 505.2750.

La conversion de la cétone **66** en spiroacétal **67** s'effectue ensuite en deux étapes (**Schéma 153**). L'éther silylé du composé **66** est coupé par action des ions fluorures puis l'alcool brut intermédiaire est mis en réaction avec de la résine Amberlyst<sup>®</sup> 15 dans le méthanol. La déprotection de l'acétonide en diol suivie de la spiroacétalisation conduit alors au 1,7-dioxaspiro[5.5]décane **67** avec un rendement de 87 % pour les deux étapes.



**Schéma 153**

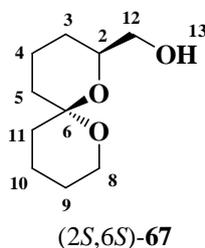
La formation de **67** a été confirmée par une analyse complète par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  (*Tableau 9, Figure 8, Figure 7*)

En HRMS (ESI), la masse observée est de 209.1152 Da pour une masse exacte calculée pour  $[(\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3 + \text{Na})^+]$  de 209.1154 et le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha_D]^{21} = +93.7$  (c 1.09,  $\text{CHCl}_3$ ), (litt.<sup>139</sup> :  $[\alpha_D]^{20} = +77.4$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ )).

Les valeurs des déplacements chimiques observés en RMN  $^1\text{H}$  (solvant :  $\text{CDCl}_3$ ) pour ce composé correspondent à celles de la littérature.<sup>140</sup>

Pour obtenir une meilleure information structurale, nous avons réalisé une analyse par RMN dans le benzène- $d_6$ . Celle-ci a permis d'obtenir une dispersion des signaux et donc d'en effectuer une attribution plus précise (*Tableau 9*). Ainsi, sur le spectre HSQC (*Figure 8*), l'hydrogène H-2 résonne à 3.69 ppm pour un déplacement chimique du carbone C-2 à 70.3 ppm. Le spectre COSY (*Figure 7*) montre une tache de corrélation entre cet hydrogène et les hydrogènes H-12 du bras hydroxyméthyle qui sont détectés sous la forme d'un doublet dédoublé à 3.48 ppm ( $J = 11.0$  Hz et  $J = 6.0$  Hz) et d'un multiplet à 3.51 ppm. Le spectre HSQC permet alors d'attribuer sans ambiguïté le déplacement chimique du carbone C-12 qui résonne à 66.3 ppm. Ce résultat induit un déplacement chimique à 60.3 ppm pour le carbone C-8.

L'ensemble de cette étude structurale nous a permis de démontrer que l'attribution des déplacements chimiques correspondant aux hydrogènes et aux carbones des positions 8 et 12 était inversée dans la littérature, et nous a donc permis de corriger cette erreur.

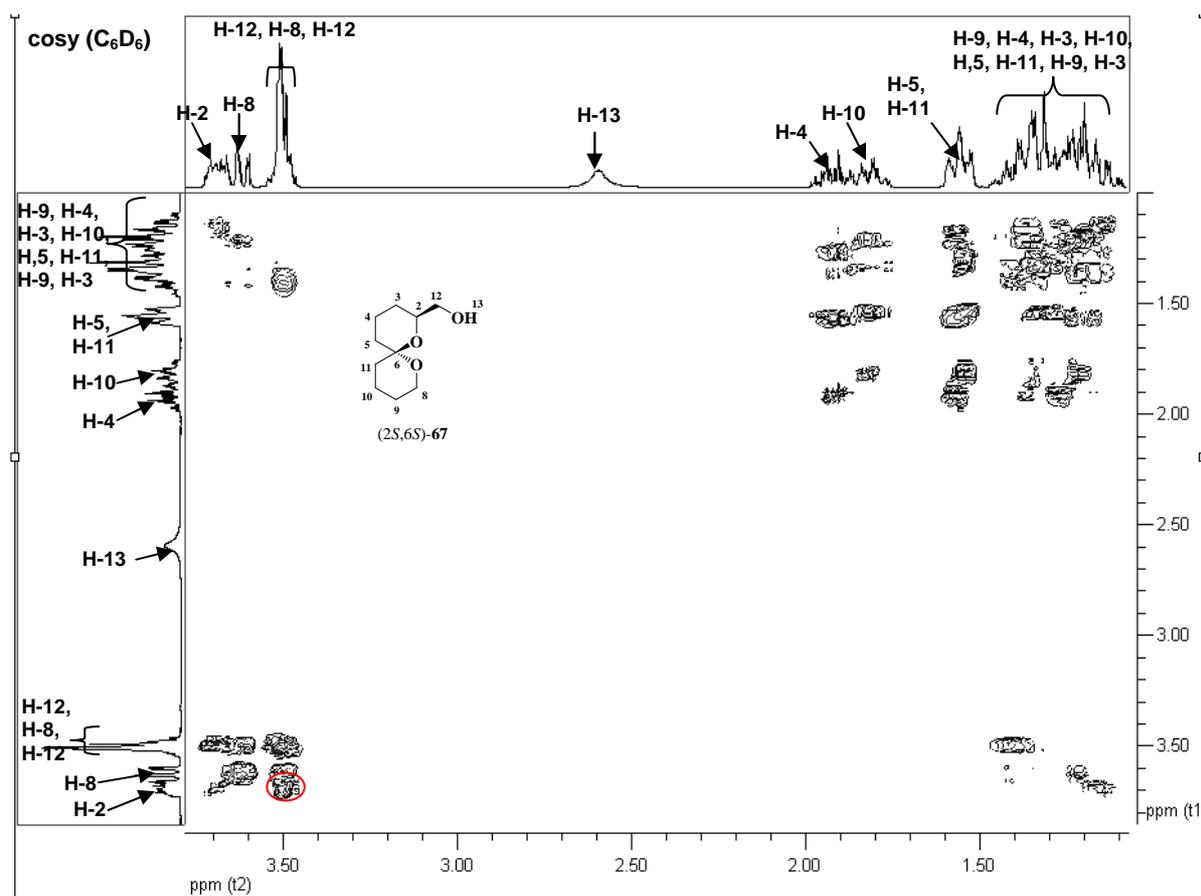


<sup>139</sup> B. Bourdon, Thèse de Doctorat: **2009**, N°190-2009.

<sup>140</sup> J. C. Conway, P. Quayle, A. C. Regan, C. J. Urch, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 11910-11923.

	$\delta_H, J$ (Hz)			$\delta_C$		
	$C_6D_6$	$CDCl_3$	$CDCl_3$ (litt. <sup>140</sup> )	$C_6D_6$	$CDCl_3$	$CDCl_3$ (litt. <sup>140</sup> )
<b>2</b>	3.69, m	3.68, m	3.83-3.73, M	70.3	69.6	69.7
<b>3</b>	1.20, qd (12.5, 4.0) 1.35, m	1.21, qd (12.0, 4.0) 1.47, m	1.70-1.20, M	26.9	26.3	25.2
<b>4</b>	1.92, qt (13.0, 4.0) 1.37, m	1.48, m 1.80, m	1.70-1.20, M	18.7	18.4	18.2*
<b>5</b>	1.32, m 1.56, m	1.34, td (13.0, 4.5) 1.58, m	1.70-1.20, M	35.8	35.4	35.4*
<b>6</b>				95.5	95.3	95.5
<b>8</b>	3.49, m 3.63, td (12.0, 2.5)	3.52, m 3.62, td (11.0, 3.0)	3.65, dt (11.0, 3.0) 3.70-3.60, M	<b>60.3</b>	<b>60.2</b>	<b>66.3</b>
<b>9</b>	1.43, m 1.25, m	1.55, m 1.49, m	1.70-1.20, M 2.00-1.78, M	25.6	25.0	26.5
<b>10</b>	1.35, m 1.82, qt (13.0, 4.0)	1.48, m 1.80, m	1.70-1.20, M 2.00-1.78, M	19.0	18.0	18.6*
<b>11</b>	1.32, m 1.56, m	1.45, m 1.58, m	1.70-1.20, M	35.9	36.2	35.6*
<b>12</b>	3.48, dd (11.0, 6.0) 3.51, m	3.46, dd (11.5, 7.0) 3.55, m	3.54, dd (11.0, 7.0) 3.70-3.60, m	<b>66.4</b>	<b>66.3</b>	<b>60.4</b>
<b>OH</b>	2.59, se	2.40, se	2.10, se			

**Tableau 9**



**Figure 7 : Spectre COSY de (2S,6S)-67 à 400 MHz ( $C_6D_6$ )**

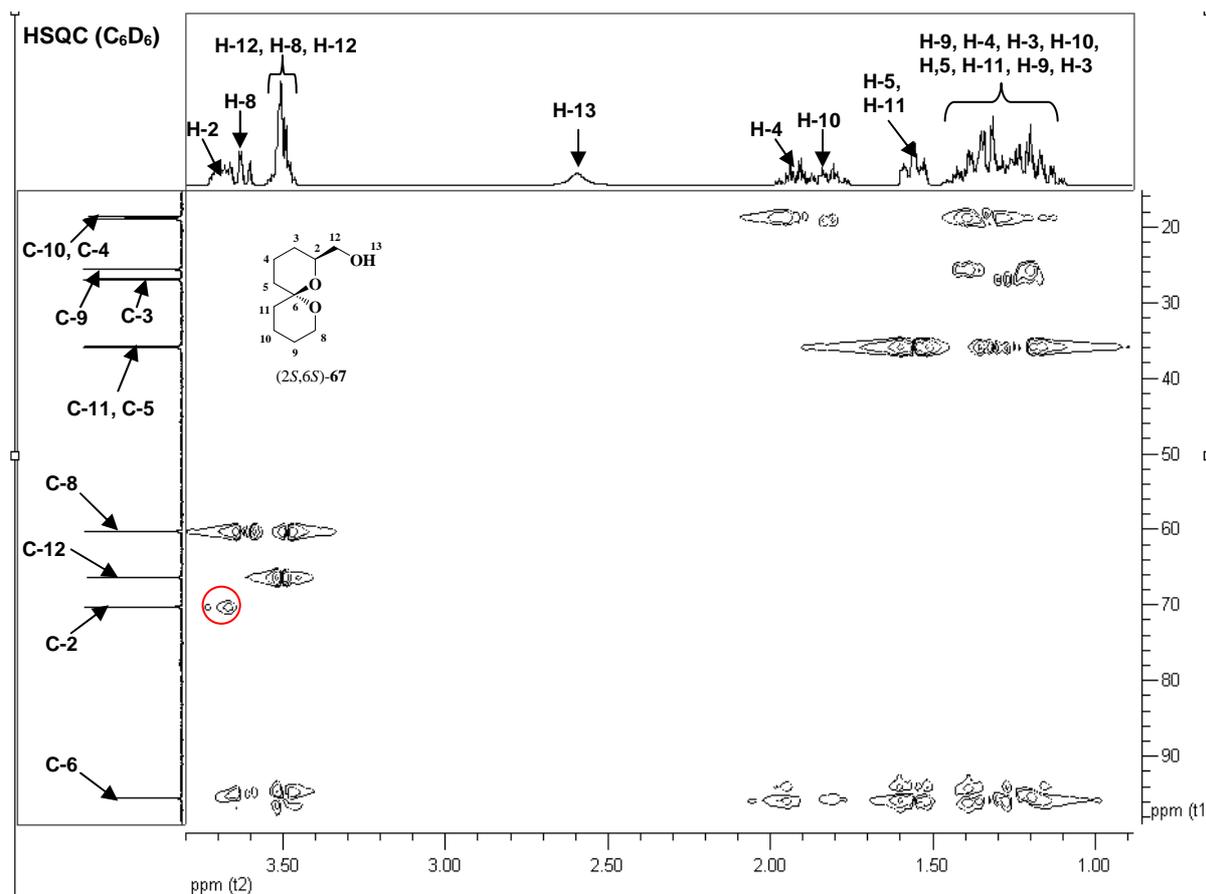


Figure 8 : Spectre HSQC de (2S,6S)-67 à 400 MHz ( $C_6D_6$ )

Nous avons réalisé la synthèse diastéréospécifique du spiroacétal (2S,6S)-67 en sept étapes à partir du propane-1,3-diol avec un très bon rendement global de 44 %. Une étude structurale complète nous a permis d'attribuer totalement les déplacements chimiques des carbones et des hydrogènes de la molécule et de corriger une erreur établie dans la littérature sur le composé racémique.

#### II.4.1.2. Transformation en alcynes 70

Nous avons ensuite étudié la conversion de l'alcool 67 en alcyne 70 (Schéma 154).

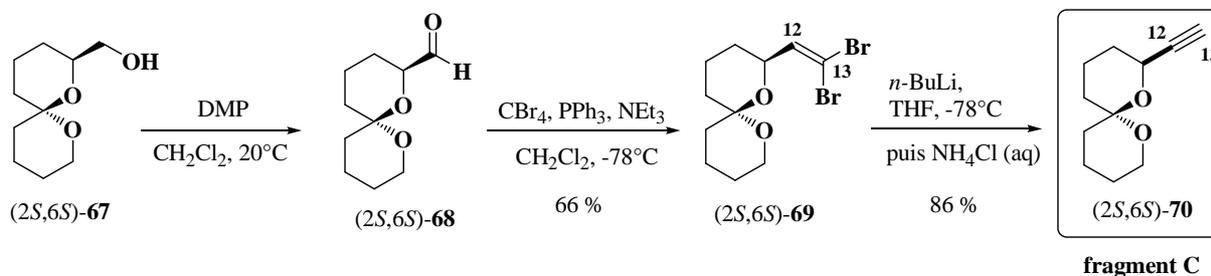


Schéma 154

Comme mentionné dans notre stratégie, nous avons effectué l'oxydation de l'alcool primaire de **67** en utilisant le réactif de Dess-Martin. La réaction est efficace et reproductible. L'aldéhyde (2*S*,6*S*)-**68** se forme quantitativement (suivi CCM) et il est utilisé directement dans la suite de la synthèse pour éviter toute dégradation. Le brut réactionnel est alors traité par du tétrabromure de carbone et de la triphénylphosphine en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane à -78°C pour conduire au dérivé vinylique dibromé **69**. Ce composé est obtenu avec un rendement de 66 % à partir de l'alcool **67**.

Il a été caractérisé entre autres par les données spectroscopiques suivantes :

- en RMN <sup>1</sup>H, l'hydrogène éthylénique (H-12) résonne sous la forme d'un doublet à 6.43 ppm (J = 8.5 Hz).
- en RMN <sup>13</sup>C, les carbones vinyliques résonnent à 90.6 ppm (C-13) et à 139.6 ppm (C-12).

L'alcène **69** est finalement engagé dans une réaction de double élimination en présence de *n*-butyllithium à -78°C, suivie d'un traitement acide. L'alcyne (2*S*,6*S*)-**70** est alors isolé avec un rendement de 86 %.

Il possède des données spectroscopiques en accord avec sa structure (*Figure 9*), notamment en :

- en RMN <sup>1</sup>H, les hydrogènes en α des atomes d'oxygènes résonnent sous la forme d'un doublet à 4.38 ppm (J = 11.5 Hz) pour H-2, et de deux signaux à 3.58 ppm et 3.68 ppm pour H-8; l'hydrogène acétylénique (H-13) est détecté sous la forme d'un singulet à 2.40 ppm.
- en RMN <sup>13</sup>C, le carbone spiranique apparaît à 96.1 ppm, et les carbones acétyléniques sont détectés à 71.8 ppm (C-13) et 83.9 ppm (C-12).
- le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha_D]^{21} = + 61.5$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>), (litt.<sup>141</sup> :  $[\alpha_D]^{20} = + 52.7$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)).
- le point de fusion mesuré est de 65-66°C (litt.<sup>141</sup> : mp = 64-66°C).

*En conclusion, nous avons obtenu l'alcyne (2S,6S)-70 en trois étapes avec 57 % de rendement à partir de l'alcool 67, soit dix étapes à partir du propane-1,3-diol avec un rendement global de 25 %.*

La deuxième partie la synthèse concerne la préparation du fragment **D**.

<sup>141</sup> B. Bourdon, Thèse de Doctorat: 2009, N°190-2009.

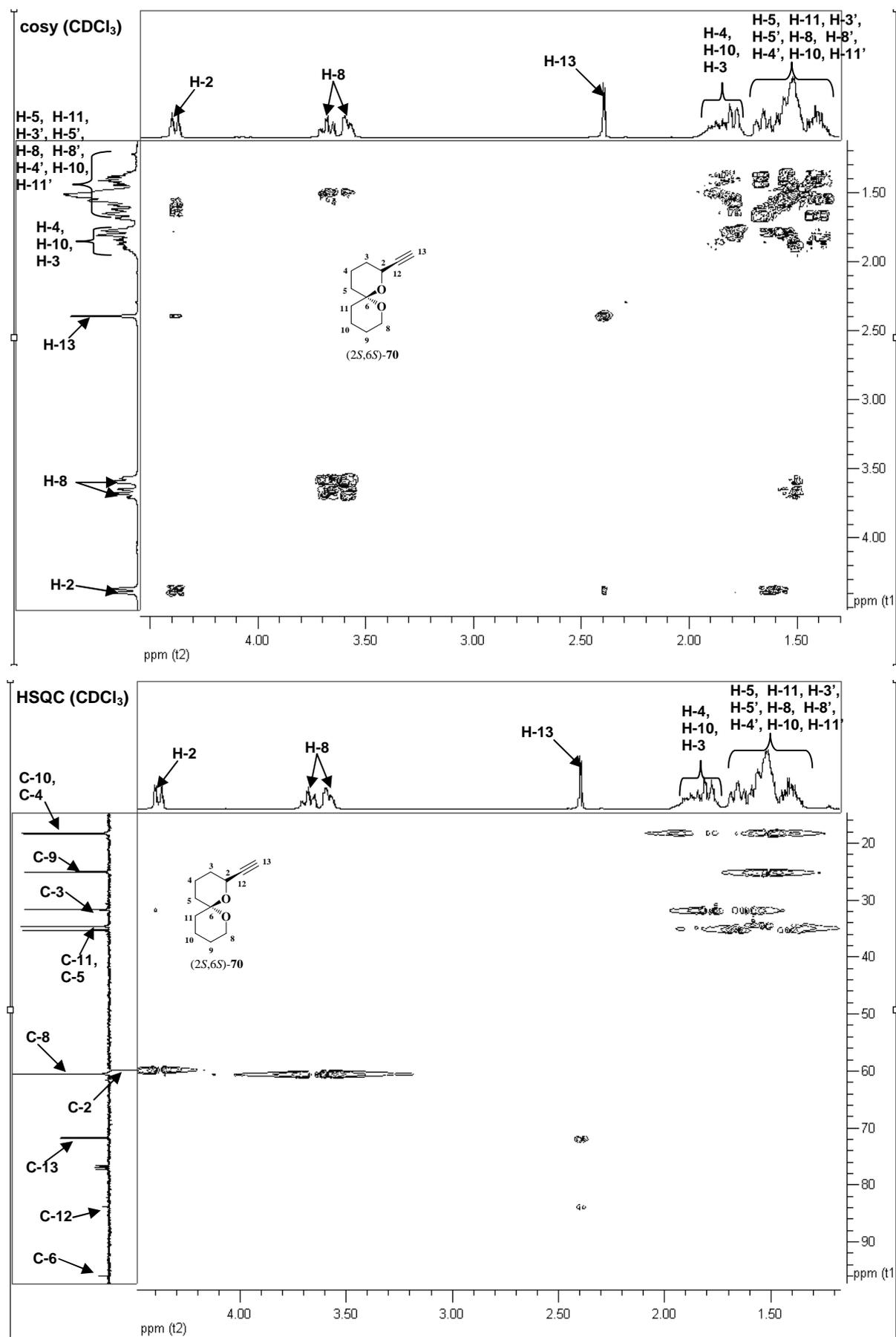


Figure 9 : Spectres COSY et HSQC de (2S,6S)-70 à 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>)

## II.4.2. Préparation du fragment D

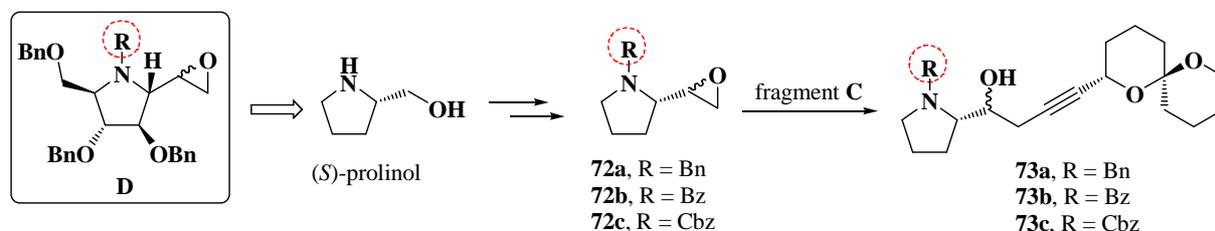
Afin de choisir le meilleur groupement protecteur **R** pour la fonction amine de « l'aza-sucres » du fragment **D**, nous avons décidé de mettre au point l'ensemble de la synthèse sur un composé simplifié (*Schéma 155*). Nous avons opté pour le (*S*)-prolinol pour des raisons de coût. Dans un premier temps, il a été nécessaire de le convertir en époxyde **72a,b,c**. Nous avons ensuite engagé cet époxyde dans une réaction de couplage avec le fragment **C** afin de mettre en place les meilleures conditions opératoires pour former l'adduit couplé.

Nous avons sélectionné trois groupements protecteurs **R** :

- un groupement benzyle (Bn). Les fonctions alcools du fragment **D** étant toutes protégées par ce groupement, l'élimination de l'ensemble des groupements protecteurs pourrait être effectuée par hydrogénolyse en une seule étape en fin de synthèse.

- un groupement benzoyle (Bz). Ce groupement permet de diminuer la nucléophilie de l'atome d'azote de l'iminocyclitol, ce qui peut être important pour éviter des réactions parasites au cours de l'étape de couplage en milieu basique. Ce groupement est réductible en groupement benzyle et, pour les mêmes raisons que précédemment, une seule étape serait alors nécessaire pour libérer simultanément les fonctions alcools et amine.

- un carbamate de benzyle (Cbz). Ce groupement est stable dans nos conditions opératoires et il permet de diminuer la nucléophilie de l'atome d'azote de « l'aza-sucres ». Il est lui aussi aisément clivable par hydrogénolyse et a déjà été utilisé par Trost au cours de la synthèse totale de la broussonétine G.<sup>142</sup>



*Schéma 155*

### II.4.2.1. Synthèse des fragments simplifiés **72a,b,c**

Pour préparer les trois fragments simplifiés **72a,b,c**, nous avons appliqué le même schéma synthétique, en s'inspirant d'une publication de Gualtieri et coll.<sup>143</sup> parue en 2003 (*Schéma 156*). Dans une première étape, la fonction amine du (*S*)-prolinol est protégée par les différents groupements Bn, Bz et Cbz. La fonction alcool est ensuite oxydée en aldéhyde et une réaction de Wittig conduit aux alcènes. Une époxydation termine le schéma réactionnel.

<sup>142</sup> a) B. M. Trost, D. B. Horne, M. J. Woltering, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5987-5990 ; b) B. M. Trost, D. B. Horne, M. J. Woltering, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 6607-6620.

<sup>143</sup> S. Dei, C. Bellucci, M. Buccioni, M. Ferraroni, F. Gualtieri, L. Guandalini, D. Manetti, R. Matucci, M. N. Romanelli, S. Scapecchi, E. Teodori, *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 3153-3164.

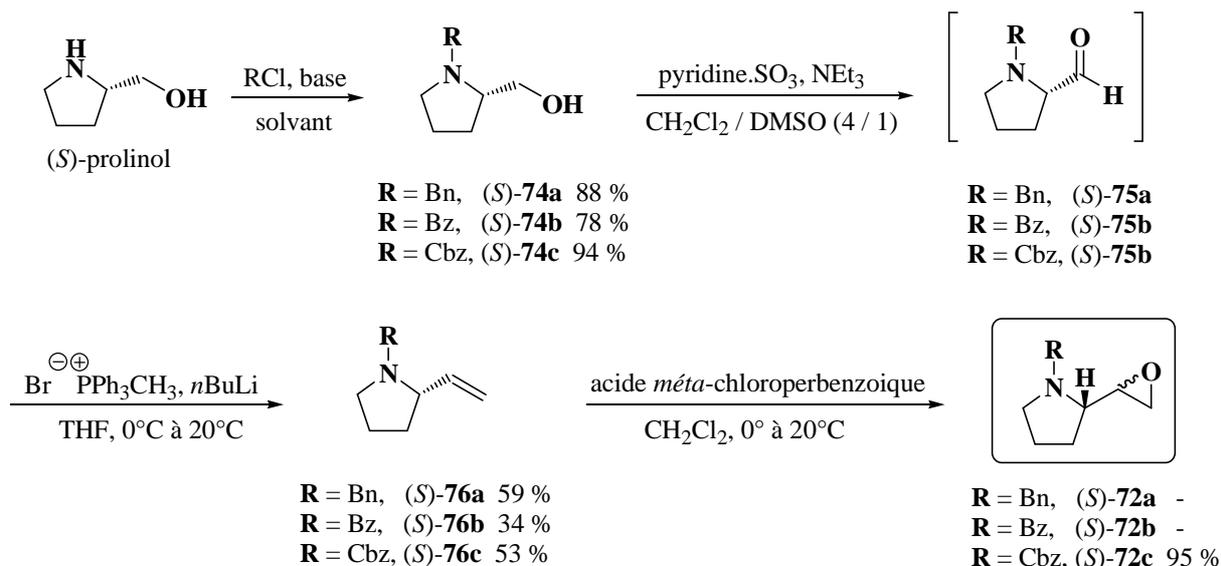


Schéma 156

Ainsi, l'alcool **74a** est obtenu avec un rendement de 88 % (litt.<sup>144</sup> : 92 %) par traitement du (*S*)-prolinol par le chlorure de benzyle en présence de carbonate de potassium dans le toluène à reflux. Le composé **74b**, quant à lui, est préparé avec un rendement de 78 % (litt.<sup>145</sup> : 98 %) par traitement du (*S*)-prolinol par le chlorure de benzyle en présence d'une solution saturée de bicarbonate de sodium dans le THF. L'alcool (*S*)-**74c** est isolé avec un rendement de 94 % (litt.<sup>146</sup> : 90-100 %) à partir du (*S*)-prolinol par réaction avec le chloroformiate de benzyle en présence de carbonate de potassium dans un mélange H<sub>2</sub>O/THF (1/1, v/v).

La fonction alcool des composés **74a,b,c** est dans une deuxième étape oxydée en aldéhyde. Cette réaction est effectuée par le complexe pyridine·SO<sub>3</sub> en présence de triéthylamine dans un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMSO (4/1, v/v).<sup>147</sup> Les aldéhydes sont obtenus quasi-quantitativement (suivi CCM) et sont engagés bruts dans l'étape suivante.

Les alcènes **76a,b,c** sont finalement préparés par réaction de Wittig avec l'ylure issu du traitement du bromure de méthyltriphenylphosphonium par le *n*-butyllithium. Ils sont isolés à partir des alcools correspondants en deux étapes avec des rendements respectifs de 59 %, 34 % et 53 % (litt.<sup>148</sup> : 31 %).

L'étape suivante est leur oxydation en époxyde. En ce qui concerne les alcènes **76a,b**, cette transformation n'a pu être réalisée que ce soit en utilisant de l'acide *m*-chloroperbenzoïque dans le dichlorométhane ou du peroxyde d'hydrogène et du benzonitrile

<sup>144</sup> L. Zhu, L. Cheng, Y. Zhang, R. Xie, J. You, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 2737-2743.

<sup>145</sup> A. Boto, D. Hernández, R. Hernández, A. Montoya, E. Suárez, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 325-334.

<sup>146</sup> A. W. Konradi, S. J. Kemp, S. F. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 1316-1323.

<sup>147</sup> M. Sasaki, K. Tsubone, K. Aoki, N. Akiyama, M. Shoji, M. Oikawa, R. Sakai, K. Shimamoto, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 264-273.

<sup>148</sup> S. Dei, C. Bellucci, M. Buccioni, M. Ferraroni, F. Gualtieri, L. Guandalini, D. Manetti, R. Matucci, M. N. Romanelli, S. Scapecchi, E. Teodori, *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11, 3153-3164.

en présence de bicarbonate de potassium dans le méthanol.<sup>149</sup> Dans le cas de la pyrrolidine benzylée **76a**, ces deux conditions conduisent majoritairement à la dégradation du composé alors que dans le cas de la pyrrolidine benzoylée **76b**, elles n'induisent quasiment aucune réaction.

En revanche, le traitement la pyrrolidine **76c**, protégée par un groupement carbamate de benzyle, par l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque dans le dichlorométhane permet d'accéder avec un excellent rendement de 95 % (litt.<sup>150</sup> : 90 %) à l'époxyde **72c** sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères.

L'époxyde **72c** possède des données spectroscopiques en accord avec la littérature :<sup>150</sup>

- en RMN <sup>1</sup>H, les signaux des hydrogènes éthyléniques ont disparu au profit de multiplets compris entre 2.47 et 3.03 ppm.

- en RMN <sup>13</sup>C, les carbones de l'oxirane apparaissent sous la forme de plusieurs signaux (rotamères + diastéréoisomères) entre 52.3 et 53.7 ppm (CH) et à 44.2 et 47.4 ppm (CH<sub>2</sub>).

L'époxyde **72c** a été obtenu en quatre étapes à partir du (*S*)-prolinol avec un rendement global de 47 % (litt.<sup>150</sup> : 24 %).

Disposant du fragment simplifié **72c**, nous l'avons engagé dans l'étape de couplage avec le spiroacétal alcyne **70**.

#### II.4.2.2. Accès à l'adduit simplifié 73c

Afin de définir les meilleures conditions opératoires, nous avons réalisé une courte étude bibliographique de cette réaction.

Communément, la réaction d'alkylation d'un alcyne vrai par un époxyde est réalisée *via* le passage par l'alcynure de lithium, le plus souvent issu du traitement de l'alcyne terminal par le *n*-butyllithium (*Schéma 157*). Selon ces conditions, le produit de cette réaction est généralement l'alcool, issu de l'attaque de l'anion sur le carbone le moins encombré de l'époxyde, l'autre régioisomère possible n'étant généralement pas observé.<sup>151</sup> Les rendements observés peuvent être de modéré à bon.

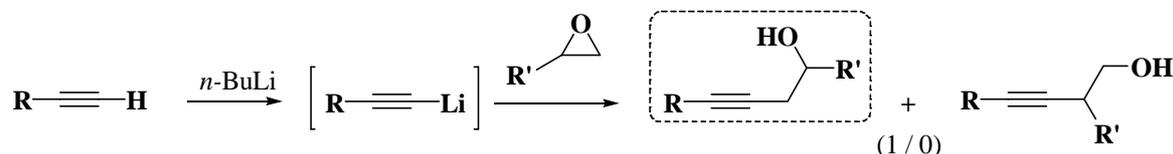


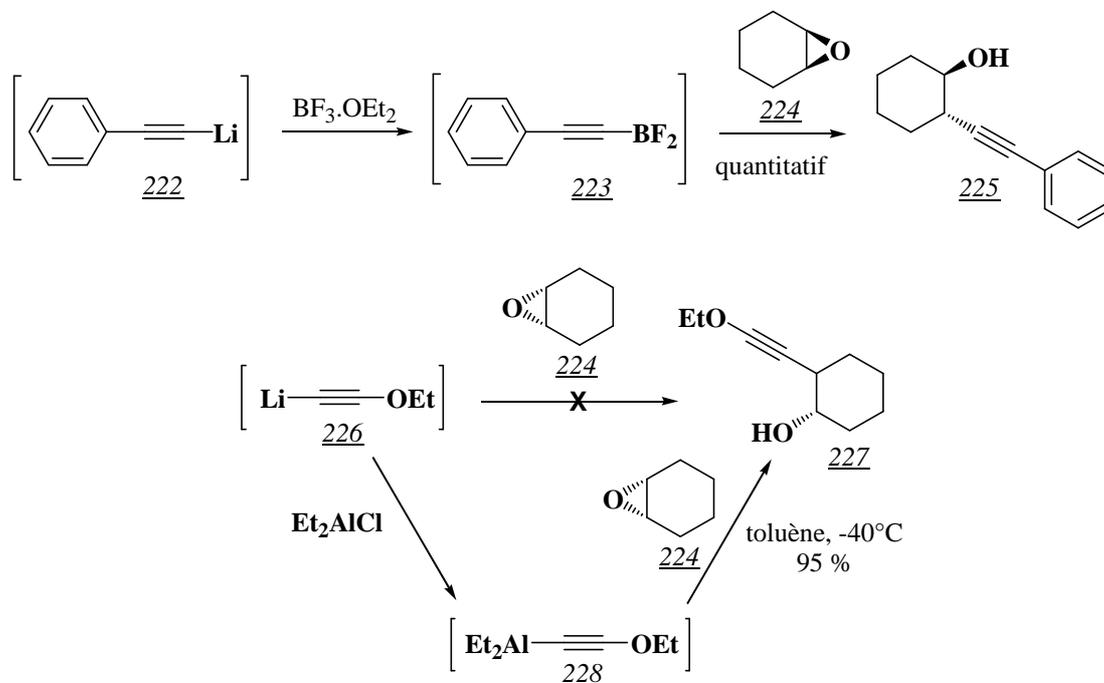
Schéma 157

<sup>149</sup> J. R. Durrwachter, D. G. Drueckhammer, K. Nozaki, H. M. Sweers, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 7812-7818.

<sup>150</sup> S. Dei, C. Bellucci, M. Buccioni, M. Ferraroni, F. Gualtieri, L. Guandalini, D. Manetti, R. Matucci, M. N. Romanelli, S. Scapecchi, E. Teodori, *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 3153-3164.

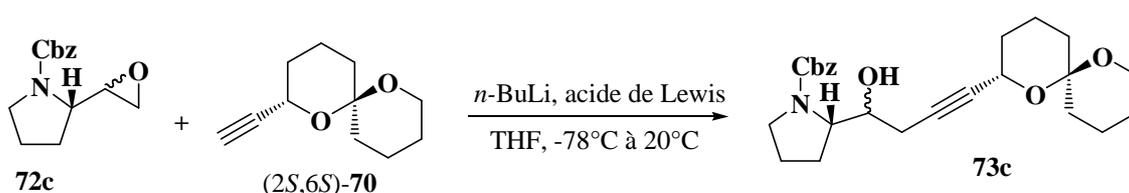
<sup>151</sup> B. M. Trost, I. Fleming, dans *Comprehensive Organic Synthesis*®, **1991** Elsevier, Vol. 3, 1.7.3.2.

Afin d'accroître la nucléophilie de l'espèce lithiée et donc d'améliorer le rendement de la réaction, un acide de Lewis peut être ajouté au milieu réactionnel (*Schéma 158*). Différents acides de Lewis ont été utilisés pour effectuer cette réaction, comme par exemple, l'éthérate de trifluoroborane<sup>152</sup> et les alanes, en particulier le diéthylchloroalane,<sup>153</sup> pour ne citer que les plus fréquemment employés.



*Schéma 158*

Nous avons appliqué ces différentes conditions à notre époxyde modèle **72c** afin de préparer l'adduit simplifié **73c** (*Schéma 159*, *Tableau 10*).



*Schéma 159*

Entrée	(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-70 (éq.)	72c (éq.)	acide de Lewis	rendements
1	1,1	1	aucun	0%
2	2	1	Et <sub>2</sub> AlCl (2.0)	0%
3	1	1.3	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub> (1.5)	22%
4	1	2	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub> (1.1)	42%

*Tableau 10*

<sup>152</sup> M. Yamaguchi, I. Hirao, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 391-394.

<sup>153</sup> S. Danishefski, T. Kitahara, M. Tsai, J. Dynak, *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 1669-1671.

En l'absence d'acide de Lewis (entrée 1), la réaction n'a pas lieu et les produits de départ restent inchangés. L'utilisation de diéthylchloroalane (entrée 2) ne conduit pas au composé **73c** ; même si l'époxyde **72c** est entièrement consommé (suivi CCM), nous n'avons pas isolé l'adduit **73c** parmi les nombreux produits de dégradation formés.

En présence d'éthérate de trifluoroborane (entrée 3), la réaction d'ouverture a lieu partiellement : l'alcool **73c** se forme sans produits secondaires. En augmentant le nombre d'équivalents d'époxyde **72c**, le rendement est amélioré même s'il reste moyen (entrée 4). Un allongement du temps de réaction (suivi CCM) ou une augmentation de la température du milieu réactionnel (de -78°C à 20°C) ne conduisent qu'à une dégradation de l'époxyde résiduel et à la formation de produits de dégradation parmi lesquels nous avons isolé des composés issus de **72c** ayant perdu le groupement carbamate de benzyle.

*Cette étude sur un époxyde simplifié a démontré que la protection de pyrrolidine par un groupement carbamate de benzyle était compatible avec les conditions de la réaction de couplage. Celle-ci doit cependant être effectuée à basse température, sur des temps relativement courts, en utilisant un excès d'époxyde et ne permet pas une conversion totale.*

Nous avons alors entrepris la synthèse du fragment **D**, précurseur de la broussonétine H.

#### II.4.2.3. Synthèse des époxydes 77a,b

Nous avons effectué la préparation des deux diastéréoisomères **77a,b**, précurseur pour l'un du produit naturel, dans lesquels la fonction amine est protégée sous forme de carbamate de benzyle (*Schéma 160*). Leur synthèse a été effectuée selon la stratégie énoncée page 104 au départ du 2,3,5-tri-*O*-benzyl- $\beta$ -D-arabinose **78**, produit commercial.

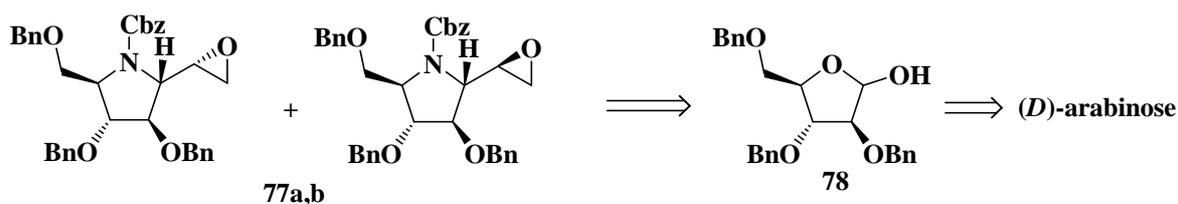


Schéma 160

Dans une première étape, l'hémiacétal **78** est transformé en oxime, qui est directement protégé par un groupement *tert*-butyldiphénylsilyle, pour conduire au composé **79** (*Schéma 161*). La fonction alcool résiduelle de **79** est ensuite substituée par un atome d'iode. Après coupure de l'éther silylé par traitement par les ions fluorure et cyclisation, on obtient la nitrone **80** avec un rendement global de 58 % pour l'ensemble de la séquence (litt.<sup>154</sup> : 71 %).

<sup>154</sup> E.-L Tsou, Y.-T. Yeh, P.-H. Liang, W.-C. Cheng, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 93-100.

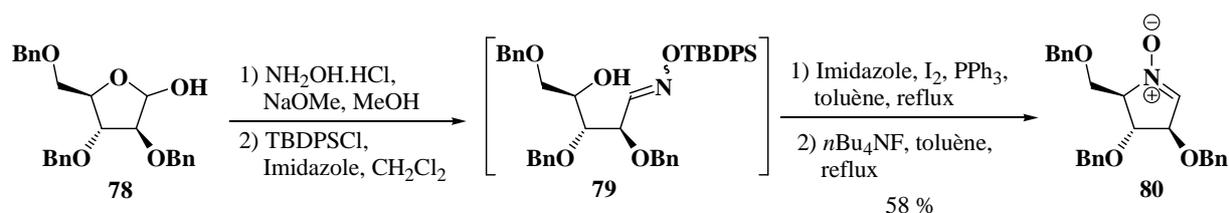


Schéma 161

La nitrone **80** possède des données spectroscopiques en accord avec celles reportées dans la littérature<sup>154</sup> et notamment :

- en RMN  $^1\text{H}$ , l'hydrogène porté par la double liaison apparaît sous la forme d'un singulet à 6.90 ppm (litt. : 6.90 ppm, s).
- en RMN  $^{13}\text{C}$ , le carbone  $\text{sp}^2$  résonne à 132.7 ppm (litt. : 132.4 ppm).
- le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha]_{\text{D}}^{21.5} = -42.4$  (c 0.92,  $\text{CHCl}_3$ ), (litt. :  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40.5$  (c 0.7,  $\text{CHCl}_3$ )).

Dans l'étape suivante, la nitrone **80** subit une addition stéréosélective du chlorure de vinylmagnésium pour conduire exclusivement à la vinylhydroxylamine **81** *anti* avec un rendement de 92 % (Schéma 162). Du fait de l'importante stéréosélectivité des nitrones cycliques vis-à-vis de l'addition 2,3-*trans* de divers nucléophiles, l'autre épimère n'est pas détecté sur le spectre de RMN  $^1\text{H}$ .<sup>155</sup>

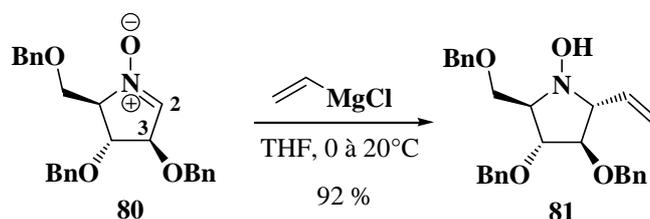


Schéma 162

Les données spectroscopiques de **81** sont en accord avec celles mentionnées dans la littérature :<sup>154</sup>

- en RMN  $^1\text{H}$ , l'hydrogène de l'hydroxylamine est détecté sous la forme d'un singulet élargi à 6.64 ppm, les hydrogènes éthyléniques résonnent à 5.30 et 5.35 ppm ( $\text{CH}_2$ ), et 6.08 ppm ( $\text{CH}$ ) avec des multiplicités caractéristiques d'une double liaison terminale (litt.<sup>154</sup> : 5.31 ppm, q ( $\text{CH}_2$ ) et 6.02 ppm, m ( $\text{CH}$ )).
- en RMN  $^{13}\text{C}$ , les carbones éthyléniques résonnent à 119.2 ppm ( $\text{CH}_2$ ) et à 135.5 ppm ( $\text{CH}$ ), (litt.<sup>154</sup> : 119.0 ppm ( $\text{CH}_2$ ) et 135.5 ppm ( $\text{CH}$ )).
- le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha]_{\text{D}}^{21.5} = -18.6$  (c 1.02,  $\text{CHCl}_3$ ), (litt.<sup>154</sup> :  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.6$  (c 0.66,  $\text{CHCl}_3$ )).

<sup>155</sup> M. Lombardo, S. Fabbri, C. Trombini, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 1264-1268.

Afin d'introduire le groupement protecteur sur la fonction amine, l'hydroxylamine **81** est réduite par traitement par du zinc (10 éq.) dans un mélange acide acétique/eau (1/1, v/v) à 65°C (*Schéma 163*).<sup>156</sup> L'amine brute est alors protégée sous forme de carbamate par réaction avec le chloroformiate de benzyle en présence de carbonate de potassium dans un mélange tétrahydrofurane/eau (1/1, v/v). On isole ainsi, avec un rendement de 98 % sur les deux étapes, l'alcène **82** présent sous la forme de deux rotamères.<sup>157</sup>

Ce composé possède des données spectroscopiques en accord avec sa structure, et notamment :

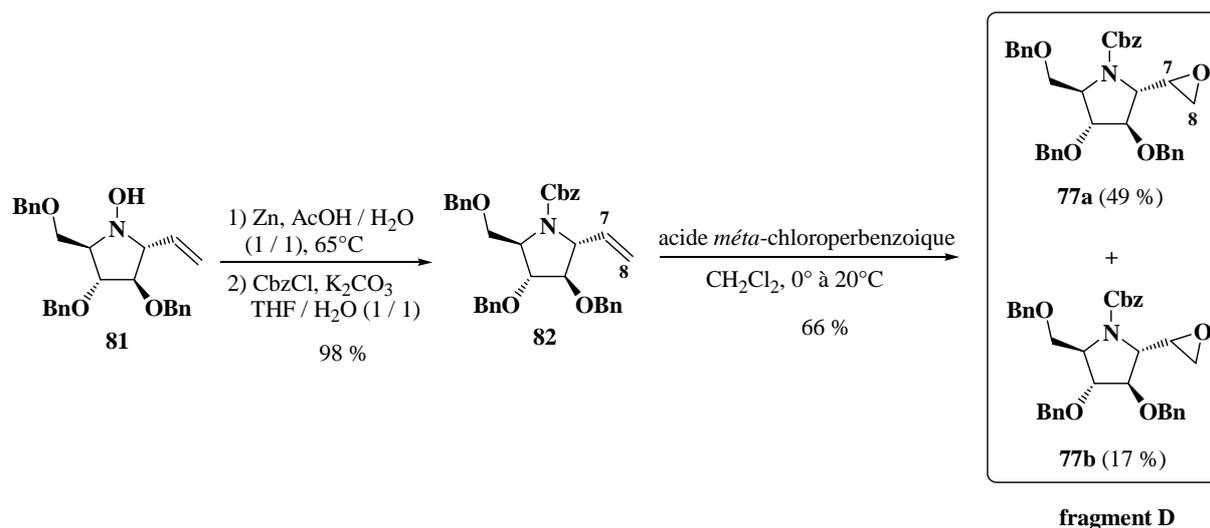
- en RMN <sup>1</sup>H, le signal du groupement hydroxyle de l'hydroxylamine **81** à 6.64 ppm a disparu et le groupement carbamate de benzyle de **82** est caractérisé par les signaux de ses hydrogènes benzyliques à 5.08 et 5.17 ppm, respectivement 5.07 et 5.23 ppm pour les deux rotamères.

- en RMN <sup>13</sup>C, les groupements carbonyles du carbamate apparaissent à 152.4 ppm et 154.9 ppm selon le rotamère, le groupement méthylène à 66.9 ppm.

- le pouvoir rotatoire mesuré est de  $[\alpha]_D^{21.5} = -9.0^\circ$  (c 1.12, CHCl<sub>3</sub>).

- en HRMS (ESI), la masse observée est de 564.2753 Da pour une masse exacte calculée pour [(C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>5</sub> + H)<sup>+</sup>] de 564.2760.

Dans une dernière étape, l'alcène **82** est engagé dans une réaction d'époxydation avec l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque dans le dichlorométhane (*Schéma 163*). Il est transformé avec un rendement de 66 %, en deux épimères **77a** et **77b**, obtenus dans un rapport 3 / 1 (déterminé par RMN <sup>1</sup>H du mélange **77a,b**). Les composés **77a** et **77b** ont été aisément séparés par chromatographie sur gel de silice et ont pu être totalement caractérisés, chacun étant présent sous la forme de deux rotamères.



*Schéma 163*

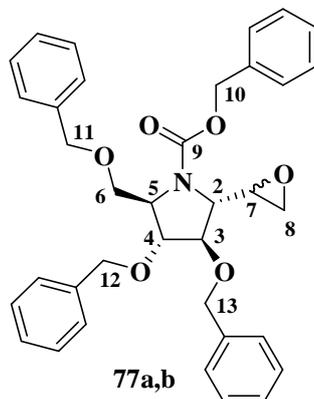
<sup>156</sup> Sk. Asrof Ali, M. I. M. Wazeer, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 4339-4354.

<sup>157</sup> A. W. Konradi, S. J. Kemp, S. F. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 1316-1323.

Les données spectroscopiques des époxydes **77a,b** sont rassemblées dans le *Tableau 11* et le *Tableau 12*.

Le pouvoir rotatoire mesuré pour **77a** est de  $[\alpha]_D^{21.5} = -25.6$  (c 0.95, CHCl<sub>3</sub>), le pouvoir rotatoire mesuré pour **77b** est de  $[\alpha]_D^{21.5} = -25.5$  (c 0.89, CHCl<sub>3</sub>).

En HRMS (ESI), la masse observée est de 580.2718 Da pour une masse exacte calculée pour [(C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub> + H)<sup>+</sup>] de 580.2699 Da.



<b>77a</b>				
	rotamère A		rotamère B	
	$\delta_H, J$ (Hz)	$\delta_C$	$\delta_H, J$ (Hz)	$\delta_C$
<b>2</b>	3.38, d (9.0)	66.3	3.51, d (8.5)	66.8
<b>3</b>	4.24, m	85.6	4.27, m	83.4
<b>4</b>	4.25, m	82.2	4.26, m	80.9
<b>5</b>	4.38, m	63.7	4.25, m	63.4
<b>6</b>	4.05, dd (8.5, 4.5)	67.5	3.76, dd (9.0, 4.0)	68.3
	3.57, dd (10.5, 8.5)		3.56, dd (11.0, 9.0)	
<b>7</b>	3.06, ddd (9.0, 3.5, 2.5)	51.4	3.13, dt (8.5, 3.5)	51.1
<b>8</b>	2.60, dd (5.0, 4.0)	50.5	3.01, dd (5.0, 3.0)	50.8
	2.45, dd (5.0, 2.5)		2.99, dd (5.0, 4.0)	
<b>9</b>		154.7		154.6
<b>10</b>	5.22, d (12.0)	67.4	5.22, d (12.0)	67.1
	5.01, d (12.0)		5.07, d (12.0)	
<b>11-12-13</b>	4.67-4.36, M	73.0, 71.3, 71.1	4.67-4.36, M	72.9, 71.2, 71.0
<b>Cq (aromatique)</b>		138.3-135.9		138.3-135.9
<b>CH (aromatique)</b>	7.41-7.20, M	128.6-127.4	7.41-7.20, M	128.6-127.4

**Tableau 11 : Données RMN de l'isomère 77a**

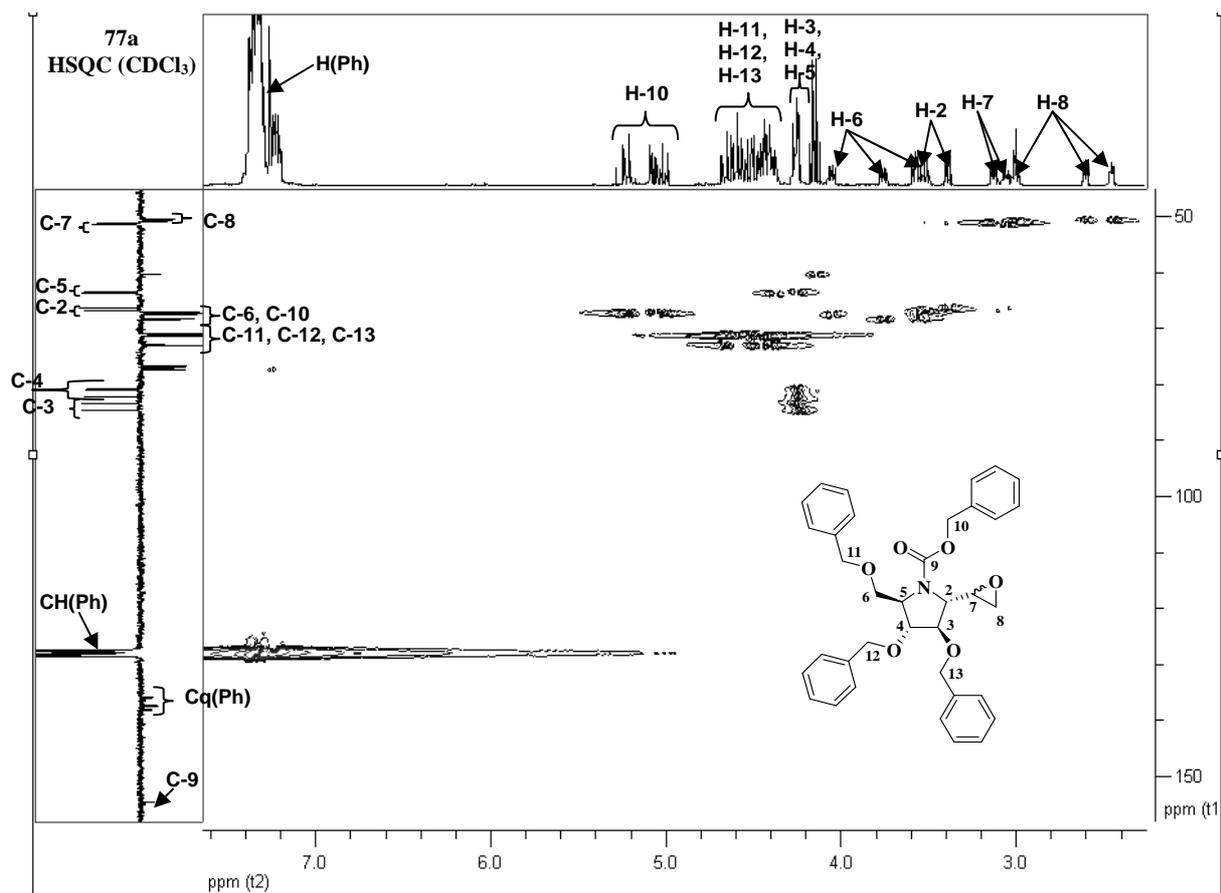
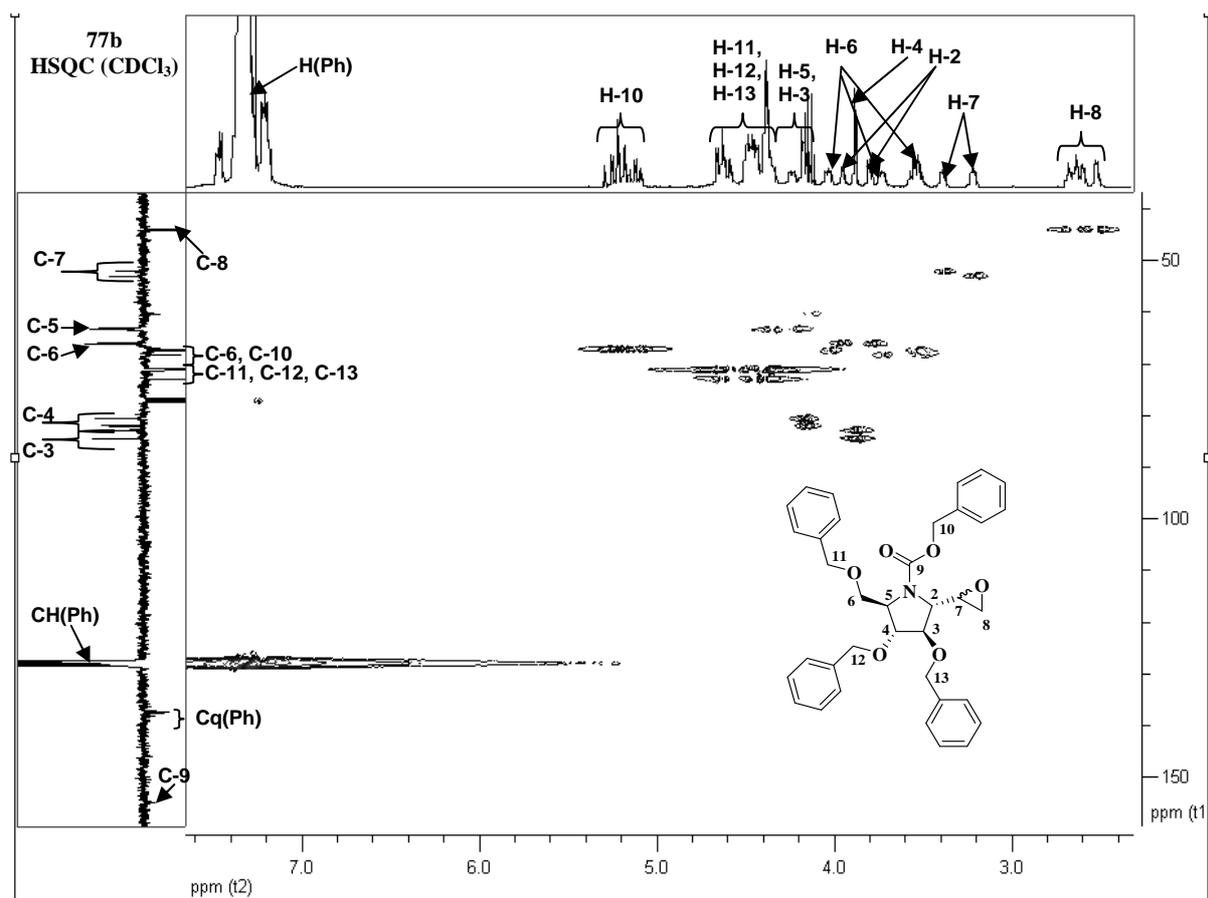


Figure 10 : Spectre HSQC de 77a à 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>)

	77b			
	rotamère A		rotamère B	
	$\delta_H$ , J (Hz)	$\delta_C$	$\delta_H$ , J (Hz)	$\delta_C$
2	3.80, d (6.0)	66.1	3.95, d (6.0)	66.0
3	4.18, s	80.6	4.16, s	82.0
4	3.88, s	84.5	3.88, s	82.9
5	4.35, m	63.4	4.23, dd (10.0, 3.5)	63.2
6	4.03, dd (9.0, 4.0)	67.4	3.73, dd (9.0, 4.0)	68.3
7	3.55, t (9.0)		3.52, t (9.5)	
7	3.22, m	53.1	3.39, m	52.2
8	2.63, t (4.0)	44.1	2.68, t (4.0)	44.0
8	2.52, dd (4.0, 2.5)		2.60, dd (4.0, 2.5)	
9		155.0		154.7
10	5.23, d (13.0)	67.2	5.23, d (13.0)	67.2
10	5.17, d (13.0)		5.11, d (12.5)	
11-12-13	4.64-4.38, M	73.0-71.0	4.64-4.38, M	73.0-71.0
Cq (aromatique)		138.1-137.1		138.1-137.1
CH (aromatique)	7.48-7.18, M	128.4-127.5	7.48-7.18, M	128.4-127.5

Tableau 12 : Données RMN de l'isomère 77b



**Figure 11** : Spectre HSQC de 77b à 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>)

Enfin, le fragment **D** a été obtenu sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères **77a** et **77b** dans un rapport 3/1, en huit étapes à partir du composé **78** issu du (*D*)-arabinose, avec un rendement global de 35 %. Ces diastéréoisomères sont séparables par chromatographie et ont pu être totalement caractérisés.

#### II.4.2.4. Tentative de détermination de la configuration absolue des deux diastéréoisomères 77a et 77b

Afin de déterminer les configurations absolues du carbone C-7 de chacun des diastéréoisomères **77a** et **77b**, détermination nécessaire pour en déduire ultérieurement la configuration absolue du carbone C-1' de la broussonétine H, nous avons envisagé à ce stade de transformer ces époxydes en homo-DMDP (dont le pouvoir rotatoire est connu)<sup>158</sup> ou en épi-homo-DMDP (*Schéma 164*).

Pour réaliser cette séquence, nous avons envisagé de préparer leurs intermédiaires diacétylés **83a,b**. Une saponification de ceux-ci conduirait au diols **84a,b** qui, après déprotection des fonctions alcools résiduelles et amine, permettrait d'accéder à l'homo-DMDP ou à son épimère. Pour éviter tout risque d'épimérisation, l'ensemble de cette séquence doit être effectué sans purification intermédiaire. Les trois réactions consécutives doivent donc être quasi-quantitatives et conduire exclusivement aux composés souhaités. Cet enchaînement réactionnel doit être évidemment réalisé séparément sur chacun des deux diastéréoisomères **77a** et **77b**.

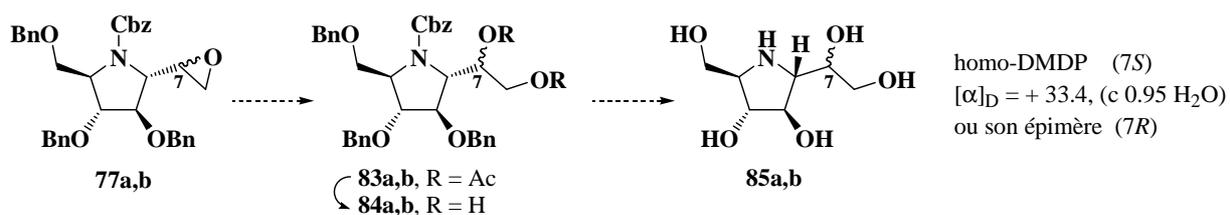


Schéma 164

Nous avons tout d'abord testé cette séquence réactionnelle sur le diastéréoisomère majoritaire **77a** pour lequel, pour des commodités de représentation, nous avons fixé arbitrairement la configuration absolue du carbone C-7 comme (*S*) dans le *Schéma 165*.

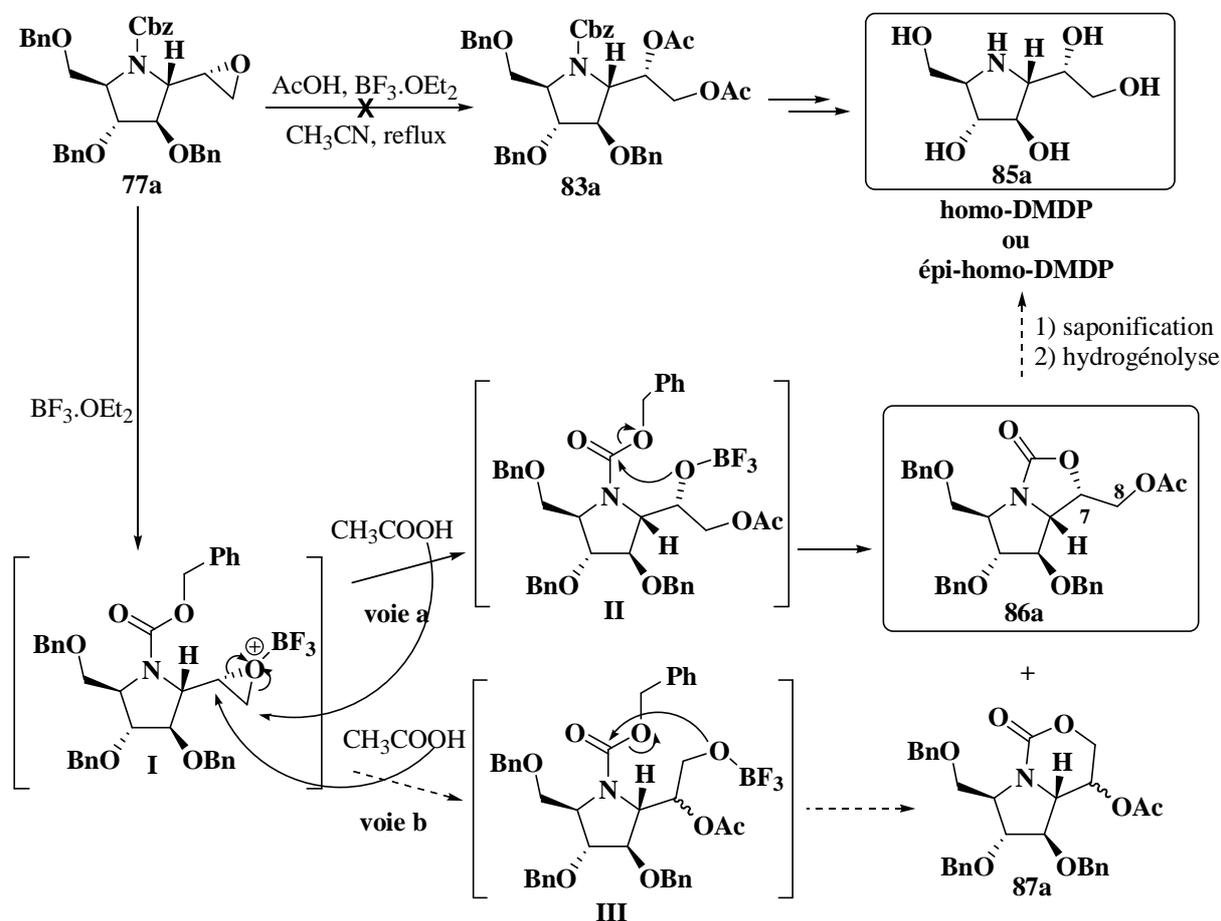
L'époxyde **77a** a ainsi été traité par de l'acide acétique en présence d'éthérate de trifluoroborane au reflux de l'acétonitrile.<sup>159</sup> Contrairement à nos attentes, nous n'avons pas observé la formation du composé diacétylé **83a**, mais l'apparition de deux produits **86a** et **87a** dans un rapport 3 / 2 (déterminé par RMN <sup>13</sup>C du brut réactionnel).

La structure du composé **86a**, composé majoritaire du spectre de RMN <sup>13</sup>C, est en accord avec les observations suivantes : la disparition des signaux du groupement benzyle du carbamate, le déplacement des signaux du groupement carbamate, initialement à 154.6 et 154.7 ppm, à 160.9 ppm, l'apparition d'un pic à 170.3 ppm caractéristique du groupement carboxyle de l'acétate.

<sup>158</sup> N. Asano, A. Kato, M. Miyauchi, H. Kizu, Y. Kameda, A. A. Watson, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, *J. Nat. Prod.*, **1998**, *61*, 625-628

<sup>159</sup> J. M. Concellón, J. R. Suárez, V. del Solar, R. Llavona, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 10348-10353.

La formation de l'oxazolidinone **86** peut s'expliquer par le mécanisme de la réaction qui fait intervenir l'attaque de l'acide acétique sur le carbone le moins encombré de l'intermédiaire **I** (voie a) suivie de l'attaque intramoléculaire de l'éthérate de l'intermédiaire **II** sur le carbamate de benzyle (*Schéma 165*). L'autre produit de la réaction pourrait alors être issu de l'intermédiaire **III** (voie b), régioisomère de **II**, conduisant à l'oxazinone **87a**.



*Schéma 165*

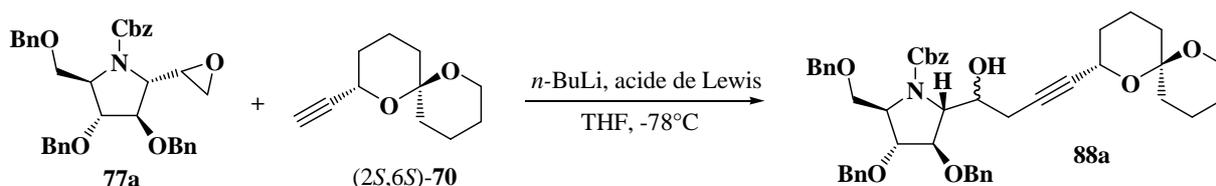
Afin de confirmer cette structure et d'achever la transformation de **86a** en diol **85a**, il serait nécessaire d'isoler l'oxazolidinone **86a**, de saponifier l'acétate, puis de déprotéger les fonctions alcools résiduelles et l'amine.

*La transformation de 77a en 86a n'étant pas quantitative, les composés 86a et 87a n'étant pas séparables, nous avons choisi, faute de temps, d'abandonner cette étude.*

Nous avons en effet préféré poursuivre plus avant la synthèse de la broussonétine H, en étudiant la réaction clé de couplage entre les composés (2*S*,6*S*)-**70** et **77a,b**.

### II.4.3. Etude du couplage alcyne 70 / époxyde 77

Nous avons engagé l'alcyne (2*S*,6*S*)-**70** dans la réaction de couplage avec le diastéréoisomère **77a** selon les conditions mises au point pour obtenir l'adduit simplifié **73c**, à savoir deux équivalents d'époxyde en présence d'éthérate de trifluoroborane (*Schéma 166*). Cependant, contrairement à l'étude précédente, l'introduction d'un excès d'époxyde **77a** s'est avérée moins efficace et ne permet l'obtention de l'adduit couplé **88a** qu'avec un rendement très modéré. Nous avons donc été amenés à réaliser à nouveau une étude plus complète de ce couplage (*Tableau 13*).



*Schéma 166*

Entrée	(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )- <b>70</b> (éq.)	<b>77a</b> (éq.)	acide de Lewis	rendements
1	1	2	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub> (1.1)	10%
2	1	1	aucun	0%
3	1	1	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub> (1.1)	24%
4	1,5	1	BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub> (1.6)	37%

*Tableau 13*

On constate, comme pour la formation de l'adduit simplifié **73c**, que la présence d'éthérate de trifluoroborane est nécessaire pour induire une réaction entre les deux fragments (2*S*,6*S*)-**70** et **77a** (entrée 2). La réaction effectuée en quantités stoechiométriques est plus efficace (entrée 3). C'est finalement l'introduction d'un excès d'alcyne (2*S*,6*S*)-**70** (entrée 4) qui permet d'obtenir l'adduit couplé **88a** avec le meilleur rendement (37 %).

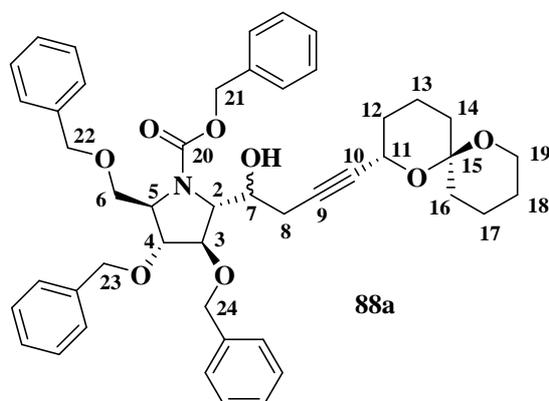
Ces résultats s'expliquent sans doute par l'encombrement stérique important de l'époxyde **77a** par rapport à l'époxyde simplifié **72c**.

Afin d'améliorer encore le rendement de cette réaction, nous avons envisagé de faire varier la nature de la base (*t*-BuLi à la place de *n*-BuLi), et de l'acide de Lewis (utilisation de BH<sub>3</sub>.THF et de Et<sub>2</sub>AlCl). Dans ces conditions, malheureusement, nous observons une dégradation du milieu réactionnel.

Les données spectroscopiques de l'adduit **88a** sont rassemblées dans le *Tableau 14*.

En HRMS (ESI), la masse observée est de 760.3842 Da pour une masse exacte calculée pour [(C<sub>47</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>8</sub> + H)<sup>+</sup>] de 760.3849.

L'adduit **88a** a été obtenu en onze étapes avec 9 % de rendement global à partir du propane-1,3-diol pour la plus longue séquence (10 % de rendement à partir du dérivé du (D)-arabinose **78**).



<b>88a</b>				
	rotamère A		rotamère B	
	$\delta_{\text{H}}$ , J (Hz)	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$ , J (Hz)	$\delta_{\text{C}}$
<b>2</b>	4.31, m	68.4	4.31, m	68.5
<b>3</b>	4.22*, s	81.0*	4.15*, s	80.5
<b>4</b>	4.18*, s	81.5*	4.18*, s	81.1*
<b>5</b>	4.23, dd (10.0, 4.0)	63.0	4.38, m	63.2
<b>6</b>	3.75, dd (9.0, 4.0)	68.2	4.12, dd (9.0, 4.0)	67.1
	3.51, m		3.52, m	
<b>7</b>	4.52, m	67.5	4.34, m	67.3
<b>8</b>	2.54, dd (16.5, 6.0)	25.0	2.54, dd (16.5, 6.0)	25.6
	2.41, dd (16.5, 7.5)		2.21, dd (16.5, 9.0)	
<b>9</b>		79.9		79.9
<b>10</b>		82.4		82.7
<b>11</b>	4.41, m	60.3	4.33, m	60.1
<b>12</b>	1.80, m	32.0	1.63, m	32.0
	1.63, m		1.51, m	
<b>13</b>	1.84, m	18.4	1.84, m	18.3
	1.50, m		1.50, m	
<b>14</b>	1.56, m	34.7	1.56, m	34.7
	1.38, m		1.38, m	
<b>15</b>		95.9		95.9
<b>16</b>	1.65, m	35.3	1.65, m	35.3
	1.41, m		1.41, m	
<b>17</b>	1.84, m	18.3	1.84, m	18.3
	1.50, m		1.50, m	
<b>18</b>	1.53, m	25.0	1.53, m	25.0
	1.43, m		1.43, m	
<b>19</b>	3.65, m	60.5	3.65, m	60.5
	3.55, m		3.55, m	
<b>20</b>		154.5		154.4
<b>21</b>	5.21, d (13.0)	67.2	5.21, d (13.0)	67.1
	5.17, d (13.0)		5.09, d (12.0)	
<b>22-23-24</b>	4.65-4.35, M	73.0-71.1	4.65-4.35, M	73.0-71.1
<b>Cq (aromatique)</b>		138.2-136.2		138.2-136.2
<b>CH (aromatique)</b>	7.40-7.18, M	128.5-127.4	7.40-7.18, M	128.5-127.4

**Tableau 14**

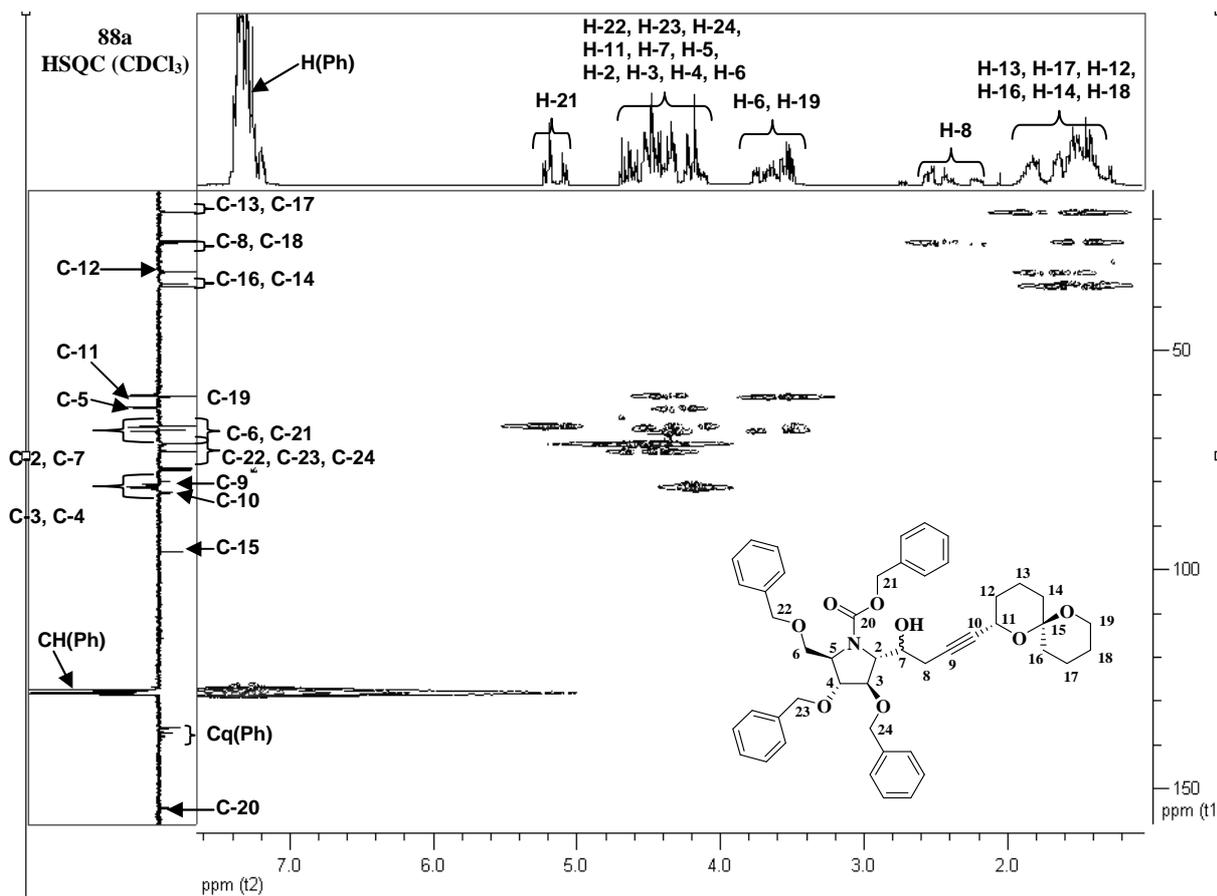


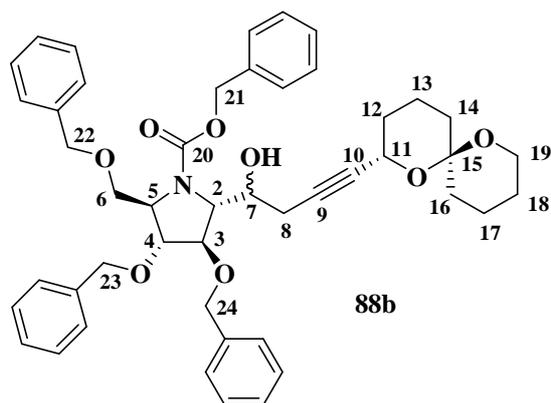
Figure 12 : Spectre HSQC de 88a à 400 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )

Nous avons appliqué les mêmes conditions opératoires au départ du diastéréoisomère **77b**. Dans ce cas, nous obtenons l'adduit couplé **88b** avec un rendement optimisé et reproductible de 40 %.

Les données spectroscopiques du composé **88b** sont rassemblées dans le [Tableau 15](#).

En HRMS (ESI), la masse observée est de 760.3868 Da pour une masse exacte calculée pour  $[(\text{C}_{47}\text{H}_{53}\text{NO}_8 + \text{H})^+]$  de 760.3849.

L'adduit **88b** a été obtenu en onze étapes avec 10 % de rendement global à partir du propane-1,3 diol pour la plus longue séquence (4 % de rendement à partir du dérivé du (*D*)-arabinose **78**).



	88b			
	rotamère A		rotamère B	
	$\delta_H, J$ (Hz)	$\delta_C$	$\delta_H, J$ (Hz)	$\delta_C$
2	4.38, m	68.2	4.30, m	66.1
3	3.99*, m	82.9*	4.17*, m	82.9*
4	4.14*, m	82.5*	3.90*, m	82.5*
5	4.17*, m	63.2	4.28, m	63.4
6	3.82, m	68.3	3.45, m	67.5*
	3.50, m		3.45, m	
7	4.14*, m	71.4	4.03, m	69.7
8	2.64, dd (17.0, 4.0)	25.8	2.46, dd (17.0, 4.0)	25.1
	2.43, dd (17.0, 3.5)		2.40, dd (17.0, 3.5)	
9		80.4		80.4
10		84.5*		84.8*
11	4.42, m	60.4	4.32, m	60.2
12	1.82, m	32.2	1.82, m	32.2
	1.62, m		1.62, m	
13	1.81, m	18.5	1.81, m	18.5
	1.52, m		1.52, m	
14	1.63, m	34.8	1.63, m	34.8
	1.39, m		1.39, m	
15		96.0		96.0
16	1.56, m	35.4	1.56, m	35.4
	1.39, m		1.39, m	
17	1.84, m	18.3	1.84, m	18.3
	1.46, m		1.46, m	
18	1.49, m	25.1	1.49, m	25.1
	1.35, m		1.35, m	
19	3.63, m	60.5	3.63, m	60.5
	3.53, m		3.53, m	
20		157.2		157.2
21	5.18, d (12.0)	67.7	5.18, d (12.0)	67.2*
	5.12, d (12.0)		5.12, d (12.0)	
22-23-24	4.59-4.32, M	73.0-71.2	4.59-4.32, M	73.0-71.2
Cq (aromatique)		138.0-135.9		138.0-135.9
CH (aromatique)	7.38-7.16, M	128.6-127.5	7.38-7.16, M	128.6-127.5

Tableau 15

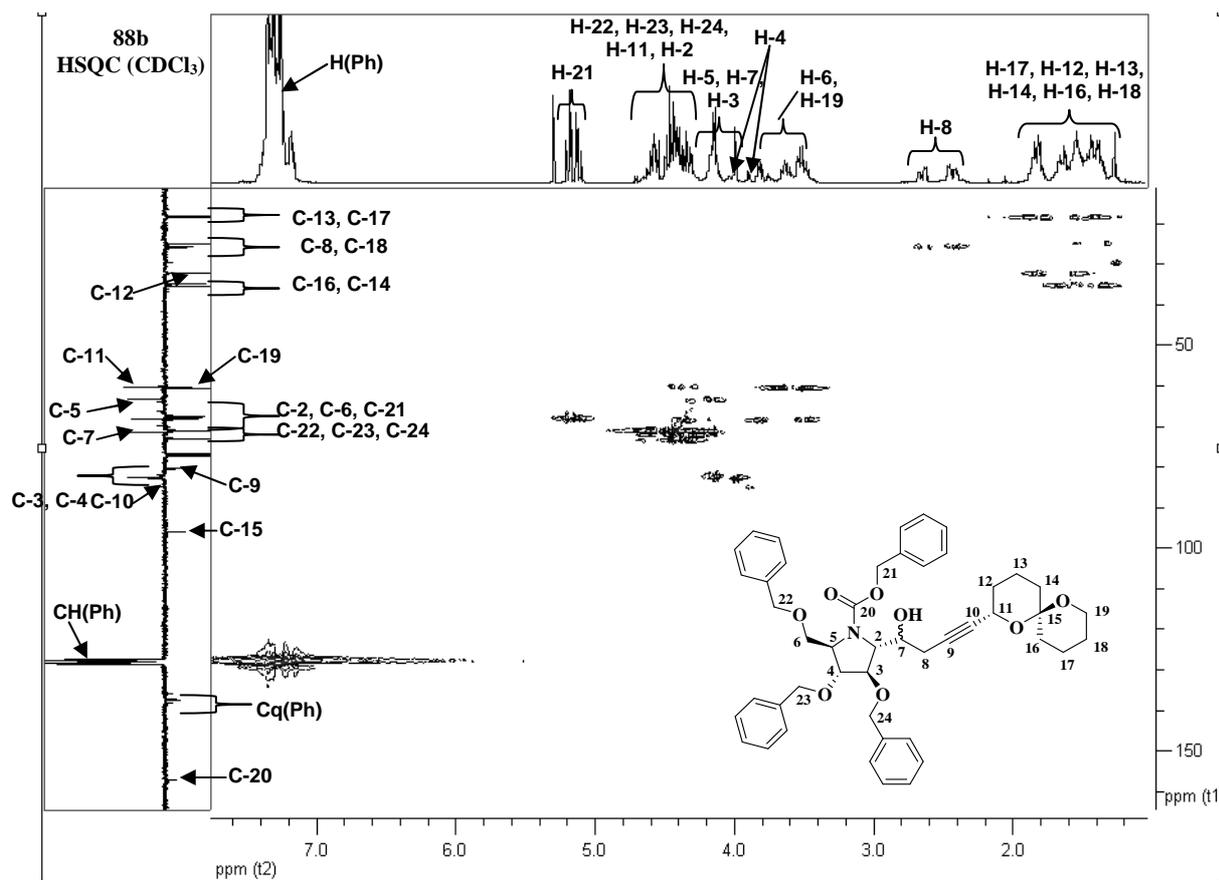
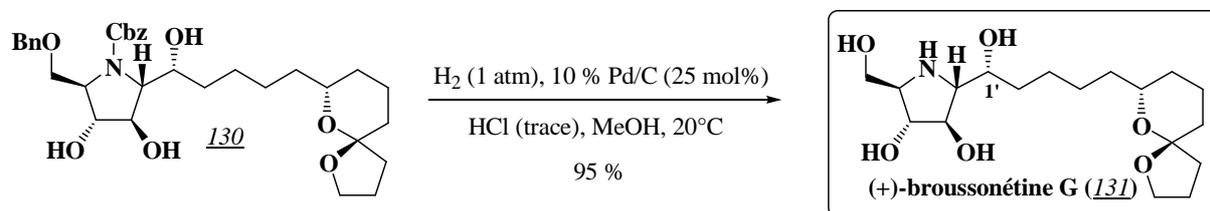


Figure 13 : Spectre HSQC de 88b à 400 MHz ( $CDCl_3$ )

#### II.4.4. Vers l'obtention de la broussonétine H

La dernière étape de la synthèse consiste à réduire totalement la triple liaison et à éliminer les groupements protecteurs des adduits couplés **88a,b**. Toutes ces réactions sont, en théorie, réalisables « one-pot » par traitement de **88a,b** par de l'hydrogène sous catalyse au palladium. Nous avons appliqué les conditions réactionnelles mises au point par Trost et coll.<sup>160</sup> au cours de la synthèse de la broussonétine G (*Schéma 167*).

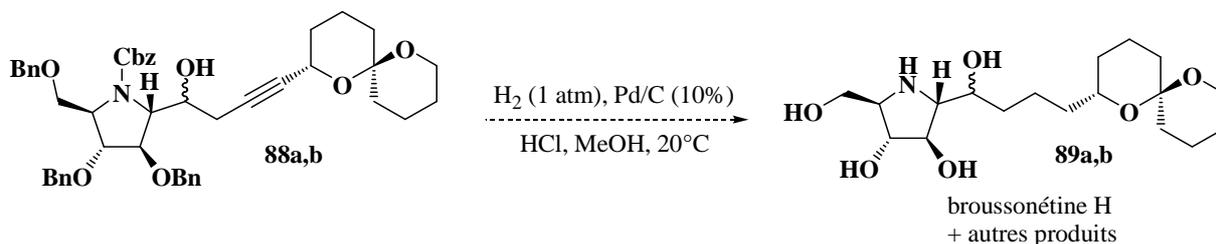


*Schéma 167*

Nous avons donc traité l'adduit **88a** par de l'hydrogène (1 atm) en présence de palladium sur charbon à 10 % (0.25 éq.) et d'une trace d'acide chlorhydrique dans le méthanol à 20°C. La polarité des produits formés rend le suivi CCM de cette réaction assez

<sup>160</sup> B. M. Trost, D. B. Horne, M. J. Woltering, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 6607-6620.

difficile. La réaction a donc été arrêtée après disparition de tous les composés visualisables sous irradiation UV (*Schéma 168*).



*Schéma 168*

Le spectre LC-MS (ESI) du brut réactionnel montre qu'il est formé de plusieurs produits. L'un d'eux présente un pic pseudo-moléculaire  $[M+H]^+$  à 360 Da qui pourrait correspondre à celui du produit naturel.

Nous avons tenté de séparer les différents produits obtenus afin d'isoler ce composé majoritaire. Plusieurs techniques ont été utilisées comme l'utilisation de résines Dowex<sup>®</sup> ou de colonnes de gel silice (phase inverse). Cependant, nous n'avons jamais pu isoler le composé **89a** sous une forme pure. De ce fait, nous n'avons ni pu caractériser le produit final, ni en déterminer son pouvoir rotatoire afin de le comparer avec celui de la broussonétine H.

Les mêmes résultats ont été observés en réalisant la réaction au départ de l'épimère **88b**.

*Le traitement des adduits 88a,b par de l'hydrogène sous catalyse au palladium en milieu acide permet d'observer la disparition totale des produits visualisables sous irradiation UV. Cependant, un mélange de plusieurs produits est formé durant cette réaction. L'un des composés présents dans le brut réactionnel pourrait être la broussonétine H ; mais, à ce jour, son isolement n'a pu être réalisé.*

## II.5. Conclusion

L'approche que nous avons retenue pour accéder à la broussonétine H et à son épimère repose sur un couplage entre l'alcyne (2*S*,6*S*)-**70** et chacun des époxydes **77a,b** (Schéma 169).

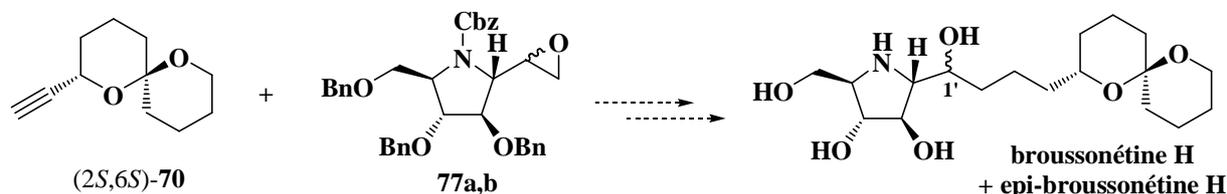


Schéma 169

La préparation de l'alcyne (2*S*,6*S*)-**70** a été effectuée au départ de l'alcool (2*S*,6*S*)-**67** (Schéma 170). La synthèse diastéréospécifique de (2*S*,6*S*)-**67** a été achevée en sept étapes à partir du propane-1,3-diol avec 44 % de rendement global *via* l'alkylation séquentielle de l'acétone *N,N*-diméthylhydrazone **6** par les synthons iodés (*S*)-**65** et **62**. Le composé (2*S*,6*S*)-**67** a été ensuite converti en alcyne (2*S*,6*S*)-**70** avec un très bon rendement de 55 % en trois étapes.

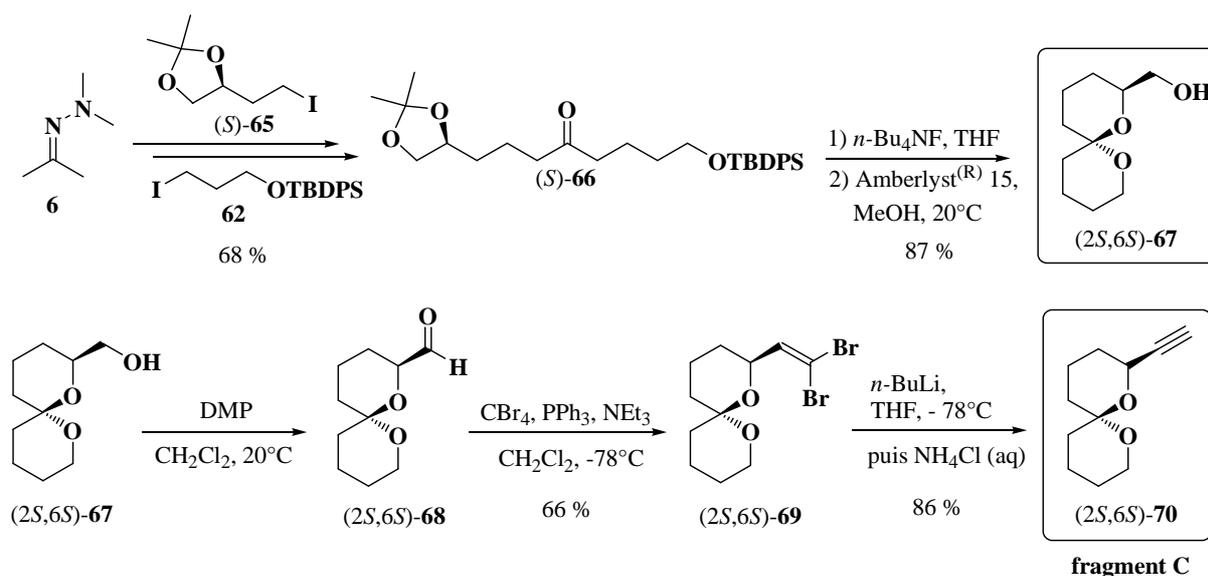


Schéma 170

Finalemment l'alcyne (2*S*,6*S*)-**70** (fragment C) a été préparé en dix étapes à partir du propane-1,3-diol avec un rendement global de 25 %.

Nous avons, d'autre part, préparé les deux diastéréoisomères **77a** et **77b** (fragment D) en huit étapes et 35 % de rendement global à partir du dérivé tribenzyle du (*D*)-arabinose **78**, *via* la nitrone **80** (Schéma 171). Les deux diastéréoisomères **77a** et **77b**, présents dans un rapport 3 / 1, ont été séparés.

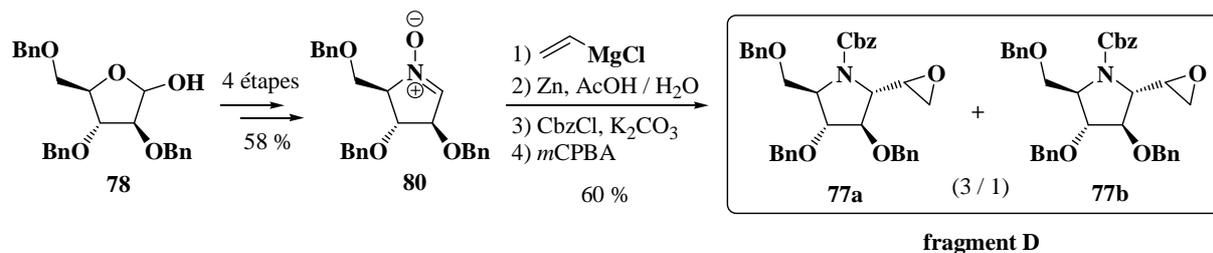


Schéma 171

Une étude du couplage de l'alcyne (2*S*,6*S*)-**70** et des époxydes **77a,b** a permis la préparation des adduits **88a** et **88b**, précurseurs directs de la broussonétine H ou de son épimère avec respectivement 37 % et 40 % de rendement (*Schéma 172*).

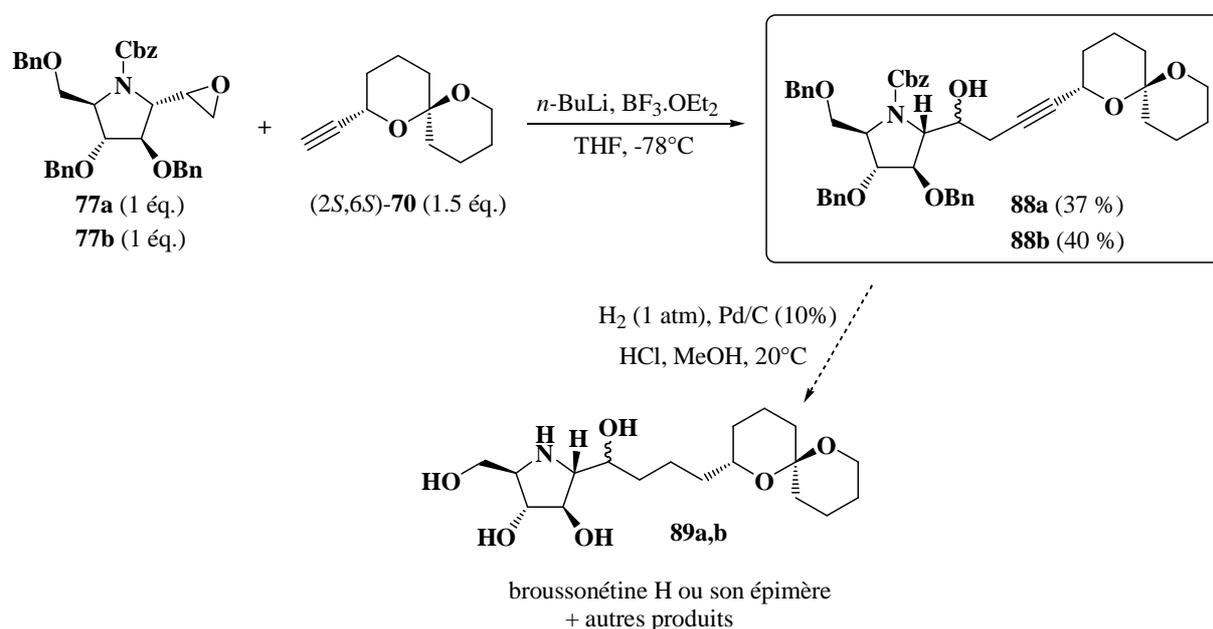
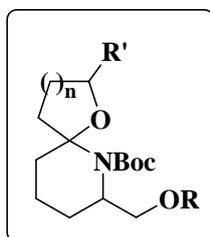


Schéma 172

Sous atmosphère d'hydrogène, ces adduits **88a,b** conduisent à la formation de plusieurs produits, que nous n'avons pas pu séparer. L'un d'eux présente en LC-MS (ESI) un pic pseudo-moléculaire  $[\text{M}+\text{H}]^+$  à 360 Da en accord avec celui de la broussonétine H. Malgré l'utilisation de différentes techniques de purification, nous n'avons jamais réussi à isoler ce composé afin de le caractériser et d'en déterminer son pouvoir rotatoire.

## **CONCLUSION et PERSPECTIVES**

Le travail qui m'a été confié comportait deux parties. La première concernait la mise au point d'une méthode générale de préparation de 6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane et 7-aza-1-oxaspiro[5.5]undécane (*Schéma 173*).

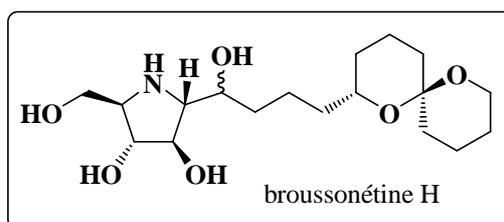


6-aza-1-oxaspiro[4.5]décane,  $n = 1$

7-aza-1-oxaspiro[5.5]undécane,  $n = 2$

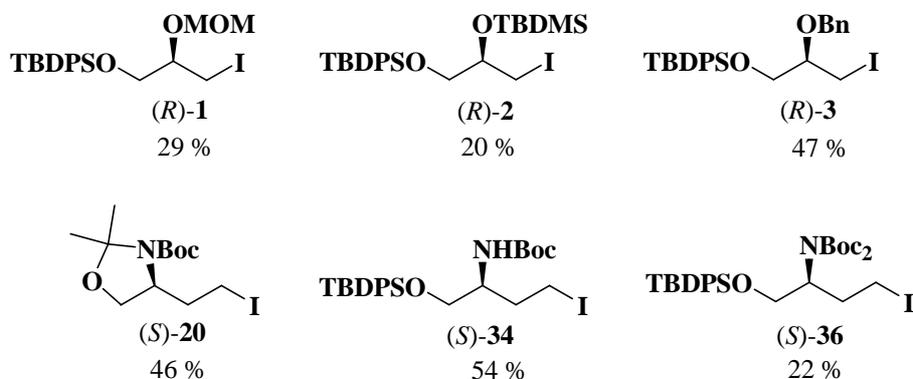
*Schéma 173*

La deuxième partie consistait en l'application de notre méthode de synthèse de spiroacétals, à la préparation d'un produit naturel. Notre choix s'est porté sur la broussonétine H, puissant inhibiteur de glycosidases, dont aucune synthèse n'a été à ce jour réalisée et dont la configuration absolue reste à déterminer (*Schéma 174*).



*Schéma 174*

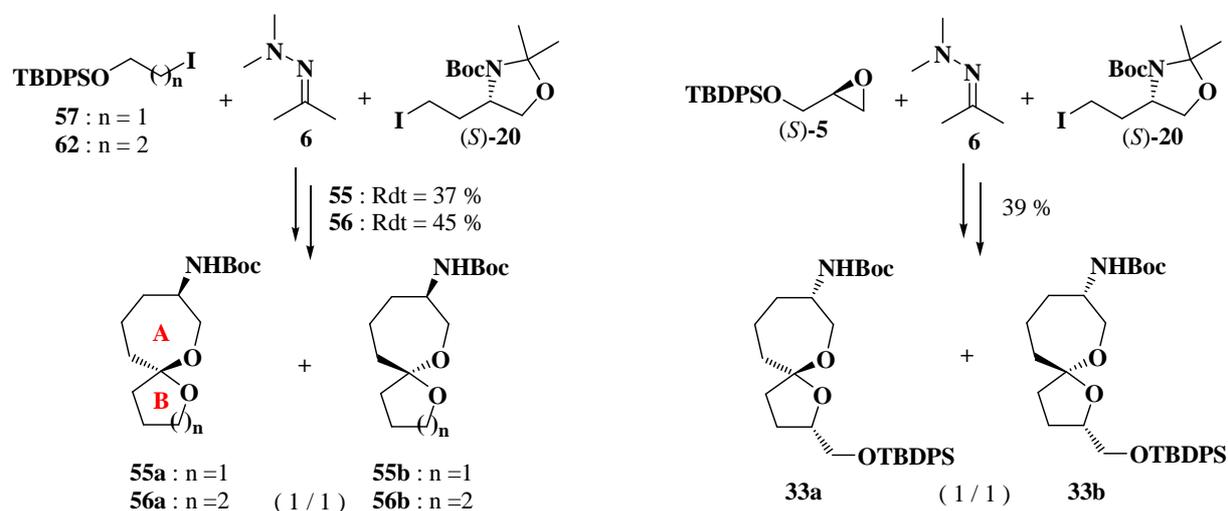
Ces études nous ont conduit à préparer un panel de synthons iodés chiraux polyfonctionnalisés, en peu d'étapes et avec d'excellents rendements globaux, au départ de acides aminés naturels (*Schéma 175*).<sup>161</sup>



*Schéma 175*

<sup>161</sup> A. Ollivier, M. Goubert, A. Tursun, I. Canet, M.-E. Sinibaldi, *Arkivoc* **2010**, (ii), 108-126.

Si nous n'avons pas pu atteindre notre objectif premier, l'obtention de spiroaminals, nous avons par contre mis en place une voie rapide et efficace pour accéder à des spiroacétals originaux de type 1,6-dioxaspiro[4.6]undécane **33** et **55**, et de type 1,7-dioxaspiro[5.6]dodécane **56** avec d'excellents rendements, *via* l'alkylation séquentielle de l'acétone *N,N*-diméthylhydrazone **6** par des synthons iodés ou un époxyde (*Schéma 176*).<sup>162</sup>

*Schéma 176*

Cette méthode pourrait être ultérieurement valorisée pour préparer des composés polysubstitués, soit en fonctionnalisant les synthons iodés précurseurs, soit en « jouant » sur la substitution de la fonction amine portée par le cycle à sept chaîsons (obtention d'urées, d'amides). L'activité cytotoxique de l'ensemble de ces substrats originaux pourrait ainsi être évaluée.

Dans la seconde partie de notre travail, nous nous sommes intéressés à la préparation de la broussonétine H. Nous avons choisi de préparer ce composé par couplage entre un alcyne spiroacétalique **70** et un iminocyclitol substitué par un époxyde **77** (*Schéma 177*).

Nous avons mis au point une synthèse rapide de l'alcyne (2*S*,6*S*)-**70** *via* l'alcool (2*S*,6*S*)-**67** en dix étapes et 25 % de rendement global à partir du propane-1,3-diol. Les époxydes **77a,b** ont quant à eux été préparés à partir du dérivé du (*D*)-arabinose **78** *via* la nitroène **80** en huit étapes et 35 % de rendement global. Le couplage entre le composé **70** et chacun des diastéréoisomères **77a,b** a permis de fournir les adduits **88a** et **88b** avec respectivement 37 % et 40 % de rendement.

Cependant, la conversion par hydrogénolyse-hydrogénation des adduits **88** en broussonétine H et/ou en son épimère n'est pas efficace. Cette réaction, difficile à contrôler, engendre la formation de plusieurs produits. Nous avons montré par spectrométrie de masse qu'un des produits possède un pic moléculaire en accord avec celui du produit naturel. Cependant, nous n'avons pas pu à ce jour l'isoler.

<sup>162</sup> A. Ollivier, M.-E. Sinibaldi, L. Toupet, M. Traïkia, I. Canet, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 4147-4149.

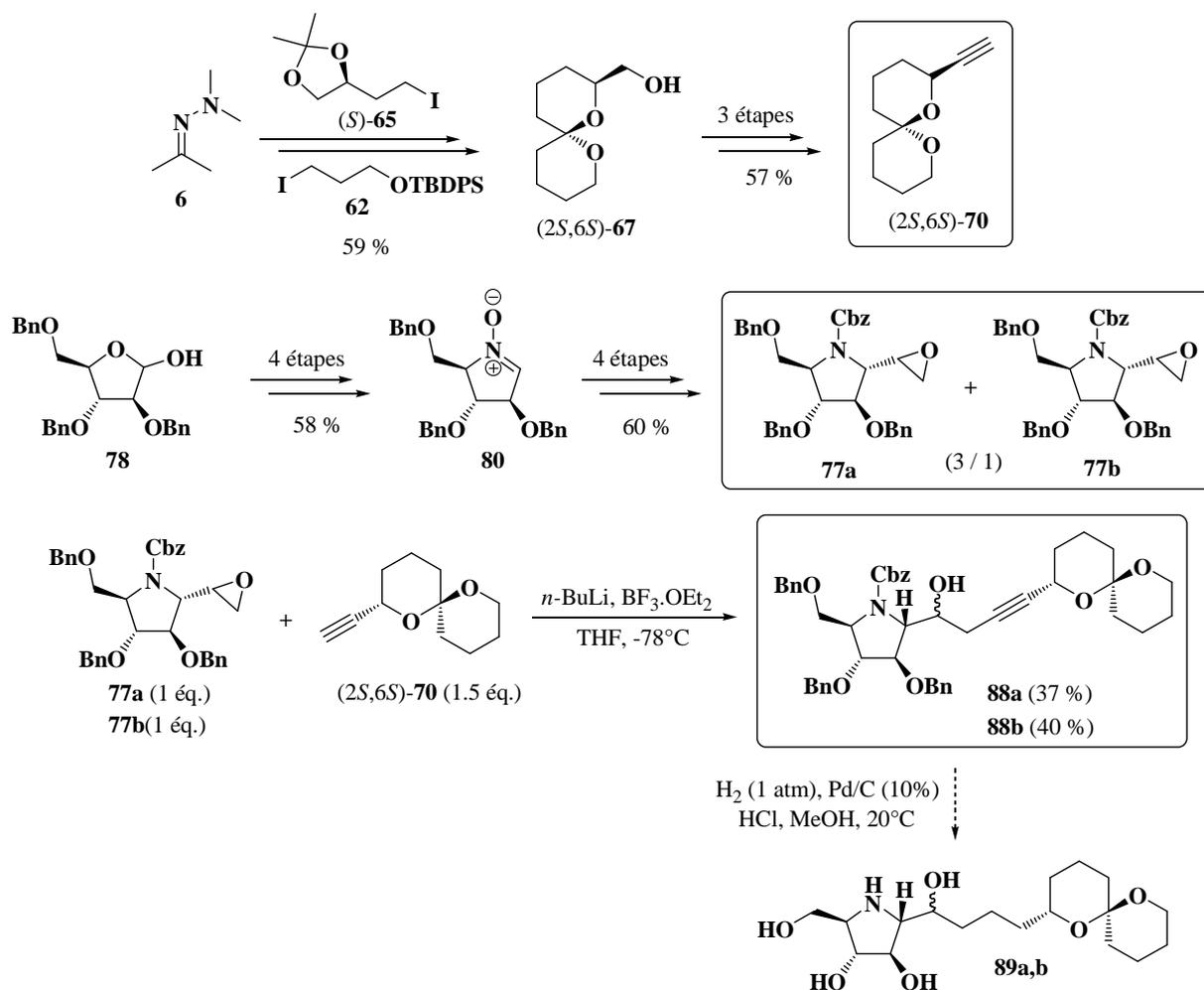


Schéma 177

Afin de s'affranchir des problèmes d'isolement du produit final, nous pourrions modifier la nature du groupement protecteur de la fonction amine du fragment **D** en utilisant soit un carbamate de 2-triméthylsilyléthyle (Teoc) soit un groupement 2-nitrobenzènesulfonyle (Ns) (Schéma 178). Ces protections ne devraient pas interférer pendant l'étape de couplage alcyne **C** / époxyde **D**, et permettraient un accès au composé couplé **N**. Ces groupements qui ne seront pas coupés lors de la réaction d'hydrogénolyse-hydrogénation, devraient faciliter la purification du composé **O**, moins polaire que **89**. La dernière étape, serait alors la déprotection de la fonction amine pour accéder à la broussonétine **H** et/ou à son épimère.

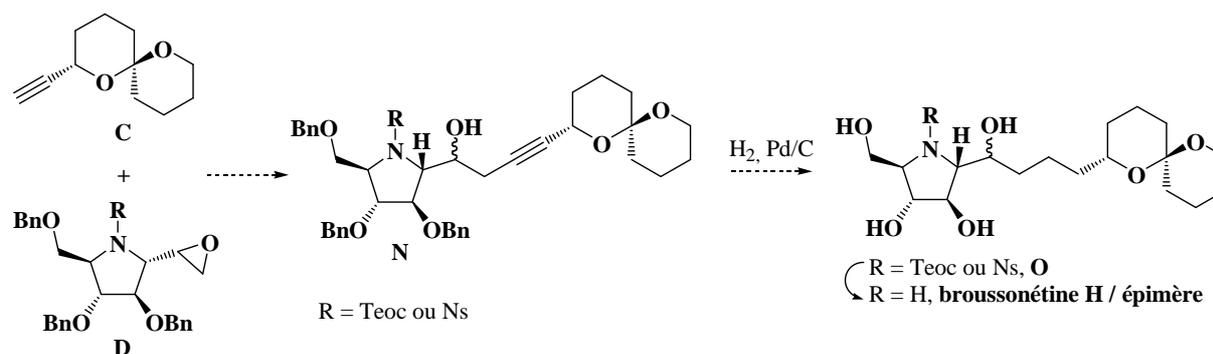
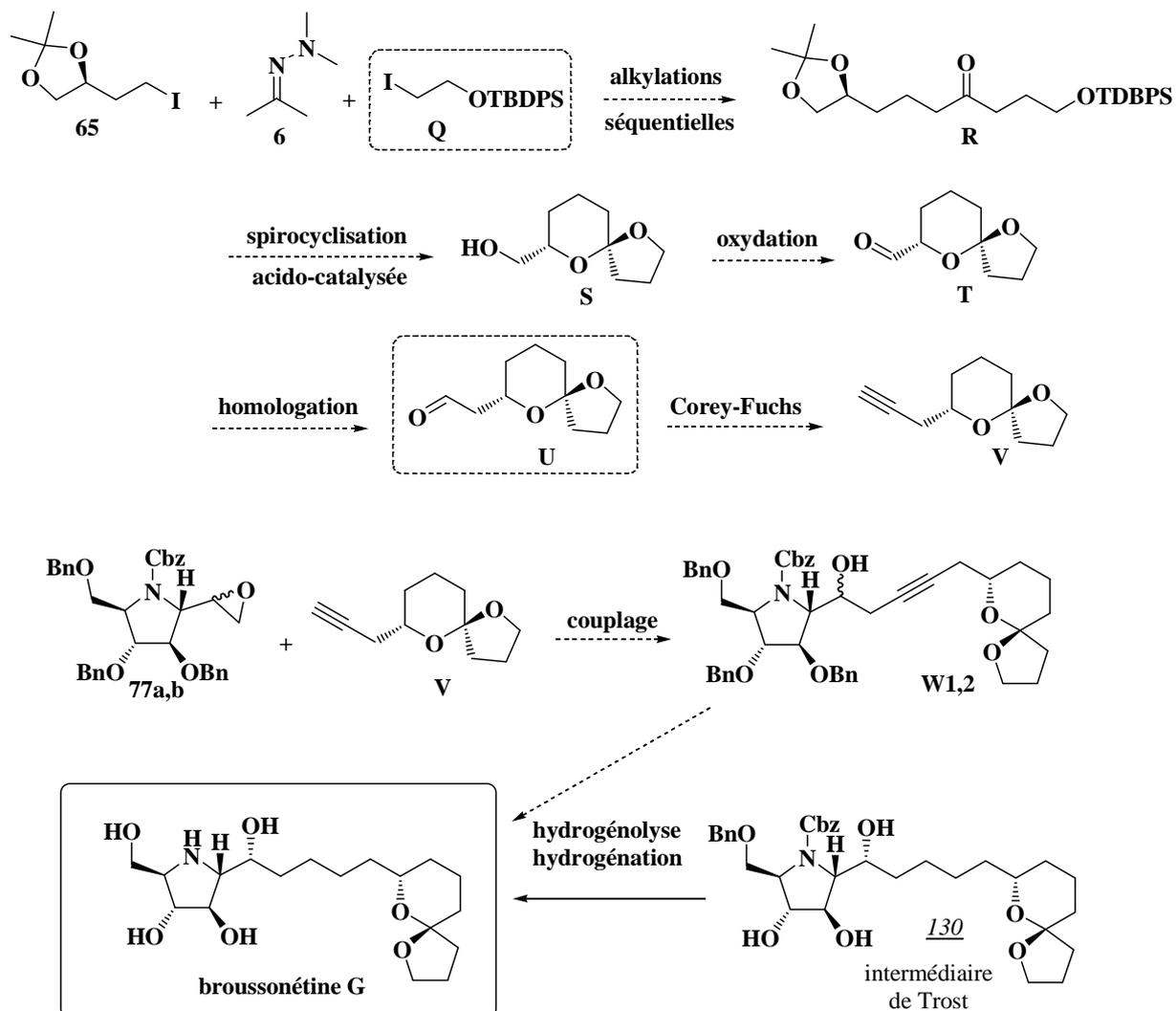


Schéma 178

D'autre part, le schéma réactionnel que nous avons mis en place pour préparer la broussonétine H devrait être adaptable à la synthèse de la broussonétine G qui présente un motif 1,6-dioxaspiro[4.5]décane et dont la configuration absolue est connue (*Schéma 179*).<sup>163</sup>



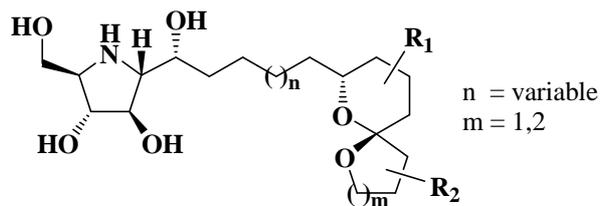
*Schéma 179*

L'accès à la broussonétine G serait alors possible par couplage entre l'époxyde **77a,b** et l'alcyne **V**. La préparation du spiroacétal **V** serait alors réalisée, comme pour son homologue **70**, au départ de l'acétone *N,N*-diméthylhydrazone **6** et des synthons iodés **65** et **Q**. Une étape supplémentaire d'homologation de l'aldéhyde **T** en **U** serait dans ce cas nécessaire pour accéder à **V**. Finalement, une réaction d'hydrogénolyse-hydrogénation sur les composés **W1** ou **W2**, selon les conditions opératoires décrites par Trost et coll.<sup>163</sup>, devrait libérer la broussonétine G.

<sup>163</sup> a) B. M. Trost, D. B. Horne, M. J. Woltering, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 5987-5990 ; b) B. M. Trost, D. B. Horne, M. J. Woltering, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 6607-6620.

Cette synthèse permettrait également de valider notre approche vers la broussonétine H et notamment de mieux appréhender les difficultés d'isolement rencontrées lors de sa préparation.

A plus long terme, nous pourrions en « décorer » le motif spiroacétal et/ou en faisant varier la taille de la chaîne alkyle, obtenir une petite librairie d'analogues de ces broussonétines dont l'activité inhibitrice vis-à-vis des glycosidases pourrait être alors évaluée (*Schéma 180*).



analogues de broussonétine

*Schéma 180*

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

## *Généralités*

### **A) Matériels**

Les spectres infra-rouge (IR) ont été réalisés sur un spectrophotomètre PERKIN-ELMER 881 et sur un spectrophotomètre SHIMADZU FTIR-8400S équipé d'un module ATR. Les positions des bandes d'absorption caractéristiques sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ .

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés avec un spectromètre BRUKER AC 400 (400.13 MHz en  $^1\text{H}$  et 100.13 MHz en  $^{13}\text{C}$ ).

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à celui du solvant pris comme référence interne. Les constantes de couplage sont données en Hertz (Hz). Les abréviations utilisées pour décrire les signaux sont :

- s : singulet	- q : quadruplet	- M : massif
- se : singulet élargi	- quint: 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 pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre JASCO modèle DIP-370 à  $25^{\circ}\text{C}$  et à la longueur d'onde de la raie D du sodium ( $\lambda = 589 \text{ nm}$ ). Les produits sont en solution, et la concentration 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.

### **B) Méthodes**

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur plaque de silice Merck 60 F<sub>254</sub>. La séparation des produits a été réalisée par chromatographie sur gel de silice Merk 0,040-0,063 nm dans les conditions éclair.

Les pièces de verrerie sont séchées à l'étuve à  $80^{\circ}\text{C}$  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.

Le révélateur utilisé pour suivre les réactions est l'acide phosphomolybdique.

#### **Méthode générale de préparation des composés iodés.**

A une solution d'alcool (1.02 mmoles) dans 15 mL d'un mélange soit d'éther et d'acétonitrile (3/2 v/v) soit dans du toluène, sont ajoutés successivement, à  $0^{\circ}\text{C}$  ou  $20^{\circ}\text{C}$  respectivement, sous atmosphère d'argon, de l'imidazole (2.25 mmoles, 2.2 éq.), du diiode (2.45 mmoles, 2.4 éq.) et de la triphénylphosphine (2.04 mmoles, 2.0 éq.). L'agitation est maintenue pendant 1 h à  $0^{\circ}\text{C}$  puis 24 h à  $20^{\circ}\text{C}$ , ou directement à  $20^{\circ}\text{C}$  durant 24 h lorsque la réaction est effectuée dans le toluène. La réaction est arrêtée par ajout de 6 mL d'une solution à 10% de sodium thiosulfate puis de 3 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique est extraite par de l'éther, lavée par une solution à 10% de thiosulfate de sodium jusqu'à décoloration complète. Après un dernier lavage par une solution saturée de chlorure de sodium, la phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous

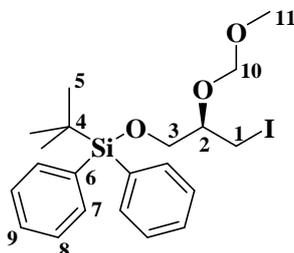
pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme solvant d'éluion un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane pour conduire aux composés iodés.

### Méthode générale de réduction des esters.

**Méthode A : utilisation de  $\text{LiBH}_4$  dans le THF.** A une solution d'ester (1.04 mmoles) dans 20 mL de tétrahydrofurane anhydre, à 0°C et sous atmosphère d'argon, on ajoute, goutte à goutte, une solution 2.0 M de borohydrure de lithium (1.56 mmoles, 1.5 éq.) dans le tétrahydrofurane. Le mélange résultant est agité 12 h à 20°C puis la réaction est stoppée par ajout de 1.0 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le brut est extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique résultante est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est finalement purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane pour conduire aux alcools.

**Méthode B : utilisation de  $\text{LiAlH}_4$  dans le THF.** A une solution d'ester (1.94 mmoles) dans 5 mL le tétrahydrofurane anhydre, à 0°C et sous atmosphère d'argon, on ajoute, goutte à goutte, une solution 1.0 M d'hydrure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane (1.16 mmoles, 0.6 éq.). Le mélange résultant est agité 12 h à 20°C puis la réaction est stoppée par ajouts successifs, à 0°C, d'eau puis d'une solution à 15% d'hydroxyde de sodium et d'eau. Le mélange réactionnel est ensuite filtré, séché sur sulfate de magnésium et le solvant concentré sous pression réduite pour conduire aux alcools.

### (-)-(2R)-3-(tert-Butyldiphénylesilyloxy)-2-(méthoxyméthoxy)-1-iodopropane 1



Le composé **1** a été préparé à partir de l'alcool (*S*)-**13** dans un mélange éther/acétonitrile selon le protocole général de préparation des composés iodés.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{IO}_3\text{Si}$

$M = 484.4$

**Aspect** : huile incolore.

**Rdt** : 73 %

$R_f = 0.90$  (AcOEt/ $\text{C}_6\text{H}_{12}$ , 1/1)

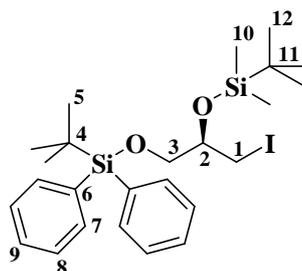
$[\alpha]_D^{25} = -7.9$  (c 1.03,  $\text{CHCl}_3$ )

**IR** (film)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2954, 2931, 2858, 2360, 2343, 1473, 1428.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.70-7.65 (M, 4H, H-7), 7.44-7.37 (M, 6H, H-8, H-9), 4.66 (s, 2H, H-10), 3.77 (dd,  $J_{33} = 10.5$  Hz,  $J_{32} = 5.0$  Hz, 1H, H-3), 3.68 (dd,  $J_{33} = 10.5$  Hz,  $J_{32} = 5.0$  Hz, 1H, H-3), 3.58 (quint,  $J_{23} = J_{21} = 5.0$  Hz, H-2), 3.47 (dd,  $J_{11} = 10.5$  Hz,  $J_{12} = 5.0$  Hz, H-1), 3.39 (dd,  $J_{11} = 10.5$  Hz,  $J_{12} = 5.0$  Hz, H-1), 3.25 (s, 3H, H-11), 1.06 (s, 9H, H-5).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 135.7 (C-7), 133.2 (C-6), 129.8 (C-9), 127.8 (C-8), 96.0 (C-10), 76.5 (C-2), 65.3 (C-3), 55.9 (C-11), 26.8 (C-5), 19.2 (C-4), 7.4 (C-1).

**SMHR** (ESI) : calculée pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{SiNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  : 507.0828, observée : 507.0836.

**(2R)-2-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)-3-(tert-butyldiphénylesilyloxy)-1-iodopropane 2**

Le composé **2** a été préparé à partir de l'alcool (*S*)-**14** dans un mélange éther/acétonitrile selon le protocole général de préparation des composés iodés.

**C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>IO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>**

**M** = 554.7

**Aspect** : huile incolore.

**Rdt** : 74 %

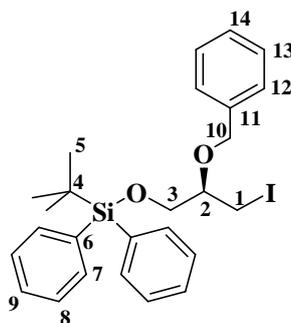
**R<sub>f</sub>** = 0.90 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/1)

**IR** (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 2956, 2929, 2858, 2360, 2343, 1473, 1428, 1126, 1112, 1107.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 7.70-7.65 (M, 4H, H-7), 7.47-7.37 (M, 6H, H-8, H-9), 3.63 (m, 1H, H-2), 3.55 (m, 2H, H-3), 3.47 (dd, J<sub>11</sub> = 10.0 Hz, J<sub>12</sub> = 4.0 Hz, 1H, H-1), 3.36 (dd, J<sub>11</sub> = 10.0 Hz, J<sub>12</sub> = 4.0 Hz, 1H, H-1), 1.06 (s, 9H, H-5), 0.85 (s, 9H, H-12), 0.06 (s, 3H, H-10), -0.06 (s, 3H, H-10).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 135.9, 135.8, 135.6 et 135.5 (C-7), 133.3 et 133.2 (C-6), 129.8 (C-9), 127.7 (C-8), 71.7 (C-2), 66.8 (C-3), 26.9 (C-5), 25.8 (C-12), 19.2 (C-4), 18.0 (C-11), 11.6 (C-1), -4.6 (C-10), -4.7 (C-10).

**SMHR** (ESI) : calculée pour C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>IO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> : 577.1431, observée : 577.1432.

**(2R)-2-(Benzyloxy)-3-(tert-butyldiphénylesilyloxy)-1-iodopropane 3**

Le composé **3** a été préparé à partir de l'alcool (*S*)-**15** dans un mélange éther/acétonitrile selon le protocole général de préparation des composés iodés.

**C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>IO<sub>2</sub>Si**

**M** = 530.5

**Aspect** : huile incolore.

**Rdt** : 95 %

**R<sub>f</sub>** = 0.89 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/19)

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -9.2 (c 0.99, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 2929, 2857, 2360, 2344, 1472, 1456, 1427, 1188, 1113.

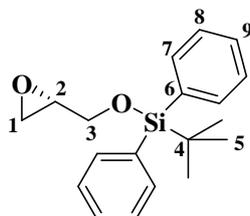
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 7.72-7.68 (M, 4H, H-7), 7.46-7.30 (M, 11H, H-8, H-9, H-12, H-13, H-14), 4.62 (d, J<sub>10-10</sub> = 12.5 Hz, 1H, H-10), 4.55 (d, J<sub>10-10</sub> = 12.5 Hz, 1H, H-10),

3.82 (dd,  $J_{33} = 10.5$  Hz,  $J_{32} = 5.0$  Hz, 1H, H-3), 3.74 (dd,  $J_{33} = 10.5$  Hz,  $J_{32} = 5.5$  Hz, 1H, H-3), 3.52-3.40 (M, 3H, H-1, H-2), 1.09 (s, 9H, H-5).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 138.1 (C-11), 135.8 (C-7), 133.4 (C-6), 130.0 (C-9, C-13), 128.5 (C-14), 127.9 (C-8, C-12), 78.5 (C-2), 72.1 (C-10), 65.1 (C-3), 27.0 (C-5), 19.9 (C-4), 7.0 (C-1).

**SMHR** (ESI) : calculée pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{IO}_2\text{SiNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  : 553.1036, observée : 553.1014.

**(-)-(2S)-2-[(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)méthyl]oxirane 5**



A une solution de 199  $\mu\text{L}$  (3.0 mmoles) de (*R*)-glycidol dans 3 mL de *N,N*-diméthylformamide, à 0°C et sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 409 mg (6.0 mmoles, 2.0 éq.) d'imidazole. Après 10 min. d'agitation, 1.01 mL (3.9 mmoles, 1.3 éq.) de chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle sont ajoutés et le mélange est agité 30 min. à 0°C puis 2 h à 20°C. La réaction est stoppée par ajout d'éther et d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite par de l'éther puis la phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/19) pour conduire à 801 mg (2.56 mmoles) d'époxyde (*S*)-5.

**$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$**

**M** = 312.5

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 85 %

**$R_f$**  = 0.56 (AcOEt/ $\text{C}_6\text{H}_{12}$ , 1/19)

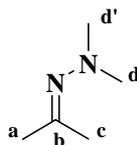
**$[\alpha]_D^{21}$**  = - 3.6 (c 1.06,  $\text{CHCl}_3$ )

**IR** (film)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3070, 3050, 1589, 1471, 1113, 1093.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.69 (d,  $J = 7.0$  Hz, 4H, H-7), 7.44 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, H-9), 7.39 (t,  $J = 7.0$  Hz, 4H, H-8), 3.86 (dt,  $J_{33} = 12.0$  Hz,  $J_{32} = J_{31} = 3.0$  Hz, 1H, H-3), 3.72 (ddd,  $J_{33} = 12.0$  Hz,  $J_{32} = 4.5$  Hz,  $J_{31} = 2.0$  Hz, 1H, H-3), 3.13 (m, 1H, H-2), 2.75 (t,  $J_{11} = J_{12} = 4.5$  Hz, 1H, H-1), 2.61 (dd,  $J_{11} = 5.0$  Hz,  $J_{12} = 2.0$  Hz, 1H, H-1), 1.06 (s, 9H, H-5).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 135.6 (C-7), 133.3 (C-6), 129.7 (C-9), 127.7 (C-8), 64.3 (C-3), 52.3 (C-2), 44.4 (C-1), 26.7 (C-5), 19.2 (C-4).

**Acétone *N,N*-diméthylhydrazone 6**



Un mélange de 19.2 mL (262 mmoles, 1 éq.) d'acétone et 20.0 mL (262 mmoles) de *N,N*-diméthylhydrazine est chauffé à reflux pendant 5 h. A 20°C, sont ajoutés 19.2 mL (262 mmoles, 1 éq.) d'acétone et environ 15 mL de pentane. L'eau formée est éliminée par

distillation azéotrope (Dean Stark) pendant 6 h. La solution est ensuite distillée sous pression atmosphérique ( $\theta_{\text{eb}} = 85^\circ\text{C}$ ). On obtient 19.39 g (194 mmoles) d'acétone *N,N*-diméthylhydrazone **6**.

**C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>**

**M** = 100.2

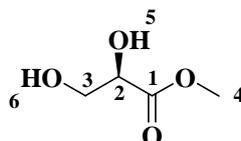
**Aspect** : liquide incolore

**Rdt** : 74 %

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.42 (s, 6H, H-d, H-d'); 1.95 (s, 3H, H-a); 1.92 (s, 3H, H-c).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 164.3 (C-b), 46.6 (C-d, C-d'), 24.7 (C-a), 17.6 (C-c).

**(+)-(2*R*)-2,3-Dihydroxypropanoate de méthyle **7****



A une solution de 5.00 g de *D*-sérine (47.6 mmoles) dans 12 mL d'eau, sont ajoutés, à 0°C, 25.0 mL (75.0 mmoles, 1.5 éq.) d'une solution 3 M d'acide sulfurique et 8.0 mL d'une solution 6 M de nitrite de sodium (48.0 mmoles, 1 éq.). Le milieu réactionnel est agité 3 h à 20°C puis on introduit, toujours à 0°C, 8.0 mL de solution 6 M de nitrite de sodium (48.0 mmoles, 1 éq.). Après 72 h d'agitation à 20°C, on ajoute à nouveau, à 0°C, 25.0 mL d'une solution 3 M d'acide sulfurique (75.0 mmoles, 1.5 éq.) suivi de 8.0 mL d'une solution 6 M de nitrite de sodium (48.0 mmoles, 1 éq.). Le mélange est encore agité 48 h à 20°C. L'eau est évaporée et une solution de 2.13 g (53.0 mmoles, 1.1 éq.) d'hydroxyde de sodium dans 5 mL d'eau est ajoutée à 0°C. Un mélange d'acétone et de méthanol (1/3, v/v), est introduit et après filtration sur Célite<sup>®</sup>, le filtrat est concentré. Cette opération est répétée 8 fois (jusqu'à disparition du solide à filtrer). Les traces éventuelles de solvant sont éliminées en ajoutant du toluène et en évaporant. Cette opération est répétée 3 fois.

Le brut est alors dissous dans du méthanol anhydre. Le milieu réactionnel est acidifié par quelques gouttes d'acide sulfurique concentré avant d'ajouter 5.19 mL (47.6 mmoles, 1 éq.) de triméthylorthoformiate. Après 30 min. à 60°C, le mélange est neutralisé, à 0°C, par du méthanolate de sodium. Après filtration sur Célite<sup>®</sup> et évaporation, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle). On obtient 4.75 g de diol (*R*)-**7**.

**C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>**

**M** = 120.1

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 83 %

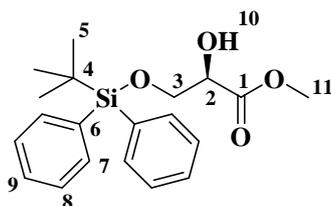
**R<sub>f</sub>** = 0.37 (AcOEt)

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = + 10.6 (c 1.5, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3395, 1738, 1300-1060

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 4.26 (td,  $J_{23} = 4.5$  Hz,  $J_{25} = 3.0$  Hz, 1H, H-2), 4.11 (d,  $J_{52} = 5.0$  Hz, 1H, H-5), 3.86 (dt,  $J_{33} = 11.5$  Hz,  $J_{32} = J_{36} = 4.5$  Hz, 1H, H-3), 3.78 (ddd,  $J_{33} = 11.5$  Hz,  $J_{36} = 6.0$  Hz,  $J_{32} = 4.5$  Hz, 1H, H-3), 3.76 (s, 3H, H-4), 3.52 (t,  $J_{63} = 6.0$  Hz, 1H, H-6).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 173.3 (C-1), 71.8 (C-2), 63.9 (C-3), 52.4 (C-4).

**(-)-(2R)-3-(tert-Butyldiphénylsilyloxy)-2-hydroxypropanoate de méthyle 8**

A une solution de 3.29 g (27.3 mmoles) de diol (*R*)-7 dans 200 mL de dichlorométhane anhydre, sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 3.75 g (55 mmoles, 2 équ.) d'imidazole. Après avoir refroidi le milieu réactionnel à -40°C, 9.02 g (33 mmoles, 1.2 équ.) de chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle sont additionnés. Le mélange est agité 1.5 h à -40°C avant d'ajouter une solution saturée de chlorure d'ammonium. Lorsque la température est revenue à 20°C, le milieu est extrait trois fois par du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/19). On obtient 8.11 g d'éther silylé (*R*)-8.

**C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>Si**

**M = 358.5**

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 83 %

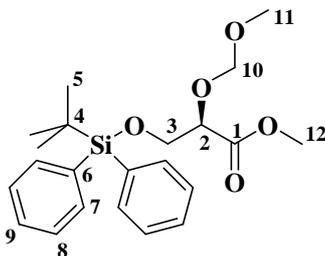
**R<sub>f</sub>** = 0.46 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/4)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 22.8 (c 1.8, CHCl<sub>3</sub>)

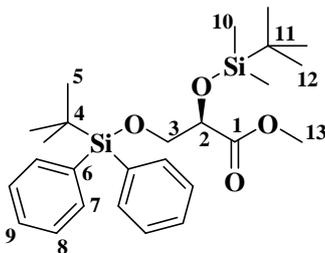
**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>) : 3518, 1747, 1245-1025.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.68-7.63 (M, 4H, H-7), 7.47-7.38 (M, 6H, H-8, H-9), 4.26 (dt, J<sub>2-10</sub> = 8.0 Hz, J<sub>23</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-2), 3.99 (dd, J<sub>33</sub> = 10.5 Hz, J<sub>32</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-3), 3.94 (dd, J<sub>33</sub> = 10.5 Hz, J<sub>32</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-3), 3.80 (s, 3H, H-11), 3.18 (d, J<sub>52</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-10), 1.05 (s, 9H, H-5).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 173.2 (C-1), 135.5 (C-7), 132.9 et 132.8 (C-6), 129.8 (C-9), 127.7 (C-8), 71.9 (C-2), 65.8 (C-3), 52.4 (C-11), 26.6 (C-5), 19.2 (C-4).

**(+)-(2R)-3-(tert-Butyldiphénylsilyloxy)-2-(méthoxyméthoxy)propanoate de méthyle 9**

A une solution de 1.37 g (3.81 mmoles) d'ester (*R*)-8 dans 10 mL de dichlorométhane anhydre, sont ajoutés successivement, à 20°C et sous argon, 1.97 mL (11.43 mmoles, 3 équ.) de diisopropyléthylamine et 0.91 mL (11.43 mmoles, 3 équ.) de chlorure de méthoxyméthyle. Le milieu réactionnel est agité 12 h à 20°C avant d'ajouter 0.68 mL (3.81 mmoles, 1 équ.) de diisopropyléthylamine et 0.30 mL (3.81 mmoles, 1 équ.) de chlorure de méthoxyméthyle. L'opération est renouvelée à nouveau 6 h plus tard. L'agitation à 20°C est alors poursuivie 48 h supplémentaires. La réaction est arrêtée par addition de 2.5 mL d'eau. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée par de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis concentrée. On obtient 1.49 g d'ester (*R*)-9.

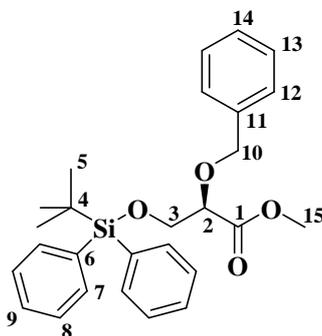
**C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>Si****M** = 402.6**Aspect** : huile incolore**Rdt** : 97 %**R<sub>f</sub>** = 0.51 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/4)**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = + 7.0 (c 1.3, CHCl<sub>3</sub>)**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>) : 1752, 1260-1045**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.71-7.67 (M, 4H, H-7), 7.46-7.36 (M, 6H, H-8, H-9), 4.73 (s, 2H, H-10), 4.31 (dd, J<sub>23</sub> = 5.5 Hz, J<sub>23</sub> = 4.5 Hz, 1H, H-2), 3.97 (dd, J<sub>33</sub> = 10.5 Hz, J<sub>32</sub> = 5.5 Hz, 1H, H-3), 3.94 (dd, J<sub>33</sub> = 10.5 Hz, J<sub>32</sub> = 4.5 Hz, 1H, H-3), 3.75 (s, 3H, H-12), 3.37 (s, 3H, H-11), 1.05 (s, 9H, H-5).**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 171.1 (C-1), 135.6 et 135.5 (C-7), 133.1 et 133.0 (C-6), 129.7 (C-9), 127.7 (C-8), 96.2 (C-10), 76.5 (C-2), 64.7 (C-3), 55.8 (C-11), 51.9 (C-12), 26.6 (C-5), 19.2 (C-4).**SMHR** (ESI) : calculée pour C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>SiNa [M + Na]<sup>+</sup> : 425.1760, observée : 425.1757.**(+)-(2R)-2-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)-3-(tert-butyldiphénylsilyloxy)propanoate de méthyle 10**

A une solution de 0.500 g (1.39 mmoles) d'alcool (*R*)-**8** dans 10 mL de dichlorométhane anhydre, sont ajoutés successivement à -10°C et sous atmosphère d'argon, 0.034 g (0.28 mmoles, 0.2 équ.) de 4-diméthylaminopyridine et 0.105 g (1.54 mmoles, 1.1 équ.) d'imidazole. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 min. avant d'introduire 0.232 g (1.54 mmoles, 1.1 équ.) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle. L'agitation est maintenue pendant 48 h. La réaction est arrêtée par ajout d'eau (4 mL) et la solution est extraite par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est évaporé, le résidu obtenu purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther/pentane, 1/19) pour conduire à 0.540 g de (*R*)-**10**.

**C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>****M** = 472.8**Aspect** : huile incolore**Rdt** : 82 %**R<sub>f</sub>** = 0.33 (Et<sub>2</sub>O/C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>, 1/19)**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = + 0.8 (c 1.12, CHCl<sub>3</sub>)**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>) : 2953, 2931, 2858, 1759, 1473, 1428, 1151, 1113.**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.60 (m, 4H, H-7), 7.35-7.28 (M, 6H, H-8, H-9), 4.25 (t, J<sub>23</sub> = 5.0 Hz, 1H, H-2), 3.75 (d, J<sub>32</sub> = 5.0 Hz, 2H, H-3), 3.65 (s, 3H, H-13), 0.95 (s, 9H, H-5), 0.82 (s, 9H, H-12), 0.00 (s, 3H, H-10), -0.03 (s, 3H, H-10).**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 172.5 (C-1), 135.6 et 135.5 (C-7), 133.3 et 133.1 (C-6), 129.7 (C-9), 127.7 (C-8), 73.7 (C-2), 66.5 (C-3), 51.8 (C-13), 26.6 (C-5), 25.7 (C-12), 19.2 (C-4, C-11), -5.2 (C-10).

**SMHR** (ESI) : calculée pour  $C_{26}H_{40}O_4Si_2Na$   $[M + Na]^+$  : 495.2363, observée : 495.2351.

**(+)-(2R)-2-(Benzyloxy)-3-(tert-butyldiphénylsilyloxy)propanoate de méthyle 11**



A une solution de 2.80 g (7.83 mmoles) d'alcool (*R*)-**8** dans 35 mL d'éther anhydre, à 20°C et sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 2.72 g (11.75 mmoles, 1.5 éq.) d'oxyde d'argent (I) et 2.33 mL (19.58 mmoles, 2.5 éq.) de bromure de benzyle. Le mélange résultant est agité pendant 3 jours à température ambiante. Après filtration sur Célite<sup>®</sup>, le filtrat est concentré. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/19), pour conduire à 2.88 g d'ester (*R*)-**11**.

**C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Si**

**M** = 448.6

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 82 %

**R<sub>f</sub>** = 0.82 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/1)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = + 37.1 (c 0.86, CHCl<sub>3</sub>)

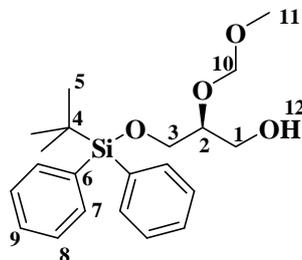
**IR** (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 2954, 2932, 2858, 1749, 1428.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 7.64 (m, 4H, H-7), 7.36-7.21 (M, 11H, H-8, H-9, H-12, H-13, H-14), 4.68 (d,  $J_{10-10}$  = 12.0 Hz, 1H, H-10), 4.45 (d,  $J_{10-10}$  = 12.0 Hz, 1H, H-10), 4.06 (t,  $J_{23}$  = 5.0 Hz, 1H, H-2), 3.88 (dd,  $J_{33}$  = 10.5 Hz,  $J_{32}$  = 5.5 Hz, 1H, H-3), 3.86 (dd,  $J_{33}$  = 10.5 Hz,  $J_{32}$  = 5.0 Hz, 1H, H-3), 3.67 (s, 3H, H-15), 0.96 (s, 9H, H-5).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 171.4 (C-1), 137.5 (C-11), 135.7 (C-7), 133.2 (C-6), 129.7 (C-9, C-13), 128.4 (C-14), 127.7 (C-8, C-12), 79.3 (C-2), 72.5 (C-10), 64.8 (C-3), 51.9 (C-15), 26.7 (C-5), 19.2 (C-4).

**SMHR** (ESI) : calculée pour  $C_{27}H_{32}O_4SiNa$   $[M + Na]^+$  : 471.1968, observée : 471.1963.

**(-)-(2S)-3-[(tert-Butyldiphénylsilyl)oxy]-2-(méthoxyméthoxy)propanol 13**



Le composé (*S*)-**13** est obtenu par réduction de l'ester (*R*)-**9** en utilisant la méthode générale A de réduction d'esters.

**C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Si**

**M** = 374.5

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 88 %

**R<sub>f</sub>** = 0.33 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 3/7)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 36.1 (c 1.15, CHCl<sub>3</sub>)

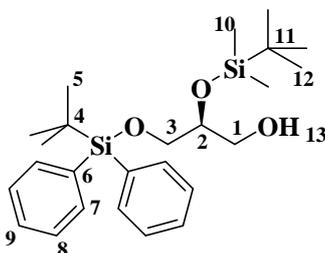
**IR** (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3452, 3072, 3052, 2931, 2891, 2859, 1473, 1428.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 7.68 (m, 4H, H-7), 7.46-7.38 (M, 6H, H-8, H-9), 4.68 (s, 2H, H-10), 3.83-3.66 (M, 5H, H-1, H-2, H-3), 3.37 (s, 3H, H-11), 2.67 (dd, J<sub>12-1</sub> = 8.0 Hz, J<sub>12-1</sub> = 5.0 Hz, 1H, H-12), 1.07 (s, 9H, H-5).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 135.6 (C-7), 133.2 (C-6), 129.8 (C-9), 127.8 (C-8), 96.7 (C-10), 80.2 (C-2), 63.8 (C-3), 63.4 (C-1), 55.6 (C-11), 26.8 (C-5), 19.2 (C-4).

**SMHR** (ESI) : calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>SiNa [M + Na]<sup>+</sup> : 397.1811, observée 397.1794.

**(-)-(2S)-2-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)-3-(tert-butylphénylsilyloxy)propanol 14**



Le composé (*S*)-**14** a été obtenu par réduction de l'ester (*R*)-**10** selon la méthode A de réduction d'ester.

**C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>**

**M** = 444.8

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 47 %

**R<sub>f</sub>** = 0.62 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/9)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 15.9 (c 1.60, CHCl<sub>3</sub>)

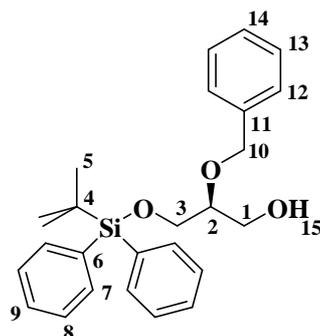
**IR** (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3450, 3082, 3058, 1473, 1428, 1113, 1106.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 7.67 (m, 4H, H-7), 7.46-7.36 (M, 6H, H-8, H-9), 3.78 (m, 1H, H-2), 3.74-3.68 (M, 2H, H-3), 3.64 (m, 2H, H-1), 3.59 (dd, J<sub>13-1</sub> = 10.5 Hz, J<sub>13-1</sub> = 5.0 Hz, 1H, H-13), 1.05 (s, 9H, H-5), 0.84 (s, 9H, H-12), 0.01 (s, 3H, H-10), -0.06 (s, 3H, H-10).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 135.6 (C-7), 133.3 et 133.2 (C-6), 129.8 (C-9), 127.8 (C-8), 72.5 (C-2), 65.1 (C-3), 64.7 (C-1), 26.8 (C-5), 25.7 (C-12), 19.1 (C-4), 18.0 (C-11), -5.0 (C-10).

**SMHR** (ESI) : calculée pour C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> : 467.2414, observée : 467.2433.

**(-)-(2S)-2-(Benzyloxy)-3-(tert-butylphénylsilyloxy)propanol 15**



Le composé (*S*)-**15** est obtenu par réduction de l'ester (*R*)-**11** en utilisant la méthode générale A de réduction d'esters.

**C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si**

**M** = 420.6

**Aspect** : huile transparente

**Rdt** : 88 %

**R<sub>f</sub>** = 0.55 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/4)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 24.1 (c 1.7, CHCl<sub>3</sub>)

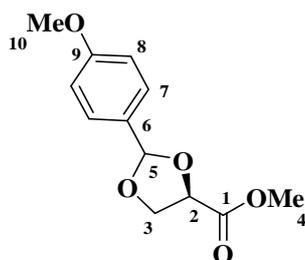
**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>) : 3445, 3069, 2955, 2930, 2858, 1472, 1427.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.69 (m, 4H, H-7), 7.45-7.29 (M, 11H, H-8, H-9, H-12, H-13, H-14), 4.65 (d, J<sub>10-10</sub> = 11.5 Hz, H-10), 4.53 (d, J<sub>10-10</sub> = 11.5 Hz, H-10), 3.84-3.62 (M, 5H, H-1, H-2, H-3), 2.09 (dd, J<sub>15-1</sub> = 6.5 Hz, J<sub>15-1</sub> = 5.5 Hz, H-15), 1.08 (s, 9H, H-5).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 138.3 (C-11), 135.6 (C-7), 133.2 (C-6), 129.8 (C-9, C-13), 128.5 (C-14), 127.8 (C-8, C-12), 79.6 (C-2), 72.2 (C-10), 63.6 (C-3), 62.8 (C-1), 26.9 (C-5), 19.2 (C-4).

**SMHR** (ESI) : calculée pour C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>SiNa [M + Na]<sup>+</sup> : 443.2018, observée : 443.2018

**[(2*R*,4*R*)-2-(4-Méthoxyphényl)-1,3-dioxolan-4-yl]carboxylate de méthyle et [(2*S*,4*R*)-2-(4-méthoxyphényl)-1,3-dioxolan-4-yl]carboxylate de méthyle **17****



A une solution de 1.03 g (8.62 mmoles) de diol (*R*)-**7** et de 2.94 mL (17.2 mmoles, 2.0 éq.) de *para*-méthoxybenzaldéhyde diméthylacétal dans 10 mL de diméthylformamide, sont ajoutés 200 mg (0.86 mmoles, 0.1 éq.) d'acide camphorsulfonique. Après 24 h de reflux, le milieu réactionnel est versé dans un mélange (1/1 v/v) d'éther et d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après séparation des phases, la phase organique est lavée par une solution à 10 % de bisulfite de sodium puis par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/9) pour conduire à 1.63 g (6.84 mmoles) d'un mélange 19/1 des deux isomères du dioxolane (*R*)-**17**.

**C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>**

**M** = 238.2

**Aspect** : liquide incolore

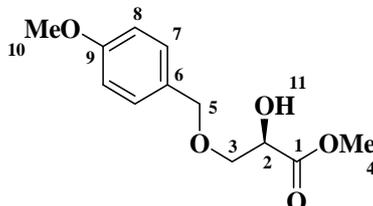
**Rdt** : 79 %

**R<sub>f</sub>** = 0.62 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 3/7)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2 isomères a et b (19/1) : 7.53 (d, J<sub>78</sub> = 8.5 Hz, 2H, H-7, b), 7.42 (d, J<sub>78</sub> = 8.5 Hz, 2H, H-7, a), 6.90 (d, J<sub>87</sub> = 8.5 Hz, 2H, H-8, a et b), 5.98 (s, 1H, H-5, a), 5.83 (s, 1H, H-5, b), 4.76 (t, J<sub>23</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-2, a), 4.70 (dd, J<sub>22</sub> = 7.5 Hz, J<sub>23</sub> = 4.0 Hz, 1H, H-2, b), 4.43 (t, J<sub>33</sub> = J<sub>32</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-3, a), 4.38 (dd, J<sub>33</sub> = 9.0 Hz, J<sub>32</sub> = 3.5 Hz, 1H, H-3, b), 4.22 (t, J<sub>33</sub> = J<sub>32</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-3, b), 4.05 (dd, J<sub>33</sub> = 8.5 Hz, J<sub>32</sub> = 6.0 Hz, 1H, H-3, a), 3.82 (s, 3H, H-10, a et b), 3.81 (s, 3H, H-4, a et b).

**RMN <sup>13</sup>C:** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : isomère minoritaire non détectable : 171.6 (C-1), 160.6 (C-9), 128.6 (C-6), 128.0 (C-7), 113.7 (C-8), 105.0 (C-5), 73.9 (C-2), 68.1 (C-3), 55.3 (C-10), 52.4 (C-4).

**(2R)-2-Hydroxy-3-[(4-méthoxybenzyl)oxy]propanoate de méthyle 18b**



A une solution de 151 mg (0.63 mmoles) d'ester **17** et de 40 mg (0.63 mmoles, 1.0 éq.) de cyanoborohydrure de sodium dans 2 mL d'acétonitrile, à -20°C sous atmosphère d'argon, sont additionnés goutte à goutte 2.4 mg (0.012 mmoles, 0.02 éq.) de chlorure de titane (IV) en solution dans de l'acétonitrile. Après 5 min. d'agitation à -20°C, le milieu réactionnel est concentré, puis le résidu est dissous dans du dichlorométhane avant d'ajouter lentement à 0°C de l'eau. Après séparation des phases, la phase organique est lavée successivement par une solution 2 M d'hydroxyde de sodium, par de l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/4) pour conduire à 79 mg (0.33 mmoles) d'alcool (*R*)-**18b**.

**C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>**

**M** = 240.3

**Aspect** : liquide incolore

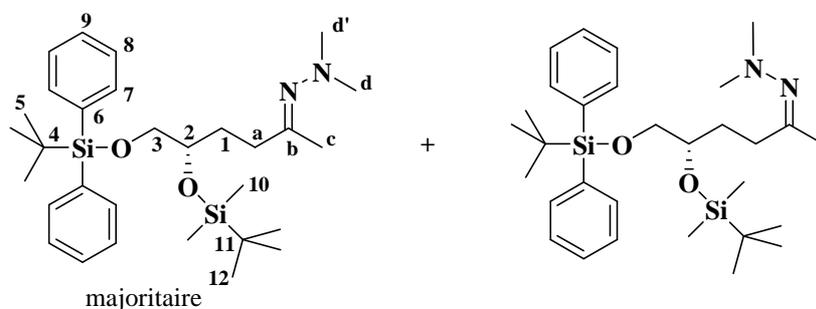
**Rdt** : 52 %

**R<sub>f</sub>** = 0.14 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/4)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.21 (d, J<sub>78</sub> = 8.5 Hz, 2H, H-7), 6.85 (d, J<sub>87</sub> = 8.5 Hz, 2H, H-8), 4.51 (d, J<sub>55</sub> = 12.0 Hz, 1H, H-5), 4.46 (d, J<sub>55</sub> = 12.0 Hz, 1H, H-5), 4.31 (dt, J<sub>2-11</sub> = 6.5 Hz, J<sub>23</sub> = 3.5 Hz, 1H, H-2), 3.78 (s, 3H, H-10), 3.76 (s, 3H, H-4), 3.70 (d, J<sub>32</sub> = 3.5 Hz, 2H, H-3), 3.21 (d, J<sub>11-2</sub> = 7.0 Hz, 1H, H-11).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 173.0 (C-1), 159.2 (C-9), 129.6 (C-6), 129.2 (C-7), 113.7 (C-8), 73.0 (C-5), 70.8 (C-3), 70.7 (C-2), 55.1 (C-10), 52.4 (C-1).

**(5S)-5-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)-6-(tert-butyldiphénylsilyloxy)hexan-2-one N,N-diméthylhydrazone 19**



A une solution de 55 mg (0.55 mmoles, 1.9 éq.) d'acétone *N,N*-diméthylhydrazone **6** dans 1 mL de tétrahydrofurane anhydre, sont additionnés goutte à goutte, à -10°C et sous atmosphère d'argon, 460 µL (0.74 mmoles, 2.5 éq.) d'une solution 1.6 M de *n*-butyllithium dans l'hexane.

Après 30 min. d'agitation à  $-10^{\circ}\text{C}$ , est introduit en une fois, un mélange de 157 mg (0.29 mmoles) de composé iodé (*R*)-**2** et de 89  $\mu\text{L}$  (0.74 mmoles, 2.5 éq.) de *N,N*-diméthylpropylène urée en solution dans 2 mL de tétrahydrofurane anhydre. Après 1 h d'agitation à  $-10^{\circ}\text{C}$ , la réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium puis diluée par de l'éther. La phase aqueuse est extraite par de l'éther. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 124 mg d'hydrazone mono-alkylée (*S*)-**19**, utilisée brute dans l'étape suivante.

$\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}_2$

$M = 526.9$

**Aspect** : liquide jaunâtre

**Rdt** : quantitatif (déterminé par RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel)

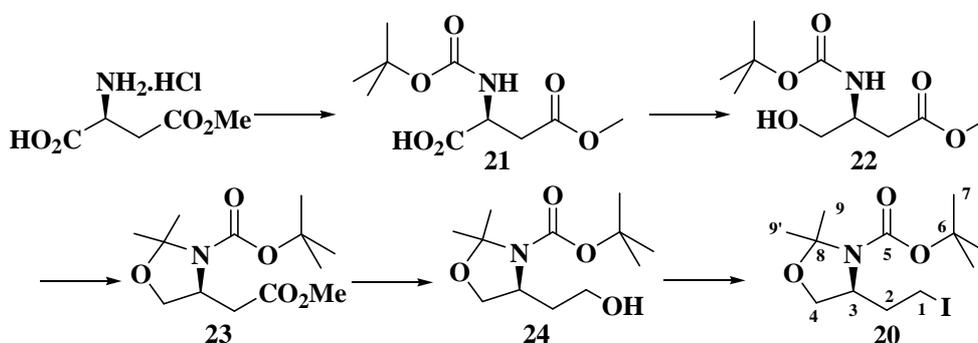
$R_f = 0.78$  (AcOEt/ $\text{C}_6\text{H}_{12}$ , 3/7)

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2 isomères *E* et *Z* : 7.68 (m, 4H, H-7, *E*, *Z*), 7.45-7.34 (M, 6H, H-8, H-9, *E*, *Z*), 3.75 (m, 1H, H-2, *E*, *Z*), 3.58 (m, 1H, H-3, *E*, *Z*), 2.44 (s, 6H, H-d, H-d', *E*), 2.38 (s, 6H, H-d, H-d', *Z*), 2.22 (m, 2H, H-a, *E*, *Z*), 1.93 (s, 3H, H-c, *E*), 1.91 (s, 3H, H-c, *Z*), 2.63 (m, 2H, H-1, *E*, *Z*), 1.03 (s, 9H, H-5, *E*, *Z*), 0.83 (s, 9H, H-12, *E*, *Z*), 0.00 (s, 3H, H-10), - 0.07 (s, 3H, H-10)

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2 isomères *E* et *Z* : 167.6 (C-b, *E*, *Z*), 135.6 (C-7, *E*, *Z*), 133.8 (C-6, *E*, *Z*), 129.6 (C-9, *E*, *Z*), 127.6 (C-8, *E*, *Z*), 72.4 (C-2), 67.6 (C-3, *E*, *Z*), 47.5 (C-d, C-d', *Z*), 47.0 (C-d, C-d', *E*), 34.8 (C-a, *E*), 31.6 (C-1, *E*), 30.9 (C-a, *Z*), 29.7 (C-1, *Z*), 26.9 (C-5, *E*, *Z*), 25.8 (C-12, *E*, *Z*), 19.2 (C-4, *E*, *Z*), 18.0 (C-11, *E*, *Z*), 16.6 (C-c, *E*), 15.3 (C-c, *Z*), - 4.6 (C-10, *E*, *Z*), - 4.7 (C-10, *E*, *Z*).

**(+)-[(4*S*)-4-(2-Iodoéthyl)-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidin-3-yl]carboxylate de *tert*-butyle **20****

*Schéma réactionnel utilisé pour accéder à (S)-(20)*



A une solution de 4.72 g (25.3 mmoles) de (*L*)-aspartate de méthyle dans 100 mL de dioxane, on ajoute, à  $0^{\circ}\text{C}$ , 102,7 mL (50.6 mmoles, 2 éq.) d'une solution aqueuse 0.5 M de carbonate de sodium suivie de 6.08 g (30.8 mmoles, 1.1 éq.) de dicarbonate de di-*tert*-butyle. Le milieu réactionnel est agité 12 h à  $20^{\circ}\text{C}$  avant d'être concentré. La solution est alors acidifiée, à  $0^{\circ}\text{C}$ , jusqu'à  $\text{pH} = 3.0$  par ajout d'acide citrique. La solution obtenue est extraite trois fois par de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée par de l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : éthanol/dichlorométhane, 1/5) pour fournir 5.44 g d'acide (*S*)-**21** (**Rdt** : 89 %).

A une solution de 1.50 g (6.4 mmoles) de (*S*)-**21** et de 0,84 g (7.7 mmoles, 1.2 éq.) de *N*-hydroxysuccinimide dans 20 mL de dichlorométhane anhydre, est ajouté, à  $20^{\circ}\text{C}$  et sous atmosphère d'argon, 1.51 g (7.7 mmoles, 1.2 éq.) de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide. Le milieu réactionnel est agité 12 h à  $20^{\circ}\text{C}$  puis on introduit du sulfate de magnésium anhydre

(1.0 g). Après filtration et élimination du solvant, le résidu est dissous dans 30 mL d'un mélange de tétrahydrofurane et d'éthanol (3/1, v/v). A 0°C et sous atmosphère d'argon, sont alors introduits 229 mg (6.4 mmoles, 1.0 équ.) de borohydrure de sodium. Après 15 min. d'agitation, le milieu réactionnel est dilué par de l'acétate d'éthyle puis filtré. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 3/2) pour conduire à 1.11 g d'alcool (*S*)-**22** (**Rdt** : 79 %).

A une solution de 3,24 g (13,9 mmoles) de (*S*)-**22** dans 150 mL de dichlorométhane anhydre, à 20°C, sont ajoutés successivement 0.24 g (12.5 mmoles, 0.9 équ.) d'acide *para*-toluènesulfonique et 5.14 mL (41.7 mmoles, 3 équ.) de 2,2-diméthoxypropane. La solution est agitée 48 h à 20°C avant d'être neutralisée par ajout de carbonate de sodium. Le milieu réactionnel est filtré sur Célite<sup>®</sup> puis le solvant est éliminé. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 3/7) ; on obtient 3.10 g d'ester (*S*)-**23** (**Rdt** : 87%).

A une solution de 2.48 g (9.6 mmoles) de (*S*)-**23** dans 25 mL de tétrahydrofurane anhydre, à 0°C et sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 5.38 mL (5.45 mmoles, 0.6 équ.) d'une solution 1.0 M d'hydrure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est agité 5 h à 20°C. L'excès d'hydrure est détruit à 0°C, par ajouts successifs d'eau, d'une solution à 15 % d'hydroxyde de sodium puis d'eau. La solution obtenue est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. On obtient 2.19 g d'alcool (*S*)-**24** (**Rdt** : quant).

A une solution de 500 mg (2.04 mmoles) de (*S*)-**24** dans du toluène, à 20°C, on ajoute successivement 403 mg (5.92 mmoles, 2.9 équ.) d'imidazole, 1.607 g (6.32 mmoles, 3.1 équ.) de diiode et 1.597 g (6.12 mmoles, 3 équ.) de triphénylphosphine. Le milieu réactionnel est agité 48 h à 20°C. Après filtration et rinçage par de l'éther et du pentane, le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans 20 mL de pentane avant d'être lavé par une solution aqueuse à 10 % de thiosulfate de sodium puis par de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée. Après élimination du solvant, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : éther/pentane, 1/9), pour conduire à 595 mg (1.68 mmoles) de dérivé iodé (*S*)-**20**.

**C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>INO<sub>3</sub>**

**M** = 355.2

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 82 %

**R<sub>f</sub>** = 0.60 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 3/7)

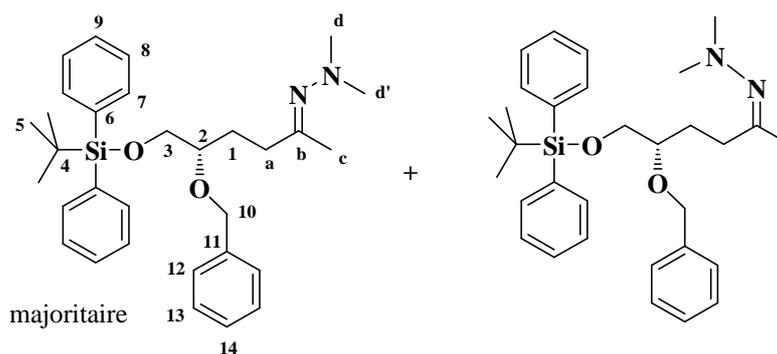
**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = + 17.8 (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (KBr) ν (cm<sup>-1</sup>) : 1698.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 70°C) δ (ppm) : 3.69 (m, 1H, H-3), 3.52 (ddt, J<sub>44</sub> = 9.0 Hz, J<sub>43</sub> = 6.0 Hz, J<sub>42</sub> = 1.0 Hz, 1H, H-4), 3.29 (dt, J<sub>44</sub> = 9.0 Hz, J<sub>43</sub> = J<sub>42</sub> = 1.5 Hz, 1H, H-4), 2.86 (td, J<sub>11</sub> = J<sub>12</sub> = 9.0 Hz, J<sub>12</sub> = 5.5 Hz, 1H, H-1), 2.74 (dt, J<sub>11</sub> = 9.0 Hz, J<sub>12</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-1), 2.15 (m, 1H, H-2), 1.85 (dtd, J<sub>22</sub> = 14.0 Hz, J<sub>21</sub> = J<sub>23</sub> = 8.0 Hz, J<sub>21</sub> = 6.0 Hz, 1H, H-2), 1.55 (s, 3H, H-9), 1.43(s, 3H, H-9), 1.39 (s, 9H, H-7).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2 rotamères a et b: 152.1 (C-5, a), 151.5 (C-5, b), 93.7 (C-8, b), 93.2 (C-8, a), 80.2 (C-6, a), 79.9 (C-6, b), 66.2 (C-4, a, b), 58.2 (C-3, a), 57.7 (C-3, b), 37.6 (C-2, a), 36.9 (C-2, b), 28.5 (C-7, b), 28.3 (C-7, a), 27.5 (C-9, a), 26.6 (C-9, b), 24.2 (C-9, a), 23.0 (C-9, b), 0.9 (C-1, b), 0.6 (C-1, a).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 70°C) δ (ppm): 150.9 (C-5), 94.0 (C-8), 79.7 (C-6), 66.7 (C-4), 58.6 (C-3), 38.2 (C-2), 28.6 (C-7), 27.3 (C-9), 24.0 (C-9), 0.3 (C-1).

**(5S)-5-(Benzyloxy)-6-(tert-butyl-diphénylsilyloxy)hexan-2-one N,N-diméthylhydrazone 26**

A une solution de 141 mg (1.41 mmoles, 1.5 éq.) d'acétone *N,N*-diméthylhydrazone **6** dans 2 mL de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute goutte à goutte, à  $-10^{\circ}\text{C}$  et sous atmosphère d'argon, 1.178 mL (1.88 mmoles, 2 éq.) d'une solution 1.6 M de butyllithium dans l'hexane. Après 30 min. d'agitation à  $-10^{\circ}\text{C}$ , on ajoute, en une fois, 509 mg (0.94 mmoles) de dérivé iodé (*R*)-**3** dans 2 mL de tétrahydrofurane anhydre. Après 5.5 h d'agitation à  $-10^{\circ}\text{C}$ , la réaction est arrêtée par l'ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium puis le milieu est dilué par de l'éther. La phase organique est lavée par de l'eau et par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, puis le solvant est évaporé. On obtient alors 396 mg d'hydrazone brute (*S*)-**26**, utilisée directement dans l'étape suivante.

**C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si**

**M** = 502.8

**Aspect** : liquide jaunâtre

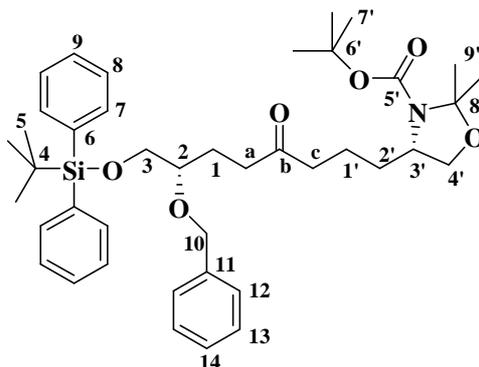
**Rdt** : quantitatif (déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel)

**R<sub>f</sub>** = 0.80 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/1)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2 isomères *E* et *Z* : 7.71 (m, 4H, H-7, *E*, *Z*), 7.46-7.26 (M, 11H, H-8, H-9, H-12, H-13, H-14, *E*, *Z*), 4.66 (d, *J*<sub>10-10</sub> = 12.5 Hz, 1H, H-10, *Z*), 4.63 (d, *J*<sub>10-10</sub> = 12.5 Hz, 1H, H-10, *E*), 4.50 (d, *J*<sub>10-10</sub> = 12.5 Hz, 1H, H-10, *Z*), 4.48 (d, *J*<sub>10-10</sub> = 12.5 Hz, 1H, H-10, *E*), 3.74 (m, 1H, H-3, *E*, *Z*), 3.64 (m, 1H, H-2, *E*, *Z*), 3.45 (m, 1H, H-3, *E*, *Z*), 2.47 (m, 2H, H-a, *E*, *Z*), 2.33 (s, 6H, H-d, H-d', *Z*), 2.31 (s, 6H, H-d, H-d', *E*), 1.82 (s, 3H, H-c, *E*), 1.77 (s, 3H, H-c, *Z*), 1.76-1.60 (M, 2H, H-1, *E*, *Z*), 0.97 (s, 9H, H-5, *E*, *Z*).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2 isomères *E* et *Z* : 169.3 (C-b, *E*), 167.3 (C-b, *Z*), 138.8 (C-11, *E*, *Z*), 135.6 (C-7, *E*, *Z*), 133.5 (C-6, *E*, *Z*), 129.7 (C-9, *E*, *Z*), 128.3 (C-13, *E*, *Z*), 127.8 (C-12, *E*, *Z*), 127.7 (C-8, *E*, *Z*), 127.4 (C-14, *E*, *Z*), 79.6 (C-2, *E*), 79.3 (C-2, *Z*), 72.3 (C-10, *Z*), 72.2 (C-10, *E*), 66.2 (C-3, *Z*), 65.6 (C-3, *E*), 47.5 (C-d, C-d', *E*), 47.1 (C-d, C-d', *Z*), 35.0 (C-a, *Z*), 28.9 (C-1, *Z*), 28.4 (C-a, *E*), 27.5 (C-1, *E*), 26.9 (C-5, *E*, *Z*), 22.7 (C-c, *E*), 19.2 (C-4, *E*, *Z*), 16.7 (C-c, *Z*).

**{{(4*S*)-[(7*S*)-7-(Benzyloxy)-8-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-4-oxooctyl]-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidin-3-yl}carboxylate de *tert*-butyle 28**



A une solution de 396 mg (0.94 mmoles) de l'hydrazone brute (*S*)-**26** dans 5 mL de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute, goutte à goutte sous atmosphère d'argon et à  $-10^{\circ}\text{C}$ , 642  $\mu\text{L}$  (1.03 mmoles, 1.2 équ.) d'une solution 1.6 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. Après 1.5 h d'agitation à  $-10^{\circ}\text{C}$ , on ajoute en une fois un mélange de 305 mg (0.86 mmoles, 0.9 équ.) du dérivé iodé (*S*)-**20** et de 568  $\mu\text{L}$  (4.28 mmoles, 5 équ.) de *N,N*-diméthylpropylène urée dans 2 mL de tétrahydrofurane anhydre. Après 15 min. à  $-25^{\circ}\text{C}$ , le mélange réactionnel est agité 18 h en laissant remonter lentement la température à  $20^{\circ}\text{C}$ . La réaction est arrêtée par ajout, à  $0^{\circ}\text{C}$ , d'une solution saturée de chlorure d'ammonium puis le milieu est dilué dans l'éther. La phase organique est lavée par de l'eau et par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, puis le solvant est évaporé. On obtient 552 mg de brut réactionnel contenant l'hydrazone **27**, qui est dissous dans 15 mL de dichlorométhane. On ajoute alors à la solution, 2.58 g (3 g / mmoles) de silice humidifiée par une goutte d'eau. Le mélange est agité 24 h à  $20^{\circ}\text{C}$  avant d'être filtré sur sulfate de magnésium. Le solvant est ensuite évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/9) pour conduire à 202 mg (0.29 mmoles) de cétone (*S,S*)-**28**.

**C<sub>41</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>6</sub>Si**

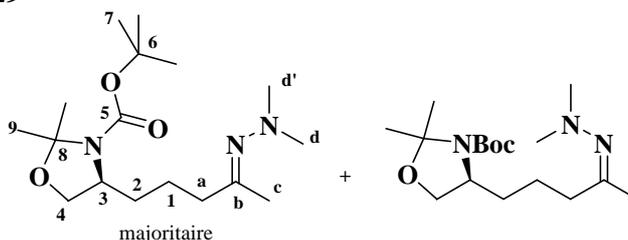
M = 688.0

Rdt : 31 %

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : spectre mal résolu par la présence de rotamères : 7.72 (m, 4H, H-7), 7.46-7.26 (M, 11H, H-8, H-9, H-12, H-13, H-14), 4.62 (d,  $J_{10-10} = 11.5$  Hz, 1H, H-10), 4.43 (d,  $J_{10-10} = 11.5$  Hz, 1H, H-10), 3.99-3.42 (M, 6H, H-2, H-3, H-3', H-4'), 2.41 (t,  $J_{a1} = 6.5$  Hz, 2H, H-a), 2.00-1.40 (M, 8H, H-c, H-1, H-1', H-2'), 1.41 (s, 6H, H-9'), 1.34 (s, 9H, H-7'), 0.97 (s, 9H, H-5).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 208.7 (C-b), 159.4 (C-5'), 138.7 (C-11), 135.6 (C-7), 133.4 (C-6), 129.7 (C-9), 128.3 (C-13), 127.8 (C-12), 127.7 (C-8), 127.5 (C-14), 90.1 (C-8'), 78.5 (C-2), 72.1 (C-10), 67.0 et 66.4 (C-4'), 66.0 (C-3), 55.9 et 55.2 (C-3'), 41.9 (C-c), 39.2 (C-a), 36.5 (C-2'), 29.8 (C-7'), 28.5 (C-9'), 26.9 (C-1), 26.8 (C-5), 24.4 (C-1'), 19.2 (C-4).

**5-[(4*S*)-3-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidin-4-yl]pentan-2-one** *N,N*-diméthylhydrazone **29**



A une solution de 559  $\mu\text{L}$  (4.47 mmoles, 1.3  $\text{eq.}$ ) d'acétone *N,N*-diméthylhydrazone **6** dans 4.5 mL de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutés goutte à goutte à  $-10^\circ\text{C}$ , 2.06 mL (5.16 mmoles, 1.5  $\text{eq.}$ ) d'une solution 2.5 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. Après 40 min. d'agitation à  $-10^\circ\text{C}$ , 1.22 g (3.44 mmoles) de dérivé iodé (*S*)-**20** en solution dans 3.5 mL de tétrahydrofurane anhydre sont introduits goutte à goutte. Après 50 min. d'agitation à  $-10^\circ\text{C}$ , la réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium puis diluée par de l'éther. La phase aqueuse est extraite par de l'éther. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 1.10 g d'hydrazone (*S*)-**29**, utilisée brute dans l'étape suivante.

$\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$

$M = 327.5$

**Aspect** : huile jaune

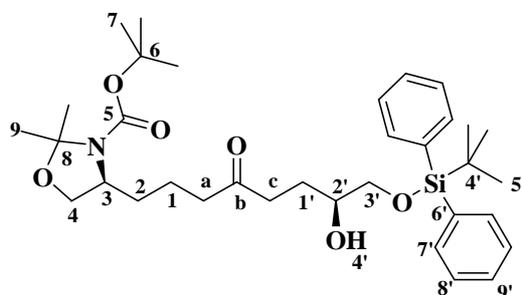
**Rdt** : quantitatif (déterminé par RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel)

$R_f = 0.65$  (MeOH/AcOEt, 1/9)

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : spectre mal résolu par la présence de rotamères et de diastéréoisomères : 3.95-3.70 (m, 3H, H-3, H-4), 2.42 (s, 3H, H-d), 2.37 (s, 3H, H-d'), 2.20 (m, 1H, H-a), 1.93 et 1.90 (s, 3H, H-c), 1.80-1.30 (m, 4H, H-1, H-2), 1.58 (s, 3H, H-9), 1.53 (s, 3H, H-9), 1.46 (s, 9H, H-7).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : spectre mal résolu par la présence de rotamères et de diastéréoisomères (signaux de C-b et C-8 indétectables) : 67.1, 66.8 et 66.7 (C-4), 57.4, 57.1 et 57.1 (C-3), 47.5 et 47.0 (C-d, C-d'), 38.8 (C-a, *E*), 31.1 (C-a, *Z*), 28.4 (C-7), 27.6, 26.8 et 24.5 (C-9), 23.6 (C-1), 23.1 (C-2), 22.6 (C-c, *Z*), 16.6 (C-c, *E*).

**(+)-(7*S*)-1-[(4*S*)-3-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidin-4-yl]-8-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-7-hydroxyoctan-4-one **31****



A une solution de 231  $\mu\text{L}$  (1.65 mmoles, 1.3  $\text{eq.}$ ) de diisopropylamine dans 3 mL de tétrahydrofurane anhydre, à  $-78^\circ\text{C}$ , sont ajoutés 560  $\mu\text{L}$  d'une solution 2.5 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. Après 30 min. d'agitation à  $-78^\circ\text{C}$ , 393 mg (1.27 mmoles) d'hydrazone monoalkylée (*S*)-**29** en solution dans 1 mL de tétrahydrofurane anhydre, sont additionnés goutte à goutte. Après 2.5 h d'agitation à  $-78^\circ\text{C}$ , 396 mg (1.27 mmoles, 1.0  $\text{eq.}$ ) d'époxyde (*S*)-**5** en solution dans 1 mL de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutés, puis le mélange est agité une nuit en laissant remonter lentement la température à  $20^\circ\text{C}$ . La réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, puis diluée par de l'éther. La phase aqueuse est extraite par de l'éther. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 887 mg de brut réactionnel. Celui-ci est alors dissous dans 20 mL de dichlorométhane, puis 3.81 g (3 g/mmoles) de silice humidifiée par une goutte d'eau sont ajoutés. Le mélange est agité 24 h à  $20^\circ\text{C}$  avant d'être filtré sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu

est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : éther/pentane, 3/7 → 2/3) pour conduire à 325 mg (0.54 mmoles) de cétone (*S,S*)-**31**.

**C<sub>34</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>6</sub>Si**

**M** = 597.9

**Aspect** : huile jaune

**Rdt** : 43 %

**R<sub>f</sub>** = 0.17 (Et<sub>2</sub>O/C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>, 3/7)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = + 12.27 (c 0.83, CH<sub>3</sub>OH)

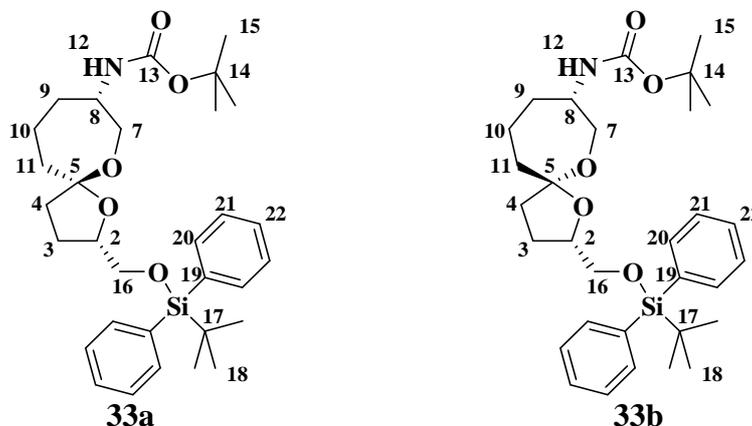
**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>) : 3460, 3071, 3050, 2932, 2859, 1694, 1392, 1366, 1112.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 60°C) δ (ppm): 7.71 (m, 4H, H-7'), 7.25-7.20 (M, 6H, H-8', H-9'), 3.70-3.62 (M, 3H, H-3, H-4, H-2'), 3.60 (dd, J<sub>3'3'</sub> = 10.0 Hz, J<sub>3'2'</sub> = 4.5 Hz, 1H, H-3'), 3.53 (dd, J<sub>3'3'</sub> = 10.5 Hz, J<sub>3'2'</sub> = 6.5 Hz, 1H, H-3'), 3.51 (de, J<sub>44</sub> = 7.0 Hz, 1H, H-4), 2.39 (se, 1H, H-4'), 2.28 (t, J<sub>c1'</sub> = 7 Hz, 2H, H-c), 2.07 (t, J<sub>a1</sub> = 7 Hz, 2H, H-a), 1.76-1.56 (M, 6H, H-1, H-2, H-1'), 1.49 (s, 3H, H-9), 1.46 (s, 3H, H-9), 1.43 (s, 9H, H-7), 1.11 (s, 9H, H-5').

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 60°C) δ (ppm): 208.9 (C-b), 152.2 (C-5), 136.0 (C-7'), 134.1 (C-6'), 130.1 (C-8', C-9'), 93.7 (C-8), 79.3 (C-6), 71.6 (C-2'), 68.8 (C-3'), 67.3 (C-4), 57.7 (C-3), 42.4 (C-a), 38.7 (C-c), 33.6 (C-2), 28.6 (C-7), 27.6 (C-9), 27.5 (C-9), 27.4 (C-1'), 27.2 (C-5'), 20.6 (C-1), 19.5 (C-4').

**SMHR** (ESI) : calculée pour C<sub>34</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>6</sub>SiNa [M + Na]<sup>+</sup> : 620.3383, observée : 620.3389.

**(-)-(2*S*,5*S*,8*S*)-8-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-2-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-1,6-dioxaspiro[4.6]undécane **33a** et (+)-(2*S*,5*R*,8*S*)-8-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-2-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-1,6-dioxaspiro[4.6]undécane **33b****



A une solution de 212 mg (0.36 mmoles) de cétone (*S,S*)-**31** dans 4.5 mL d'acétonitrile, est ajouté à 20°C, 11 mg (0.018 mmoles, 0.05 éq.) de triflate d'ytterbium. Après 18 h d'agitation à 20°C, le mélange est filtré sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 189 mg de brut réactionnel. Le résidu est purifié par chromatographie sur alumine neutre (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/9) pour conduire à 65 mg (0.12 mmoles) de (*2S,5S,8S*)-**33a**, 29 mg (0.05 mmoles) d'un mélange de **33a** et **33b** et 81 mg (0.15 mmoles) de (*2S,5R,8S*)-**33b**.

**C<sub>31</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>5</sub>Si**

**M** = 539.8

**Rdt** : 90%

**Isomère (2*S*,5*S*,8*S*)-33a**

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 42 % isolé

$R_f = 0.55$  (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/9, alumine)

IR (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3439, 3070, 3051, 1694, 1504, 1427, 1390, 1365, 1170, 1113, 1060.

$[\alpha]_D^{21} = +4.63$  (c 3.80, MeOH)

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 7.82-7.78 (M, 4H, H-21), 7.28-7.20 (M, 6H, H-20, H-22), 4.26 (de,  $J_{12-8} = 8.0$  Hz, 1H, H-12), 4.18 (dq,  $J_{23} = 8.0$  Hz,  $J_{23} = J_{2-16} = 4.5$  Hz, 1H, H-2), 3.91 (m, 1H, H-8), 3.68 (dd,  $J_{16-16} = 10.5$  Hz,  $J_{16-2} = 4.0$  Hz, 1H, H-16), 3.60 (m, 1H, H-7), 3.58 (dd,  $J_{16-16} = 10.5$  Hz,  $J_{16-2} = 4.0$  Hz, 1H, H-16), 3.47 (dd,  $J_{77} = 11.5$  Hz,  $J_{78} = 10.0$  Hz, 1H, H-7), 2.01 (ddt,  $J_{33} = 14.5$  Hz,  $J_{34} = 11.5$  Hz,  $J_{32} = J_{34} = 8.5$  Hz, 1H, H-3), 1.91 (m, 2H, H-4, H-11), 1.70 (m, 1H, H-11), 1.68 (m, 1H, H-3), 1.66 (m, 1H, H-9), 1.51 (dt,  $J_{44} = 11.0$  Hz,  $J_{43} = 8.0$  Hz, 1H, H-4), 1.43 (s, 9H, H-15), 1.40 (m, 1H, H-10), 1.23 (m, 1H, H-10), 1.15 (s, 9H, H-18), 0.95 (m, 1H, H-9).

RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 155.0 (C-13), 136.1 et 136.0 (C-21), 134.3 (C-19), 129.9 (C-20), 128.3 (C-22), 110.8 (C-5), 78.9 (C-2), 78.6 (C-14), 66.7 (C-16), 65.5 (C-7), 51.3 (C-8), 38.3 (C-11), 38.0 (C-4), 36.2 (C-9), 28.5 (C-15), 27.1 (C-18), 26.9 (C-3), 20.4 (C-10), 19.6 (C-17).

SMHR (ESI) : calculée pour C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>5</sub>Si [M + H]<sup>+</sup> : 540.3145, observée : 540.3159.

### Isomère (2S,5R,8S)-33b

Aspect : huile incolore

Rdt : 33 % isolé

$R_f = 0.73$  (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/9, alumine)

IR (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3453, 1713, 1491, 1473, 1170, 1113, 1063.

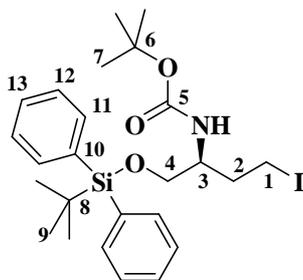
$[\alpha]_D^{21} = -27.80$  (c 3.2, MeOH)

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 7.82-7.78 (M, 4H, H-21), 7.24-7.19 (M, 6H, H-20, H-22), 5.29 (d,  $J_{12-8} = 8.5$  Hz, 1H, H-12), 4.21 (quint,  $J_{23} = J_{2-16} = 6.5$  Hz, 1H, H-2), 3.81 (m, 1H, H-8), 3.78 (dd,  $J_{16-16} = 10.0$  Hz,  $J_{16-2} = 6.5$  Hz, 1H, H-16), 3.63 (dd,  $J_{16-16} = 10.0$  Hz,  $J_{16-2} = 5.5$  Hz, 1H, H-16), 3.53 (d,  $J_{77} = 13.0$  Hz, 1H, H-7), 3.11 (de,  $J_{77} = 13.0$  Hz, 1H, H-7), 1.91 (de,  $J_{99} = 13.5$  Hz, 1H, H-9), 1.76 (dd,  $J_{11-11} = 15.0$  Hz,  $J_{11-10} = 11.5$  Hz, 1H, H-11), 1.69 (m, 1H, H-4), 1.67 (m, 2H, H-3), 1.60 (dd,  $J_{11-11} = 15.0$  Hz,  $J_{11-10} = 7.5$  Hz, 1H, H-11), 1.46 (s, 9H, H-15), 1.19 (m, 2H, H-10), 1.17 (s, 9H, H-18), 1.10 (m, 1H, H-4), 1.08 (m, 1H, H-9).

RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 155.0 (C-13), 136.1 et 136.0 (C-21), 134.2 et 134.1 (C-19), 130.0 et 129.9 (C-20), 128.3 (C-22), 110.5 (C-5), 80.5 (C-2), 78.5 (C-14), 68.7 (C-16), 63.7 (C-7), 49.6 (C-8), 38.5 (C-11), 38.2 (C-4), 35.6 (C-9), 28.6 (C-15), 27.8 (C-3), 27.1 (C-18), 19.5 (C-17), 19.2 (C-10).

SMHR (ESI) : m/z calculé pour C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>5</sub>Si [M + H]<sup>+</sup> : 540.3145, observé : 540.3152.

### (-)-{(1S)-1-[(*tert*-Butyldiphénylesilyl)oxyméthyl]-3-iodopropyl}carbamate de *tert*-butyle **34**

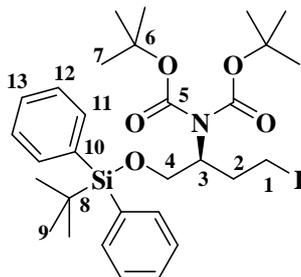


Le composé (*S*)-**34** est obtenu à partir de l'alcool (*S*)-**42** suivant le protocole général de préparation des dérivés iodés en utilisant le toluène comme solvant.

**C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>INO<sub>3</sub>Si****M** = 553.5**Aspect** : cristaux jaunes pâles**Rdt** : 92 %**R<sub>f</sub>** = 0.44 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/9)**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 16.9 (c 2.4, CHCl<sub>3</sub>)**PF** = 57 °C**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>) : 3440, 1707.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.69-7.65 (M, 4H, H-11), 7.43-7.35 (M, 6H, H-12, H-13), 4.71 (d, J<sub>NH-3</sub> = 8.5 Hz, 1H, NH), 3.73 (m, 1H, H-3), 3.69 (dd, J<sub>44</sub> = 10.0 Hz, J<sub>43</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-4), 3.60 (de, J<sub>44</sub> = 10.0 Hz, 1H, H-4), 3.13 (m, 2H, H-1), 2.10 (q, J<sub>21</sub> = J<sub>23</sub> = 6.5 Hz, 2H, H-2), 1.45 (s, 9H, H-7), 1.07 (s, 9H, H-9).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 155.5 (C-5), 135.5 (C-11), 133.0 (C-10), 133.0 (C-10), 129.9 (C-13), 127.8 (C-12), 79.4 (C-6), 65.2 (C-4), 52.8 (C-3), 36.7 (C-2), 28.4 (C-7), 26.9 (C-9), 19.3 (C-8), 1.5 (C-1).

**SM** (ESI) m/z (%) : 592 ([M + K]<sup>+</sup>, 100), 576 ([M + Na]<sup>+</sup>, 92), 454 (M - Boc, 26).**SMHR** (ESI) : calculée pour C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>INO<sub>3</sub>SiNa [M + Na]<sup>+</sup>: 576.1407, observée : 576.1421.**(-)-{(1S)-1-[(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)méthyl]-3-iodopropyl}imidodicarbonate de di-*tert*-butyle 36**

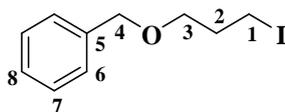
Le composé (*S*)-**36** a été préparé à partir de l'alcool (*S*)-**45** en utilisant le protocole général de préparation des composés iodés dans un mélange éther/acétonitrile.

**C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>INO<sub>5</sub>Si****M** = 653.7**Aspect** : huile incolore**Rdt** : 92 %**R<sub>f</sub>** = 0.56 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/19)**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 12.1 (c 0.76, CHCl<sub>3</sub>)**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>) : 3069, 2979, 2931, 2859, 1739, 1701, 1428, 1367, 1347, 1131, 1112.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.68-7.64 (M, 4H, H-11), 7.44-7.35 (M, 6H, H-12, H-13), 4.48 (m, 1H, H-3), 3.94 (dd, J<sub>44</sub> = 10.0 Hz, J<sub>43</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-4), 3.66 (dd, J<sub>44</sub> = 10.0 Hz, J<sub>43</sub> = 6.5 Hz, 1H, H-4), 3.18 (ddd, J<sub>11</sub> = 9.5 Hz, J<sub>12</sub> = 8.5 Hz, J<sub>12</sub> = 5.5 Hz, 1H, H-1), 3.11 (dt, J<sub>11</sub> = 9.5 Hz, J<sub>12</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-1), 2.33 (m, 1H, H-2), 2.08 (m, 1H, H-2), 1.48 (s, 18H, H-7), 1.04 (s, 9H, H-9).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 153.1 (C-5), 135.5 (C-11), 133.4 (C-10), 129.65 et 129.6 (C-13), 127.7 et 127.65 (C-12), 82.3 (C-6), 64.1 (C-4), 59.4 (C-3), 34.2 (C-2), 28.0 (C-7), 26.7 (C-9), 19.2 (C-8), 1.7 (C-1).

**SMHR** (ESI) : calculée pour C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>INO<sub>5</sub>SiNa [M + Na]<sup>+</sup>: 676.1931, observée : 676.1905.

Oxyde de benzyle et de 3-iodopropyle **37**

Le composé **37** a été préparé à partir de l'alcool **39** dans un mélange éther/acétonitrile selon le protocole général de préparation des composés iodés.

**C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>IO**

**M** = 276.1

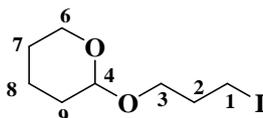
**Aspect** : huile jaune

**Rdt** : 91 %

**R<sub>f</sub>** = 0.68 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 7/93)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.39-7.28 (M, 5H, H-6, H-7, H-8), 4.54 (s, 2H, H-4), 3.56 (t, J<sub>32</sub> = 6.0 Hz, 2H, H-3), 3.32 (t, J<sub>12</sub> = 6.0 Hz, 2H, H-1), 2.11 (quint, J<sub>21</sub> = J<sub>23</sub> = 6.0 Hz, 2H, H-2).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 138.2 (C-5), 128.4 (C-7), 127.6 (C-6, C-8), 73.0 (C-4), 69.5 (C-3), 33.5 (C-2), 3.5 (C-1).

2-(3-iodopropoxy)tétrahydro-2H-pyrane **38**

Le composé **38** a été préparé à partir de l'alcool **40** dans un mélange éther/acétonitrile selon le protocole général de préparation des composés iodés.

**C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>IO<sub>2</sub>**

**M** = 270.1

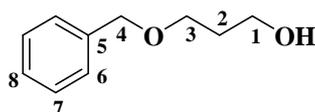
**Aspect** : huile jaune

**Rdt** : 92 %

**R<sub>f</sub>** = 0.61 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/9)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.59 (dd, J<sub>49</sub> = 4.5 Hz, J<sub>49'</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-4), 3.86 (ddd, J<sub>66</sub> = 11.5 Hz, J<sub>67</sub> = 8.0 Hz, J<sub>67</sub> = 3.5 Hz, 1H, H-6), 3.80 (dt, J<sub>33</sub> = 10.0 Hz, J<sub>32</sub> = 6.0 Hz, 1H, H-3), 3.51 (m, 1H, H-6), 3.43 (dt, J<sub>33</sub> = 10.0 Hz, J<sub>32</sub> = 6.0 Hz, 1H, H-3), 3.29 (t, J<sub>12</sub> = 6.0 Hz, 2H, H-1), 2.08 (quint, J<sub>21</sub> = J<sub>23</sub> = 6.0 Hz, 2H, H-2), 1.81-1.49 (M, 6H, H-7, H-8, H-9).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 98.8 (C-4), 66.8 (C-3), 62.2 (C-6), 33.5 (C-2), 30.6 (C-9), 25.4 (C-7), 19.4 (C-8), 3.4 (C-1).

3-Benzyloxypropanol **39**

Dans un ballon surmonté d'un appareil de Dean-Stark, sont placés 1.25 mL (12.4 mmoles) de benzaldéhyde, 1.81 mL (24.8 mmoles, 2 éq.) de propane-1,3-diol et 9 mg (0.22 mmoles, 0,004 éq.) d'acide *para*-toluènesulfonique dans 20 mL de toluène. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 24 h avant d'être neutralisé, à 20°C, par ajout d'hydrogénocarbonate de sodium. Après filtration, le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif.

Le résidu est alors dissous dans 25 mL de toluène anhydre. A 0°C, sous atmosphère d'argon, sont ajoutés goutte à goutte 30 mL (30.0 mmoles, 2.4 éq.) d'une solution 1.0 M d'hydrure de diisobutylaluminium dans l'hexane. Après 17 h d'agitation à 20°C, la réaction est stoppée par ajout de méthanol. Le mélange est ensuite versé dans 140 mL d'un mélange d'acétate d'éthyle et d'une solution saturée de tartrate de potassium et de sodium (6/1, v/v). Après 30 min. d'agitation, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 1.98 g (11.9 mmoles) d'alcool **39**.

**C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>**

**M** = 166.2

**Aspect** : huile incolore

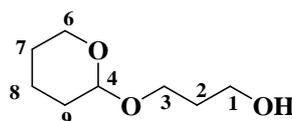
**Rdt** : 96 %

**R<sub>f</sub>** = 0.27 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/4)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.38-7.26 (M, 5H, H-6, H-7, H-8), 4.52 (s, 2H, H-4), 3.77 (t, J<sub>12</sub> = 6.0 Hz, 2H, H-1), 3.66 (t, J<sub>32</sub> = 6.0 Hz, 2H, H-3), 2.62 (se, 1H, OH), 1.87 (quint, J<sub>21</sub> = J<sub>23</sub> = 6.0 Hz, 2H, H-2).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 138.0 (C-5), 128.4 (C-7), 127.6 (C-8), 127.5 (C-6), 73.2 (C-4), 69.1 (C-3), 61.6(C-1), 32.0 (C-2).

### 3-(Tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propanol **40**



A une solution de 2.17 mL (30.0 mmoles) de propane-1,3-diol et de 2.72 mL (30.0 mmoles, 1.0 éq.) de 3,4-dihydro-2H-pyrane dans 25 mL de dichlorométhane anhydre, à 0°C et sous atmosphère d'argon, sont ajoutés, par petites portions, 754 mg (3.0 mmoles, 0.1 éq.) de *para*-toluènesulfonate de pyridinium. La réaction est maintenue à 0°C pendant 30 min puis à 20°C pendant 4 h avant d'être filtrée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/1), pour conduire à 2.32g (14.4 mmoles) d'alcool **40**.

**C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>**

**M** = 160.2

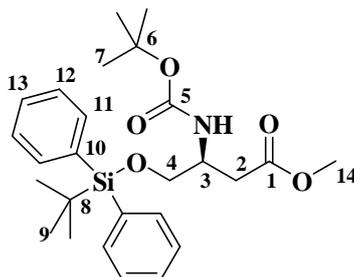
**Aspect** : huile jaune

**Rdt** : 48 %

**R<sub>f</sub>** = 0.31 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/1)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.59 (dd, J<sub>49</sub> = 4.5 Hz, J<sub>49'</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-4), 3.93 (ddd, J<sub>33</sub> = 12.0 Hz, J<sub>32</sub> = 7.0 Hz, J<sub>32</sub> = 5.0 Hz, 1H, H-3), 3.86 (ddd, J<sub>66</sub> = 11.0 Hz, J<sub>67</sub> = 7.5 Hz, J<sub>67</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-6), 3.79 (t, J<sub>12</sub> = 6.0 Hz, 2H, H-1), 3.59 (ddd, J<sub>33</sub> = 11.5 Hz, J<sub>32</sub> = 10.0 Hz, J<sub>32</sub> = 5.0 Hz, 1H, H-3), 3.52 (ddd, J<sub>66</sub> = 11.0 Hz, J<sub>67</sub> = 5.0 Hz, J<sub>67</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-6), 2.39 (se, 1H, OH), 1.90-1.66 (M, 4H, H-2, H-9), 1.61-1.48 (M, 4H, H-7, H-8).

(-)-(3*S*)-3-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxy]butanoate de méthyle **41**



A une solution de 1.43 g (6.1 mmoles) d'alcool (*S*)-**22** (pour sa préparation, cf mode opératoire de **20**) dans 50 mL de dichlorométhane anhydre, on ajoute, à 0°C et sous atmosphère d'argon, 0.63 g (9.2 mmoles, 1.5 équ.) d'imidazole puis 1.90 mL (7.3 mmoles, 1.2 équ.) de chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle. On laisse remonter lentement sur 3 h le milieu réactionnel à 20°C avant de le diluer par de l'éther. La phase organique est lavée par de l'eau, puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre, le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : éther/pentane, 1/4) pour conduire à 2.82 g (6.0 mmoles) d'ester silylé (*S*)-**41**.

**C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>5</sub>Si**

**M** = 471.7

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 98 %

**R<sub>f</sub>** = 0.60 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 3/7)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 7.9 (c 2.1, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>): 3434, 1745, 1720.

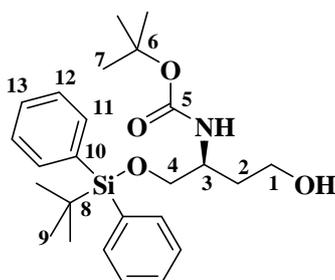
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.64 (d, J<sub>11-12</sub> = 8.0 Hz, 4H, H-11), 7.45-7.37 (M, 6H, H-12, H-13), 5.09 (d, J<sub>NH-H3</sub> = 7.5 Hz, 1H, NH), 4.12 (m, 1H, H-3), 3.72 (m, 2H, H-4), 3.64 (s, 3H, H-14), 2.66 (m, 2H, H-2), 1.44 (s, 9H, H-7), 1.07 (s, 9H, H-9).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 171.8 (C-1), 155.1 (C-5), 135.5 (C-11), 133.1 (C-10), 129.8 (C-13), 127.7 (C-12), 79.3 (C-6), 64.9 (C-4), 51.6 (C-14), 48.8 (C-3), 35.9 (C-2), 28.3 (C-7), 26.8 (C-9), 19.2 (C-8).

**SM** (IC+) m/z (%) : 472 ([M + H]<sup>+</sup>, 20), 427 (20), 372 (100), 294 (11).

**SMHR** (ESI) : calculée pour C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>5</sub>SiNa [M + Na]<sup>+</sup> : 494.2339, observée : 494.2342.

(-)-{(1*S*)-1-[(*tert*-Butyldiphénylsilyl)oxyméthyl]-3-hydroxypropyl}carbamate de *tert*-butyle **42**



Le composé (*S*)-**42** est obtenu par réduction de l'ester (*R*)-**41** en utilisant la méthode générale A de réduction d'esters.

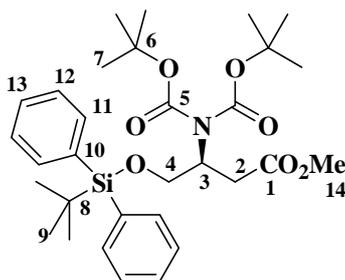
**C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>Si****M** = 443.7**Aspect** : huile incolore**Rdt** : 98 %**R<sub>f</sub>** = 0.58 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/1)**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 6.7 (c 2.0, CHCl<sub>3</sub>)**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>): 3440, 1695.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.63 (d, J<sub>11-12</sub> = 7.0 Hz, 4H, H-11), 7.45 (t, J<sub>13-12</sub> = 7.0 Hz, 2H, H-13), 7.40 (t, J<sub>12-11</sub> = J<sub>12-13</sub> = 7.0 Hz, 4H, H-12), 4.83 (d, J<sub>NH-3</sub> = 9.0 Hz, 1H, NH), 3.87 (m, 1H, H-3), 3.80 (dd, J<sub>44</sub> = 10.5 Hz, J<sub>43</sub> = 3.5 Hz, 1H, H-4), 3.66 (m, 2H, H-1), 3.62 (dd, J<sub>44</sub> = 10.5 Hz, J<sub>43</sub> = 3.5 Hz, 1H, H-4), 3.42 (se, 1H, OH), 1.72 (m, 1H, H-2), 1.63 (m, 1H, H-2), 1.46 (s, 9H, H-7), 1.08 (s, 9H, H-9).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 157.0 (C-5), 135.5 (C-11), 133.1 (C-10), 133.0 (C-10), 129.8 (C-13), 127.8 (C-12), 79.7 (C-6), 66.3 (C-4), 58.7 (C-1), 48.6 (C-3), 35.3 (C-2), 28.3 (C-7), 26.8 (C-9), 19.3 (C-8).

**SM** (ESI) m/z (%) : 466 ([M + H]<sup>+</sup>, 100), 344 (M-Boc, 79).**SMHR** (ESI) : calculée pour C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>SiNa [M + Na]<sup>+</sup> : 466.2390, observée : 466.2369.

**(-)-(3S)-3-[Bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-[(*tert*-butyldiphénylsilyl)oxy]butanoate de méthyle **44****



A une solution de 598 mg (1.31 mmoles) d'ester (*S*)-**41** dans 5 mL d'acétonitrile sec sont ajoutés 32 mg (0.26 mmoles, 0.2 éq.) de 4-diméthylaminopyridine et 314 mg (1.44 mmoles, 1.1 éq.) de dicarbonate de di-*tert*-butyle. Après une nuit d'agitation à 20°C, 314 mg (1.44 mmoles, 1.1 éq.) de dicarbonate de di-*tert*-butyle sont rajoutés au milieu réactionnel. Après 24 h d'agitation, l'acétonitrile est éliminé à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/9) pour conduire à 409 mg (0.71 mmoles) de dicarbamate (*S*)-**44**.

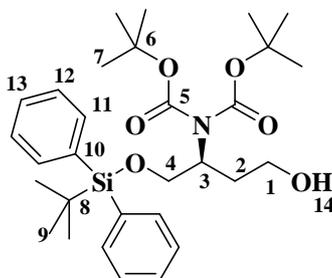
**C<sub>31</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>7</sub>Si****M** = 571.8**Aspect** : huile incolore**Rdt** : 54 %**R<sub>f</sub>** = 0.44 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/9)**[α]<sub>D</sub><sup>21</sup>** = - 7.2 (c 1.38, CHCl<sub>3</sub>)**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>) : 2980, 2932, 2859, 1744, 1703.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.69-7.65 (M, 4H, H-11), 7.43-7.35 (M, 6H, H-12, H-13), 4.91 (quint, J<sub>32</sub> = J<sub>34</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-3), 3.94 (dd, J<sub>44</sub> = 9.5 Hz, J<sub>43</sub> = 8.0 Hz, 1H, H-4), 3.73 (dd, J<sub>44</sub> = 9.5 Hz, J<sub>43</sub> = 7.0 Hz, 1H, H-4), 3.64 (s, 3H, H-14), 2.84 (dd, J<sub>22</sub> = 15.5 Hz, J<sub>23</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-2), 2.64 (dd, J<sub>22</sub> = 16.0 Hz, J<sub>23</sub> = 6.0 Hz, 1H, H-2), 1.48 (s, 18H, H-7), 1.04 (s, 9H, H-9).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171.5 (C-1), 152.9 (C-5), 135.5 (C-11), 133.3(C-10), 129.6 et 129.5 (C-13), 127.6 (C-12), 82.2 (C-6), 63.8 (C-4), 55.1 (C-14), 51.6 (C-3), 35.1 (C-2), 28.0 (C-7), 26.6 (C-9), 19.1 (C-8).

**SMHR** (ESI) : calculée pour  $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{NO}_7\text{SiNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  : 594.2863, observée : 594.2844.

**(+)-{(1S)-1-[(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)méthyl]-3-hydroxypropyl}imidodicarbonate de di-*tert*-butyle 45**



A une solution de 401 mg (0.70 mmoles) d'ester (*S*)-**44** dans 5 mL d'éther anhydre sont ajoutés, à  $-78^\circ\text{C}$  et sous atmosphère d'argon, 770  $\mu\text{L}$  (0.77 mmoles, 1.1 éq.) d'une solution 1.0 M d'hydruure de diisobutylaluminium dans l'hexane. Après 45 min. d'agitation à  $-78^\circ\text{C}$ , la réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée de tartrate de potassium et de sodium et diluée par de l'éther. Après 30 min. d'agitation à  $20^\circ\text{C}$ , les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par de l'éther. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 375 mg d'aldéhyde brut.

Le résidu est alors dissous dans 4 mL de méthanol absolu, puis à  $0^\circ\text{C}$ , 53 mg (1.40 mmoles, 2.0 éq.) de borohydrure de sodium sont additionnés. Après 30 min. d'agitation à  $0^\circ\text{C}$ , la réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, puis diluée par de l'éther. La phase aqueuse est extraite par de l'éther. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/4) pour conduire à 320 mg (0.59 mmoles) d'alcool (*S*)-**45**.

**$\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{NO}_6\text{Si}$**

**M** = 543.8

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 84 %

**$R_f$**  = 0.44 (AcOEt/ $\text{C}_6\text{H}_{12}$ , 1/4)

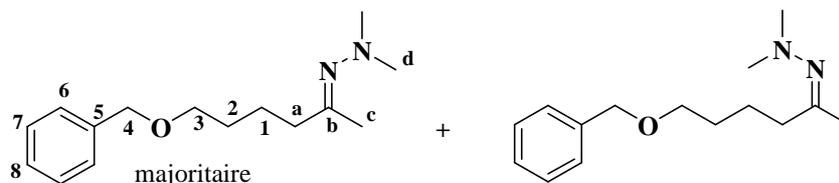
**$[\alpha]_D^{21}$**  = + 15.3 (c 0.91,  $\text{CHCl}_3$ )

**IR** (film)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3501, 3072, 2978, 2932, 2859, 1738, 1699, 1367, 1350, 1303, 1240, 1170, 1155, 1122, 1114, 1049.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.68-7.64 (M, 4H, H-11), 7.44-7.35 (M, 6H, H-12, H-13), 4.43 (m, 1H, H-3), 4.13 (dd,  $J_{44} = 10.0$  Hz,  $J_{43} = 8.5$  Hz, 1H, H-4), 3.64 (dd,  $J_{44} = 10.5$  Hz,  $J_{43} = 6.0$  Hz, 1H, H-4), 3.62 (m, 2H, H-1), 2.94 (dd, 1H,  $J_{14-1} = 7.5$  Hz,  $J_{14-1} = 4.5$  Hz, H-14), 1.85 (ddt,  $J_{22} = 14.5$  Hz,  $J_{21} = 11.0$  Hz,  $J_{21} = J_{23} = 3.5$  Hz, 1H, H-2), 1.68 (m, 1H, H-2), 1.49 (s, 18H, H-7), 1.04 (s, 9H, H-9).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 154.1 (C-5), 135.5 (C-11), 133.4 (C-10), 129.6 et 129.55 (C-13), 127.65 et 127.6 (C-12), 82.5 (C-6), 64.8 (C-4), 59.0 (C-1), 56.8 (C-3), 31.6 (C-2), 28.0 (C-7), 26.7 (C-9), 19.2 (C-8).

**SMHR** (ESI) : calculée pour  $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{NO}_6\text{SiNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  : 566.2914, observée : 566.2894

**6-(benzyloxy)hexan-2-one *N,N*-diméthylhydrazone 46**

A une solution de 155  $\mu\text{L}$  (1.24 mmoles, 1.3  $\text{eq.}$ ) d'acétone *N,N*-diméthylhydrazone **6** dans 1 mL de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutés goutte à goutte, à  $-10^\circ\text{C}$  et sous atmosphère d'argon, 613  $\mu\text{L}$  (1.44 mmoles, 1.5  $\text{eq.}$ ) d'une solution 2.35 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. Après 40 min. d'agitation à  $-10^\circ\text{C}$ , 264 mg (0.96 mmoles) de dérivé iodé **37** en solution dans 1 mL de tétrahydrofurane anhydre sont introduits goutte à goutte. Après 50 min. d'agitation à  $-10^\circ\text{C}$ , la réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium puis diluée par de l'éther. La phase aqueuse est extraite par de l'éther. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 216 mg d'hydrazone **46**, utilisée brute dans l'étape suivante.

**C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O**

**M** = 248.4

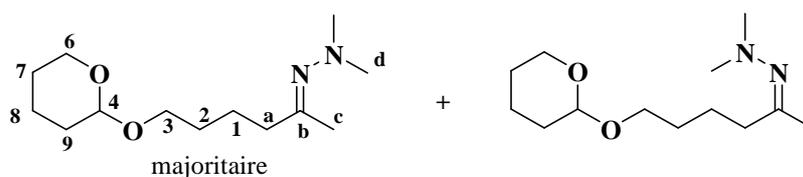
**Aspect** : huile jaune

**Rdt** : quantitatif (déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel)

**R<sub>f</sub>** = 0.69 (MeOH/AcOEt, 1/9)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2 isomères E et Z : 7.39-7.31 (M, 5H, H-6, H-7, H-8, E, Z), 4.55 (m, 2H, H-4, E, Z), 3.54 (m, 2H, H-3, E, Z), 2.46 (m, 6H, H-d, E, Z), 2.27 (m, 2H, H-a, E, Z), 1.98 (m, 3H, H-c, E, Z), 1.68 (m, 4H, H-1, H-2, E, Z).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2 isomères E et Z : 167.6 (C-b, E, Z), 138.5 (C-5, E, Z), 128.3 (C-6, E, Z), 127.5 (C-7, E, Z), 127.4 (C-8, E, Z), 72.8 (C-4, E, Z), 69.9 (C-3, E), 69.7 (C-3, Z), 47.5 (C-d, Z), 47.0 (C-d, E), 38.7 (C-a, E), 31.0 (C-a, Z), 29.7 (C-2, Z), 29.2 (C-2, E), 23.6 (C-1, E), 23.0 (C-1, Z), 22.5 (C-c, Z), 16.4 (C-c, E).

**6-(Tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)hexan-2-one *N,N*-diméthylhydrazone 49**

A une solution de 211  $\mu\text{L}$  (1.69 mmoles, 1.3  $\text{eq.}$ ) d'acétone *N,N*-diméthylhydrazone **6** dans 1.5 mL de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutés goutte à goutte, à  $-10^\circ\text{C}$  et sous atmosphère d'argon, 780  $\mu\text{L}$  (1.95 mmoles, 1.5  $\text{eq.}$ ) d'une solution 2.5 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. Après 30 min. d'agitation à  $-10^\circ\text{C}$ , 351 mg (1.30 mmoles) de dérivé iodé **38** en solution dans 1.5 mL de tétrahydrofurane anhydre sont introduits goutte à goutte. Après 2 h d'agitation à  $-10^\circ\text{C}$ , la réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, puis diluée par de l'éther. La phase aqueuse est extraite par de l'éther. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 315 mg d'hydrazone **49**, utilisée brute dans l'étape suivante.

$C_{13}H_{26}N_2O_2$  $M = 242.4$ 

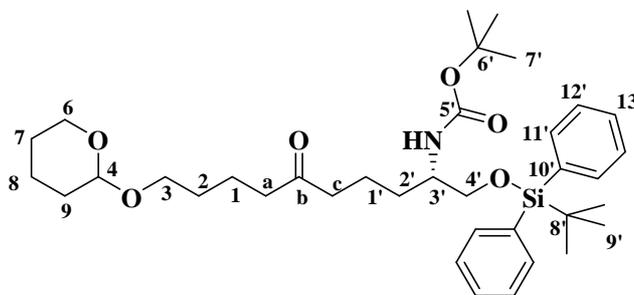
Aspect : huile jaune

Rdt : quantitatif (déterminé par RMN  $^1H$  du brut réactionnel) $R_f = 0.71$  (MeOH/AcOEt, 1/9)

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2 isomères E et Z : 4.48 (m, 1H, H-4, Z, E), 3.78 (m, 1H, H-6, Z, E), 3.67 (m, 1H, H-3, Z, E), 3.41 (m, 1H, H-6, Z, E), 3.31 (m, 1H, H-3, Z, E), 2.34 (s, 6H, H-d, E), 2.31 (s, 6H, H-d, Z), 2.14 (m, 2H, H-a, Z, E), 1.86 (s, 3H, H-c, E), 1.83 (s, 3H, H-c, Z), 1.74 (m, 1H, H-9, Z, E), 1.62 (m, 1H, H-9, Z, E), 1.56-1.40 (M, 8H, H-1, H-2, H-7, H-8).

RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2 isomères E et Z : 169.2 (C-b, Z), 167.5 (C-b, E), 98.7 (C-4, E, Z), 67.0 (C-3, E), 66.8 (C-3, Z), 62.2 (C-6, E), 62.1 (C-6, Z), 47.3 (C-d, Z), 46.9 (C-d, E), 38.6 (C-a, E), 30.9 (C-a, Z), 30.6 (C-9, E, Z), 29.6 (C-2, Z), 29.1 (C-2, E), 25.3 (C-7, E, Z), 23.6 (C-1, E), 23.0 (C-1, Z), 22.4 (C-c, Z), 19.5 (C-8, E), 19.4 (C-8, Z), 16.3 (C-c, E).

{(1S)-1-[(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)méthyl]-5-oxo-9-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy) nonyl}carbamate de *tert*-butyle **50**



A une solution de 315 mg (1.30 mmoles) d'hydrazone brute **49** dans 1.5 mL de tétrahydrofurane anhydre, à  $-10^\circ C$  et sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 1.04 mL (2.60 mmoles, 2.0 éq.) d'une solution 2.5 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. Après 1.5 h d'agitation à  $-10^\circ C$ , 720 mg (1.30 mmoles, 1.0 éq.) de dérivé iodé (*S*)-**34** et 1.57 mL (13.0 mmoles, 10 éq.) de *N,N*-diméthylpropylèneurée sont introduits en solution dans 2 mL de tétrahydrofurane anhydre. La réaction est agitée une nuit en laissant remonter lentement la température à  $20^\circ C$  avant d'être stoppée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium puis diluée par de l'éther. La phase aqueuse est extraite par de l'éther. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 1.04 g de brut réactionnel. Celui-ci est alors dissous dans 20 mL de dichlorométhane et 3.90 g (3 g/mmoles) de silice humidifiée par une goutte d'eau sont ajoutés. Le mélange est agité 24 h à  $20^\circ C$  avant d'être filtré sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : éther/pentane, 3/7) pour conduire à 180 mg (0.29 mmoles) de cétone (*S*)-**50**.

 $C_{36}H_{55}NO_6Si$  $M = 625.9$ 

Aspect : huile jaune

Rdt : 22 %

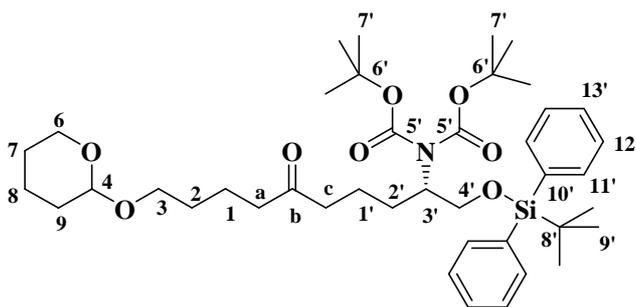
 $R_f = 0.59$  (AcOEt/ $C_6H_{12}$ , 3/7)

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.62 (m, 4H, H-11'), 7.43-7.34 (M, 6H, H-12', H-13'), 4.66 (d,  $J_{NH-H3'} = 7.0$  Hz, 1H, NH), 4.55 (dd,  $J_{49} = 4.0$  Hz,  $J_{49} = 2.5$  Hz, 1H, H-4), 3.85 (ddd,  $J_{66} = 11.0$  Hz,  $J_{67} = 7.5$  Hz,  $J_{67} = 3.0$  Hz, 1H, H-6), 3.73 (dt,  $J_{33} = 9.5$  Hz,  $J_{32} = 6.5$  Hz, 1H, H-

3), 3.69-3.54 (M, 3H, H-3', H-4'), 3.49 (dt,  $J_{66} = 10.5$  Hz,  $J_{67} = 5.0$  Hz, 1H, H-6), 3.37 (dt,  $J_{33} = 9.5$  Hz,  $J_{32} = 6.0$  Hz, 1H, H-3), 2.45-2.33 (M, 4H, H-a, H-c), 1.80 (m, 1H, H-9), 1.72-1.44 (M, 10H, H-1, H-2, H-7, H-8, H-9, H-2'), 1.43 (s, 9H, H-7'), 1.24 (m, 2H, H-1'), 1.05 (s, 9H, H-9'), 0.89 (m, 1H, H-8).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 210.5 (C-b), 155.5 (C-5'), 135.5 (C-11'), 133.2 (C-10'), 129.7 (C-13'), 127.6 (C-12'), 98.7 (C-4), 78.9 (C-6'), 67.0 (C-3), 65.6 (C-4'), 62.2 (C-6), 51.4 (C-3'), 42.4 et 42.2 (C-a, C-c), 31.2 (C-2'), 30.6 (C-9), 29.1 (C-2), 28.3 (C-7'), 26.8 (C-9'), 25.4 (C-7), 20.6 (C-1), 20.0 (C-1'), 19.5 (C-8), 19.2 (C-8').

**{(1S)-1-[(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)méthyl]-5-oxo-9-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy) nonyl}carbamate de *tert*-butyle 51**



A une solution de 185 mg (0.80 mmoles) d'hydrazone brute **49** dans 1 mL de tétrahydrofurane anhydre, à  $-10^\circ\text{C}$  et sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 352  $\mu\text{L}$  (0.88 mmoles, 1.1 éq.) d'une solution 2.5M de *n*-butyllithium dans l'hexane. Après 1.5h d'agitation à  $-10^\circ\text{C}$ , 523 mg (0.80 mmoles, 1.0 éq.) de dérivé iodé (*S*)-**36** en solution dans 1 mL de tétrahydrofurane anhydre sont introduits. La réaction est agité 1 h à  $-10^\circ\text{C}$ , puis 18 h en laissant remonter la température à  $20^\circ\text{C}$  avant d'être stoppée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et diluée par de l'éther. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite par de l'éther. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure d'ammonium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 642 mg de brut réactionnel. Celui-ci est alors dissous dans 12 mL de dichlorométhane et 2.40 g (3 g/mmoles) de silice humidifiée par une goutte d'eau sont ajoutés. Le mélange est agité 24 h à  $20^\circ\text{C}$  avant d'être filtré sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/9  $\rightarrow$  1/4) pour conduire à 50 mg (0.069 mmoles) de cétone (*S*)-**51**.

**$\text{C}_{41}\text{H}_{63}\text{NO}_8\text{Si}$**

**M** = 726.0

**Aspect** : liquide incolore

**Rdt** : 9 %

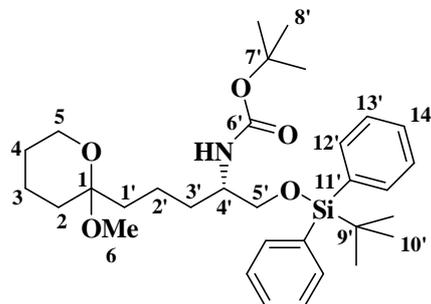
**R<sub>f</sub>** = 0.51 (AcOEt/ $\text{C}_6\text{H}_{12}$ , 1/4)

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.66-7.64 (4H, H-11'), 7.42-7.34 (6H, H-12', H-13'), 4.55 (dd,  $J_{49} = 4.5$  Hz,  $J_{49'} = 2.5$ , 1H, H-4), 4.38 (m, 1H, H-3'), 3.97 (t,  $J_{4'4'} = J_{4'3'} = 9.5$  Hz, 1H, H-4'), 3.84 (m, 1H, H-6), 3.73 (m, 1H, H-3), 3.60 (dd,  $J_{4'4'} = 10.0$  Hz,  $J_{4'3'} = 5.5$  Hz, 1H, H-4'), 3.49 (m; 1H, H-6), 3.36 (m, 1H, H-3), 2.48-2.30 (M, 4H, H-a, H-c), 1.84-1.50 (M, 14H, H-1, H-2, H-7, H-8, H-9, H-1', H-2'), 1.47 (s, 18H, H-7'), 1.03 (s, 9H, H-9').

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 210.5 (C-b), 153.5 (C-5'), 135.5 (C-11'), 133.6 (C-10'), 129.5 (C-13'), 127.6 (C-12'), 98.8 (C-4), 81.9 (C-6'), 67.1 (C-3), 64.8 (C-4'), 62.2 (C-6), 58.6 (C-3'), 42.4 et 42.2 (C-a, C-c), 30.6 (C-9), 29.2 (C-2), 28.5 (C-2'), 28.0 (C-7'), 26.7 (C-9'), 25.4 (C-7), 20.6 et 20.4 (C-1, C-1'), 19.6 (C-8), 19.2 (C-8').

**SMHR** (ESI) : calculée pour  $C_{41}H_{63}NO_8SiNa$   $[M + Na]^+$  : 738.4221, observée : 748.4235.

**{(1S)-1-[(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)méthyl]-4-(2-méthoxytétrahydro-2H-pyran-2-yl)butyl}carbamate de *tert*-butyle 52**



A une solution de 180 mg (0.288 mmoles) de cétone (*S*)-**50** dans 3 mL de méthanol sont ajoutés 5 mg (0.029 mmoles, 0.1 éq.) d'acide *para*-toluènesulfonique. Après 24 h d'agitation à 20°C puis 17 h d'agitation à 40°C, la réaction évolue peu. Le milieu réactionnel est alors chauffé à reflux. Après 6 h, 50 mg de bicarbonate de sodium sont introduits puis le mélange est filtré sur Célite®. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/4) pour conduire à 112 mg (0.202 mmoles) d'acétal (*S*)-**52**.

$C_{32}H_{49}NO_5Si$

$M = 555.8$

**Aspect** : liquide incolore

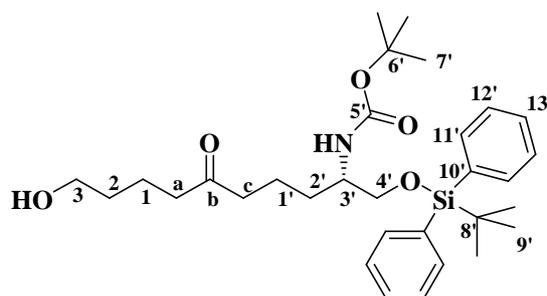
**Rdt** : 70 %

$R_f = 0.60$  (AcOEt/ $C_6H_{12}$ , 1/4)

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2 rotamères (1/1) : 7.71 (m, 4H, H-12'), 7.25-7.21 (M, 6H, H-13', H-14'), 4.50 et 4.48 (d,  $J_{NH-4'} = 9.0$  Hz, 1H, NH), 3.85 (m, 1H, H-4'), 3.59 (m, 1H, H-5'), 3.56 (m, 1H, H-5), 3.51 (m, 1H, H-5), 3.46 (m, 1H, H-5'), 3.11 et 3.07 (s, 3H, H-6), 1.86 (m, 1H, H-4), 1.77 et 1.61 (m, 1H, H-1'), 1.69 (m, 1H, H-2), 1.45 (s, 9H, H-8'), 1.44 et 1.33 (m, 1H, H-1'), 1.41 (m, 2H, H-3'), 1.40 (m, 1H, H-4), 1.37 (m, 1H, H-3), 1.32 (m, 3H, H-3', H-2'), 1.31 (m, 1H, H-2), 1.22 (m, 1H, H-4), 1.11 (s, 9H, H-10').

**RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  (ppm): 2 rotamères a et b (1/1) : 155.6 (C-6'), 136.0 (C-12'), 133.9 (C-11'), 130.0 (C-14'), 128.1 (C-13'), 99.0 et 98.9 (C-1), 78.5 (C-7'), 66.3 (C-5'), 61.1 (C-5), 52.1 et 52.0 (C-4'), 47.1 (C-6), 36.65 et 36.6 (C-1'), 33.1 (C-2), 32.4 et 32.2 (C-3'), 28.6 (C-8'), 27.1 (C-10'), 25.7 (C-4), 20.1 (C-2'), 19.5 (C-9'), 19.1 (C-3).

**{(1S)-1-[(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)méthyl]-9-hydroxy-5-oxononyl}carbamate de *tert*-butyle 54**



A une solution de 7 mg (0.013 mmoles) de (*S*)-**52** dans 1 mL d'acétonitrile, sont ajoutés sous argon 780  $\mu\text{g}$  (0.0013 mmoles, 0.1  $\text{eq.}$ ) de triflate d'ytterbium en solution dans 100  $\mu\text{L}$  d'acétonitrile. Après 30 min. d'agitation à 20°C, la réaction est stoppée par ajout de 1 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 7 mg (0.013 mmoles) de cétone (*S*)-**54**.

**C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>5</sub>Si**

**M** = 541.8

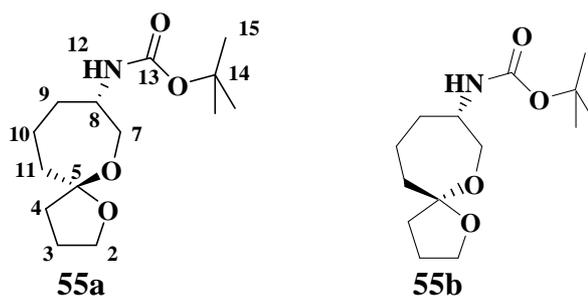
**Aspect** : liquide incolore

**Rdt** : quantitatif

**R<sub>f</sub>** = 0.58 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/1)

**RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 2 rotamères a et b : 209.1 (C-b, a, b), 155.8 (C-5', a, b), 136.0 (C-11', a, b), 133.8 (C-10, a, b), 130.1 (C-13', a, b), 128.3 (C-12, a, b), 78.7 (C-6'), 66.3 (C-4', b), 66.2 (C-4', a), 62.1 (C-3, a, b), 51.7 (C-3', a, b), 42.1, 41.8 (C-a, C-c, a, b), 32.4 (C-2', a), 32.3 (C-2', b), 30.2 (C-2, a, b), 28.5 (C-7'), 27.1 (C-9'), 20.2, 19.5 (C-1, C-1', a, b).

(-)-(**5R,8S**)-8-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-1,6-dioxaspiro[4.6]undécane **55a** et (+)-(**5S,8S**)-8-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-1,6-dioxaspiro[4.6]undécane **55b**



A une solution de 95 mg (0.288 mmoles) de cétone (*S*)-**60** dans 4 mL d'acétonitrile, à 20°C et sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 9 mg (0.014 mmoles, 0.05  $\text{eq.}$ ) de triflate d'ytterbium. Après 18 h d'agitation à 20°C, le mélange est filtré sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 70 mg d'un mélange 1/1 des 2 épimères **55a** et **55b**. Ces deux composés sont partiellement séparés par chromatographie sur alumine neutre (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/9) pour conduire à 25 mg (0.092 mmoles) de (*5R,8S*)-**55a** et 20 mg (0.074 mmoles) de (*5S,8S*)-**55b**.

**C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>**

**M** = 271.4

**Rdt** : 90 %

**Isomère** (*5R,8S*)-**55a**

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 32 % isolé

**R<sub>f</sub>** = 0.47 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/9, alumine)

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup>** = - 8.5 (c 1.20, MeOH)

**IR** (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3370, 2974, 2938, 2880, 1694, 1367, 1171, 1059.

**RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 5.38 (d,  $J_{12-8}$  = 8.0 Hz, 1H, H-12), 3.85 (dq,  $J_{8-12}$  = 8.0 Hz,  $J_{87} = J_{89}$  = 2.0 Hz, 1H, H-8), 3.68 (dd,  $J_{77}$  = 13.0 Hz,  $J_{78}$  = 1.0 Hz, 1H, H-7), 3.66 (te,  $J_{22} = J_{23} = 7.5$  Hz, 1H, H-2), 3.63 (td,  $J_{22} = J_{23} = 8.0$  Hz,  $J_{23} = 5.0$  Hz, 1H, H-2), 3.37 (dt,  $J_{77} = 12.5$

Hz,  $J_{78} = J_{79} = 2.5$  Hz, 1H, H-7), 1.93 (de,  $J_{99} = 13.5$  Hz, 1H, H-9), 1.77 (dd,  $J_{11-11} = 14.5$  Hz,  $J_{11-10} = 11.0$  Hz, 1H, H-11), 1.71 (m, 1H, H-3), 1.66 (m, 1H, H-4), 1.63 (dt,  $J_{11-11} = 14.5$  Hz,  $J_{11-10} = 7.5$  Hz, 1H, H-11), 1.47 (s, 9H, H-15), 1.41 (m, 1H, H-3), 1.23 (m, 1H, H-10), 1.22 (m, 1H, H-4), 1.14 (m, 1H, H-10), 1.11 (m, 1H, H-9).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm): 155.1 (C-13), 110.5 (C-5), 78.6 (C-14), 66.8 (C-2), 64.0 (C-7), 49.7 (C-8), 38.6 (C-11), 38.1 (C-4), 35.7 (C-9), 28.6 (C-15), 24.9 (C-3), 19.2 (C-10).

**SMHR** (ESI) : calculée pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  : 294.1681, observée : 294.1696.

### Isomère (5*S*,8*S*)-55*b*

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 26 % isolé

**R<sub>f</sub>** = 0.23 (AcOEt/ $\text{C}_6\text{H}_{12}$ , 1/9, alumine)

**$[\alpha]_{\text{D}}^{21}$**  = + 57,7 (c 1,02, MeOH)

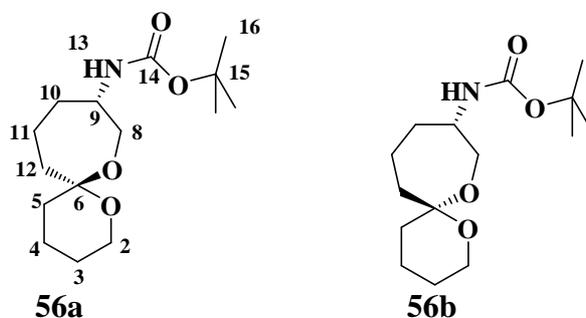
**IR** (film)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3362, 2934, 1694, 1375, 1169, 1060.

**RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.20 (se, 1H, H-12), 3.91 (m, 1H, H-8), 3.77 (td,  $J_{22} = J_{23} = 8.0$  Hz,  $J_{23} = 6.5$  Hz, 1H, H-2), 3.67 (td,  $J_{22} = J_{23} = 8.0$  Hz,  $J_{23} = 6.0$  Hz, 1H, H-2), 3.60 (de,  $J_{77} = 12.0$  Hz, 1H, H-7), 3.45 (dd,  $J_{77} = 12.0$  Hz,  $J_{78} = 10.0$  Hz, 1H, H-7), 1.89 (m, 1H, H-4), 1.85 (m, 1H, H-11), 1.80 (m, 1H, H-3), 1.65 (m, 1H, H-9), 1.65 (m, 1H, H-11), 1.46 (m, 1H, H-3), 1.43 (s, 9H, H-15), 1.37 (m, 1H, H-10), 1.29 (m, 1H, H-4), 1.21 (m, 1H, H-10), 0.90 (dt,  $J_{99} = 11.0$  Hz,  $J_{9-10} = J_{98} = 10.5$  Hz, 1H, H-9).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 155.0 (C-13), 110.1 (C-5), 78.5 (C-14), 66.9 (C-2), 65.4 (C-7), 51.1 (C-8), 38.2 (C-4), 38.1 (C-11), 36.1 (C-9), 28.5 (C-15), 24.7 (C-3), 20.5 (C-10).

**SMHR** (ESI) :  $m/z$  calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  : 294.1681, observée : 294.1682.

### (-)-(6*R*,9*S*)-9-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-1,7-dioxaspiro[5.6]dodécane **56a** et (-)-(6*S*,9*S*)-9-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-1,7-dioxaspiro[5.6]dodécane **56b**



A une solution de 96 mg (0.297 mmoles) d'hydroxycétone (*S*)-**64** dans 4 mL d'acétonitrile est ajouté, à 20°C et sous atmosphère d'argon, 9 mg (0.015 mmoles, 0.05 éq.) de triflate d'ytterbium. Après 18 h d'agitation à 20°C, le mélange est filtré sur sulfate de magnésium. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 80 mg d'un mélange des deux épimères **56a** et **56b**. Ces deux épimères sont alors partiellement séparés par chromatographie sur alumine neutre (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/9) pour conduire à 34 mg (0.119 mmoles) de (6*R*,9*S*)-**56a** et à 35 mg (0.120 mmoles) de (6*S*,9*S*)-**56b**.

**$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_4$**

**M** = 285.4

**Rdt** : 95 %

**Isomère (6R,9S)-56a****Aspect** : huile incolore**Rdt** : 40 %**R<sub>f</sub>** = 0.56 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/9, alumine)**[α]<sub>D</sub><sup>21</sup>** = - 14.4 (c 1,73, MeOH)**IR** (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3347, 2940, 2872, 1713, 1694, 1365, 1173.

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 5.41 (d, J<sub>13-9</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-13), 3.88 (m, 1H, H-9), 3.60 (d, J<sub>88</sub> = 12.5 Hz, 1H, H-8), 3.53 (td, J<sub>22</sub> = J<sub>23</sub> = 12.0 Hz, J<sub>23</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-2), 3.42 (dd, J<sub>22</sub> = 11.0 Hz, J<sub>23</sub> = 5.0 Hz, 1H, H-2), 3.32 (dt, J<sub>88</sub> = 12.5 Hz, J<sub>89</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-8), 1.92 (de, J<sub>10-10</sub> = 13.0 Hz, 1H, H-10), 1.64 (qt, J<sub>44</sub> = J<sub>43</sub> = J<sub>45</sub> = 13.5 Hz, J<sub>43</sub> = J<sub>45</sub> = 3.5 Hz, 1H, H-4), 1.59 (m, 1H, H-12), 1.53 (d, J<sub>12-12</sub> = 11.0 Hz, 1H, H-12), 1.47 (s, 9H, H-16), 1.44 (m, 1H, H-5), 1.33 (qt, J<sub>33</sub> = J<sub>32</sub> = J<sub>34</sub> = 13.0 Hz, J<sub>32</sub> = J<sub>34</sub> = 4.0 Hz, 1H, H-3), 1.21 (m, 2H, H-4, H-11), 1.14 (m, 1H, H-3), 1.10 (m, 2H, H-10, H-11), 1.02 (td, J<sub>55</sub> = J<sub>54</sub> = 13.0 Hz, J<sub>54</sub> = 4.0 Hz, 1H, H-5).

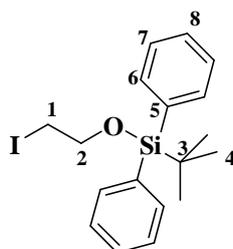
**RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 155.1 (C-14), 100.0 (C-6), 78.6 (C-15), 62.9 (C-8), 61.0 (C-2), 49.7 (C-9), 41.7 (C-12), 35.9 (C-10), 35.2 (C-5), 28.6 (C-16), 25.7 (C-3), 19.2 (C-4), 18.1 (C-11).

**SMHR** (ESI) : calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> : 308.1838, observée : 308.1836.**Isomère (6S,9S)-56b****Aspect** : solide blanc**F** = 63-64°C**Rdt** : 40 % isolé**R<sub>f</sub>** = 0.31 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/9, alumine)**[α]<sub>D</sub><sup>21</sup>** = - 4.1 (c 1,76, MeOH)**IR** (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3346, 2940, 2872, 1694, 1366, 1171.

**RMN <sup>1</sup>H** (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 4.07 (se, 1H, H-13), 3.87 (m, 1H, H-9), 3.66 (m, 1H, H-2), 3.62 (m, 1H, H-8), 3.49 (dd, J<sub>22</sub> = 10.0 Hz, J<sub>23</sub> = 4.0 Hz, 1H, H-2), 3.37 (td, J<sub>88</sub> = J<sub>89</sub> = 11.0 Hz, J<sub>8-10</sub> = 5.0 Hz, 1H, H-8), 1.85 (m, 1H, H-4), 1.71 (m, 1H, H-5), 1.68 (m, 3H, H-10, H-12), 1.45 (s, 9H, H-16), 1.39 (m, 1H, H-3), 1.33 (m, 1H, H-4), 1.22 (m, 2H, H-11), 1.20 (m, 1H, H-3), 1.12 (m, 1H, H-5), 0.74 (m, 1H, H-10).

1.71-1.63 (M, 4H, H-5, H-8, H-8', H-10), 1.45-1.32 (M, 11H, H-16, H-3, H-4'), 1.21-1.15 (M, 3H, H-11, H-11', H-3'), 1.12 (td, J<sub>5'5</sub> = J<sub>5'4</sub> = 13 Hz, J<sub>5'4</sub> = 4 Hz, 1H, H-5').

**RMN <sup>13</sup>C** (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 155.0 (C-14), 99.6 (C-6), 78.6 (C-15), 64.2 (C-8), 61.1 (C-2), 51.0 (C-9), 41.2 (C-12), 36.5 (C-10), 35.4 (C-5), 28.5 (C-16), 25.8 (C-3), 19.6 (C-11), 19.2 (C-4).

**SMHR** (ESI) : calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> : 308.1838, observée : 308.1830.**1-(tert-Butyldiphénylsilyloxy)-2-iodoéthane 57**

Le composé **57** a été préparé à partir de l'alcool **58** dans un mélange éther/acétonitrile selon le protocole général de préparation des composés iodés.

**C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>IOSi****M** = 410.3

**Aspect** : huile incolore

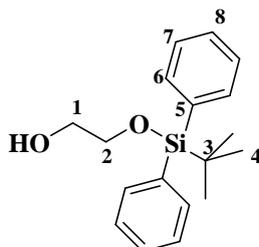
**Rdt** : 91 %

**R<sub>f</sub>** = 0.52 (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.67 (d, J<sub>67</sub> = 8.0 Hz, 4H, H-6), 7.47-7.38 (M, 6H, H-7, H-8), 3.87 (t, J<sub>21</sub> = 7.0 Hz, 2H, H-2), 3.23 (t, J<sub>12</sub> = 7.0 Hz, 2H, H-1), 1.08 (s, 9H, H-4).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 135.6 (C-6), 133.3 (C-5), 129.8 (C-8), 127.8 (C-7), 64.6 (C-2), 26.8 (C-4), 19.2 (C-3), 6.8 (C-1).

### 2-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)éthanol **58**



A une suspension de 600 mg (15 mmoles, 1.0 éq.) d'hydrure de sodium (60 % dans l'huile minérale) dans 30 mL de tétrahydrofurane anhydre, sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 836 µL (15 mmoles) d'éthylène glycol à 20°C. Après 45 min. d'agitation, 3.88 mL (15 mmoles, 1.0 éq.) de chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle sont ajoutés. Après 1 h d'agitation à 20°C, la réaction est stoppée par ajout d'une solution à 10 % de carbonate de potassium et diluée par ajout d'éther. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium et est séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/19) pour conduire à 3.38 g (11.2 mmoles) de **58**.

**C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Si**

**M** = 300.4

**Aspect** : huile incolore

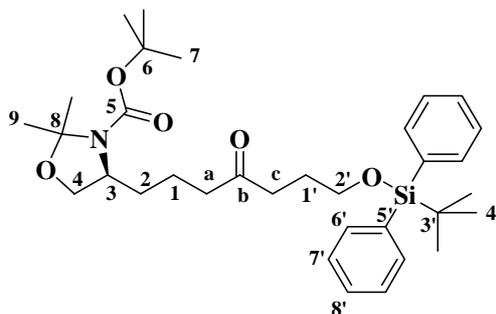
**Rdt** : 75 %

**R<sub>f</sub>** = 0.69 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 3/7)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.67 (d, J<sub>67</sub> = 7.5 Hz, 4H, H-6), 7.46-7.38 (M, 6H, H-7, H-8), 3.77 (t, J<sub>21</sub> = 5.0 Hz, 2H, H-2), 3.69 (dt, J<sub>1-OH</sub> = 6.0 Hz, J<sub>12</sub> = 5.0 Hz, 2H, H-1), 2.12 (t, J<sub>OH-1</sub> = 6.0 Hz, 1H, OH), 1.07 (s, 9H, H-4).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 135.5 (C-6), 133.3 (C-5), 129.8 (C-8), 127.8 (C-7), 65.0 (C-2), 63.7 (C-1), 26.8 (C-4), 19.2 (C-3).

### (+)-(4*S*)-4-[7-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-4-oxoheptyl]-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle **59**



A une solution de 304  $\mu\text{L}$  (2.17 mmoles, 1.3  $\text{eq.}$ ) de diisopropylamine dans 4 mL de tétrahydrofurane anhydre, à  $-78^\circ\text{C}$  et sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 736  $\mu\text{L}$  (1.84 mmoles, 1.1  $\text{eq.}$ ) d'une solution 2.5 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. Après 30 min. d'agitation à  $-78^\circ\text{C}$ , 499 mg (1.67 mmoles) d'hydrazone (*S*)-**29** en solution dans 1.5 mL de tétrahydrofurane anhydre sont additionnés goutte à goutte. Après 3 h d'agitation à  $-78^\circ\text{C}$ , 685 mg (1.67 mmoles, 1.0  $\text{eq.}$ ) de dérivé iodé **57** en solution dans 1.5 mL de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutés ; le mélange est agité 20 h en laissant remonter lentement la température à  $20^\circ\text{C}$ . La réaction est alors stoppée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, puis diluée par de l'éther. La phase aqueuse est extraite par de l'éther. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 1.17 g de brut réactionnel.

Celui-ci est alors dissous dans 25 mL de dichlorométhane, puis 5.01 g (3 g/mmoles) de silice humidifiée par une goutte d'eau sont ajoutés. Le mélange est agité 24 h à  $20^\circ\text{C}$  avant d'être filtré sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/9  $\rightarrow$  1/4) pour conduire à 411 mg (0.73 mmoles) de cétone (*S*)-**59**.

**C<sub>33</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>5</sub>Si**

**M** = 567.8

**Aspect** : huile jaune

**Rdt** : 44 % (3 étapes)

**R<sub>f</sub>** = 0.67 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 3/7)

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup>** = + 14.6 (c 1.37, CHCl<sub>3</sub>)

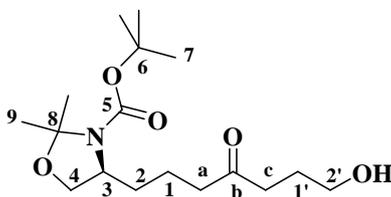
**IR** (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3071, 2932, 2859, 1694, 1390, 1365, 1110

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 7.64 (dd,  $J_{6',7'} = 8.0$  Hz,  $J_{6',8'} = 1.5$  Hz, 4H, H-6'), 7.44-7.35 (M, 6H, H-7', H-8'), 3.91 (dd,  $J_{44} = 8.5$  Hz,  $J_{43} = 5.5$  Hz 1H, H-4), 3.86 (se, 0.5H, H-3), 3.74 (de,  $J_{44} = 8.0$  Hz, 1H, H-4) 3.74 (m, 0.5H, H-3), 3.66 (t,  $J_{2,1'} = 6.0$  Hz, 2H, H-2'), 2.51 (t,  $J_{c,1'} = 7.0$  Hz, 2H, H-c), 2.43 (m, 2H, H-a), 1.80 (quint,  $J_{1,2'} = J_{1',c} = 6.5$  Hz, 2H, H-1'), 1.62-1.47 (M, 4H, H-1, H-2), 1.48 (se, 12H, H-7, H-9), 1.42 (s, 3 H, H-9), 1.04 (s, 9H, H-4').

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2 rotamères (1/1) : 210.4 et 210.1 (C-b), 135.5 (C-6'), 133.7 (C-5'), 129.6 (C-8'), 127.6 (C-7'), 93.6 et 93.1 (C-6), 79.9 et 79.4 (C-8), 67.0 et 66.6 (C-4), 63.0 (C-2'), 57.3 et 57.1 (C-3), 42.4 (C-a), 39.1 (C-c), 33.3 et 32.3 (C-2), 28.4 (C-7), 27.5 et 26.8 (C-9), 26.8 (C-4'), 26.5 (C-1'), 24.5 et 23.2 (C-9), 20.2 (C-1), 19.2 (C-3').

**SMHR** (ESI) : calculée pour C<sub>33</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>5</sub>SiNa [M + Na]<sup>+</sup> : 590.3278, observée : 590.3274.

**(+)-(4*S*)-4-(7-hydroxy-4-oxoheptyl)-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidine-3-carboxylate de tert-butyle 60**



A une solution de 334 mg (0.59 mmoles) de cétone (*S*)-**59** dans 4 mL de tétrahydrofurane, est ajouté 1.41 mL (1.41 mmoles, 2.4  $\text{eq.}$ ) d'une solution 1.0 M de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane. Après une nuit d'agitation, quelques gouttes d'eau sont introduites et le milieu est dilué par de l'acétate d'éthyle. Après séparation des phases, la phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur

rotatif, on obtient 344 mg de brut réactionnel. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/1) pour conduire à 180 mg (0.55 mmoles) d'hydroxycétone (*S*)-**60**.

**C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>**

**M** = 329.4

**Aspect** : huile jaune

**Rdt** : 93 %

**R<sub>f</sub>** = 0.44 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/1)

**[α]<sub>D</sub><sup>21</sup>** = + 24.3 (c 0.92, CHCl<sub>3</sub>)

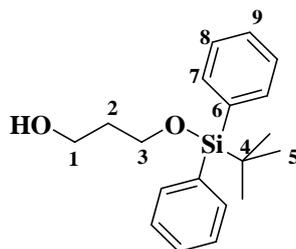
**IR** (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3460, 2929, 2937, 2875, 1694, 1392, 1257, 1174, 1087

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): spectre mal résolu par la présence de rotamères : 3.79 (se, 0.5H, H-3), 3.60 (dd, J<sub>44'</sub> = 8.5 Hz, J<sub>43</sub> = 6.0 Hz, 1H, H-4), 3.52 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H-2'), 3.55-3.45 (M, 1.5H, H-3, H-4), 3.04 (se, 1H, OH), 2.21 (t, J<sub>C1'</sub> = 7.0 Hz, 2H, H-c), 2.03 (m, 2H, H-a), 1.78-1.68 (M, 3H, H-1', H-2), 1.55 (s, 3H, H-9), 1.46-1.37 (M, 3H, H-1, H-2), 1.46 (s, 9H, H-7), 1.37 (s, 3H, H-9).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 2 rotamères a et b : 209.9 et 209.4 (C-b), 152.3 et 152.0 (C-5), 93.8 et 93.2 (C-8), 79.6 et 79.2 (C-6), 67.1 et 66.7 (C-4), 61.7 (C-2'), 57.6 et 57.3 (C-3), 42.2 (C-c), 39.3 et 39.1 (C-a), 33.8 et 32.7 (C-2), 28.5 et 28.4 (C-7), 27.9 et 27.2 (C-9), 27.1 (C-1'), 24.7 et 23.4 (C-9), 20.5 et 20.4 (C-1).

**SMHR** (ESI) : calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> : 352.2100, observée : 352.2081.

### 3-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)propanol **61**



A une suspension de 1.00 g (25.0 mmoles, 1.0 éq.) d'hydruide de sodium (60 % dans l'huile minérale) dans 50 mL de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutés 1.81 mL (25.0 mmoles) de propane-1,3-diol à 20°C. Après 45 min. d'agitation, 6.50 mL (25.0 mmoles, 1.0 éq.) de chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle sont ajoutés. Après 1 h d'agitation à 20°C, la réaction est stoppée par ajout d'une solution à 10% de carbonate de potassium et est diluée par de l'éther. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium et est séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/9) pour conduire à 6.11 g (19.4 mmoles) d'alcool **61**.

**C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Si**

**M** = 314.5

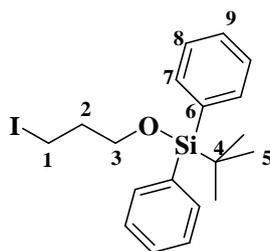
**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 78 %

**R<sub>f</sub>** = 0,63 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 3/7)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 7.68 (d, J<sub>78</sub> = 7.5 Hz, 4H, H-7), 7.46-7.38 (M, 6H, H-8, H-9), 3.86 (t, J<sub>32</sub> = 5.5 Hz, 2H, H-3), 3.85 (t, J<sub>12</sub> = 5.5 Hz, 2H, H-1), 2.33 (se, 1H, OH), 1.82 (quint, J<sub>23</sub> = J<sub>21</sub> = 5.5 Hz, 2H, H-2), 1.06 (s, 9H, H-5).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 135.5 (C-7), 133.2 (C-6), 129.8 (C-9), 127.8 (C-8), 63.3 (C-3), 62.0 (C-1), 34.2 (C-2), 26.8 (C-5), 19.1 (C-4).

1-(*tert*-Butyldiphénylsilyloxy)-3-iodopropane **62**

Le composé **62** a été préparé à partir de l'alcool **61** dans un mélange éther/acétonitrile selon le protocole général de préparation des composés iodés.

**C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>IOSi**

**M** = 424.4

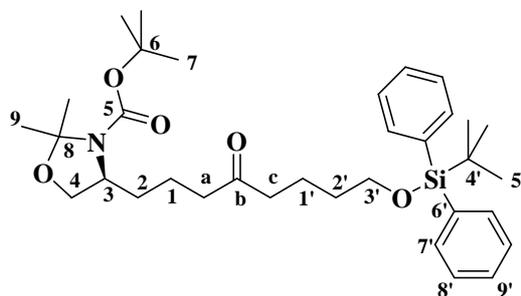
**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 96 %

**R<sub>f</sub>** = 0,54 (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.67 (d, J<sub>78</sub> = 8.0 Hz, 4H, H-7), 7.46-7.37 (M, 6H, H-8, H-9), 3.72 (t, J<sub>32</sub> = 5.5 Hz, 2H, H-3), 3.36 (t, J<sub>12</sub> = 6.5 Hz, 2H, H-1), 2.04 (quint, J<sub>23</sub> = J<sub>21</sub> = 6.0 Hz, 2H, H-2), 1.06 (s, 9H, H-5).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 135.6 (C-7), 133.6 (C-6), 129.7 (C-9), 127.7 (C-8), 63.2 (C-3), 36.1 (C-2), 26.8 (C-5), 19.3 (C-4), 3.5 (C-1).

(+)-(4*S*)-4-[8-(*tert*-butyldiphénylsilyloxy)-4-oxooctyl]-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle **63**

A une solution de 231 µL (1.65 mmoles, 1.3 éq.) de diisopropylamine dans 3 mL de tétrahydrofurane anhydre, à -78°C et sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 560 µL (1.40 mmoles, 1.1 éq.) d'une solution 2.5 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. Après 30 min. d'agitation à -78°C, 393 mg (1.27 mmoles) d'hydrazone (*S*)-**29** en solution dans 1 mL de tétrahydrofurane anhydre sont additionnés goutte à goutte. Après 3 h d'agitation à -78°C, 538 mg (1.27 mmoles, 1.0 éq.) de dérivé iodé **62** en solution dans 1 mL de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutés, puis le mélange est agité 20 h en laissant remonter lentement la température à 20°C. La réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, puis diluée par de l'éther. La phase aqueuse est extraite par de l'éther. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 661 mg de brut réactionnel. Celui-ci est alors dissous dans 20 mL de dichlorométhane, puis 3.81 g (3 g/mmoles) de silice humidifiée par une goutte d'eau sont ajoutés. Le mélange est agité 24 h à 20°C avant d'être filtré sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice

(éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/9 → 1/4) pour conduire à 407 mg (0.70 mmoles) de cétone (S)-**63**.

**C<sub>34</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>5</sub>Si**

**M** = 581.9

**Aspect** : huile jaune

**Rdt** : 55 %

**R<sub>f</sub>** = 0.74 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 3/7)

**[α]<sub>D</sub><sup>21</sup>** = + 15.0 (c 0.73, CHCl<sub>3</sub>)

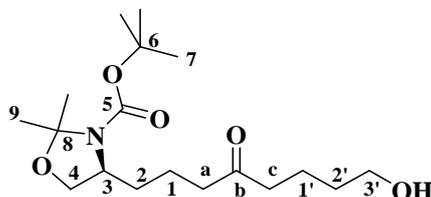
**IR** (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3071, 3049, 2933, 2860, 1697, 1390, 1365, 1257, 1176, 1110.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 7.64 (dd,  $J_{7'8'} = 7.5$  Hz,  $J_{7'9'} = 1.5$  Hz, 4H, H-7'), 7.42-7.34 (M, 6H, H-8', H-9'), 3.91 (dd,  $J_{44} = 8.5$  Hz,  $J_{43} = 6.0$  Hz 1H, H-4), 3.86 (se, 0.5H, H-3), 3.73 (de,  $J_{44} = 8.0$  Hz, 1H, H-4), 3.73 (m, 0.5H, H-3), 3.65 (t,  $J_{3'2'} = 6.0$  Hz, 2H, H-3'), 2.41 (m, 2H, H-a), 2.37 (t,  $J_{c1'} = 7.0$  Hz, 2H, H-c), 1.65 (m, 2H, H-1'), 1.62-1.48 (M, 7.5H, H-1, H-2, H-2'), 1.53 (s, 3H, H-9), 1.47 (se, 12H, H-7, H-9), 1.04 (s, 9H, H-5').

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2 rotamères (1/1) : 210.5 et 210.1 (C-b), 152.1 et 151.7 (C-5), 135.4 (C-7'), 133.8 (C-6'), 129.5 (C-9'), 127.5 (C-8'), 93.6 et 93.1 (C-6), 79.8 et 79.3 (C-8), 66.9 et 66.6 (C-4), 63.4 (C-3'), 57.2 et 57.1 (C-3), 42.3 (C-a), 42.2 (C-c), 33.3 et 32.3 (C-2), 31.9 (C-2'), 28.4 (C-7), 27.5 et 26.8 (C-9), 26.8 (C-5'), 24.4 et 23.1 (C-9), 20.2 (C-1, C-1'), 19.2 (C-4').

**SMHR** (ESI) : calculée pour C<sub>34</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>5</sub>SiNa [M + Na]<sup>+</sup> : 604.3434, observée : 604.3454.

**(+)-(4S)-4-(8-hydroxy-4-oxooctyl)-2,2-diméthyl-1,3-oxazolidine-3-carboxylate de tert-butyle 64**



A une solution de 407 mg (0.70 mmoles) de cétone (S)-**63** dans 3 mL de tétrahydrofurane anhydre, sont ajoutés 1.68 mL (1.68 mmoles, 2.4 éq.) d'une solution 1.0 M de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane. Après une nuit d'agitation, quelques gouttes d'eau sont introduites et le milieu est dilué par de l'acétate d'éthyle. Après séparation des phases, la phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 387 mg de brut réactionnel. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/1) pour conduire à 204 mg (0.60 mmoles) d'hydroxycétone (S)-**64**.

**C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>**

**M** = 342.5

**Aspect** : huile jaune

**Rdt** : 86 %

**R<sub>f</sub>** = 0.31 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/1)

**[α]<sub>D</sub><sup>21</sup>** = + 22.6 (c 0.89, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3460, 2978, 2938, 2872, 1694, 1392, 1258, 1175, 1088.

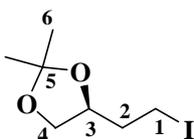
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : spectre mal résolu par la présence de rotamères : 3.80 (se, 0.5H, H-3), 3.60 (m, 1H, H-4), 3.51 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H-3'), 3.55-3.45 (M, 1.5H, H-3, H-4), 2.92 (se, 1H, OH), 2.05 (t,  $J_{c1'} = 7.0$  Hz, 2H, H-c), 2.00 (m, 2H, H-a), 1.75 (m, 2.5H, H-

1', H-9), 1.68-1.50 (M, 3H, H-1', H-2), 1.56 (s, 3H, H-9), 1.50-1.37 (M, 4 H, H-1, H-2'), 1.46 (s, 4.5H, H-7), 1.37 (6H, H-7, H-9).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2 rotamères (1/1) : 209.7 et 209.2 (C-b), 152.2 et 151.9 (C-5), 93.9 et 93.1 (C-6), 79.6 et 79.2 (C-8), 67.1 et 66.8 (C-4), 62.1 (C-3'), 57.6 et 57.5 (C-3), 42.4 et 42.3 (C-a), 42.1 (C-c), 33.8 et 32.8 (C-2), 32.5 (C-2'), 28.5 et 28.4 (C-7), 27.9 et 27.2 (C-9), 24.7 et 23.4 (C-9), 20.5 et 20.4 (C-1), 20.4 (C-1').

**SMHR** (ESI) : calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> : 366.2256, observée : 366.2240.

**(-)-(4S)-2,2-Diméthyl-4-(2-iodoéthyl)-1,3-dioxolane 65**



Le composé **65** a été préparé à partir du (+)-(4S)-2,2-diméthyl-4-(2-hydroxyéthyl)-1,3-dioxolane dans un mélange éther/acétonitrile selon le protocole général de préparation des composés iodés.

**C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>IO<sub>2</sub>**

**M** = 256.1

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 95 %

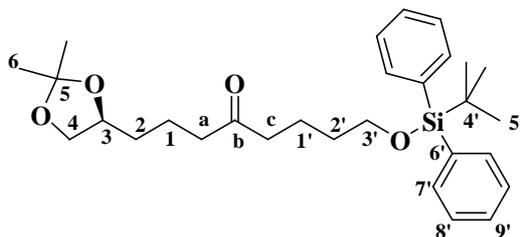
**R<sub>f</sub>** = 0,68 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/9)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 23.8 (c 2.10, CHCl<sub>3</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.18 (dtd, J<sub>32</sub> = 7.5 Hz, J<sub>34</sub> = 6.0 Hz, J<sub>32</sub> = 4.5 Hz, 1H, H-3), 4.08 (dd, J<sub>44</sub> = 8.0 Hz, J<sub>43</sub> = 6.0 Hz, 1H, H-4), 3.57 (dd, J<sub>44</sub> = 8.0 Hz, J<sub>43</sub> = 6.0 Hz, 1H, H-4), 3.27 (ddd, J<sub>11</sub> = 10.0 Hz, J<sub>12</sub> = 8.0 Hz, J<sub>12</sub> = 5.5 Hz, 1H, H-1), 3.22 (dt, J<sub>11</sub> = 10.0 Hz, J<sub>12</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-1), 2.10 (dtd, J<sub>22</sub> = 14.0 Hz, J<sub>21</sub> = J<sub>23</sub> = 7.5 Hz, J<sub>21</sub> = 5.5 Hz, 1H, H-2), 2.03 (dtd, J<sub>22</sub> = 14.0 Hz, J<sub>21</sub> = 8.0 Hz, J<sub>23</sub> = 4.5 Hz, 1H, H-2), 1.41 (s, 3H, H-6), 1.35 (s, 3H, H-6).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 109.1 (C-5), 75.6 (C-3), 68.6 (C-4), 37.8 (C-2), 26.9 (C-6), 25.5 (C-6), 1.2 (C-1).

**(+)-8-(tert-Butyldiphénylsilyloxy)-1-[(4S)-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]octan-4-one 66**



A une solution de 2.93 g (13.0 mmoles) d'hydrazone brute (*S*)-**71** dans 13 mL de tétrahydrofurane anhydre, à -10°C et sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 5.72 mL (14.3 mmoles, 1.1 éq.) d'une solution 2.5 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. Après 1.5 h d'agitation à -10°C, 5.52 g (13.0 mmoles, 1.0 éq.) de dérivé iodé **62** en solution dans 13 mL de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutés, puis le mélange est agité 18 h en laissant remonter lentement la température à 20°C. La réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, puis diluée par de l'éther. La phase aqueuse est extraite par de l'éther. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur

rotatif, on obtient 7.26 g de brut réactionnel. Celui-ci est alors dissous dans 150 mL de dichlorométhane, puis 39.0 g (3 g/mmoles) de silice humidifiée par une goutte d'eau sont ajoutés. Le mélange est agité 24 h à 20°C avant d'être filtré sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/9 → 1/4) pour conduire à 4.28 g (8.9 mmoles) de cétone (S)-**66**.

**C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>Si**

**M** = 482.7

**Aspect** : huile jaune

**Rdt** : 68 % (3 étapes)

**R<sub>f</sub>** = 0.43 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/9)

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = + 7.8 (c 1.15, CHCl<sub>3</sub>)

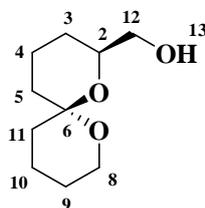
**IR** (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3071, 3050, 1715, 1112, 1062.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.66 (m, 4H, H-7'), 7.44-7.35 (M, 6H, H-8', H-9'), 4.07 (m, 1H, H-3), 4.03 (t,  $J_{44} = J_{43} = 7.0$  Hz, 1H, H-4), 3.66 (t,  $J_{3'4'} = 6.0$  Hz, 2H, H-3'), 3.51 (t,  $J_{44} = J_{43} = 7.0$  Hz, 1H, H-4), 2.42 (t,  $J_{a1} = 7.0$  Hz, 2H, H-a), 2.38 (t,  $J_{c1'} = 7.0$  Hz, 2H, H-c), 1.71-1.60 (M, 4H, H-2, H-2'), 1.60-1.47 (M, 4H, H-1, H-1'), 1.40 (s, 3H, H-6), 1.35 (s, 3H, H-6), 1.05 (s, 9H, H-5').

**RMN <sup>13</sup>C**: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 210.6 (C-b), 135.5 (C-7'), 133.9 (C-6'), 129.5 (C-9'), 127.6 (C-8'), 108.7 (C-5), 75.8 (C-3), 69.3 (C-4), 63.5 (C-3'), 42.5 (C-a), 42.3 (C-c), 33.0 (C-2), 31.9 (C-2'), 26.9 (C-6), 26.8 (C-5'), 25.7 (C-6), 20.2 (C-1'), 20.0 (C-1), 19.2 (C-4').

**SMHR** (ESI) : calculée pour C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>SiNa [M + Na]<sup>+</sup> : 505.2750, observée : 505.2740.

**(+)-(2S,6S)-1,7-Dioxaspiro[5.5]undéc-2-ylméthanol 67**



A une solution de 3.25 g (2.65 mmoles) de cétone (S)-**66** dans 40 mL de tétrahydrofurane anhydre, sont ajoutés 16.2 mL (16.2 mmoles, 2.4 éq.) d'une solution 1.0 M de fluorure de tétra-*n*-butylammonium dans le tétrahydrofurane. Après une nuit sous agitation, de l'eau est introduite et le milieu est dilué par de l'acétate d'éthyle. Après séparation des phases, la phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 8.12 g d'alcool. L'alcool brut est alors dissous dans 100 mL de méthanol absolu, puis 5.05 g (750 mg/mmoles) d'Amberlyst<sup>®</sup> 15 sont ajoutés. Après 48 h d'agitation à 20°C, le milieu réactionnel est filtré sur Célite<sup>®</sup>. Le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif et le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane, 3/7 → 2/3) pour conduire à 1.10 g (5.88 mmoles) de spiroacétal (2S,6S)-**67**.

**C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>**

**M** = 186.2

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 87 %

**R<sub>f</sub>** = 0.26 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/4)

**[α]<sub>D</sub><sup>21</sup>** = + 93.7 (c 1.09, CHCl<sub>3</sub>)

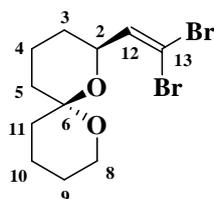
**IR** (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3436, 1227, 1210, 1092, 1077, 1060, 1049.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.69 (m, 1H, H-2), 3.63 (td, 1H,  $J_{88} = J_{89} = 12.0$  Hz,  $J_{89} = 2.5$  Hz, 1H, H-8), 3.51 (m, 1H, H-12), 3.49 (m, 1H, H-8), 3.48 (dd,  $J_{12-12} = 11.0$  Hz,  $J_{12-2} = 6.0$  Hz, 1H, H-12), 2.59 (se, 1H, H-13), 1.92 (qt,  $J_{44} = J_{43} = J_{45} = 13.0$  Hz,  $J_{43} = J_{45} = 4.0$  Hz, 1H, H-4), 1.82 (qt,  $J_{10-10} = J_{10-9} = J_{10-11} = 13.0$  Hz,  $J_{10-11} = J_{10-9} = 4.0$  Hz, 1H, H-10), 1.56 (m, 1H, H-5), 1.56 (m, 1H, H-11), 1.43 (m, 1H, H-9), 1.37 (m, 1H, H-4), 1.35 (m, 1H, H-3), 1.35 (m, 1H, H-10), 1.32 (m, 1H, H-5), 1.32 (m, 1H, H-11), 1.25 (m, 1H, H-9), 1.20 (qd,  $J_{33} = J_{32} = J_{34} = 12.5$  Hz,  $J_{34} = 4.0$  Hz, 1H, H-3).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 95.5 (C-6), 70.3 (C-2), 66.4 (C-12), 60.3 (C-8), 35.9 (C-11), 35.8 (C-5), 26.9 (C-3), 25.6 (C-9), 19.0 (C-10), 18.7 (C-4).

**SMHR** (ESI) : calculée pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  : 209.1154, observée : 209.1152.

### (2*S*,6*S*)-2-(2,2-Dibromoéthényl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane **69**



A une solution de 1.82 g (9.76 mmoles) d'alcool **67** dans 85 mL de dichlorométhane anhydre sont additionnés, à 0°C et sous atmosphère d'argon, 30.40 mL (14.64 mmoles, 1.5 équ.) d'une solution à 15 % en masse de Dess Martin Périodate. Après 5 h d'agitation à 20°C, le mélange est refroidi à 0°C, et l'excès d'oxydant est détruit par ajout de 120 mL d'un mélange (1/1, v/v) d'une solution à 10 % de thiosulfate de sodium et d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après 30 min. d'agitation, le mélange est dilué par de l'éther. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par de l'éther. La phase organique est alors lavée par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 1.89 g d'aldéhyde brut (2*S*,6*S*)-**68**.

A 6.47 g (19.52 mmoles, 2.0 équ.) de tétrabromure de carbone dissous dans 50 mL de dichlorométhane anhydre sont ajoutés, à 0°C, 9.73 g (37.09 mmoles, 3.8 équ.) de triphénylphosphine. Après 30 min. d'agitation à 0°C, 1.36 mL (9.76 mmoles, 1.0 équ.) de triéthylamine sont ajoutés. Le mélange est alors refroidi à -78°C avant que 1.89 g (9.76 mmoles) d'aldéhyde brut **68** en solution dans 10 mL de dichlorométhane anhydre ne soient introduits. Après 2 h d'agitation à -78°C, la réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther/pentane, 1/19) pour conduire à 2.18 g (6.42 mmoles) de dérivé vinylique dibromé (2*S*,6*S*)-**69**.

**$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_2$**

**M** = 340.1

**Aspect** : huile jaunâtre

**Rdt** : 66 %

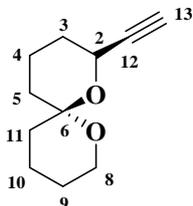
**R<sub>f</sub>** = 0.68 ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{C}_5\text{H}_{12}$ , 1/19)

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.43 (d,  $J_{12-2} = 8.5$  Hz, 1H, H-12), 4.35 (ddd,  $J_{23} = 11.0$  Hz,  $J_{2-12} = 8.0$  Hz,  $J_{23} = 2.5$  Hz, 1H, H-2), 3.73 (td,  $J_{88} = J_{89} = 11.0$  Hz,  $J_{89} = 3.0$  Hz, 1H, H-8), 3.60 (ddt,  $J_{88} = 11.0$  Hz,  $J_{89} = 4$  Hz,  $J_{89} = J_{8-10} = 2.0$  Hz, 1H, H-8), 1.88 (qt,  $J_{44} = J_{43} = J_{45} = 13.0$

Hz,  $J_{43} = J_{45} = 4.0$  Hz, 1H, H-4), 1.81 (m, 1H, H-10), 1.65 (m, 1H, H-5), 1.61-1.47 (M, 6H, H-3, H-4, H-5, H-9, H-10, H-11), 1.46-1.22 (M, 3H, H-3, H-9, H-11)

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 139.6 (C-12), 95.8 (C-6), 90.6 (C-13), 70.5 (C-2), 60.5 (C-8), 35.5 (C-11), 34.8 (C-5), 29.2 (C-3), 25.1 (C-9), 18.3 (C-10), 18.2 (C-4).

**(+)-(2*S*,6*S*)-2-Ethynyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undécane 70**



A une solution de 2.18 g (6.42 mmoles) d'alcène **69** dans 15 mL de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutés goutte à goutte, à  $-78^\circ\text{C}$  et sous atmosphère d'argon, 5.14 mL (12.84 mmoles, 2 éq.) d'une solution 2.5 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. L'agitation est poursuivie 1 h -  $78^\circ\text{C}$  et 2.5 en laissant la température remonter à  $-40^\circ\text{C}$ , puis la réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et est diluée par de l'éther. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite par de l'éther. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éther/pentane, 1/19) pour conduire à 997 mg (5.53 mmoles) d'alcyne (2*S*,6*S*)-**70**.

**$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$**

**M** = 180.2

**Aspect** : solide blanc

**PF** :  $65-66^\circ\text{C}$

**Rdt** : 86 %

**R<sub>f</sub>** = 0.49 ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{C}_5\text{H}_{12}$ , 1/19)

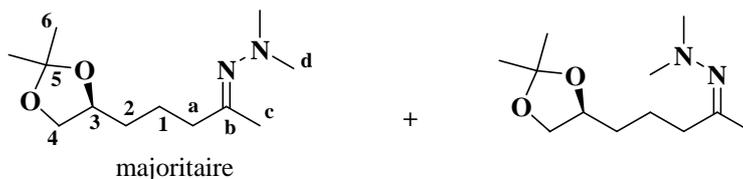
**$[\alpha]_{\text{D}}^{21}$**  = + 61.5 (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ )

**IR** (film)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3219, 2114, 1200, 1142, 1092, 1068.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.38 (d,  $J_{23} = 11.5$  Hz, 1H, H-2), 3.68 (td,  $J_{88} = J_{88} = 11.0$  Hz,  $J_{89} = 3.0$  Hz, 1H, H-8), 3.58 (dd,  $J_{88} = 10.5$  Hz,  $J_{89} = 4.0$  Hz, 1H, H-8), 2.40 (s, 1H, H-13), 1.86 (m, 1H, H-4), 1.86 (m, 1H, H-10), 1.79 (m, 1H, H-3), 1.66 (m, 1H, H-5), 1.61 (m, 1H, H-3), 1.57 (m, 1H, H-9), 1.54 (m, 1H, H-11), 1.52 (m, 1H, H-4), 1.52 (m, 1H, H-10), 1.50 (m, 1H, H-9), 1.41 (m, 1H, H-5), 1.39 (m, 1H, H-11).

**RMN  $^{13}\text{C}$** : (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 96.1 (C-6), 83.9 (C-12), 71.8 (C-13), 60.6 (C-8), 59.9 (C-2), 35.3 (C-5), 34.6 (C-11), 31.7 (C-3), 25.0 (C-9), 18.3 (C-10\*), 18.2 (C-4\*).

**5-[(4*S*)-2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl]pentan-2-one *N,N*-diméthylhydrazone 71**



A une solution de 0.91 mL (6.5 mmoles, 1.4 éq.) de diisopropylamine dans 9 mL de tétrahydrofurane anhydre, à  $-78^\circ\text{C}$  et sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 6.63 mL (5.5 mmoles, 1.2 éq.) d'une solution 0.83 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. Le milieu

réactionnel est agité 30 min. à - 78°C avant d'ajouter goutte à goutte et à 0°C, 500 mg (5.0 mmoles, 1.1 éq.) d'acétone *N,N*-diméthylhydrazone en solution dans 4 mL de tétrahydrofurane anhydre. Après 1.5 h d'agitation à 0°C, 1.15 g (4.5 mmoles) de dérivé iodé **65** en solution dans 4 mL de tétrahydrofurane anhydre sont additionnés. L'agitation est poursuivie 20 min. à 0°C puis la réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et diluée par de l'éther. La phase aqueuse est extraite par de l'éther. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 938 mg d'un mélange d'isomères (*E*)/(*Z*) d'hydrazone **71**, utilisée brute dans l'étape suivante.



$$M = 228.3$$

**Aspect** : liquide jaunâtre

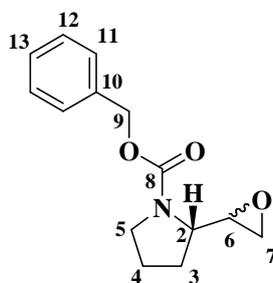
**Rdt** : quantitatif (déterminé par RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel)

$R_f = 0.52$  (MeOH/AcOEt, 1/9)

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2 isomères *E* et *Z* : 4.08 (quint,  $J_{32} = J_{34} = 6.5$  Hz, 1H, H-3, *E*, *Z*), 4.02 (t,  $J_{44} = J_{43} = 7.0$  Hz, 1H, H-4, *E*, *Z*), 3.49 (t,  $J_{44} = J_{43} = 7.0$  Hz, 1H, H-4, *E*, *Z*), 2.47 (t,  $J_{a1} = 7.0$  Hz, 2H, H-a, *Z*), 2.41 (s, 6H, H-d, *E*), 2.38 (s, 6H, H-d, *Z*), 2.21 (t,  $J_{a1} = 7.0$  Hz, 2H, H-a, *E*), 1.93 (s, 3H, H-c, *E*), 1.91 (s, 3H, H-c, *Z*), 1.70-1.50 (M, 4H, H-1, H-2, *E*, *Z*), 1.38 (s, 3H, H-6, *E*, *Z*), 1.34 (s, 3H, H-6, *E*, *Z*).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2 isomères *E* et *Z* : 168.9 (C-b, *Z*), 167.2 (C-b, *E*), 108.8 (C-5, *Z*), 108.7 (C-5, *E*), 75.8 (C-3, *E*), 75.6 (C-3, *Z*), 69.4 (C-4, *E*), 69.3 (C-4, *Z*), 47.5 (Cd, *Z*), 47.0 (Cd, *E*), 38.9 (C-a, *E*), 33.5 (C-2, *Z*), 33.2 (C-2, *E*), 31.1 (C-a, *Z*), 26.9 (C-6, *E*, *Z*), 25.7 (C-6, *E*, *Z*), 23.2 (C-1, *E*), 22.7 (C-1, *Z*), 22.5 (C-c, *Z*), 16.5 (C-c, *E*).

**(2*S*)-2-[(2*R*)-Oxiran-2-yl]pyrrolidine-1-carboxylate de benzyle et (2*S*)-2-[(2*S*)-Oxiran-2-yl]pyrrolidine-1-carboxylate de benzyle **72c****



A une solution de 458 mg (1.98 mmoles) d'alcène **76c** dans 20 mL de dichlorométhane sont ajoutés, à 0°C, 976 mg (3.96 mmoles, 2.0 éq.) d'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (70 % en masse). Après 16 h d'agitation à 20°C, la réaction est diluée par de l'acétate d'éthyle, puis la phase organique est lavée successivement par une solution saturée de bicarbonate de sodium, une solution à 10 % de bisulfite de sodium, une solution saturée de bicarbonate de sodium puis par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre et élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 3/7) pour conduire à 464 mg (1.88 mmoles) d'époxyde **72c** sous la forme d'un mélange inséparable des deux diastéréoisomères, dont le rapport n'a pu être déterminé.



$$M = 247.3$$

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 95 %

$R_f = 0.39$  (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 3/7)

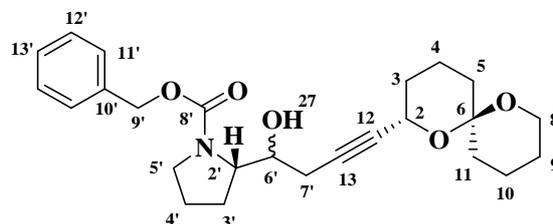
IR (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 1701, 1412, 1356, 1188, 1105.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : spectre mal résolu par la présence de rotamères et de diastéréoisomères : 7.35-7.26 (M, 5H, H-11, H-12, H-13), 5.12 (m, 2H, H-9), 4.21, 4.11, 3.71, 3.58 (m, 1H, H-2), 3.51-3.32 (m, 2H, H-5), 3.04, 3.01, 2.87 (m, 1H, H-6), 2.82, 2.77, 2.63, 2.47 (m, 2H, H-7), 1.93-1.82 (M, 4H, H-3, H-4).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : mélange de diastéréoisomères et rotamères : 155.0 (C-8), 132.9, 129.5, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6 (C-11, C-12, C-13), 67.0, 66.7, 66.6 (C-9), 58.9, 58.3, 56.2, 56.1 (C-2), 53.7, 52.7, 52.3 (C-6), 47.4, 47.2, 47.0, 46.8, 46.6, 44.2 (C-7, C-5), 28.4, 28.3, 28.2, 27.1 (C-3), 24.1, 24.05, 23.9, 23.0 (C-4).

SMHR (ESI) : calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> : 270.1106, observée : 270.1099.

**(2S)-2-((1R)-4-((2S,6S)-1,7-Dioxaspiro[5.5]undéc-2-yl)-1-hydroxybut-3-yn-1-yl)pyrrolidine-1-carboxylate de benzyle et (2S)-2-((1S)-4-((2S,6S)-1,7-dioxaspiro[5.5]undéc-2-yl)-1-hydroxybut-3-yn-1-yl)pyrrolidine-1-carboxylate de benzyle 73c**



A une solution de 43 mg (0.24 mmoles) d'alcyne (2S,6S)-**70** dans 500  $\mu$ L de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutés goutte à goutte, à -78°C et sous atmosphère d'argon, 104  $\mu$ L (0.26 mmoles, 1.1 éq.) d'une solution 2.5 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. Après 1 h d'agitation à -78°C, 33  $\mu$ L (0.26 mmoles, 1.1 éq.) d'éthérate de trifluoroborane sont introduits. L'agitation est maintenue 15 min. à -78°C puis 119 mg (0.48 mmoles, 2.0 éq.) d'époxyde **72c** en solution dans 1 mL de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutés goutte à goutte. Après 2 h d'agitation à -78°C, et 24 h d'agitation en laissant remonter lentement la température à 20°C, la réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et diluée par de l'éther. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par de l'éther. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif et le résidu obtenu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 3/7) pour conduire à 43 mg (0.10 mmoles) d'adduit **73c**, sous la forme d'un mélange de deux épimères.

C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>

M = 427.5

Aspect : huile incolore

Rdt : 42 %

$R_f = 0.32$  (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 3/7)

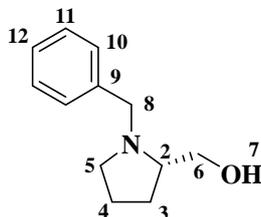
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : mélange d'épimères : 7.36-7.30 (M, 5H, H-11', H-12', H-13'), 5.13 (s, 2H, H-9'), 4.35 (m, 1H, H-2), 4.10-4.93 (M, 1.5H, H-2', H-6'), 3.78-3.51 (M, 3H, H-8, H-5'), 3.40 (m, 1.5H, H-5', H-6'), 2.52-2.39 (M, 2H, H-4', H-9), 2.00-1.70 (M, 7H, H-3, H-4, H-7, H-10, H-3', H-4'), 1.70-1.34 (M, 9H, H-3, H-4, H-5, H-9, H-10, H-11).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : mélange d'épimères : 153.2 (C-8'), 136.5 et 136.3 (C-10'), 133.0, 129.7, 128.5, 128.0, 127.95, 127.8 (C-11', C-12', C-13'), 96.0 (C-6), 82.2, 81.9, 80.9, 80.3 (C-12, C-13), 73.5 et 71.2 (C-6'), 67.3 et 67.1 (C-9'), 62.8 et 62.4 (C-2'), 60.5 (C-

8), 60.2 (C-2), 47.6 et 47.1 (C-5'), 35.3, 34.7 (C-5, C-11), 32.1, 32.0 (C-3, C-7), 28.2 et 27.1 (C-3'), 25.1 (C-9), 24.1 et 23.7 (C-4'), 18.4, 18.3 (C-4, C-10).

**SMHR** (ESI) : calculée pour  $C_{25}H_{33}NO_5Na$   $[M + Na]^+$  : 450.2256, observée : 450.2247.

**[(2S)-1-Benzylpyrrolidin-2-yl]méthanol 74a**



Un mélange de 5.00 g (49.4 mmoles) de (*S*)-prolinol, de 8.53 mL (74.1 mmoles, 1.5 éq.) de chlorure de benzyle et de 6.83 g (49.4 mmoles, 1.0 éq.) de carbonate de potassium dans 50 mL de toluène est porté à reflux pendant 24 h. Après refroidissement à 20°C, le milieu réactionnel est acidifié jusqu'à pH = 1 par ajout d'une solution 1 M d'acide chlorhydrique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est lavée deux fois par de l'éther puis le pH est ajusté à 10 par ajout de pastilles de soude. La phase aqueuse est ensuite extraite par du dichlorométhane, puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (méthanol/acétate d'éthyle, 1/19 → 1/9) pour conduire à 8.28 g (43.3 mmoles) d'alcool (*2S*)-**74a**.

**C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO**

**M** = 191.3

**Aspect** : liquide jaunâtre

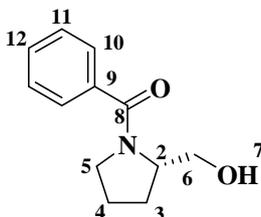
**Rdt** : 88 %

**R<sub>f</sub>** = 0.63 (MeOH/AcOEt, 1/9)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.35-7.24 (M, 5H, H-10, H-11, H-12), 3.97 (d, J<sub>88</sub> = 13.0 Hz, 1H, H-8), 3.66 (dd, J<sub>66</sub> = 11.0 Hz, J<sub>62</sub> = 3.5 Hz, 1H, H-6), 3.43 (dd, J<sub>66</sub> = 11.0 Hz, J<sub>62</sub> = 2.0 Hz, 1H, H-6), 3.37 (d, J<sub>88</sub> = 13.0 Hz, 1H, H-8), 2.99 (ddd, J<sub>55</sub> = 9.0 Hz, J<sub>54</sub> = 6.0 Hz, J<sub>54</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-5), 2.75 (m, 1H, H-2), 2.48 (se, 1H, H-7), 2.30 (td, J<sub>55</sub> = J<sub>54</sub> = 9.0 Hz, J<sub>54</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-5), 1.94 (dq, J<sub>33</sub> = 12.5 Hz, J<sub>32</sub> = J<sub>34</sub> = 9.0 Hz, 1H, H-3), 1.85 (m, 1H, H-3), 1.73-1.67 (m, 2H, H-4).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 139.2 (C-9), 128.7 (C-10), 128.3 (C-11), 127.0 (C-12), 64.2 (C-6), 61.7 (C-2), 58.5 (C-8), 54.4 (C-5), 27.7 (C-3), 23.4 (C-4).

**[(2S)-1-(Phénylcarbonyl)pyrrolidin-2-yl]méthanol 74b**



A une solution de 249 mg (2.46 mmoles) de (*S*)-prolinol dans 15 mL de tétrahydrofurane et 25 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, sont ajoutés, à 0°C, 371 µL (3.20 mmoles, 1.3 éq.) de chlorure de benzoyle. Après 1 h d'agitation à 0°C, puis 17 h à 20°C, la réaction est stoppée par ajout d'eau. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite

par de l'acétate d'éthyle, puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/1 → 7/3) pour conduire à 415 mg (2.02 mmoles) d'alcool (*S*)-**74b**.

**C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>**

**M** = 205.3

**Aspect** : liquide jaunâtre

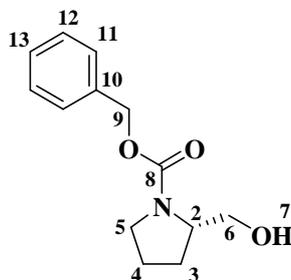
**Rdt** : 78 %

**R<sub>f</sub>** = 0.32 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 3/2)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.48 (dd, J<sub>10-11</sub> = 8.0 Hz, J<sub>10-12</sub> = 2.0 Hz, 2H, H-10), 7.43-7.36 (m, 3H, H-11, H-12), 4.67 (se, 1H, H-7), 4.38 (qd, J<sub>26</sub> = J<sub>23</sub> = 8.0 Hz, J<sub>26</sub> = 2.0 Hz, 1H, H-2), 3.78 (dd, J<sub>66</sub> = 11.5 Hz, J<sub>62</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-6), 3.71 (dd, J<sub>66</sub> = 11.5 Hz, J<sub>62</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-6), 3.47 (m, 2H, H-5), 2.15 (m, 1H, H-3), 1.84 (m, 1H, H-3), 1.77-1.58 (m, 2H, H-4).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 172.1 (C-8), 136.5 (C-9), 130.1 (C-12), 128.3 (C-11), 126.9 (C-10), 67.1 (C-6), 61.4 (C-2), 51.1 (C-5), 28.4 (C-3), 24.9 (C-4).

**(2*S*)-(-)-2-(Hydroxyméthyl)pyrrolidine-1-carboxylate de benzyle 74c**



A une solution de 1.95 g (19.3 mmoles) de (*S*)-prolinol dans 40 mL d'un mélange eau/tétrahydrofurane (1/1 v/v) sont ajoutés à 0°C, 5.33 g (38.6 mmoles, 2.0 éq.) de carbonate de potassium et 3.02 mL (21.2 mmoles, 1.1 éq.) de chloroformiate de benzyle. Après 1 h d'agitation à 20°C, de l'acétate d'éthyle est ajouté et les deux phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution 1 M d'acide chlorhydrique puis par une solution saturée de bicarbonate de sodium et par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 2/3) pour conduire à 4.28 g (18.2 mmoles) d'alcool (2*S*)-**74c**.

**C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>**

**M** = 235.3

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 94 %

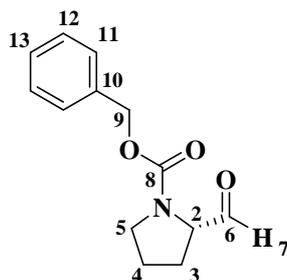
**R<sub>f</sub>** = 0.45 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/1)

**[α]<sub>D</sub><sup>21</sup>** = - 40.6 (c 2.05, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>) : 3430, 1697, 1678, 1580, 1499, 1454, 1418, 1358, 1338.

**RMN <sup>1</sup>H**: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.37-7.31 (m, 5H, H-11, H-12, H-13), 5.16 (d, J<sub>99</sub> = 13.0 Hz, 1H, H-9), 5.13 (d, J<sub>99</sub> = 13.0 Hz, 1H, H-9), 4.35 (m, 1H, H-7), 4.02 (m, 1H, H-2), 3.66 (m, 2H, H-6), 3.55 (dt, J<sub>55</sub> = 11.0 Hz, J<sub>54</sub> = 6.5 Hz, 1H, H-5), 3.40 (dt, J<sub>55</sub> = 11.0 Hz, J<sub>54</sub> = 7.0 Hz, 1H, H-5), 2.02 (m, 1H, H-3), 1.84 (m, 2H, H-4), 1.60 (m, 1H, H-3).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 157.0 (C-8), 136.4 (C-10), 128.4 (C-12), 128.0 (C-11), 127.8 (C-13), 67.1 (C-9), 66.8 (C-6), 60.6 (C-2), 47.2 (C-5), 28.5 (C-3), 23.9 (C-4).

**(2S)-2-Formylpyrrolidine-1-carboxylate de benzyle 75c**

A une solution de 2.02 g (8.58 mmoles) d'alcool **74c** dans 125 mL d'un mélange dichlorométhane/diméthylsulfoxyde (4/1 v/v), à 0°C, sont ajoutés en une fois 5.98 mL (42.9 mmoles, 5.0 éq.) de triéthylamine et 5.46 g (34.3 mmoles, 4.0 éq.) de complexe pyridine/trioxyde de soufre. Après 2 h d'agitation, le dichlorométhane est éliminé à l'évaporateur rotatif, puis le mélange est repris dans de l'éther. La phase organique est lavée par de l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 1.87 g (8.02 mmoles) d'aldéhyde brut **(2S)-75c** qui est utilisé sans purification supplémentaire dans l'étape suivante.

**C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>**

**M** = 233.3

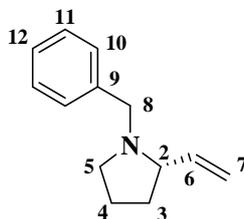
**Aspect** : huile jaunâtre

**Rdt** : 93 % brut

**R<sub>f</sub>** = 0.63 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/1)

**RMN <sup>1</sup>H**: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2 rotamères a et b : 9.58 (d, J<sub>72</sub> = 1.5 Hz, 1H, H-7, a), 9.47 (d, J<sub>72</sub> = 2.0 Hz, 1H, H-7, b), 7.38-7.26 (M, 5H, H-11, H-12, H-13, a et b), 5.17 (d, J<sub>99</sub> = 12.5 Hz, 1H, H-9, a), 5.13 (d, J<sub>99</sub> = 13.0 Hz, 1H, H-9, b), 5.11 (d, J<sub>99</sub> = 12.5 Hz, 1H, H-9, a et b), 4.27 (ddd, J<sub>23</sub> = 7.0 Hz, J<sub>23</sub> = 6.0 Hz, J<sub>27</sub> = 1.5 Hz, 1H, H-2, a), 4.19 (ddd, J<sub>23</sub> = 8.0 Hz, J<sub>23</sub> = 5.5 Hz, J<sub>27</sub> = 2.0 Hz, 1H, H-2, b), 3.55 (m, 2H, H-5, a et b), 2.17-1.77 (M, 4H, H-3, H-4, a et b).

**RMN <sup>13</sup>C**: (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2 rotamères : 199.9 (C-6), 155.3 et 154.4 (C-8), 136.4 et 136.2 (C-10), 128.4 (C-12), 128.0 (C-13), 127.9 (C-11), 67.2 (C-9), 65.2 et 64.8 (C-2), 47.2 et 46.6 (C-5), 27.7 et 26.5 (C-3), 24.4 et 23.6 (C-4).

**(2S)-1-Benzyl-2-éthénylpyrrolidine 76a**

A une solution de 1.00 g (5.23 mmoles) d'alcool **74a** dans 125 mL d'un mélange dichlorométhane/diméthylsulfoxyde (4/1 v/v) sont ajoutés, à 0°C et en une fois, 3.64 mL (26.1 mmoles, 5.0 éq.) de triéthylamine et 3.33 g (20.9 mmoles, 4.0 éq.) de complexe pyridine/trioxyde de soufre. Après 2 h d'agitation à 20°C, le dichlorométhane est éliminé et le résidu est repris dans de l'éther. La phase organique est lavée par de l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre.

Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 922 mg d'aldéhyde brut (2*S*)-**75a** qui est utilisé directement dans l'étape suivante.

A une suspension de 3.74 g (10.46 mmoles, 2.0 éq.) de bromure de méthyltriphénylphosphonium dans 15 mL de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutés, à 0°C et sous atmosphère d'argon, 3.35 mL (8.37 mmoles, 1.6 éq.) d'une solution 2.5 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. L'agitation est maintenue 20 min. à 0°C puis le mélange est agité 1 h à 20°C avant que 922 mg d'aldéhyde brut **75a** en solution dans 6 mL de tétrahydrofurane anhydre ne soient introduits. Après 2 h d'agitation à 20°C, la réaction est stoppée par ajout de 15 mL d'eau et de 15 mL d'acétate d'éthyle. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/9) pour conduire à 578 mg (3.09 mmoles) d'alcène (2*S*)-**76a**.

**C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N**

**M** = 187.3

**Aspect** : liquide jaunâtre

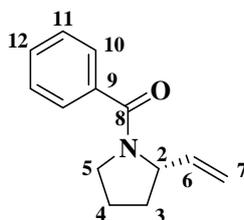
**Rdt** : 59 %

**R<sub>f</sub>** = 0.57 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/9)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.36-7.22 (M, 5H, H-10, H-11, H-12), 5.82 (ddd, J<sub>67</sub> = 17.5 Hz, J<sub>67</sub> = 10.0 Hz, J<sub>62</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-6), 5.23 (dd, J<sub>76</sub> = 17.0 Hz, J<sub>77</sub> = 2.0 Hz, 1H, H-7), 5.15 (dd, J<sub>76</sub> = 10.0 Hz, J<sub>77</sub> = 2.0 Hz, 1H, H-7), 4.05 (d, J<sub>88</sub> = 13.0 Hz, 1H H-8), 3.10 (d, J<sub>88</sub> = 13.0 Hz, 1H H-8), 2.98 (td, J<sub>23</sub> = J<sub>26</sub> = 9.0 Hz, J<sub>23</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-2), 2.82 (q, J<sub>55</sub> = J<sub>54</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-5), 2.13 (q, J<sub>55</sub> = J<sub>54</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-5), 1.97 (m, 1H, H-3), 1.84-1.62 (M, 3H, H-3, H-4).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 140.9 (C-6), 140.9 (C-9), 129.0 (C-10), 128.1 (C-11), 126.8 (C-12), 116.6 (C-7), 68.5 (C-2), 58.1 (C-8), 53.3 (C-5), 31.5 (C-3), 22.0 (C-4).

### (2*S*)-2-Ethényl-1-(phénylcarbonyl)pyrrolidine **76b**



A une solution de 415 mg (2.02 mmoles) d'alcool **74b** dans 50 mL d'un mélange dichlorométhane/diméthylsulfoxyde (4/1 v/v) sont ajoutés, à 0°C et en une fois, 1.41 mL (10.10 mmoles, 5.0 éq.) de triéthylamine et 1.29 g (8.08 mmoles, 4.0 éq.) de complexe pyridine/trioxyde de soufre. Après 2.5 h d'agitation à 20°C, le dichlorométhane est évaporé et le résidu est repris dans de l'éther. La phase organique est lavée par de l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif. On obtient 368 mg d'aldéhyde brut (2*S*)-**75b** qui est utilisé directement dans l'étape suivante.

A une suspension de 776 mg (2.17 mmoles, 1.2 éq.) de bromure de méthyltriphénylphosphonium dans 6 mL de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutés, à 0°C et sous atmosphère d'argon, 1.01 mL (2.17 mmoles, 1.2 éq.) d'une solution 2.15 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. Après 1 h d'agitation à 0°C, 368 mg d'aldéhyde brut **75b** en solution dans 2 mL de tétrahydrofurane anhydre sont introduits. L'agitation est maintenue 5 h à 0°C puis la réaction est stoppée par ajout d'eau et d'acétate d'éthyle. Après séparation des

phases, la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/1) pour conduire à 140 mg (0.70 mmoles) d'alcène (2*S*)-**76b**.

**C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO**

**M** = 201.3

**Aspect** : liquide jaunâtre

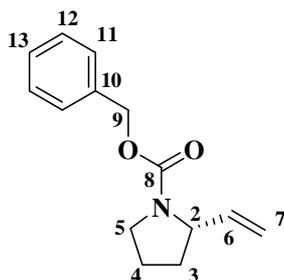
**Rdt** : 34 %

**R<sub>f</sub>** = 0.46 (AcOEt /C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/1)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : spectre mal résolu par la présence de 2 rotamères a et b : 7.55-7.43 (M, 2H, H-10, a et b), 7.41-7.28 (M, 3H, H-11, H-12, a et b), 5.88 (m, 1H, H-6, a), 5.62 (m, 1H, H-6, b), 5.22 (d, J<sub>76</sub> = 17.0 Hz, 1H, H-7, a), 5.13 (d, J<sub>76</sub> = 10.0 Hz, 1H, H-6, a), 5.03 (d, J<sub>76</sub> = 10.0 Hz, 1H, H-7, b), 4.91 (d, J<sub>76</sub> = 17.0 Hz, 1H, H-7, b), 4.81 (s, 1H, H-2, a), 4.33 (s, 1H, H-2, b), 3.79 (m, 1H, H-5, a), 3.61 (m, 1H, H-5, b), 3.49 (m, 1H, H-5, a), 3.41 (m, 1H, H-5, b), 2.17-1.67 (M, 4H, H-3, H-4, a et b).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2 rotamères : 138.2 et 137.6 (C-6), 137.2 (C-8), 129.7 et 129.5 (C-12), 128.1 et 127.9 (C-11), 127.1 et 126.7 (C-10), 115.1 et 114.2 (C-6), 61.3 et 58.7 (C-2), 49.9 et 45.8 (C-5), 32.0 et 30.9 (C-3), 24.5 et 21.4 (C-4).

#### (2*S*)-2-Ethénylpyrrolidine-1-carboxylate de benzyle **76c**



A une suspension de 3.24 g (9.08 mmoles, 2.0 éq.) de bromure de méthyltriphenylphosphonium dans 30 mL de tétrahydrofurane anhydre, à 0°C et sous atmosphère d'argon, sont ajoutés 2.90 mL (7.26 mmoles, 1.6 éq.) d'une solution 2.5 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. L'agitation est maintenue 20 min. à 0°C puis 1 h à 20°C. Le mélange est alors refroidi à 0°C avant que 1.06 g (4.54 mmoles) d'aldéhyde (2*S*)-**75c** en solution dans 6 mL de tétrahydrofurane anhydre, ne soient introduits. Après 2 h d'agitation en laissant remonter la température à 20°C, la réaction est stoppée par ajout d'eau et diluée par de l'acétate d'éthyle. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/4) pour conduire à 596 mg (1.07 mmoles) d'alcène (2*S*)-**76c**.

**C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>**

**M** = 231.3

**Aspect** : huile incolore

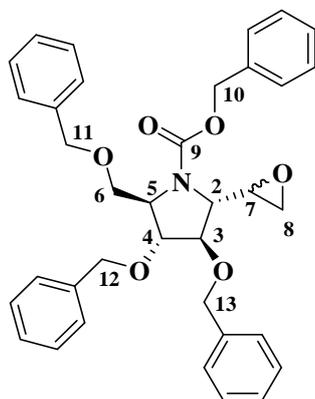
**Rdt** : 53 % (2 étapes à partir de **74c**)

**R<sub>f</sub>** = 0.67 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 3/7)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : spectre mal résolu par la présence de rotamères : 7.35-7.26 (M, 5H, H-11, H-12, H-13), 5.76 (m, 1H, H-6), 5.18-5.00 (M, 4H, H-7, H-9), 4.40 (m, 1H, H-2), 3.48 (m, 2H, H-5), 2.00 (m, 1H, H-3), 1.84 (m, 2H, H-3, H-4), 1.72 (m, 1H, H-4).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2 rotamères : 152.2 et 152.0 (C-8), 138.4 et 137.8 (C-6), 136.9 (C-10), 128.2 (C-12), 127.65 (C-11), 127.6 (C-13), 114.1 et 113.9 (C-7), 66.4 (C-9), 59.3 et 58.8 (C-2), 46.5 et 46.2 (C-5), 31.8 et 31.0 (C-3), 23.3 et 22.4 (C-4).

**(2R,3R,4R,5R)-3,4-Bis(benzyloxy)-2(benzyloxyméthyl)-5-[(1R)-oxiran-2-ylpyrrolidine-1-carboxylate de benzyle et (2R,3R,4R,5R)-3,4-bis(benzyloxy)-2(benzyloxyméthyl)-5-[(1S)-oxiran-2-ylpyrrolidine-1-carboxylate de benzyle 77a,b**



A une solution de 2.07 g (3.65 mmoles) d'alcène **82** dans 60 mL de dichlorométhane sont ajoutés, à 0°C, 2.70 g (10.95 mmoles, 3 éq.) d'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (70 % en masse). Après 22 h d'agitation en laissant remonter la température à 20°C, la réaction est diluée par ajout d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement par une solution saturée de bicarbonate de sodium, par une solution à 10 % de bisulfite de sodium, par une solution saturée de bicarbonate de sodium, par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/9  $\rightarrow$  1/4) pour conduire à 1.04 g (1.80 mmoles) du diastéréoisomère **77a** et 0.36 g (0.62 mmoles) du diastéréoisomère **77b**.

**C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub>**

**M** = 579.7

**Rdt** : 66 % global

**SMHR** (ESI) : calculée pour C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup> : 580.2699, observée : 580.2718.

**Isomère 77a**

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 49 %

**R<sub>f</sub>** = 0.56 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/4)

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21.5</sup>** = - 25.6 (c 0.95, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 2916, 2865, 2358, 2332, 1703, 1405, 1349, 1093.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : mélange de rotamères a et b : 7.41-7.20 (M, 20H, H<sub>aromatiques</sub>), 5.22 (d, J<sub>10-10</sub> = 12.0 Hz, 1H, H-10, a, b), 5.07 (d, J<sub>10-10</sub> = 12.5 Hz, 1H, H-10, b), 5.01 (d, J<sub>10-10</sub> = 12.0 Hz, 1H, H-10, a), 4.67-4.36 (M, 6H, H-11, H-12, H-13, a, b), 4.38 (m, 1H, H-5, a), 4.25 (m, 1H, H-5, b), 4.27, 4.26, 4.25, 4.24 (s, 2H, H-3, H-4, a, b), 4.05 (dd, J<sub>66</sub> = 8.5 Hz, J<sub>65</sub> = 4.5 Hz, 1H, H-6, a), 3.76 (dd, J<sub>66</sub> = 9.0 Hz, J<sub>65</sub> = 4.0 Hz, 1H, H-6, b), 3.57 (dd, J<sub>65</sub> = 10.5 Hz, J<sub>66</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-6, a), 3.56 (dd, J<sub>65</sub> = 11.0 Hz, J<sub>66</sub> = 9.0 Hz, 1H, H-6, b), 3.51 (d, J<sub>27</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-2, b), 3.38 (d, J<sub>27</sub> = 9.0 Hz, 1H, H-2, a), 3.13 (dt, J<sub>72</sub> = 8.5 Hz, J<sub>78</sub> = 3.5 Hz, 1H, H-7, b), 3.06 (ddd, J<sub>72</sub> = 9.0 Hz, J<sub>78</sub> = 3.5 Hz, J<sub>78</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-7, a), 3.01 (dd, J<sub>88</sub> = 5.0 Hz, J<sub>87</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-8, b), 2.99 (dd, J<sub>88</sub> = 5.0 Hz, J<sub>87</sub> = 4.0 Hz, 1H, H-8, b),

2.60 (dd,  $J_{88} = 5.0$  Hz,  $J_{87} = 4.0$  Hz, 1H, H-8, a), 2.45 (dd,  $J_{88} = 5.0$  Hz,  $J_{87} = 2.5$  Hz, 1H, H-8, a).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : mélange de rotamères a et b : 154.7 (C-9, a), 154.6 (C-9, b), 138.3, 138.1, 137.5, 137.4, 137.3, 137.25, 136.2, 135.9 ( $\text{C}_{\text{aromatiques}}$ ), 128.6, 128.5, 128.3, 128.25, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4 ( $\text{CH}_{\text{aromatiques}}$ ), 84.6, 83.4, 82.2, 80.9 (C-3, C-4, a, b), 73.0, 72.9, 71.3, 71.2, 71.1, 71.0 (C-11, C-12, C-13, a, b), 68.3 (C-6, b), 67.5 (C-6, a), 67.4 (C-10, a), 67.1 (C-10, b), 66.8 (C-2, b), 66.3 (C-2, a), 63.7 (C-5, a), 63.4 (C-5, b), 51.4 (C-7, a), 51.1 (C-7, b), 50.8 (C-8, b), 50.5 (C-8, a).

### Isomère 77b

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 17 %

**R<sub>f</sub>** = 0.38 (AcOEt/ $\text{C}_6\text{H}_{12}$ , 1/4)

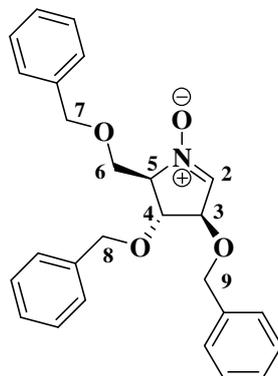
**$[\alpha]_{\text{D}}^{21.5}$**  = - 25.5 (c 0.89,  $\text{CHCl}_3$ )

**IR** (film)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3030, 1699, 1405, 1349, 1092.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : mélange de rotamères a et b : 7.48-7.18 (M, 20H,  $\text{H}_{\text{aromatiques}}$ ), 5.23 (d,  $J_{10-10} = 13.0$  Hz, 1H, H-10, a, b), 5.17 (d,  $J_{10-10} = 12.5$  Hz, 1H, H-10, a), 5.11 (d,  $J_{10-10} = 12.0$  Hz, 1H, H-10, b), 4.67-4.36 (M, 6H, H-11, H-12, H-13, a, b), 4.35 (m, 1H, H-5, a), 4.23 (dd,  $J_{56} = 10.0$  Hz,  $J_{56} = 3.5$  Hz, 1H, H-5, b), 4.18 (s, 1H, H-3, a), 4.16 (s, 1H, H-3, b), 4.03 (dd,  $J_{66} = 9.0$  Hz,  $J_{65} = 4.0$  Hz, 1H, H-6, a), 3.95 (d,  $J_{27} = 6.0$  Hz, 1H, H-2, b), 3.88 (s, 1H, H-4, a, b), 3.80 (d,  $J_{27} = 6.0$  Hz, 1H, H-2, a), 3.73 (dd,  $J_{66} = 9.0$  Hz,  $J_{65} = 4.0$  Hz, 1H, H-6, b), 3.55 (t,  $J_{66} = J_{65} = 10.0$  Hz, 1H, H-6, a), 3.52 (t,  $J_{66} = J_{65} = 9.5$  Hz, 1/2H, H-6, b), 3.39 (m, 1H, H-7, b), 3.22 (m, 1H, H-7, a), 2.68 (t,  $J_{88} = J_{87} = 4.0$  Hz, 1H, H-8, b), 2.63 (t,  $J_{88} = J_{87} = 4.0$  Hz, 1H, H-8, a), 2.60 (dd,  $J_{88} = 4.0$  Hz,  $J_{87} = 2.5$  Hz, 1H, H-8, b), 2.52 (dd,  $J_{88} = 4.0$  Hz,  $J_{87} = 2.5$  Hz, 1H, H-8, a).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : mélange de rotamères a et b : 155.0 (C-9, a), 154.7 (C-9, b), 138.1, 137.5, 137.1 ( $\text{C}_{\text{aromatiques}}$ ), 128.4, 128.3, 128.05, 128.0, 127.9, 127.75, 127.7, 127.6, 127.5 ( $\text{CH}_{\text{aromatiques}}$ ), 84.5 (C-4, a), 82.9 (C-4, b), 82.0 (C-3, b), 80.6 (C-3, a), 73.0, 71.2, 71.1, 71.0 (C-11, C-12, C-13, a, b), 68.3 (C-6, b), 67.4 (C-6, a), 67.2 (C-10, a, b), 66.1 (C-2, a), 66.0 (C-2, b), 63.4 (C-5, a), 63.2 (C-5, b), 53.1 (C-7, a), 52.2 (C-7, b), 44.1 (C-8, a), 44.0 (C-8, b).

### (2R,3R,4R)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-(benzyloxyméthyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrole-1-oxyle 80



A une solution de 5.00 g (11.9 mmol) de 2,3,5-tri-*O*-benzyl- $\beta$ -D-arabino-5-ose dans 150 mL de méthanol absolu sont ajoutés, à 20°C, 2.56 g (47.4 mmoles, 4.0 équ.) de méthanolate de sodium, et 6.60 g (95.0 mmoles, 8.0 équ.) de chlorhydrate d'hydroxylamine. Après 3.5 h d'agitation à 20°C, le méthanol est évaporé puis le résidu est extrait par du dichlorométhane.

La phase organique est lavée par de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée.

Le résidu est repris dans 30 mL de dichlorométhane anhydre puis 4.02 mL (15.5 mmoles, 1.3 équ.) de chlorure de *tert*-butyldiphénylesilyle et 1.21 g (17.8 mmoles, 1.5 équ.) d'imidazole sont additionnés. Après 1 h d'agitation à 20°C, la réaction est stoppée par ajout de 20 mL d'eau. Après séparation des phases, la phase organique est lavée par de l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, on obtient 9.55 g d'oxime brut **79**.

Le brut réactionnel de **79** est dissous dans 100 mL de toluène, puis 2.42 g (35.5 mmoles, 3.0 équ.) d'imidazole, 6.03 g (23.8 mmoles, 2.0 équ.) de diiode et 9.35 g (35.6 mmoles, 3.0 équ.) de triphénylphosphine sont additionnés. Après 1 h de reflux, le milieu réactionnel est filtré et évaporé. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle, puis la phase organique est lavée par une solution à 10 % de thiosulfate de sodium et par une solution saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée.

Le résidu est dissous dans 60 mL de toluène puis 14.2 mL (14.2 mmoles, 1.2 équ.) d'une solution 1.0 M de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane sont additionnés. Après 30 min de chauffage à 100°C, le milieu réactionnel est concentré. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/1 → 3/2) pour conduire à 2.89 g (6.92 mmoles) de nitrone **80**.

**C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>**

**M** = 417.5

**Aspect** : solide blanc

**F** = 88-89°C

**Rdt** : 58 %

**R<sub>f</sub>** = 0.47 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 7/3)

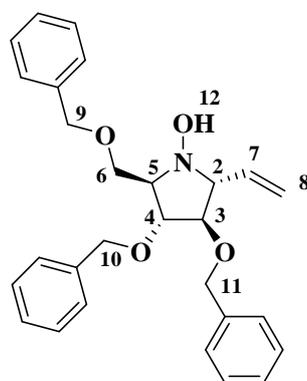
**[α]<sub>D</sub><sup>21.5</sup>** = - 42.4 (c 0.92, CHCl<sub>3</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.38-7.28 (M, 15H, H<sub>aromatiques</sub>), 6.90 (s, 1H, H-2), 4.67 (t, J<sub>32</sub> = J<sub>34</sub> = 2.0 Hz, 1H, H-3), 4.64-4.51 (M, 6H, H-7, H-8, H-9), 4.39 (dd, J<sub>45</sub> = 3.5 Hz, J<sub>43</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-4), 4.06 (dd, J<sub>66</sub> = 10.0 Hz, J<sub>65</sub> = 5.0 Hz, H-6), 4.01 (m, 1H, H-5), 3.78 (dd, J<sub>66</sub> = 10.0 Hz, J<sub>65</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-6).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 137.6, 137.1, 137.0 (C<sub>aromatiques</sub>), 132.7 (C-2), 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6 (CH<sub>aromatiques</sub>), 82.7 (C-3), 80.2 (C-4), 77.4 (C-5), 73.4, 71.8, 71.6 (C-7, C-8, C-9), 66.0 (C-6).

**SMHR** (ESI) : calculée pour C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> : 418.2018, observée : 418.2036.

**(2R,3R,4R,5R)-3,4-Bis(benzyloxy)-2(benzyloxyméthyl)-5-vinylpyrrolidin-1-ol 81**



A une solution de 2.81 g (6.73 mmoles) de nitrone **80** dans 30 mL de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutés goutte à goutte, à 0°C et sous atmosphère d'argon, 5.04 mL (8.07

mmoles, 1.2 éq.) d'une solution 1.6 M de chlorure de vinylmagnésium dans le tétrahydrofurane. Après 6 h d'agitation en laissant lentement remonter la température à 20°C, la réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et diluée par du dichlorométhane. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/4 → 3/7) pour conduire à 2.76 g (6.19 mmoles) d'hydroxylamine **81**.

**C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>**

**M** = 445.6

**Aspect** : solide verdâtre

**F** = 59-60°C

**Rdt** : 92 %

**R<sub>f</sub>** = 0.57 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 3/7)

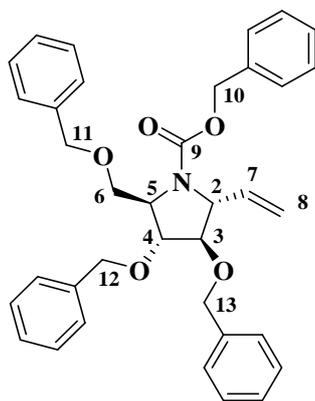
**[α]<sub>D</sub><sup>21.5</sup>** = - 18.6 (c 1.02, CHCl<sub>3</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.37-7.28 (M, 15H, H<sub>aromatiques</sub>), 6.64 (se, 1H, H-12), 6.08 (ddd, J<sub>78</sub> = 17.5 Hz, J<sub>78</sub> = 10.5 Hz, J<sub>72</sub> = 8.5 Hz, 1H, H-7), 5.35 (d, J<sub>87</sub> = 17.5 Hz, 1H, H-8), 5.30 (d, J<sub>87</sub> = 11.0 Hz, 1H, H-8), 4.60-4.52 (M, 6H, H-9, H-10, H-11), 4.02 (t, J<sub>32</sub> = J<sub>34</sub> = 3.5 Hz, 1H, H-3), 3.95 (dd, J<sub>45</sub> = 6.5 Hz, J<sub>43</sub> = 3.0 Hz, 1H, H-4), 3.82 (dd, J<sub>27</sub> = 8.5 Hz, J<sub>23</sub> = 4.0 Hz, 1H, H-2), 3.80 (dd, J<sub>66</sub> = 9.5 Hz, J<sub>65</sub> = 5.0 Hz, 1H, H-6), 3.67 (dd, J<sub>66</sub> = 9.5 Hz, J<sub>65</sub> = 6.5 Hz, 1H, H-6), 3.56 (td, J<sub>56</sub> = J<sub>54</sub> = 6.5 Hz, J<sub>56</sub> = 5.0 Hz, 1H, H-5).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 138.1, 138.0, 137.9 (C<sub>aromatiques</sub>), 135.5 (C-7), 128.3, 127.9, 127.8, 127.65, 127.6, 127.5 (CH<sub>aromatiques</sub>), 119.2 (C-8), 86.0 (C-3), 83.7 (C-4), 73.3, 71.8, 71.7, (C-9, C-10, C-11), 72.8 (C-5), 69.5 (C-2), 67.8 (C-6).

**SMHR** (ESI) : calculée pour C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> : 446.2331, observée : 446.2317.

**(2R,3R,4R,5R)-3,4-Bis(benzyloxy)-2(benzyloxyméthyl)-5-vinylpyrrolidine-1-carboxylate de benzyle **82****



A une solution de 2.69 g (6.04 mmoles) d'hydroxylamine **81** dans 50 mL d'un mélange acide acétique/eau (1/1 v/v) sont ajoutés 3.95 g (60.41 mmoles, 10.0 éq.) de poudre de zinc. Après 30 min. d'agitation à 65°C, le mélange est filtré puis neutralisé par ajout d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane, puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée.

Le résidu est repris dans 40 mL d'un mélange tétrahydrofurane/eau (1/1 v/v), puis 1.67 g (12.08 mmoles, 2.0 éq.) de carbonate de potassium et 1.03 mL (7.26 mmoles, 1.2 éq.) de chloroformiate de benzyle sont introduits à 0°C. Après 1.5 h d'agitation en laissant lentement

remonter la température à 20°C, la réaction est diluée par de l'acétate d'éthyle. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement par une solution 1 M d'acide chlorhydrique, par une solution saturée de bicarbonate de sodium, par une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/4) pour conduire à 3.35 g (5.94 mmoles) de carbamate **82**.

**C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>5</sub>**

**M** = 563.7

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 98 %

**R<sub>f</sub>** = 0.56 (AcOEt/C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/4)

**[α]<sub>D</sub><sup>21.5</sup>** = - 9.0 (c 1.12, CHCl<sub>3</sub>)

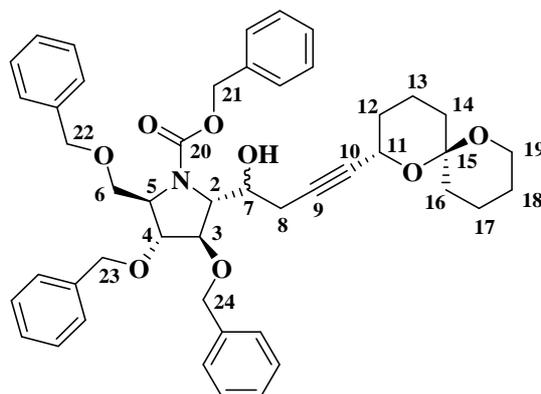
**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>) : 3030, 1699, 1406, 1350, 1095, 1074.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : mélange de rotamères a et b : 7.36-7.22 (M, 20H, H<sub>aromatiques</sub>), 5.93 (m, 1H, H-7, b), 5.91 (m, 1H, H-7, a), 5.31 (d, J<sub>87</sub> = 17.0 Hz, 1H, H-8, b), 5.23 (d, J<sub>10-10</sub> = 12.5 Hz, 1H, H-10, b), 5.21 (d, J<sub>87</sub> = 10.0 Hz, 1H, H-8, a), 5.17 (d, J<sub>10-10</sub> = 12.5 Hz, 1H, H-10, a), 5.11 (d, J<sub>87</sub> = 17.5 Hz, 1H, H-8, a), 5.09 (d, J<sub>10-10</sub> = 12.5 Hz, 1H, H-10, a), 5.08 (d, J<sub>87</sub> = 9.5 Hz, 1H, H-8, a), 5.07 (d, J<sub>10-10</sub> = 12.5 Hz, 1H, H-10, b), 4.68 (d, J = 11.5 Hz, 1H, H<sub>Bn</sub>, a), 4.65 (d, J = 11.5 Hz, 1H, H<sub>Bn</sub>, a), 4.61 (d, J = 12.0 Hz, 1H, H<sub>Bn</sub>, b), 4.53 (m, 1H, H<sub>Bn</sub>, a), 4.53 (m, 1H, H<sub>Bn</sub>, b), 4.50 (m, 1H, H-2, b), 4.49 (m, 1H, H<sub>Bn</sub>, a), 4.49 (m, 2H, H<sub>Bn</sub>, b), 4.45 (m, 2H, H<sub>Bn</sub>, a), 4.45 (m, 2H, H<sub>Bn</sub>, b), 4.43 (m, 1H, H-2, a), 4.37 (dd, J<sub>56</sub> = 10.5 Hz, J<sub>56</sub> = 4.0 Hz, 1H, H-5, a), 4.25 (dd, J<sub>56</sub> = 10.0 Hz, J<sub>56</sub> = 4.0 Hz, 1H, H-5, b), 4.23 (s, 1H, H-3, a, b), 4.08 (dd, J<sub>66</sub> = 9.0 Hz, J<sub>65</sub> = 4.0 Hz, 1H, H-6, a), 3.91 (s, 1H, H-4, b), 3.90 (s, 1H, H-4, a), 3.78 (dd, J<sub>66</sub> = 9.0 Hz, J<sub>65</sub> = 4.0 Hz, 1H, H-6, b), 3.57 (t, J<sub>66</sub> = J<sub>65</sub> = 9.5 Hz, 1H, H-6, a, b).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : mélange de rotamères a et b : 154.9 (C-9, a), 154.2 (C-9, b), 138.4, 138.2, 137.7, 137.65, 137.4, 136.4 (C<sub>aromatiques</sub>), 136.6 (C-7, a), 136.2 (C-7, b), 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.95, 127.9, 127.7, 127.6, 127.5 (CH<sub>aromatiques</sub>), 116.7 (C-8, b), 116.3 (C-8, a), 86.7 (C-4, a), 85.8 (C-4, b), 82.7 (C-3, b), 81.5 (C-3, a), 73.0, 72.9, 71.3, 71.3, 71.0, 70.8 (C-11, C-12, C-13, a, b), 68.6 (C-6, b), 67.8 (C-6, a), 67.0 (C-2, a et b), 66.8 (C-10, a et b), 63.1 (C-5, a), 62.7 (C-5, b).

**SMHR** (ESI) : calculée pour C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup> : 564.2750, observée : 564.2753.

**(2R,3R,4R,5R)-(-)-2-((1R)-4-[(2S,6S-1,7-Dioxaspiro[5.5]undéc-2-yl]-1-hydroxy-but-3-ynyl)-3,4-bis(benzyloxy)-5-(benzyloxyméthyl)-pyrrolidine-1-carboxylate de benzyle ou (2R,3R,4R,5R)-(-)-2-((1S)-4-[(2S,6S-1,7-dioxaspiro[5.5]undéc-2-yl]-1-hydroxy-but-3-ynyl)-3,4-bis(benzyloxy)-5-(benzyloxyméthyl)-pyrrolidine-1-carboxylate de benzyle **88a****



A une solution de 124 mg (0.69 mmoles, 1.5 éq.) d'alcyne (2*S*,6*S*)-**70** dans 1 mL de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutés goutte à goutte, à -78°C et sous atmosphère d'argon, 336 µL (0.74 mmoles, 1.6 éq.) d'une solution 2.2 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. Après 30 min. d'agitation à -78°C, 94 µL (0.74 mmoles, 1.6 éq.) d'éthérate de trifluoroborane sont additionnés goutte à goutte puis, 15 min plus tard, 268 mg (0.46 mmoles) d'époxyde **77a** en solution dans 1 mL de tétrahydrofurane anhydre. L'agitation est maintenue 7 h à -78°C puis la réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et diluée par de l'éther. Lorsque la température atteint 20°C, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par de l'éther. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/cyclohexane, 1/9 → 1/4) pour conduire à 128 mg (0.17 mmoles) d'adduit **88a**.

**C<sub>47</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>8</sub>**

**M** = 759.9

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 37 %

**R<sub>f</sub>** = 0.33 (AcOEt / C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 1/4)

**[α]<sub>D</sub><sup>21.5</sup>** = -31.2 (c 1.17, CHCl<sub>3</sub>)

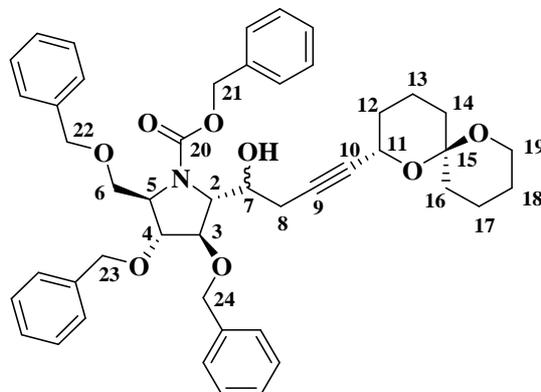
**IR** (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3448, 2938, 2868, 2360, 2343, 2331, 1700.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : mélange de rotamères a et b : 7.40-7.18 (M, 20H, H<sub>aromatiques</sub>), 5.21 (d, J<sub>21-21</sub> = 13.0 Hz, 2H, H-21,a, b), 5.17 (d, J<sub>21-21</sub> = 13.0 Hz, 1H, H-21, b), 5.09 (d, J<sub>21-21</sub> = 12.0 Hz, 1H, H-21, b), 4.65, 4.64, 4.60, 4.56, 4.45, 4.35 (6m, 6H, H-22, H-22, H-23, H-23, H-24, H-24, a, b), 4.52 (m, 1H, H-7, a), 4.41 (m, 1H, H-11, a), 4.38 (m, 1H, H-5, b), 4.34 (m, 1H, H-7, b), 4.33 (m, 1H, H-11, b), 4.31 (m, 1H, H-2, a, b), 4.23 (dd, J<sub>56</sub> = 10.0 Hz, J<sub>56</sub> = 4.0 Hz, 1H, H-5, a), 4.22, 4.18, 4.18, 4.15 (4s, 2H, H-3, H-4, a, b), 4.12 (dd, J<sub>6-6</sub> = 9.0 Hz, J<sub>65</sub> = 4.0 Hz, 1H, H-6, b), 3.75 (dd, J<sub>6-6</sub> = 9.0 Hz, J<sub>65</sub> = 4.0 Hz, 1H, H-6, a), 3.65 (m, 2H, H-19, a, b), 3.55 (m, 2H, H-19, a, b), 3.52 (m, 1H, H-6, b), 3.51 (m, 1H, H-6, a), 2.54 (dd, J<sub>8-8</sub> = 16.5 Hz, J<sub>87</sub> = 6.0 Hz, 2H, H-8, a, b), 2.41 (dd, J<sub>8-8</sub> = 16.5 Hz, J<sub>87</sub> = 7.5 Hz, 1H, H-8, a), 2.21 (dd, J<sub>8-8</sub> = 16.5 Hz, J<sub>8-7</sub> = 9.0 Hz, 1H, H-8, b), 1.84 (m, 4H, H-13, H-17, a, b), 1.80 (m, 1H, H-12, a), 1.65 (m, 2H, H-16, a, b), 1.63 (m, 2H, H-12, a, b), 1.56 (m, 2H, H-14, a, b), 1.53 (m, 2H, H-18, a, b), 1.51 (m, 1H, H-12, b), 1.50 (m, 4H, H-13, H-17a, b), 1.43 (m, 2H, H-18, a, b), 1.41 (m, 2H, H-16, a, b), 1.38 (m, 2H, H-14, a, b).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : mélange de rotamères a et b : 154.5 (C-20a), 154.4 (C-20b), 138.2, 138.0, 137.3, 136.2 (C<sub>aromatiques</sub>), 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.9, 127.8, 127.6, 127.4 (CH<sub>aromatiques</sub>), 95.9 (C-15, a, b), 82.7 (C-10, b), 82.4 (C-10, a), 81.5\* (C-4, a), 81.1\* (C-4, b), 81.0\* (C-3, a), 80.5\* (C-3, b), 79.9 (C-9, a, b) 73.0, 71.3, 71.3, 71.2, 71.1 (C-22, C-22, C-23, a, b), 68.5 (C-2, b), 68.4 (C-2, a), 68.2 (C-6, a), 67.5 (C-7, a), 67.3 (C-7, b), 67.2 (C-21, a), 67.1 (C-21, b, C-6, b), 63.2 (C-5, b), 63.0 (C-5, a), 60.5 (C-19, a, b), 60.3 (C-11, a), 60.1 (C-11, b), 35.3 (C-16, a, b), 34.7 (C-14, a), 34.7 (C-14, b), 32.0 (C-12, a, b), 25.6 (C-8, b), 25.0 (C-8, a, C-18, a, b), 18.3 (C-13, b), 18.4 (C-13, a), 18.3 (C-17, a, b).

**SMHR** (ESI) : masse exacte calculée pour C<sub>47</sub>H<sub>54</sub>NO<sub>8</sub> [M + H]<sup>+</sup> : 760.3849 ; observée : 760.3842.

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-(-)-2-((1*R*)-4-[(2*S*,6*S*-1,7-Dioxaspiro[5.5]undéc-2-yl]-1-hydroxy-but-3-ynyl)-3,4-bis(benzyloxy)-5-(benzyloxyméthyl)-pyrrolidine-1-carboxylate de benzyle ou (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-(-)-2-((1*S*)-4-[(2*S*,6*S*-1,7-dioxaspiro[5.5]undéc-2-yl]-1-hydroxy-but-3-ynyl)-3,4-bis(benzyloxy)-5-(benzyloxyméthyl)-pyrrolidine-1-carboxylate de benzyle **88b**



A une solution de 72 mg (0.40 mmoles, 1.5 éq.) d'alcyne (2*S*,6*S*)-**70** dans 500  $\mu$ L de tétrahydrofurane anhydre sont ajoutés, à  $-78^{\circ}\text{C}$  et goutte à goutte, 193  $\mu$ L (0.43 mmoles, 1.6 éq.) d'une solution 2.2 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. Après 30 min d'agitation à  $78^{\circ}\text{C}$ , 54  $\mu$ L (0.43 mmoles, 1.6 éq.) d'étherate de trifluoroborane sont additionnés goutte à goutte ; puis 15 min plus tard, 154 mg (0.27 mmoles) d'époxyde **77b** en solution dans 500  $\mu$ L de tétrahydrofurane anhydre. L'agitation est maintenue 6 h à  $-78^{\circ}\text{C}$  puis la réaction est stoppée par ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et diluée par de l'éther. Lorsque la température atteint  $20^{\circ}\text{C}$ , les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par de l'éther. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle / cyclohexane, 1/9  $\rightarrow$  2/8) pour conduire à 809mg (0.11 mmoles) d'adduit **88b**.

**C**<sub>47</sub>**H**<sub>53</sub>**N**O<sub>8</sub>

**M** = 759.9

**Aspect** : huile incolore

**Rdt** : 40 %

**R<sub>f</sub>** = 0.30 (AcOEt / C<sub>6</sub>H<sub>12</sub> : 2/8)

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21.5</sup>** = -32.6 (c 1.12, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3347, 2943, 2866, 2360, 2345, 2337, 1696.

**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : mélange de rotamères a et b : 7.38-7.16 (M, 20H, H<sub>aromatiques</sub>), 5.18 (d,  $J_{21-21} = 12.0$  Hz, 1H, H-21, a, b), 5.12 (d,  $J_{21'21} = 12.0$  Hz, 1H, H-21, a, b), 4.59, 4.55, 4.48, 4.44, 4.42, 4.32 (6m, 6H, H-22, H-23, H-24, a, b), 4.42 (m, 1H, H-11, a), 4.38 (m, 1H, H-2, a), 4.32 (m, 1H, H-11, b), 4.30 (m, 1H, H-2, b), 4.28 (m, 1H, H-5, b), 4.19-4.10 (M, 4H, H-5, H-4, H-7, a, H-3, b), 4.03 (m, 1H, H-7, b), 3.99\* (m, 1H, H-3, a), 3.90\* (m, 1H, H-4, b), 3.82 (m, 1H, H-6, a), 3.63 (m, 1H, H-19, a, b), 3.53 (m, 2H, H-19, a, b), 3.50 (m, 1H, H-6, a), 3.45 (m, 2H, H-6, b), 2.64 (dd,  $J_{8-8} = 17.0$  Hz,  $J_{87} = 4.0$  Hz, 1H, H-8, a), 2.46 (dd,  $J_{8-8} = 17.0$  Hz,  $J_{87} = 4.0$  Hz, 1H, H-8, b), 2.43 (dd,  $J_{8-8} = 17.0$  Hz,  $J_{87} = 3.5$  Hz, 1H, H-8, a), 2.40 (dd,  $J_{8-8} = 17.0$  Hz,  $J_{87} = 3.5$  Hz, 1H, H-8, b), 1.84 (m, 2H, H-17, a, b), 1.82 (m, 2H, H-12, a, b), 1.81 (m, 2H, H-13, a, b), 1.63 (m, 2H, H-14, a, b), 1.62 (m, 2H, H-12, a, b), 1.56 (m, 2H, H-16, a, b), 1.52 (m, 2H, H-13, a, b), 1.49 (m, 2H, H-18, a, b), 1.46 (m, 2H, H-17a, b), 1.39 (m, 4H, H-14, H-16, a, b), 1.35 (m, 2H, H-18, a, b).

**RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : mélange de rotamères a et b : 157.2 (C-20, a, b), 138.1, 137.5, 135.9 (C<sub>aromatiques</sub>), 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6,

127.5 (CH<sub>aromatiques</sub>), 96.0 (C-15, a, b), 84.8\* (C-10, b), 84.5\* (C-10, a), 82.9\* (C-3, a, b), 82.5\* (C-4, a, b), 80.4 (C-9, a, b), 73.0, 71.2, 71.2 (C-22, C-23, C-24, a, b), 71.4 (C-7, a), 69.7 (C-7, b), 68.3 (C-6, a), 68.2 (C-2, a), 67.7 (C-21, a), 67.5\* (C-6, b), 67.2\* (C-21, b), 66.1 (C-2, b), 63.4 (C-5, b), 63.2 (C-5, a), 60.5 (C-19, a, b), 60.4 (C-11, a), 60.2 (C-11, b), 35.4 (C-16, a, b), 34.8 (C-14, a, b), 32.2 (C-12, a, b), 25.8 (C-8, a), 25.1 (C-8, b, C-18a, b), 18.5 (C-13, a, b), 18.3 (C-17, a, b).

**SMHR** (ESI) : masse exacte calculée pour C<sub>47</sub>H<sub>54</sub>NO<sub>8</sub> [M + H]<sup>+</sup> : 760.3849 ; observée : 760.3868.

# **ANNEXES**

## Aspects conformationnels du squelette spiroacétal

En 1981, Deslongchamps et coll.<sup>164</sup> ont réalisé une étude conformationnelle du motif 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane. Trois conformations 229, 230 et 231 sont possibles (*Schéma 181*). Les effets stériques (déstabilisants) et anomères (stabilisants) ont été pris en compte dans le calcul des énergies relatives. Un effet anomère diminue l'énergie totale de 1.4 kcal/mol. Un atome d'oxygène occupant une position axiale l'augmente de 0.4 kcal/mol.

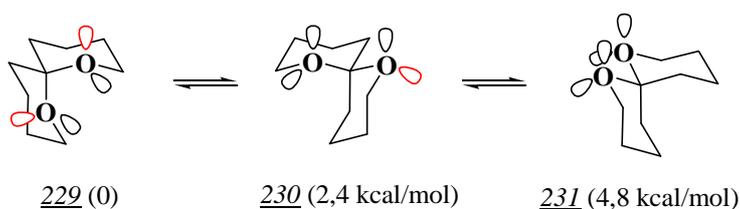


Schéma 181

Le conformère 229 est ainsi le plus stable, puisqu'il intègre dans sa structure deux atomes d'oxygènes possédant un doublet d'électrons antipériplanaire à une liaison C-O (double effet anomère) : 229 est dit de configuration anomérique. En ce qui concerne les autres conformères, 230 ne bénéficie que d'un seul effet anomère stabilisant et 231 d'aucun.

Les auteurs ont préparé le 1,7-dioxaspiro[5.5]undécane par spirocyclisation acido-catalysée et effectué son étude par RMN <sup>13</sup>C en solution, à température ambiante et à basse température. Dans les deux cas, le spectre de RMN <sup>13</sup>C ne laisse apparaître que cinq pics. Ce résultat permet d'éliminer la conformation 230 et est donc en faveur du conformère 229, structure symétrique.

Ce résultat a été confirmé par diffraction des rayons X du 1,7-dioxaspiro [5.5]undécane.

<sup>164</sup> P. Deslongchamps, D.D. Rowan, N. Pothier, G. Sauvé, J.K. Saunders, *Can. J. Chem.* **1981**, 59, 1105-1121.

## *Abréviations et Acronymes*

<b>AcOEt</b>	acétate d'éthyle	<b>MeOH</b>	méthanol
<b>APTS</b>	acide <i>para</i> -toluènesulfonique	<b>MgSO<sub>4</sub></b>	sulfate de magnésium
<b>Bn</b>	benzyle	<b>min</b>	minutes
<b>Boc</b>	<i>tert</i> -butoxycarbonyle	<b>mmoles</b>	millimoles
<b>Bz</b>	benzoyle	<b>MOM</b>	méthoxyméthyle
<b>Cbz</b>	carbobenzoyle	<b>Ms</b>	mésyle
<b>DHP</b>	3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyrane	<b><i>n</i>-BuLi</b>	<i>n</i> -butyllithium
<b>DIBAL</b>	hydrure de diisobutylaluminium	<b>NEt<sub>3</sub></b>	triéthylamine
<b>DMAP</b>	4-diméthylaminopyridine	<b>Ph</b>	phényle
<b>DMF</b>	diméthylformamide	<b>PMB</b>	<i>para</i> -méthoxybenzyle
<b>DMP</b>	Dess Martin Périodate	<b>PPh<sub>3</sub></b>	triphénylphosphine
<b>DMPU</b>	diméthylpropylène urée	<b>PPTS</b>	<i>para</i> -toluènesulfonate de pyridinium
<b>éq.</b>	équivalents	<b>TBAF</b>	fluorure de tétrabutylammonium
<b>Et<sub>2</sub>O</b>	diéthyléther	<b>TBDMS</b>	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
<b>EtOH</b>	éthanol	<b>TBDPS</b>	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
<b>h</b>	heures	<b>THF</b>	tétrahydrofurane
<b>Hz</b>	Hertz	<b>THP</b>	tétrahydropyranyle
<b>iPr<sub>2</sub>NH</b>	diisopropylamine	<b>Ts</b>	tosyle
<b>LDA</b>	diisopropylamidure de lithium	<b>Yb(OTf)<sub>3</sub></b>	triflate d'ytterbium(III)
<b><i>m</i>CPBA</b>	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque		