

UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN

Faculté des Sciences

Unité de Chimie Organique et Médicinale

Professeur I. E. Markó



*Etude et application synthétique
d'une nouvelle méthode de
spiroannélation*

Dissertation présentée
en vue de

l'obtention du grade de

Docteur en Sciences

VANHERCK Jean-Christophe

Janvier 2004

*« Jamais une statue ne sera assez grande
pour dépasser la cime du moindre peuplier »*

RENAUD

Ces années de thèse m'ont apportées une évolution tant chimique que personnelle grâce aux nombreuses personnalités rencontrées. Je tiens à remercier. Ces personnes pour les discussions fructueuses.

Je voudrais particulièrement adresser mes remerciements au Professeur I. E. Markó pour m'avoir soutenu tout au long de ces années mais également pour sa disponibilité, ses connaissances scientifique et philosophique, et la transmission de ce savoir dans la bonne humeur.

Je tiens également à remercier Ali pour ses discussions et ses conseils avisés durant les pauses cafés enfumées d'idées.

Je remercie Juliette et Valérie pour leur aide précieuse et leur soutien durant ces années passées au laboratoire.

Un grand merci à Mélanie pour avoir pris le temps de relire attentivement ma thèse et pour ses conseils judicieux. Je remercie également Seb, Ali et Pierre pour leur diverses corrections.

Pour ses avis en RMN et en informatique mais surtout pour sa gentillesse, je tiens à remercier Thomas.

Eléonora, Stéphanie, Nico, Méla, Seb, Guillaume, Ben, Pierre, Céline, Arno, Ali, Thomas, Guillaume II, Carlos, Géma, Bernard, Nuno merci pour ces inoubliables soirées passées ensembles.

Durant toutes mes années d'études, ma famille et mes amis m'ont soutenu et entouré de leur affection et en particulier : ma tendre maman, ma sœur, Fabrice et mes deux adorables filleules : Emmanuel et Marie. Bibi, Vince, Mike, Céd, Gues, Jean-Phi,...merci pour tous ces moments et les nombreux autres qui arrivent.

De tout mon cœur, je remercie particulièrement Eléonora pour son affection, sa tendresse, mais surtout pour avoir supporté mes caprices durant ma période de rédaction. KÖSZÖNÖM.

Abstract

I.1. General synthesis of spirocyclic subunits

We have developed a general synthetic method that allows us to assemble rapidly and efficiently the spiro[4,4+n]alkanones (**5**) and spiro[5,4+n]alkanones (**6**) derivatives (*Scheme 1*). During the condensation step, good yields of β -ketoketal (**4**) and (**7**) were obtained when zinc chloride was used as a Lewis acid. Different basic media were investigated for the spiroannulation step. The best yields were achieved using potassium *tert*-butoxide, in THF, containing 1 equivalent water.

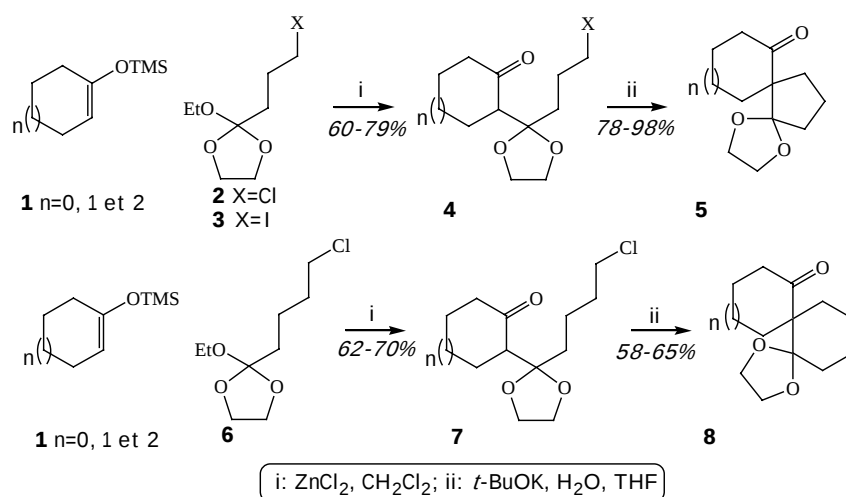


Schéma 1

The selectivity of our methodology was also explored in order to obtain diversely substituted spiro compounds (**10**), (**11**), (**13**) and (**15**) (*Scheme 2*). This study showed, in particular, that starting from silyl enol ethers (**12**) and orthoesters (**2**) or (**3**), the condensation and the annulation steps are completely diastereoselective.

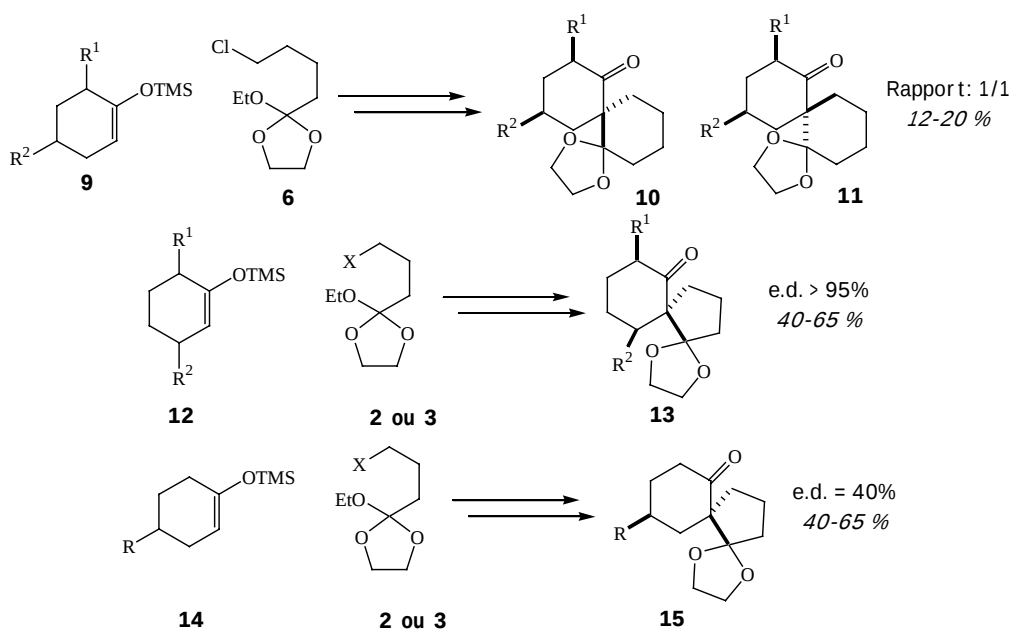


Schéma 2

I.2.Applications

Using our methodology, we have synthesised diastereoisomerically pure spiroketone (**18**). The fonctionnalisation of (**18**) gave us intermediate (**19**) which could be further employed in the preparation of the spirovetivane (**20**) class of natural products.

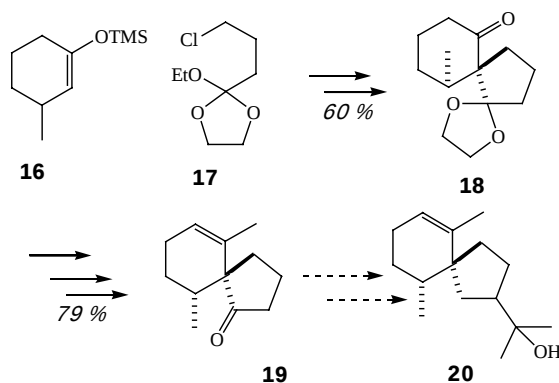


Schéma 3

The spirodiketone (**23**) has been used in the total synthesis of Erythrodiene (**24**) and Spirojatamol (**25**) by Fukumoto (Scheme 4). Our methodology has allowed us to synthesise this key intermediate (**23**) in only three steps.

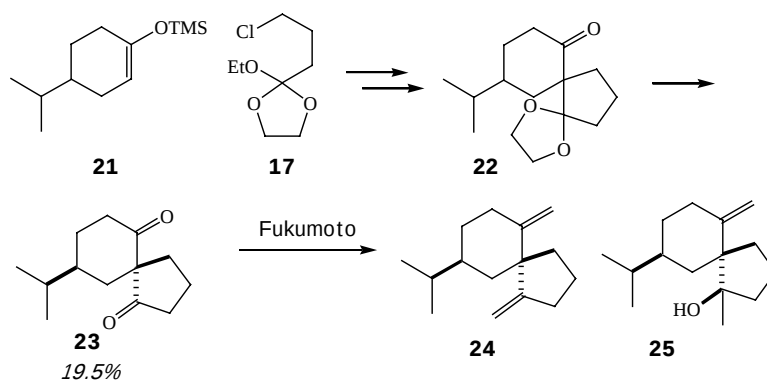


Schéma 4

Résumé

I.3. Synthèse générale des noyaux spiranniques

Au cours de ce travail, nous avons développé une méthode générale permettant d'assembler rapidement les noyaux spiro[4,4+n]alcanones (**5**) et spiro[5,4+n]alcanones (**6**) (Schéma 1). Durant l'étape de condensation, les β -céto-cétals (**4**) et (**7**) ont été obtenus avec de bons rendements grâce à l'emploi de dichlorure de zinc comme acide de Lewis. Différentes bases ont été testées dans l'étape de spiroannélation. Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant du *tert*-butanolate de potassium dans le THF en présence d'un équivalent d'eau.

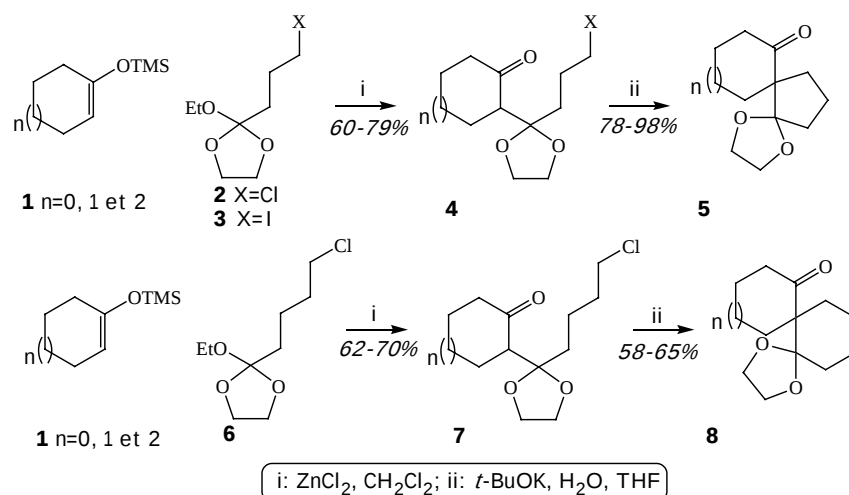


Schéma 1

La sélectivité de notre méthodologie a également été examinée lors de la génération des composés spiranniques substitués (**10**), (**11**), (**13**) et (**15**) (Schéma 2). Durant cette étude, nous avons notamment montré que la condensation et la cyclisation sont complètement diastérosélectives au départ des éthers d'énols silylés (**12**) et des orthoesters (**2**) et (**3**).

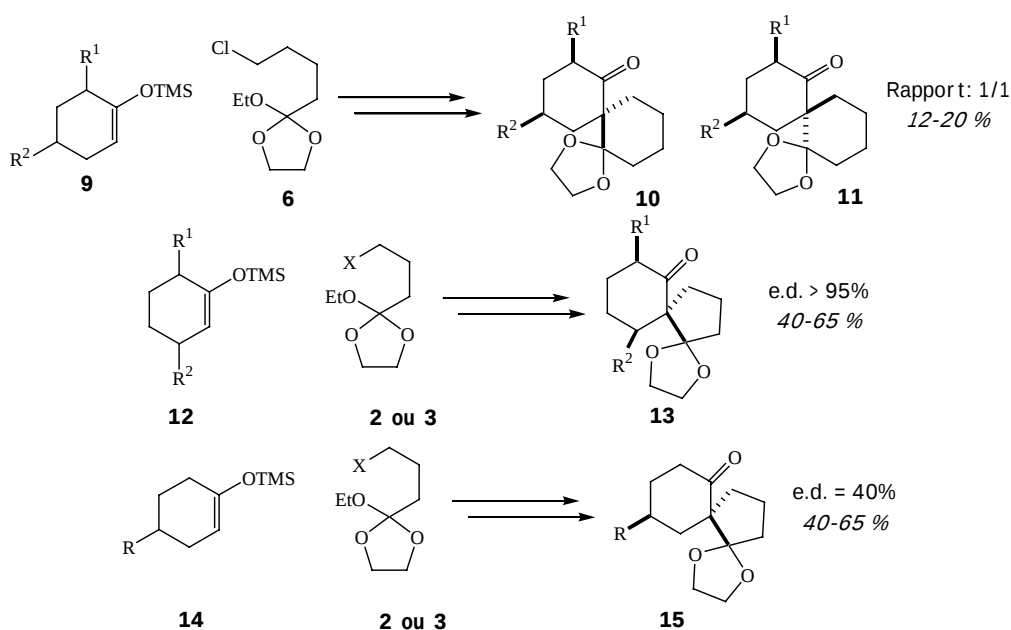


Schéma 2

I.4.Applications

En utilisant notre séquence réactionnelle, nous avons synthétisé la spirocétone (**18**). La fonctionnalisation de ce dérivé spirannique (**18**), nous a conduit à l'intermédiaire (**19**) qui pourrait être ultérieurement utilisé pour la synthèse de produits naturels tel que (**20**), appartenant à la classe des spirovétivanes.

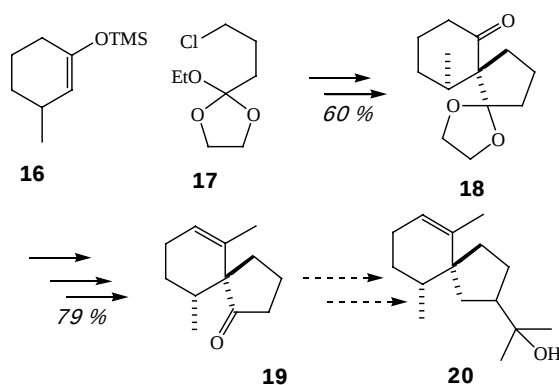


Schéma 3

La spirodicétone (**23**) a été employée dans la synthèse total de l'Erythrodiène (**24**) et du Spirojatamol (**25**) par Fukumoto (Schéma 4). Notre méthodologie nous a permis de générer cet intermédiaire clef (**23**) en seulement trois étapes.

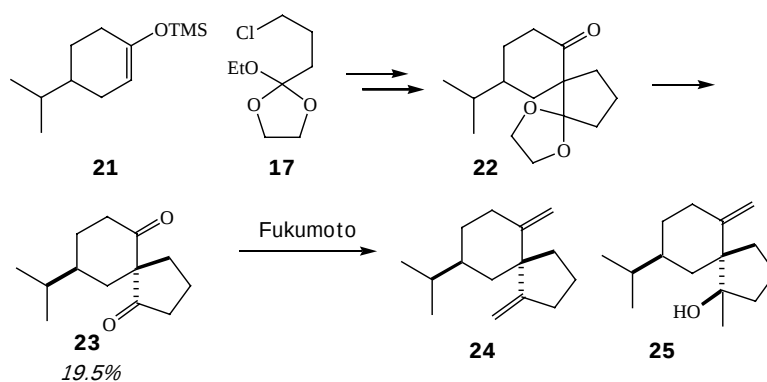


Schéma 4

I.5. Abréviations

A. : ambiante

Acac : Acétylacétone

AIBN : 2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile)

APT : Attached proton test

APTS : Acide *para*-toluènesulfonique

Bn : Benzyle

CAN : Nitrate d'ammonium et de cérium

cod : Cyclooctadiène

Δ : Chauffage

δ : Déplacement chimique

d : Doublet

DMAP : Diméthylaminopyridine

DME : Diméthoxyéthane

DMF : Diméthylformamide

DMP : Diméthoxypropane

DMPU : *N,N'*-Diméthylpropylurée

DMSO : Diméthylsulfoxyde

e.e. : excès énantiomérique

e.d. : excès diastéréoisomérique

éq. : Equivalent

h : Heure

HMDS : Héxaméthylidisilylazane

HMPA : Hexaméthylphosphoramidate

h ν : Irradiation

IR : Infrarouge

LDA : Diisopropylamidure de lithium

m-CPBA : Acide *mé*ta-chlorobenzoïque

m : massif

Ms : Mésyl

NIS : N-iodosuccinimide

NMP : *N*-méthylpyrrolidone

PCC : Pyridinium chlorochromate

PMB : *para*-méthoxybenzyle

PPA : Acide polyphosphorique

ppm : Part par million

PPTS : Pyridinium *para*-toluènesulfonate

Pyr. : Pyridine

q : Quadruplet

quint. : Quintuplet

rdt : rendement

R_f : Rapport frontal

RMN : Résonance magnétique nucléaire

s : Singulet

T. : Température

t : Triplet

THF : Tétrahydrofurane

TMS : Triméthylsilyl

Tr : Trityl

Ts : Tosyl

Tf : Triflate

Chapitre I. Introduction

Durant ces dernières années, divers orthoesters fonctionnalisés (**1**) ont été utilisés comme agent annélant possédant à la fois un carbocation masqué sous la forme d'un orthoester et, selon le groupement fonctionnel X, un carbanion (**2**) ou (**3**) (*Schéma 1*). L'ordre séquentiel pour la génération des charges peut être modulé suivant la stratégie utilisée.

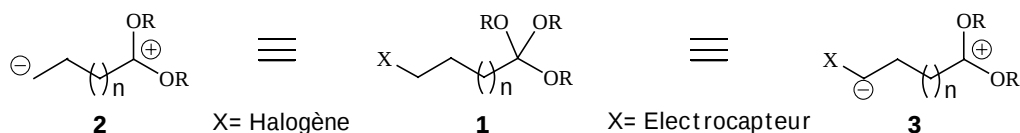


Schéma 1

Le Pr. Ghosez et son groupe ont montré que le synthon (3) pourrait dériver de la sulfone (4) (*Schéma 2*)¹. En effet, l'anion (5) généré par déprotonation au butyllithium, réagit avec l'énone (6) conduisant, après addition de chlorure de triméthylsilyle, à l'énol silylé (7). L'utilisation d'un acide de Lewis, tel que le triflate de triméthylsilyle, forme le carbocation (8) qui cyclise sur l'éther d'énol et fournit ainsi le bicycle (9).

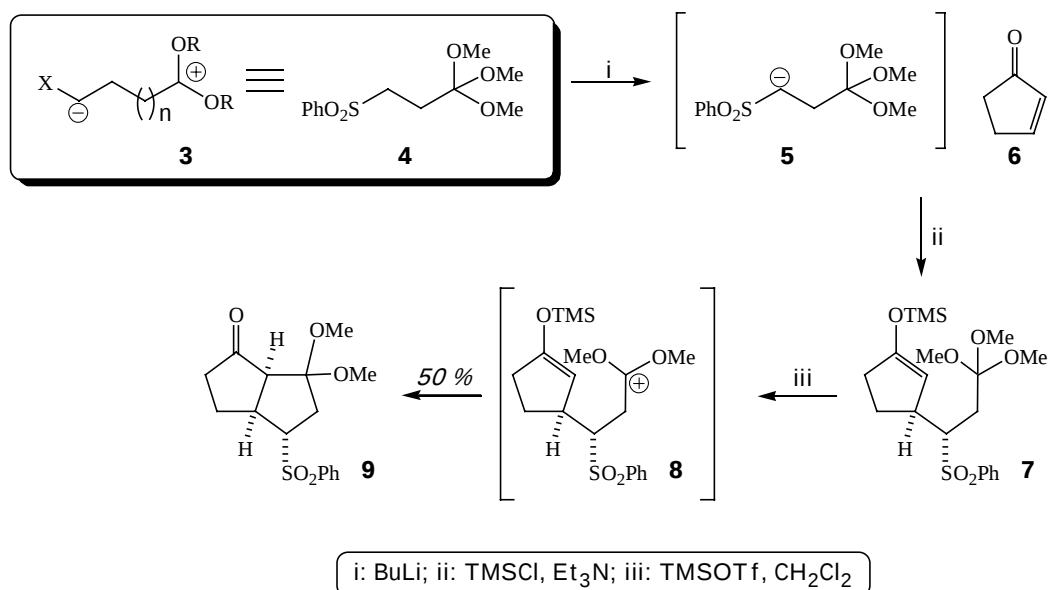


Schéma 2

Cette séquence réactionnelle a impliqué la formation du carbanion (**5**) avant la génération de l'oxonium (**8**).

¹ Huart, C. ; Ghosez, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 634 ; De Lombaert, S. ; Nemery, I. ; Roekens, B. ; Carretero, J. C. ; Kimmel, T. ; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5099

Se basant sur les mêmes propriétés des orthoesters, une autre application a été développée dans notre laboratoire par le Dr. A. Ates (*Schéma 3*)². Le traitement de l'orthoester iodé (**10**) par un acide de Lewis conduit à la formation du cation oxonium (**11**) qui condense avec l'éther d'énol silylé (**12**), donnant le β-cétocétal (**13**). Le carbanion (**14**) est généré, sous la forme de l'organosamarium correspondant, par addition de diiodure de samarium à cette iodocétone (**13**). La cyclisation intramoléculaire de (**14**) a produit l'alcool bicyclique (**15**). Dans ce cas, le carbocation (**11**) est libéré avant l'anion (**14**).

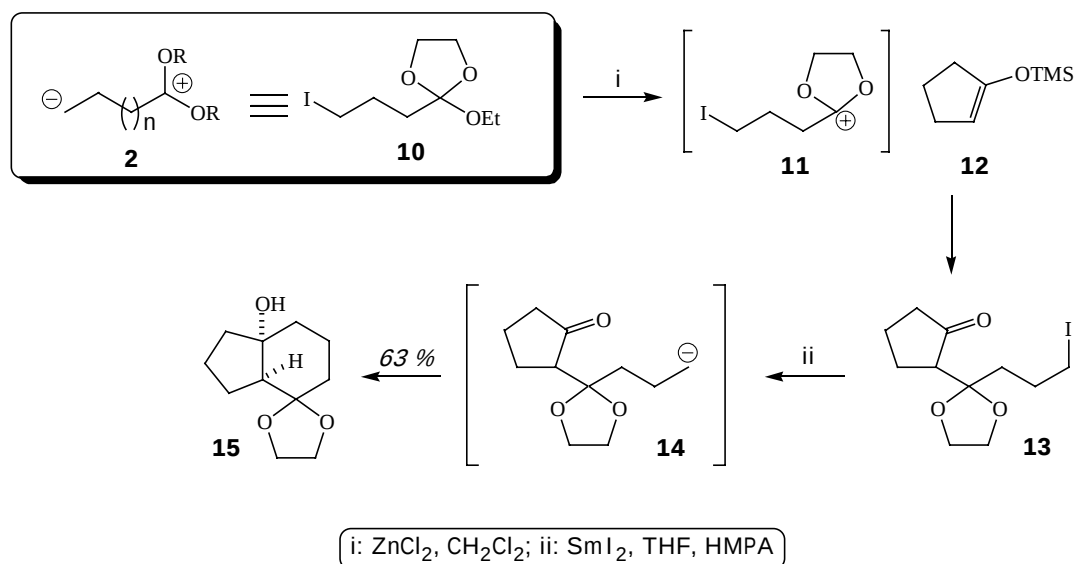


Schéma 3

Cet orthoester iodé (**10**) correspond également à un agent bis-électrophile dans lequel deux sites cationiques formels peuvent être générés indépendamment l'un de l'autre (*Schéma 4*). En effet, l'examen des deux centres fonctionnels montrent que le carbone portant l'atome d'iode peut réagir *via* une substitution nucléophile d'ordre deux tandis que l'oxonium réagit généralement par un mécanisme de type S_N1.

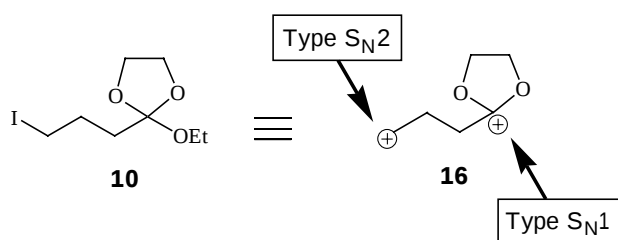


Schéma 4

Cette analyse suggère donc que ces bis-électrophiles (**16**) pourraient être utilisés dans une stratégie de double alkylation des cycloalcanones (**17**) menant ainsi à des bicycles

² Ates A. Thèse : «Développement d'une nouvelle stratégie pour la synthèse des cycles de taille moyenne» , 1999, UCL, Laboratoire CHOR_ORGA ; Marko, I. E. ; Ates, A. *Synlett* 1999, 1033

spiranniques (**18**) (Schéma 5). Ces composés spiranniques (**18**) seraient porteurs sur chacun des cycles de fonctions carbonyles distinguables. La présence d'une cétone libre sur un cycle et d'un groupement cétal sur l'autre est un attrait majeur pour des fonctionnalisations ultérieures.

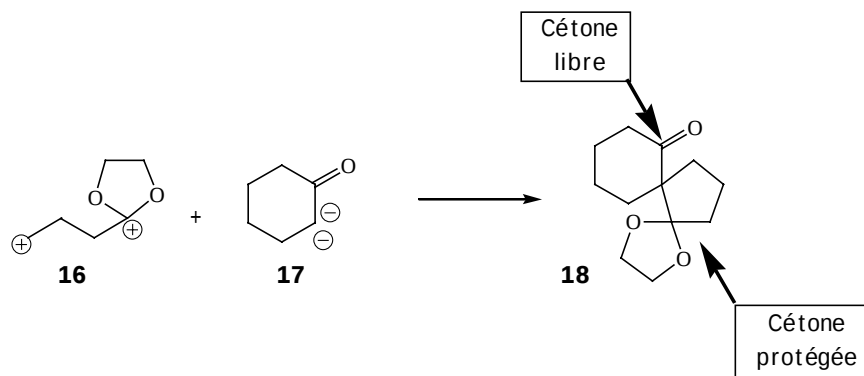


Schéma 5

Notre laboratoire s'est donc penché sur l'étude de la synthèse de tels noyaux spiranniques au départ d'orthoesters fonctionnalisés, ainsi que leur utilisation dans le cadre de la synthèse totale de composés naturels. C'est l'histoire que relatara cette dissertation. Afin de bien resituer cette étude dans son cadre, nous exposerons auparavant quelques méthodologies décrites dans la littérature donnant accès à des composés spiranniques.

Chapitre II. Revue de la littérature

II.1. Introduction

Dans ce chapitre, nous ferons le point sur les différentes techniques déjà publiées permettant la synthèse de spiroalcanes. De nombreux groupes se sont attelés à la construction de tels motifs ; soit pour atteindre des composés naturels ou encore pour éprouver leur méthodologie. Dès lors, il n'est guère étonnant que plusieurs revues traitent déjà de ce sujet³. Notre parcours de la littérature, quant à lui, reprendra exclusivement la synthèse des cycles spiranniques carbonés. Il est à noter que les méthodologies en version asymétrique seront exposées plus amplement dans un chapitre ultérieur.

La synthèse des composés spiranniques nécessite la construction d'un carbone tétra-substitué. Ce centre quaternaire est le point d'ancrage des deux structures cycliques. Dans la littérature, ces noyaux spiranniques (**19**) sont générés par quatre chemins rétrosynthétiques qui diffèrent selon l'ordre de formation du centre quaternaire et du second cycle (Schéma 6).

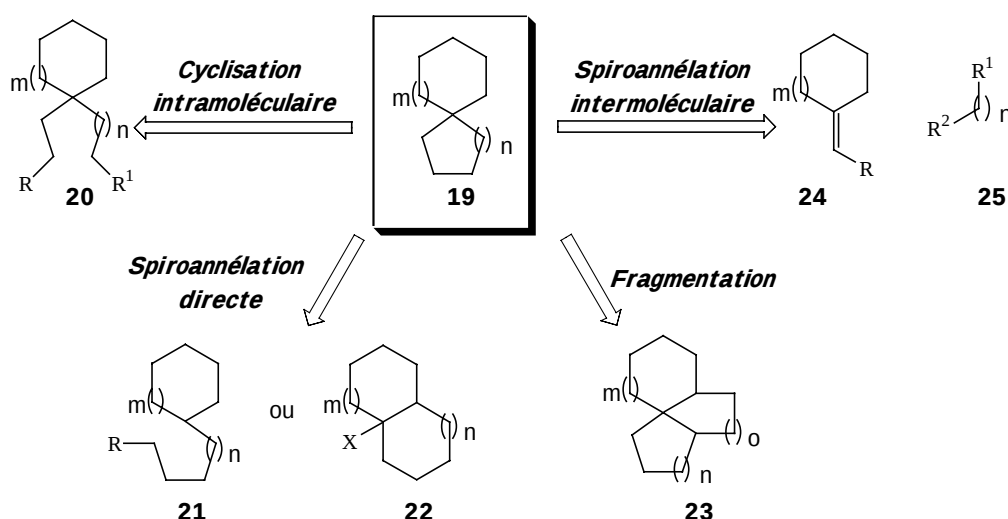


Schéma 6

Notre revue sera donc tout naturellement divisée en quatre parties. La première approche qui sera exposée implique la **cyclisation intramoléculaire** d'un composé cyclique possédant un centre quaternaire (**20**) préalablement aménagé. Une seconde stratégie consiste en la formation du carbone quaternaire et du second cycle durant une étape de **spiroannélation directe** d'un composé monocyclique substitué tel que (**21**) ou par réarrangement d'un bicyclic (**22**). Ensuite, nous exposerons les résultats obtenus par **fragmentation** de tricyclic (**23**). Enfin, la dernière partie présentera les méthodes de **spiroannélation intermoléculaire** utilisant un

³ Sannigrahi, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 9007; Vanderwalle, M.; De Clercq, P. *Tetrahedron* **1985**, 41, 1767; Krapcho, A. P. *Synthesis* **1976**, 425; Krapcho, A. P. *Synthesis* **1974**, 383; Marshall, J. A.; Brady, St. F.; Anderson, B. H. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* **1974**, 31, 283

cycle fonctionnalisé (**24**) et un agent annélant (**25**) conduisant directement au composé spirannique.

II.2.Cyclisation intramoléculaire

Dans cette partie, nous nous concentrerons uniquement sur l'étape de formation de composé spirannique (**19**) au départ d'un cycle possédant déjà un centre quaternaire (**20**) (Schéma 6).

II.2.1.Condensation acyloïne intramoléculaire

Lors de la synthèse totale de l'Hinésol (**28**) et de l'Agarospinol (**29**), Ibuka et son groupe ont réalisé une condensation acyloïne intramoléculaire du diester (**26**), produisant ainsi le noyau spiro[4.5]décane (**27**) (Schéma 7)⁴. Quelques modifications subséquentes ont conduit à l'Agarospinol (**29**) et à son épimère (**28**) .

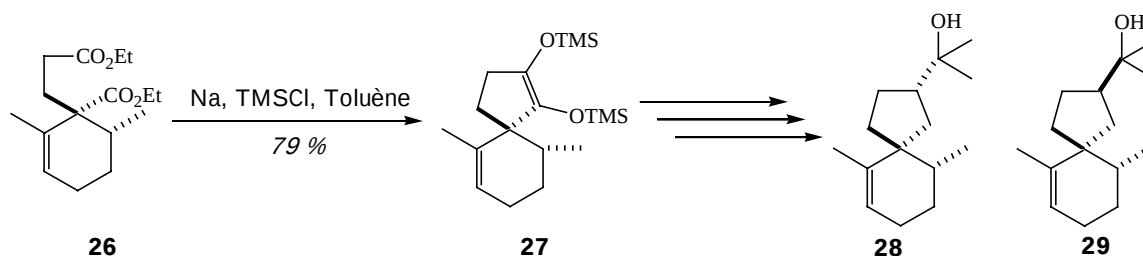


Schéma 7

Le groupe de Cossy a étudié une modification de la condensation acyloïne en utilisant des β -hydroxyesters (**30**) (Schéma 8)⁵. En présence de sodium dans l'ammoniac, le radical anion cétyle (**31**) est généré. Il réagit ensuite avec l'alcène via une cyclisation radicalaire intramoléculaire 5-*exo-trig* formant ainsi les diols spiranniques (**32**). L'excellent contrôle stéréochimique démontré par cette méthodologie repose sur la formation du chélate (**31**) et illustre l'importance de fonction alcool libre de (**30**).

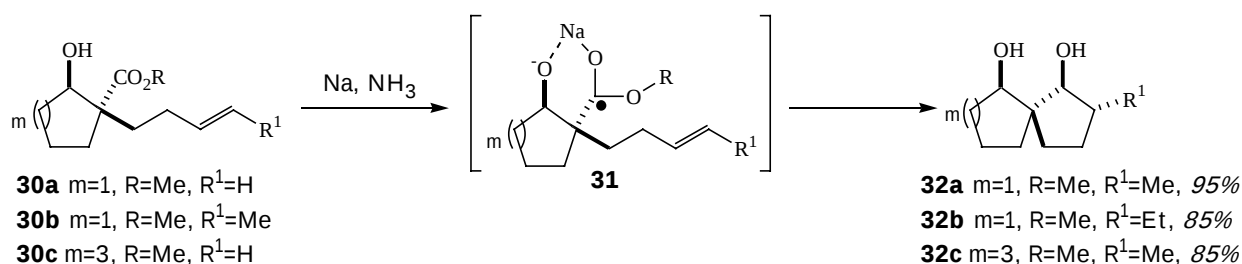


Schéma 8

⁴ Ibuka, T. ; Hayashi, K. ; Minakata, H. ; Ito, Y.; Inubushi, Y. *Can. J. Chem.* **1979**, 1579 ; Ibuka, T. ; Hayashi, K. ; Minakata, H.; Inubushi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 159

⁵ Cossy, J.; Gille, B.; Bellost, V. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3141

II.2.2. Cyclisation de Dieckmann et autres acylations

Parmi les différentes cyclisations de Dieckmann⁶ utilisées dans l'élaboration de β -cétoesters spiranniques, nous présentons l'exemple de Leahy dans le schéma 9⁷. Le spiro[4.5]décane (**34**) provient d'une cyclisation en milieu basique du diester (**33**) suivie d'une décarboxylation.

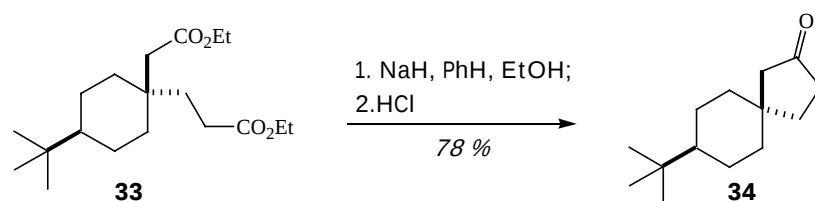


Schéma 9

Une variante de la réaction de Dieckmann, récemment publiée pour les spirodicétones (**38**), consiste à faire réagir les sulfoxydes-esters (**35**) avec deux équivalents de LiHMDS (Schéma 10)⁸. Le premier équivalent de base forme les énolates lithiés (**36**) et le second mène aux carbanions sulfényles (**37**). Ceux-ci s'additionnent de manière intramoléculaire sur la fonction ester et conduisent aux spirodicétones fonctionnalisées (**38**).

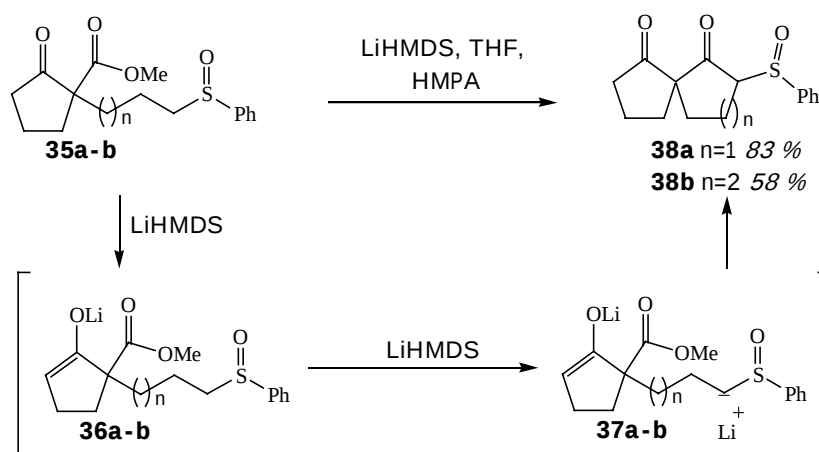


Schéma 10

D'autres réactions d'acylation intramoléculaire menant à des composés spirocétoniques ont été décrites également.^{9,10} Comme le présente le schéma 11, les iodoesters (**39a-b**) peuvent subir un échange métal-halogène et générer l'anion correspondant.

⁶ Guets, I. G.; Hughes, C. R.; Ramage, R.; Sattar, A. *J. Chem. Com., Chem. Comm.* **1973**, 526; Deighton, M.; Hughes, C. R.; Ramage, R. *J. Chem. Com., Chem. Comm.* **1975**, 662

⁷ Provencal, D. P.; Leahy, J. W. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5496

⁸ Pohmakotr, M.; Bunlakasananusorn, T.; Tuchinda, P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 377

⁹ Chitkul, B.; Pinyopropornich, Y.; Thebtaranonth, C.; Thebtaranonth, Y.; Taylor, W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1099; Mori, M.; Isono, N.; Kaneta, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2972

¹⁰ Van der Does, T.; Klumpp, G. W.; Schakel, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 519

Cet anion peut s'additionner sur la fonction ester fournissant ainsi les spirocétones (**40a-b**). Toutefois, cette méthode ne permet pas la cyclisation en dérivé spirannique à sept chaînons (**40c**).

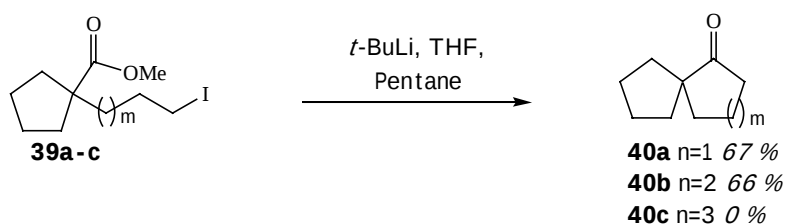


Schéma 11

Molander et son équipe ont travaillé sur des acylations intramoléculaires utilisant le diiodure de samarium et permettant la construction de spirocétones telles que (**42a-b**) (Schéma 12)¹¹. Tout comme les organolithiens présentés ci-dessus, les organosamariens dérivant des iodoesters (**41a-b**) forment aisément les cycles à cinq (**42a**) et six chaînons (**42b**) mais sont inefficaces dans la construction de dérivés de type spiro[5.6]dodécane (**42c**).

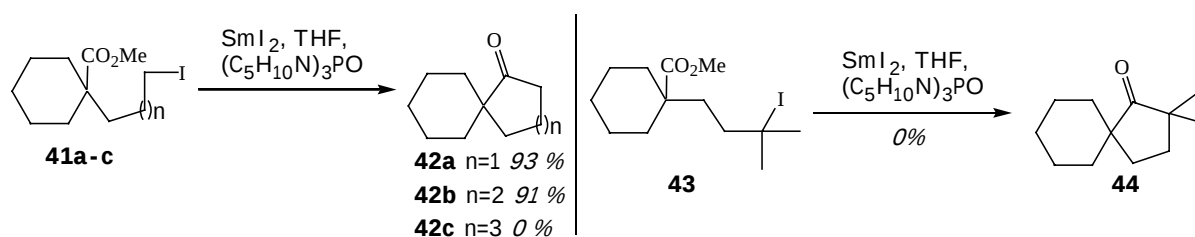


Schéma 12

L'application des mêmes conditions réactionnelles à l'iodure tertiaire (**43**) dévoile une limitation supplémentaire puisque la cétone spirannique (**44**) n'a pas pu être préparée.

II.2.3. Condensation aldol

De nombreux groupes ont utilisé une condensation aldol intramoléculaire pour la préparation d'énone spiranniques^{12,13}. Ces travaux se différencient souvent par le mode d'élaboration du carbone quaternaire. Durant cette dernière décennie, Srikrishna a développé une méthode générale pour la formation de spiroénones (**48**) et (**51**) au départ des alcools allyliques (**45**) en utilisant comme première étape clef, un réarrangement de Claisen (Schéma

¹¹ Molander, G. A. ; Harris, C. R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4374 ; Molander, G. A. ; McKie, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7216

¹² Hayashi, T.; Kanehira, K.; Hagihara, T.; Kumada, M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 113 ; Corey, E. J. ; Ghosh, A.. K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 175; Martin, S F.; Chou, T.-S. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1027 ; McCrae, D. A. ; Dolby, L. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1607 ; Deighton, M.; Hughes, C.; Ramage, R. *J. Chem. Com., Chem. Comm.* **1975**, 662

¹³ Srikrishna, A.; Kumar P. *Tetrahedron* **2000**, 56, 8189; Srikrishna, A.; Vijaykumar, D. ; Reddy, T. *Tetrahedron* **1997**, 53, 1429 ; Srikrishna, A.; Kumar P. ; Vijaykumar, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1683; Srikrishna, A.; Reddy, T.; Kumar P. ; Vijaykumar, D. *Synlett* **1996**, 67

13)⁷. Le choix judicieux de l'éther vinylique permet d'accéder soit aux aldéhydes (**46**) soit aux cétones (**49**). Les cétoaldéhydes (**50**) sont obtenus par ozonolyse tandis que (**47**) sont préparés grâce à une oxydation de Wacker. Finalement, une condensation aldol sur les composés (**47**) et (**50**) a permis d'atteindre les énones spiranniques (**48**) ainsi que leurs isomères de structure (**51**).

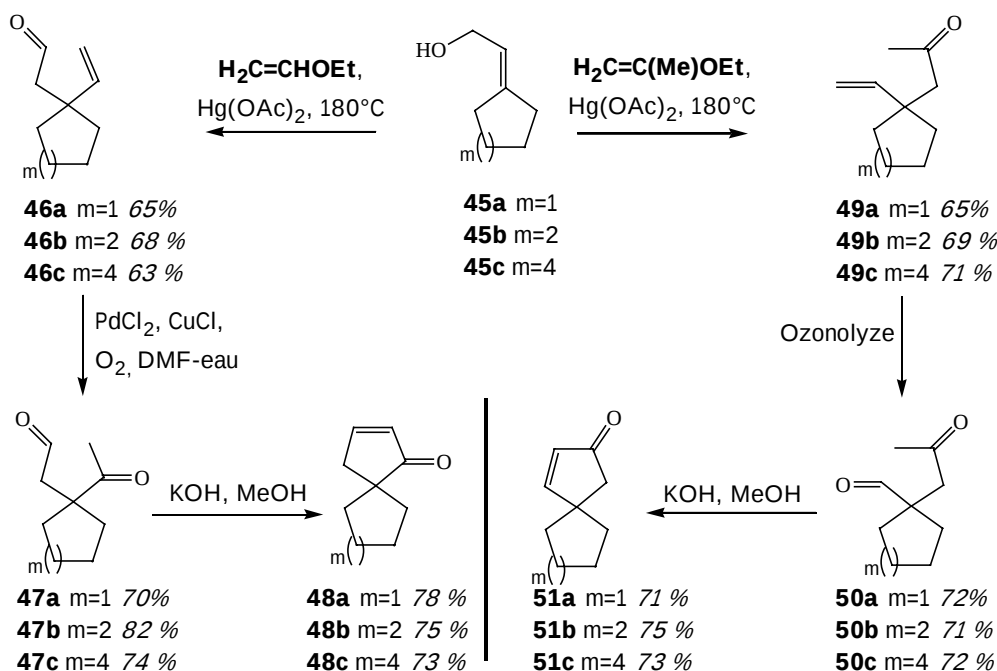


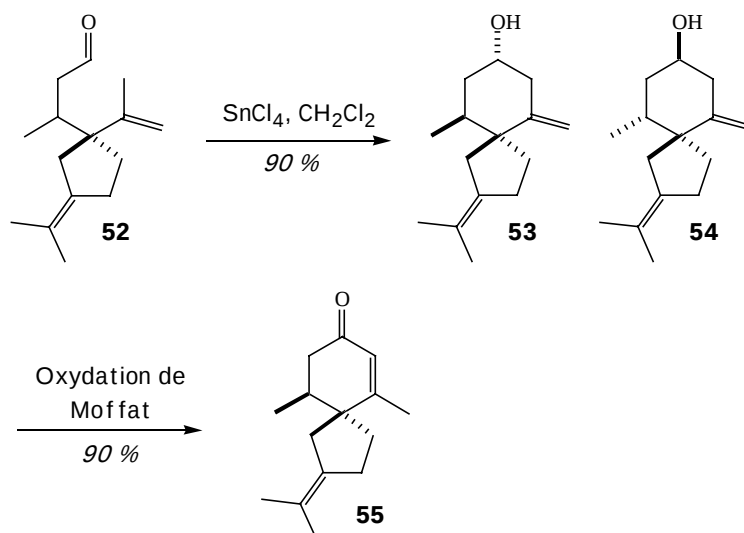
Schéma 13

II.2.4. Réaction ène

Dans la plupart des cas, la réaction ène a été utilisée dans le cadre de la synthèse totale de composés spiranniques naturels¹⁴. Par exemple, McCurry a appliqué cette méthode à la préparation de la β -Vétivone (**55**) (Schéma 14)¹⁵. L'aldéhyde (**52**), activé par le tétrachlorure d'étain, subit une réaction ène intramoléculaire et fournit les deux alcools (**53**) et (**54**) dans un rapport un pour un. Après leur séparation, une oxydation de Moffat de l'alcool (**53**) conduit à la β -Vétivone (**55**).

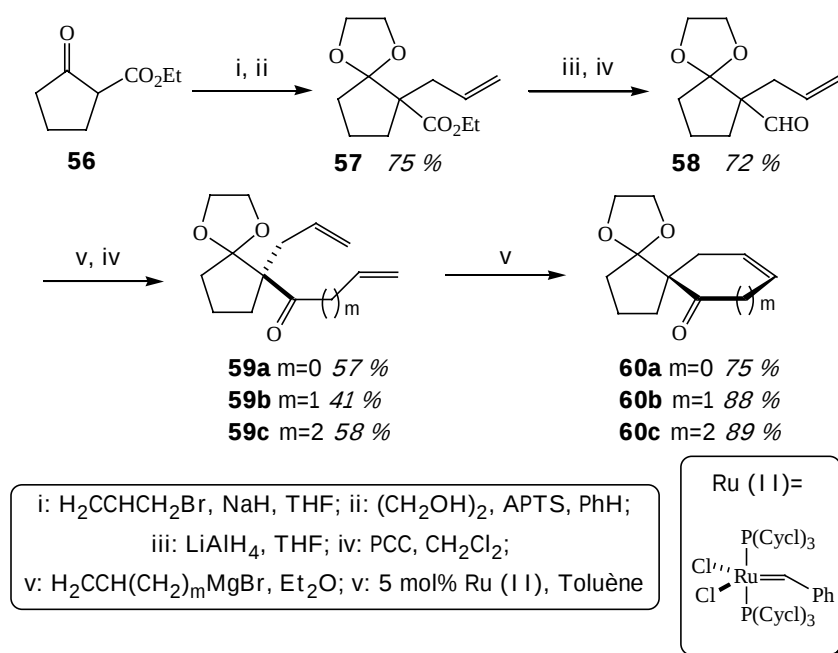
¹⁴ Bozzato, G.; Bachmann, J.-P.; Pesaro, M. *J. Chem. Com., Chem. Comm.* **1974**, 1005; Murai, A.; Sato, S.; Masamune, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1033; Murai, A.; Sato, S.; Masamune, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 511; Burke, S. D.; Murtiashaw, C. W.; Dike, M. S.; Strickland, S. M.; Saunders, J. O. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2400; Posner, G. H.; Hamill, T. G. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 6031; Maezaki, N.; Fukuyama, H.; Yagi, S.; Tanaka, T.; Iwata, C. *J. Chem. Com., Chem. Comm.* **1994**, 1835

¹⁵ McCurry, P. M.; Singh, R. K. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3325



II.2.5.Métathèse

Au cours de ces dernières années, de nombreux groupes de par le monde ont travaillé sur l'étude et l'application de la métathèse cyclisante. Dès lors, il n'est pas étonnant de trouver dans la littérature certaines applications de cette transformation à l'élaboration de composés spiranniques^{16,17}.



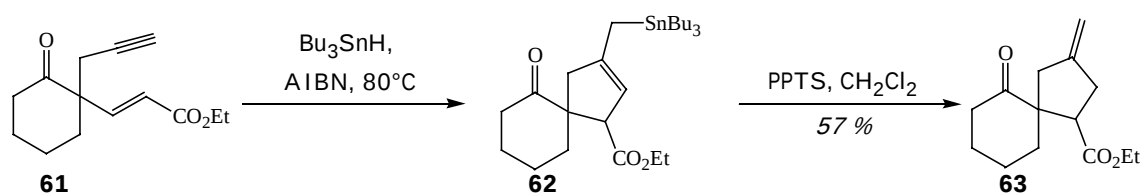
¹⁶ Oesterreich, K. ; Spitzner, D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 4331; Bassindale, M. J.; Hamley, P.; Leitner, A. ; Harrity, J. P. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3247; Kotha, S.; Mannivannan, E.; Ganesh, T. ; Sreenivasachary, N. ; Deb, A. *Synlett* **1999**, 1618; Maier, M.; Bugl, M. *Synlett* **1998**, 1390; Hammer, K. ; Undheim, K. *Tetrahedron* **1997**, 53, 10603

¹⁷ Aburel, P. S.; Romming, C.; Ma, K. ; Undheim, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2001**, 1458

Undheim a utilisé une métathèse cyclisante, catalysée par le réactif de Grubbs, pour accéder aux différents cétocétales spiranniques (**60**) au départ des alcènes (**59**) correspondants (Schéma 15).¹⁷ Cette méthode a fourni les dérivés spiranniques avec de bons rendements. Cependant, la synthèse des précurseurs (**59**) a nécessité pas moins de six réactions consécutives au départ du β -cétoester (**56**).

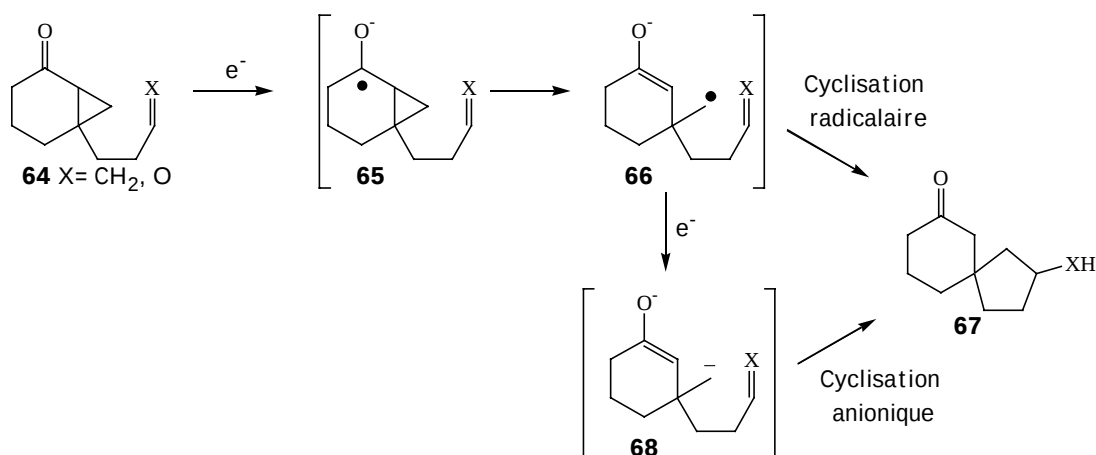
II.2.6. Cyclisation radicalaire

Robertson et son groupe ont démontré que l'addition d'hydruure de tributylétain, en présence d'un initiateur radicalaire, sur le composé propargylique (**61**) fournissait la spirocétone (**62**) (Schéma 16)¹⁸. Après déstannylation en milieu acide, le composé spirannique (**63**) fut isolé et caractérisé.



II.2.7. Cyclisation via fragmentation de cyclopropane

Une stratégie étudiée par plusieurs groupes consiste à générer des dérivés spiranniques (**67**) à partir de cétones bicycliques (**64**) possédant un motif cyclopropanique (Schéma 17).



En milieu réducteur, le radical cétyl (**65**) est formé. La fragmentation du cyclopropane mène ensuite à un nouveau radical distonique (**66**). Ce dernier peut conduire au composé spirannique (**67**) selon deux voies différentes. En effet, le radical (**66**) peut être, soit capturé

¹⁸ Shanmugam, P. ; Srinivasan, R. ; Rajagopalan, K. *Tetrahedron* **1997**, 53, 11685 ; Robertson, J.; Lam, H.; Abazi, S.; Roseblade, S. ; Lush, R. K. *Tetrahedron* **2000**, 56, 8959

intramoléculairement par un radiphile, soit réduit à nouveau en dianion (**68**) et cycliser sur un électrophile.

Mattay a généré le radical cétyl dérivé des cétones (**69**) par un transfert électronique photo-induit (*Tableau 1, entrée 1*)¹⁹. Ces conditions permettent d'isoler les spirocétones (**70**) avec des rendements moyens à médiocres. L'utilisation d'un équivalent de diiodure de samarium comme agent réducteur a conduit à la cétone spirannique (**72**) selon un mode de cyclisation radicalaire (*Tableau 1, entrée 2*)²⁰. Se basant sur les travaux de Motherwell, le groupe de Molander a effectué une cyclisation anionique en additionnant deux équivalents de samarium (II) sur les bicycles (**73**) (*Tableau 1, entrée 3*)²¹. Dans ces derniers cas, le mécanisme impliquerait la réduction de l'intermédiaire radicalaire (**66**) suivie d'une attaque nucléophile de l'organosamarium sur l'ester, menant ainsi aux spirodicétones (**74**).

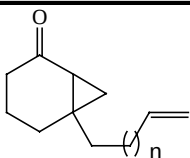
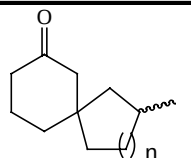
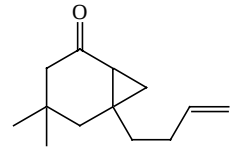
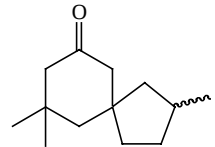
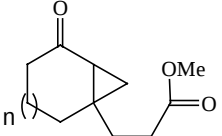
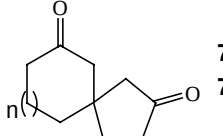
Entrée	Réactifs	Produits	Conditions
1	 69a n=1 69b n=2	 70a n=1 41% 70b n=2 8%	Et ₃ N, MeCN, irradiation
2	 71	 72 36%	SmI ₂ (1éq.), THF, DMPU
3	 73a n=0 73b n=1	 74a n=0 64% 74b n=1 40%	SmI ₂ (2éq.), THF, HMPA

Tableau 1

Motherwell a également réalisé la synthèse du dérivé spirannique (**76**) au départ du précurseur de type thiocarbonyl (**75**) (*Schéma 18*)²². Le traitement de (**75**) par l'hydruire de tributyl étain conduit au radical cyclopropylméthyl (**77**). L'ouverture de celui-ci suivie de la capture intramoléculaire du radical primaire (**78**) par l'alcyne, conduit *in fine*, à l'adduit spirannique (**76**).

¹⁹ Kirschberg, T.; Mattay, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8885; Kirschberg, T.; Mattay, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7217

²⁰ Batey, R. A.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6211

²¹ Molander, G. A.; Alonso-Alija, C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 8067

²² Harling, J. D.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1380; Batey, R. A.; Harling, J. D.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron* **1992**, 48, 8031

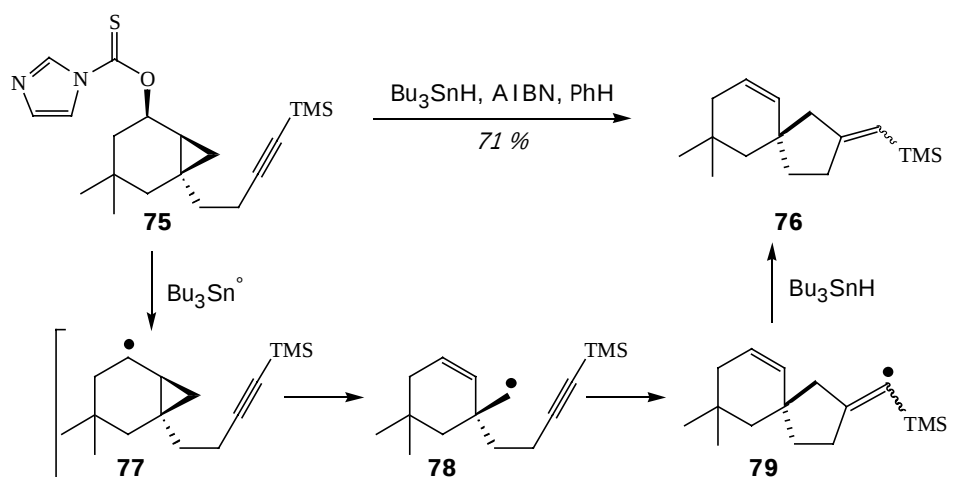


Schéma 18

II.3. Spiroannélation directe

Dans les prochains paragraphes, nous exposerons différentes stratégies dans lesquelles la construction du centre quaternaire et du composé spirannique s'effectuent de manière simultanée. Cette méthode, que nous appelons **spiroannélation directe**, peut se diviser en trois grandes voies rétrosynthétiques (Schéma 19).

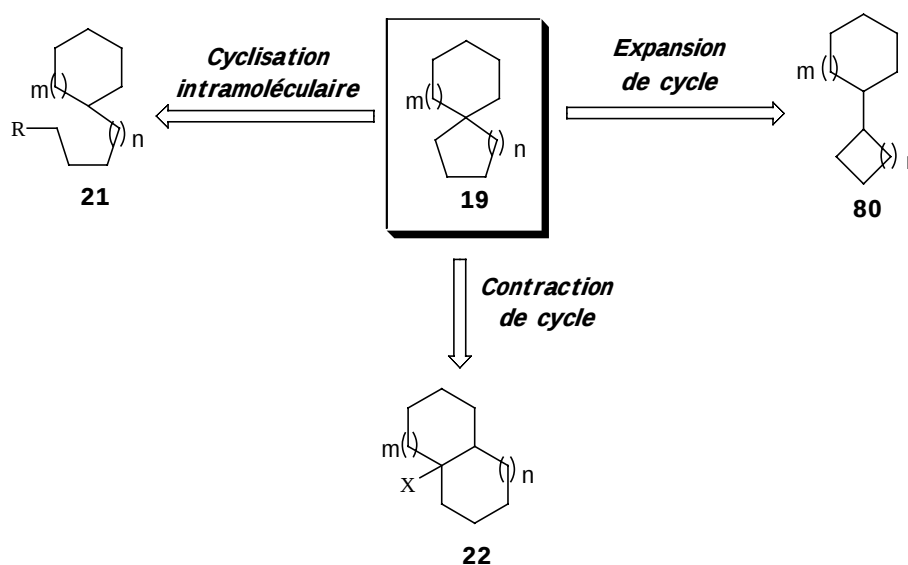


Schéma 19

La première stratégie consiste en une **cyclisation intramoléculaire** d'une structure monocyclique (**21**), portant une chaîne latérale, générant en même temps le second cycle et le carbone tétrasubstitué. Une seconde voie, décrite dans la littérature, implique une **contraction de cycle** de bicyclics fusionnés (**22**). Finalement, nous examinerons les possibilités d'atteindre les composés spiranniques (**19**) grâce à des **expansions de cycle** au départ de structures (**80**).

II.3.1. Cyclisation intramoléculaire

II.3.1.1. Alkylation intramoléculaire

Mayer et Christol furent les pionniers de la construction des composés spiranniques (**82**) via une alkylation intramoléculaire en milieu basique (Schéma 20)²³. Les précurseurs (**81**) proviennent de la monoalkylation du β -cétoester (**56**) suivie d'une hydrolyse et d'une décarboxylation. En présence d'hydroxyde de potassium, les bromocétones (**81**) cyclisent en spirocétones (**82**).

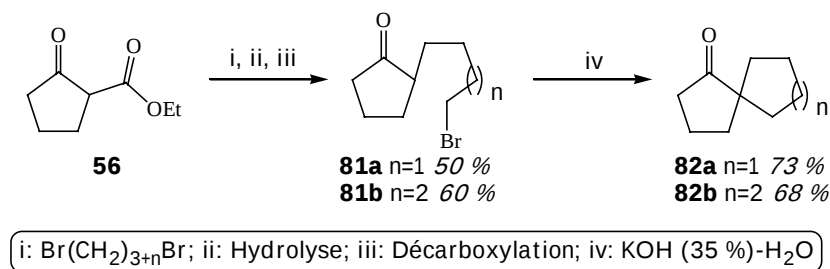


Schéma 20

Plus tard, Willis montra que la décarbométhoxylation intramoléculaire des β -cétoesters (**83**) menait directement aux spirocétones (**40**) (Schéma 21)²⁴.

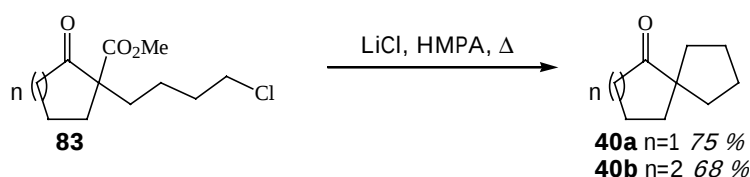


Schéma 21

Cette méthode a été utilisée dans le cadre d'une synthèse formelle de la β -Vétivone (**55**) (Schéma 22). La décarbométhoxylation de (**84**) conduit aux deux diastéréoisomères (**85**) et (**86**) dans un rapport neuf pour un. L'addition de méthyllithium sur la spiroénone (**85**) suivie de son hydrolyse acide fut réalisée auparavant par Stork²⁵. Celui-ci a assemblé (**85**) par **spiroannélation intermoléculaire** en milieu basique de l'énone (**87**) avec l'agent annélant (**88**). Dans ces conditions, Stork obtient uniquement le diastéréoisomère (**85**) mais avec un rendement plus faible.

²³ Mayer, R ; Wenschuh, G. ; Töpelmann, W. *Chem. Ber.* **1958**, 91, 1616 ; Christol, H. ; Mousserons, M. ; Plenat, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959**, 543

²⁴ Eilerman, R. G. ; Willis, B. J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1981**, 30

²⁵ Stork, G. ; Danheiser, R. L. ; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3414

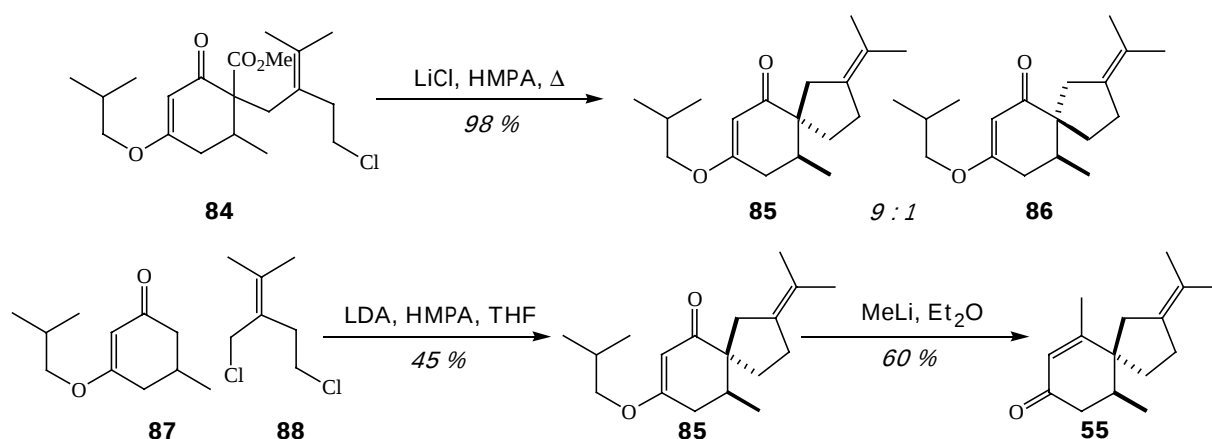


Schéma 22

II.3.1.2. Réaction ène thermique

La thermocyclisation des cétones a surtout été examinée par Conia et son groupe. On retrouve plusieurs applications de sa méthode dans la synthèse de noyaux spiranniques. Par exemple, la thermolyse de la cyclohexanone (**89**) génère quantitativement la spirocétone (**91**) via une réaction ène intramoléculaire (Schéma 23)²⁶

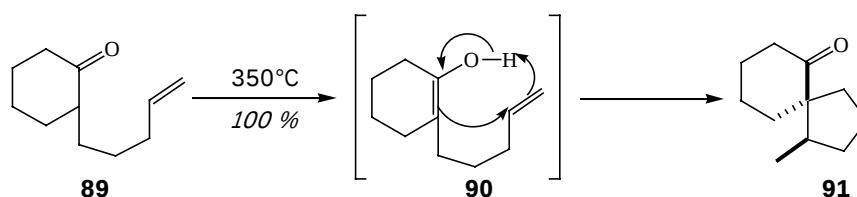


Schéma 23

Oppolzer a utilisé une stratégie similaire afin d'accéder au β -Acorénol (**96**) et à l'Acorénol B (**95**). Le chauffage du diène (**92**) mène aux deux esters (**93**) et (**94**) sous la forme d'un mélange un pour un des deux épimères (Schéma 24)²⁷. Ceux-ci peuvent être séparés par chromatographie. En milieu basique, ce rapport évolue à trois pour deux en faveur de l'ester (**93**). Cette technique fut mise en valeur par la synthèse de deux sesquiterpènes spiranniques : le β -Acorénol (**96**) et l'Acorénol B (**95**).

²⁶ Conia, J. M. ; Leyendecker, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 818

²⁷ Oppolzer, W.; Mahalanabis, K. K., Bättig, K. *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 2388; Oppolzer, W.; Mahalanabis, K. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3411; Oppolzer, W. *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 1812

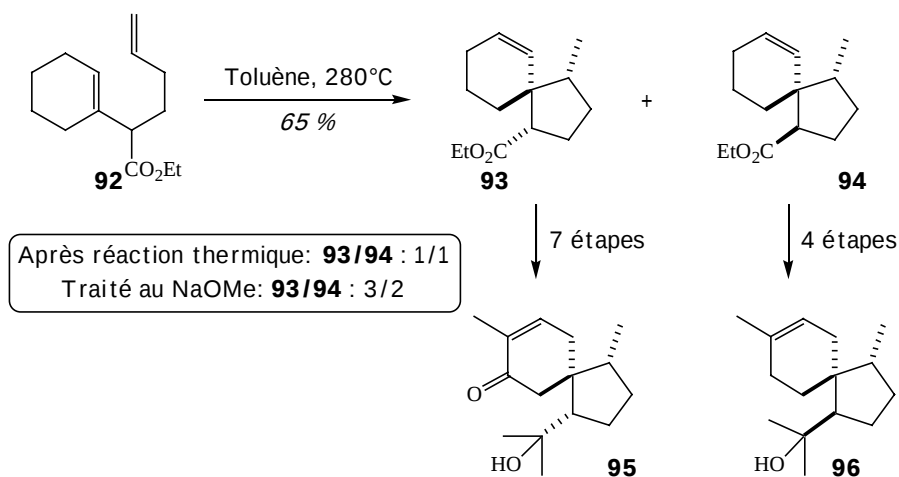


Schéma 24

II.3.1.3.Cyclisation de Nazarov

Kuroda a étudié la réaction de Nazarov dans le cadre de la synthèse du spiro[4.4]nonane (**100a**) et spiro[4.5]décanes (**100b-d** et **101c-d**) (Schéma 25)²⁸. Les précurseurs (**99**) ont été obtenus en cinq étapes au départ des cycloalcanones correspondantes (**97**).

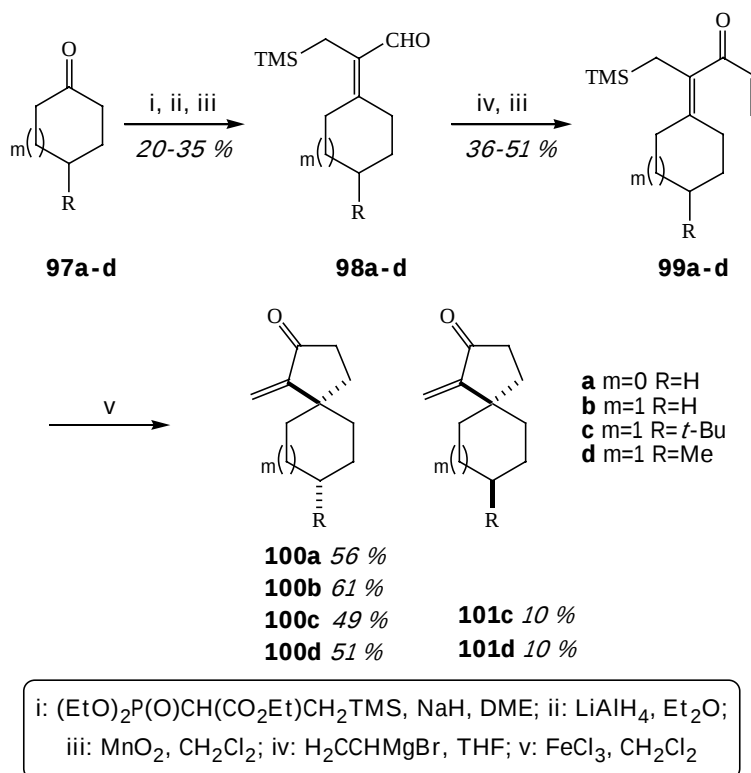


Schéma 25

²⁸ Kuroda C. ; Koshio, H. ; Koito, A. ; Sumiya, H.; Murase, A.; Hirono, Y. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6441; Kuroda C. ; Hirono, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6895

Le traitement des allylsilanes (**99a-b**) par un acide de Lewis, tel que le trichlorure de fer, a conduit aux spirocétones (**100a-b**). La réaction de Nazarov, appliquée aux énones (**99c-d**), a conduit à un mélange des deux diastéréoisomères (**100c-d**) et (**101c-d**) dans un rapport de un pour cinq.

II.3.1.4. Cyclisation catalysée par le rhodium

Récemment, une méthode de synthèse des dicétones spiranniques (**74**), basée sur l'insertion intramoléculaire d'un carbénoïde de rhodium (II) dans un lien C-H, a été développée au départ des composés α -diazocarbonylés (**103**) (Schéma 26)²⁹. Cependant, cette stratégie est limitée à la formation de cycles à cinq chaînons.

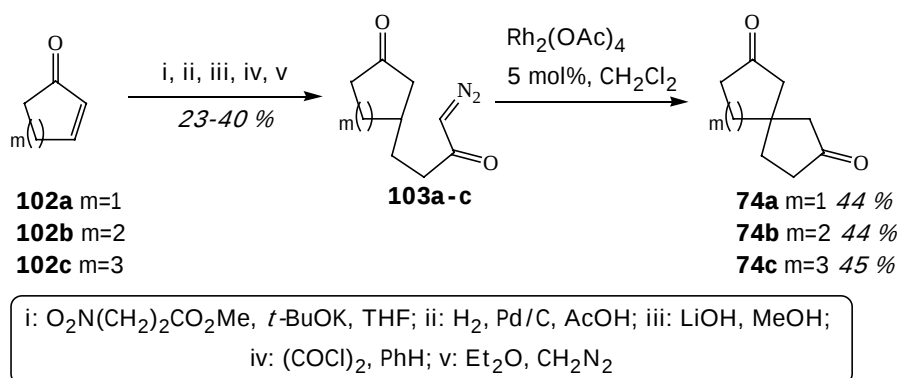


Schéma 26

Une autre contribution de la chimie du rhodium à la synthèse de noyaux spiranniques a été décrite par Eilbracht (Schéma 27)³⁰.

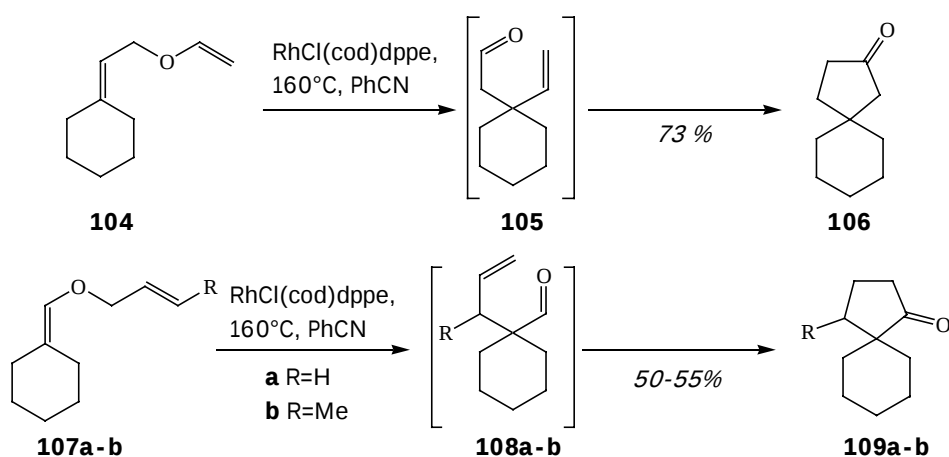


Schéma 27

²⁹ Aburel, P. S.; Romming, C.; Undheim, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2001**, 1024; Aburel, P.; Undheim, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2000**, 1891; Aburel, P.; Undheim, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3813.

³⁰ Sattelkau, T.; Hollmann, C.; Eilbracht, P. *Synlett* **1996**, 1221; Sattelkau, T.; Eilbracht, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1905

L'originalité de cette méthode réside dans la combinaison d'un réarrangement de Claisen et d'une hydroacylation intramoléculaire catalysée au rhodium. Les deux réactions se font de manière consécutive et ce procédé «one-pot » s'avère être relativement performant, malgré les températures de réaction élevées.

II.3.1.5. Condensation aldol initiée par une addition conjuguée

S'inspirant des travaux de Büchi³¹, deux groupes ont amorcé une réaction aldol intramoléculaire conduisant à des dérivés spiranniques, par addition 1,4 d'un nucléophile sur les énonés (**110**) et (**113**) (Schéma 28)³²

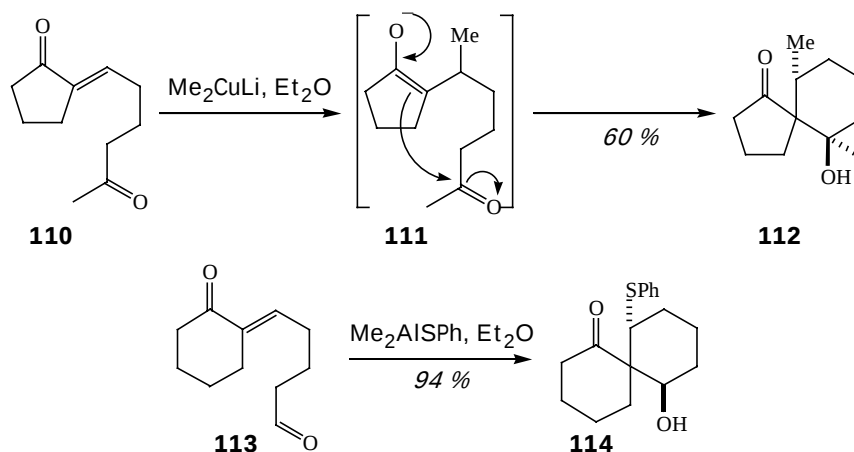


Schéma 28

L'addition de méthylcuprate sur l'exométhylène cyclopentanone (**110**) conduit à la formation de l'énoate (**111**). Ce dernier cyclise spontanément en spiroalcool (**112**). Passant par le même type d'énoate, le sulfure spirannique (**114**) peut être obtenu par addition de Michael du thiolate d'aluminium sur l'exométhylène cyclohexanone (**113**).

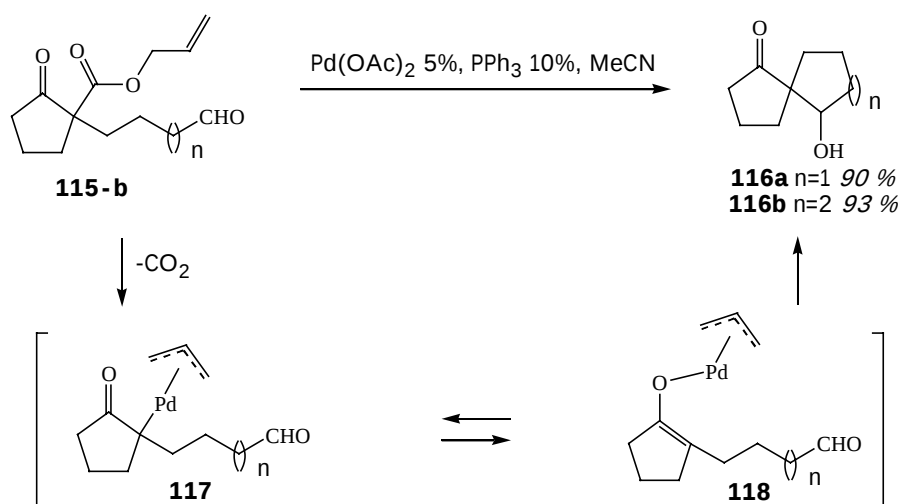
II.3.1.6. Cyclisation aldol catalysée par le palladium

Les allyles carboxylates (**115**) peuvent décarboxyler, après insertion oxydante du Pd (0) dans la liaison allylester, pour générer les énoates de palladium (**117**) et (**118**) (Schéma 29)³³. Ces derniers cyclisent en produits d'aldolisation intramoléculaire (**116**).

³¹ Büchi, G.; Berthet, D.; Decorzant, R.; Grieder, A.; Hauser, A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3208

³² Näf, F.; Decorzant, R.; Thommen, W. *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1808; Itoh, A. ; Ozawa, S. ; Oshima, K. ; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 361

³³ Nokami, J.; Mandai, T.; Watanabe, H. ; Ohya, H. ; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4126



II.3.1.7. Addition de Michaël

Suemune et Sakai ont examiné diverses conditions permettant d'obtenir la dicétone spirannique (**120**) au départ de l'énone (**119**) (Schéma 30)³⁴. En milieu basique, le produit d'addition de Michaël (**120**) est généré avec un rendement médiocre. En présence d'un acide de Lewis, la cyclisation se révèle être très lente. Toutefois, la combinaison de l'éthylène glycol et du trifluoroéthérate de bore donne rapidement accès, avec un bon rendement, à la dicétone (**120**) accompagnée d'une petite quantité du cétocétal (**121**).

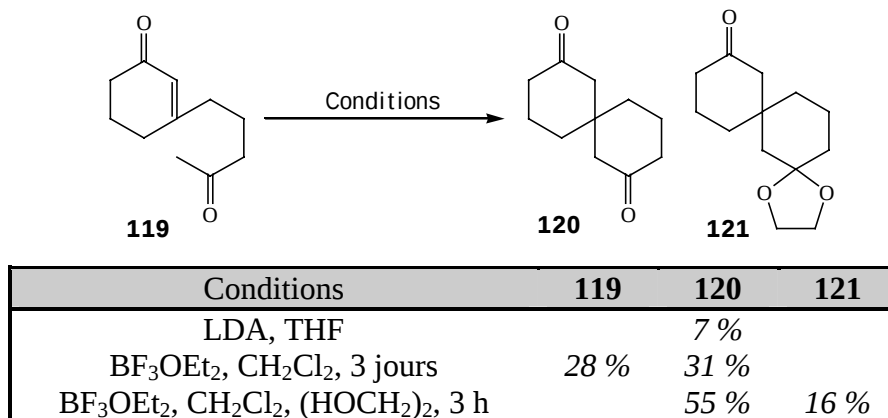


Schéma 30

Suemune rationalise ce résultat en invoquant le passage par l'éther d'énol (**123**) provenant de la déshydratation de l'hémicétal (**122**) (Schéma 31). La présence de l'alcool facilite la réaction de Michaël par capture intramoléculaire du cation oxonium généré lors de l'addition de l'éther d'énol sur l'énone activée par l'acide de Lewis.

³⁴ Suemune, H. ; Takahashi, Y. Sakai, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1858 ; Yamada, S.; Karasawa, S.; Takahashi, Y.; Aso, M.; Suemune, H. *Tetrahedron* **1998**, 54, 15555

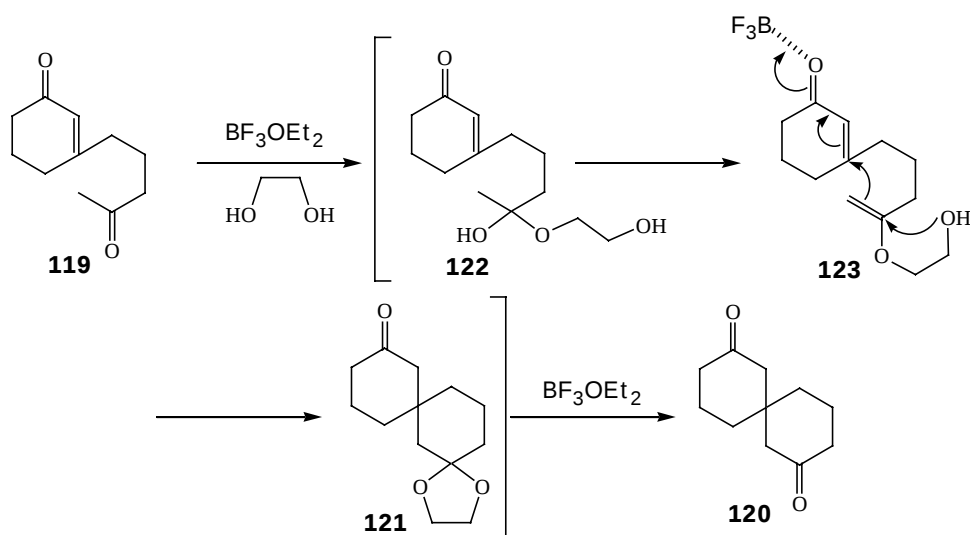


Schéma 31

La réaction de Sakurai intramoléculaire permet également de générer des dérivés spiranniques (Schéma 32)³⁵. Par exemple, l'allylsilane (**124**), en présence d'un acide de Lewis, fournit les spirocétones (**125**) et (**126**) avec un rendement moyen et dans un rapport de un pour un.

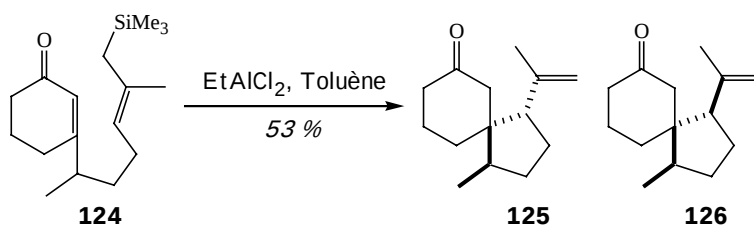


Schéma 32

Enfin, lors de l'étude de la formation du tricycle (**129**) par une réaction de Michaël suivie d'une condensation aldol, le groupe de Ihara a isolé majoritairement le composé spirannique (**128**) (Schéma 33)³⁶. L'addition d'héxaméthylsilazane, en présence d'iodure de triméthylsilyle, à l'ester (**127**) promeut une addition conjuguée non-réversible de l'éther d'énol silylé, menant au dérivé spirannique (**128**) majoritaire.

³⁵ Yamamoto, Y. ; Furuta, T. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3971

³⁶ Takasu, K. ; Ueno, M. ; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4667

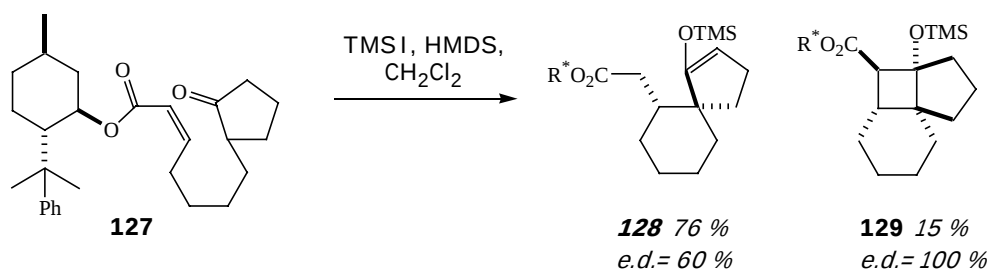


Schéma 33

II.3.1.8. Cyclisation cationique

La synthèse du spiro[4.5]décane (**133**) a été accomplie via une voie cationique par le groupe de Lansbury (Schéma 34)³⁷. L'alcool tertiaire (**130**), en milieu acide, génère le carbocation (**131**) en équilibre avec l'intermédiaire (**132**). La capture intramoléculaire de ce cation par l'oléfine chlorée fournit après hydrolyse le spiro[4.5]décane (**133**) avec un excellent rendement.

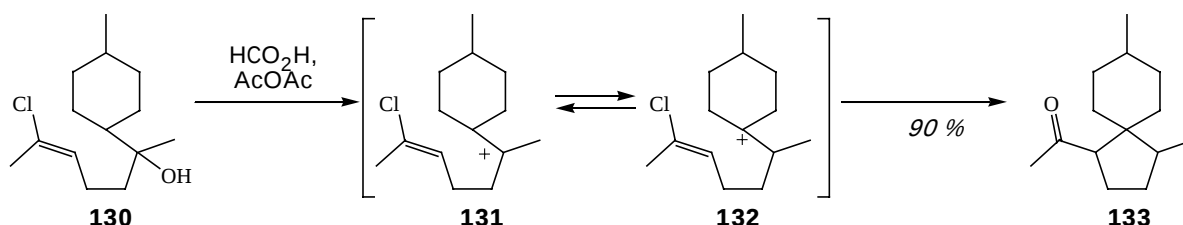


Schéma 34

II.3.1.9. Cyclisation d'iminium

En présence d'un acide fort, les azides (**134**) se réarrangent, par perte d'azote et migration du phényle, dans les iminiums (**135**) (Schéma 35)³⁸. L'énol du dérivé de la cétone réagit intramoléculairement avec la fonction iminium des intermédiaires (**135**), menant ainsi aux cycles spiranniques (**136**).

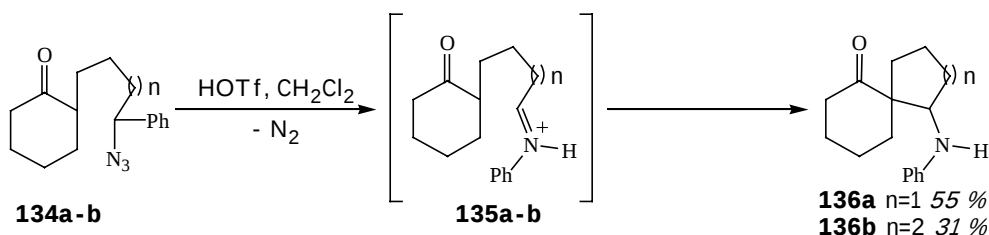


Schéma 35

³⁷ Lansbury, P. T.; Haddon, V. R.; Stewart, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 896

³⁸ Wroblewski, A.; Aubé, J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 886

II.3.1.10.Cyclisation radicalaire

Le tableau ci-dessous présente quelques résultats intéressants de cyclisations radicalaires menant à des spiroalcanes.

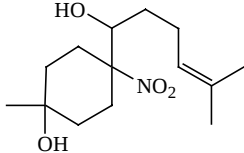
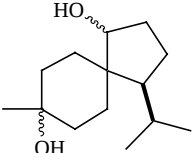
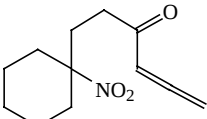
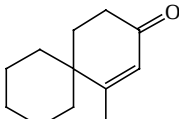
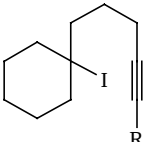
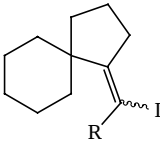
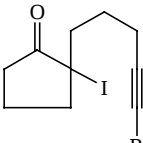
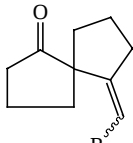
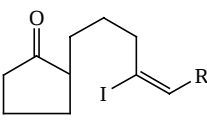
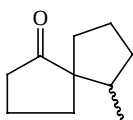
Entrée	Réactifs	Produits	Conditions
1 ³⁹	 137	 138 65 %	Bu ₃ SnH, AIBN, PhH
2 ⁴⁰	 139	 140 63 %	Bu ₃ SnH, AIBN, PhH
3 ⁴¹	 141a R=H 141b R=Me	 142a R=H 40 % E/Z : 9/1 142b R=Me 53 % E/Z : 8/2	Bu ₃ SnH _{cat.} , AIBN, PhH
4 ⁴²	 143a R=H 143b R=TMS	 144a R=H 47 % 144b R=TMS 78 %	Bu ₃ SnH, AIBN, PhH
5 ⁴³	 145a R=H 145b R=CN	 146a R=H 0 % 146b R=CN 84 %	Bu ₃ SnH, AIBN, PhH

Tableau 2

Chen et son groupe ont généré le radical cyclisant à partir des nitroalcanes correspondants (Tableau 2, Entrée 1 et 2). Il est intéressant de noter que seule une cyclisation 6-*exo-dig* a lieu sur le substrat allénique (**139**) et la spiro[5.5]undécénone (**140**) est obtenue comme produit unique de réaction.

³⁹ Chen, Y.-J.; Lin, W.-Y. *Tetrahedron* **1993**, 49, 10263

⁴⁰ Chen Y.-J.; Wang, C.-Y.; Lin W.-Y. *Tetrahedron* **1996**, 52, 13181

⁴¹ Curran, D. P. ; Chen, M.-H. ; Kim, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6265

⁴² Sha, C.-K.; Ho, W.-Y. *Chem. Comm.* **1998**, 2709; Sha, C.-K.; Jean, T.-S.; Wang, D.-H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3745

⁴³ Sha, C.-K. ; Hsu, C.-W.; Chen, Y.-T.; Cheng, S.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9865

Se basant sur les travaux de Curran (*Tableau 2, Entrée 3*), Sha a étudié la cyclisation intramoléculaire des α -iodocétones (**143**) (*Tableau 2, Entrée 4*). L'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'hydruure de tributylétain lui permet d'accéder directement aux spirocétones (**144**) non iodées.

La dernière entrée du tableau ci-dessus expose un autre travail de Sha passant par un transfert d'hydrogène 1,5. Le radical vinylique (**147**) est généré à partir de l'iodure vinylique correspondant (**145b**) (*Schéma 36*). Un transfert d'hydrogène conduit à l'intermédiaire (**148**). Une cyclisation 5-*exo-trig* permet enfin d'isoler la spirocétone (**146b**). Toutefois, comme le démontrent ces résultats, l'alcène doit obligatoirement porter un groupement électrocapteur pour que la spiroannélation radicalaire prenne place. En effet, au contraire de ce que l'on pourrait croire, le radical α -cétonique est nucléophile et pas électrophile.

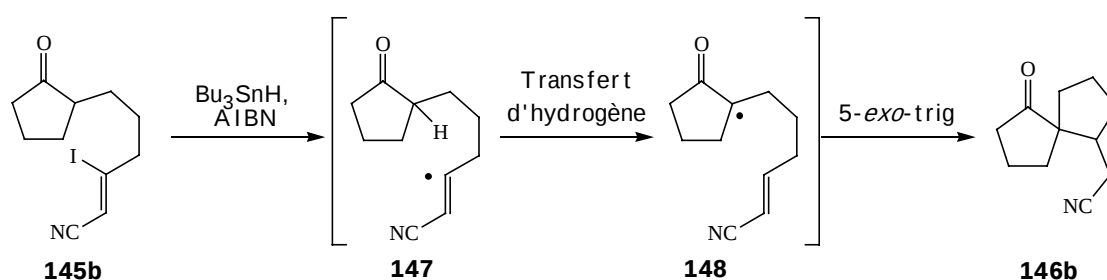


Schéma 36

II.3.1.11. Iodo-carbocyclisation

Comme nous l'avons exposé ci-dessus, l' α -iodocétone (**143a**) peut cycliser sous conditions radicalaires pour mener aux spiro[4.x]alcanes (**144a**) (*Tableau 2, entrée 4*). Récemment, Sha a décrit une nouvelle méthode de cyclisation, incluant la génération simultanée d'une espèce nucléophile et d'un électrophile au départ des α -iodocétones possédant un substituant acétylénique. Cette annélation permet d'obtenir les spirocétones (**150**) au départ des iodocétones (**149**) (*Schéma 37*)⁴⁴. L'addition de trichlorure d'aluminium et de monochlorure d'iode sur les α -iodocétones (**149**) fournit exclusivement les iodures vinyliques *Z* (**150**). Le mécanisme proposé implique la formation de l'énolate d'aluminium (**152**), généré à partir de l'intermédiaire (**151**), en présence d'un cation iodonium.

⁴⁴ Sha, C.-H. ; Lee, F.-C. ; Lin, H.-H. *Chem. Comm.* **2001**, 1359

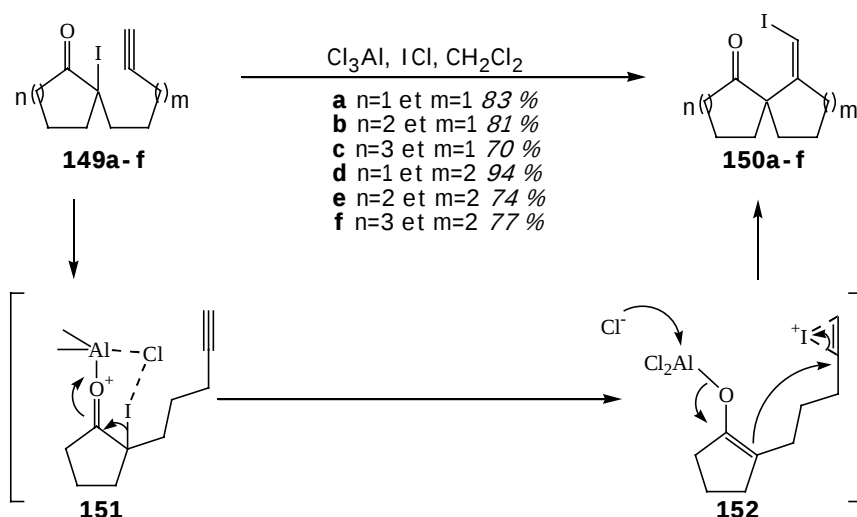


Schéma 37

II.3.1.12. Cyclisation promue par des espèces mercuriques

Conia et Drouin ont mis au point une carbocyclisation promue par le dichlorure de mercure, et conduisant aux spirocétones (**154**) (Schéma 38)⁴⁵. Le mécanisme généralement admis implique le passage par l'intermédiaire organomercurique (**156**). Ce dernier cyclise et donne le composé mercurique vinylique (**157**). Après hydrolyse, les spiroalcènes (**154**) sont isolés avec de bons rendements.

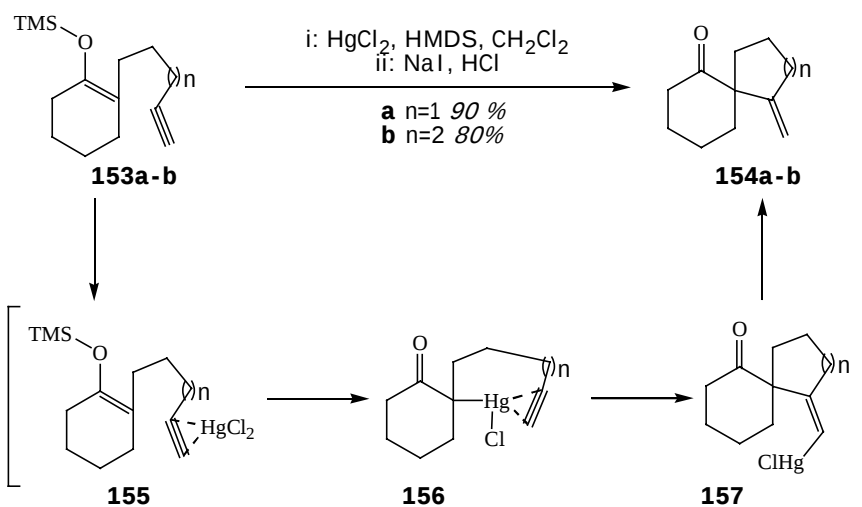


Schéma 38

D'autres organomercuriques (**159**) ont également pu être générés par addition du diacétate de mercure sur les oléfines (**158**) (Schéma 39)⁴⁶. En présence d'hydruure de bore, ces espèces mercuriques effectuent une cyclisation réductrice fournissant les spirocétones (**160**).

⁴⁵ Drouin, J. ; Boaventura, M.-A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 1015 ; Drouin, J. ; Boaventura, M.-A. ; Conia, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1726.

⁴⁶ Danishefsky, S. ; Chakalamannil, S. ; Uang, B.-J. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2231

Cependant, cette méthode donne des rendements médiocres pour l'annélation à six pièces (**160b**).

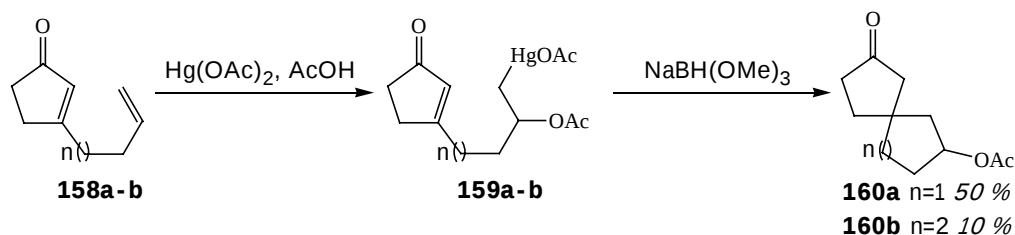


Schéma 39

II.3.2. Contractions de cycle

II.3.2.1. Réarrangement pinacolique

Avant d'aborder les différentes techniques de contraction cyclique conduisant aux noyaux spiranniques, il est bon de rappeler qu'en milieu fortement acide, les diols (**161**) génèrent les spirocétones (**40**) (Schéma 40)⁴⁷. Toutefois, ces conditions ne peuvent être appliquées aux bicycles portant des fonctions sensibles aux acides.

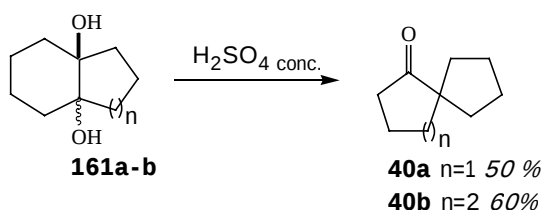


Schéma 40

II.3.2.2. Réarrangement pinacolique assisté par le triméthyl orthoformate

Au cours d'une étude visant à améliorer le rendement du réarrangement pinacolique sur le diol bicyclique (**162**), Kita ajouta divers orthoesters pour activer le diol ainsi que pour piéger l'eau formée en cours de réaction (Schéma 41)⁴⁸. Il constata une nette amélioration lors de l'addition du triméthyl orthoformate et obtint la cétone spirannique (**163**) avec 85 % de rendement.

⁴⁷ Mundy, B. ; Otzenberger, R. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2109 ; Giovanini, E. ; Wegmüller, H. *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 933

⁴⁸ Kita, Y. ; Yoshida, Y. ; Mihara, S. ; Furukawa, A. ; Fang, D.-F. ; Fujioka, H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14689 ; Kita, Y. ; Yoshida, Y. ; Mihara, S. ; Fang, D.-F. ; Furukawa, A. ; Fujioka, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *48*, 8315

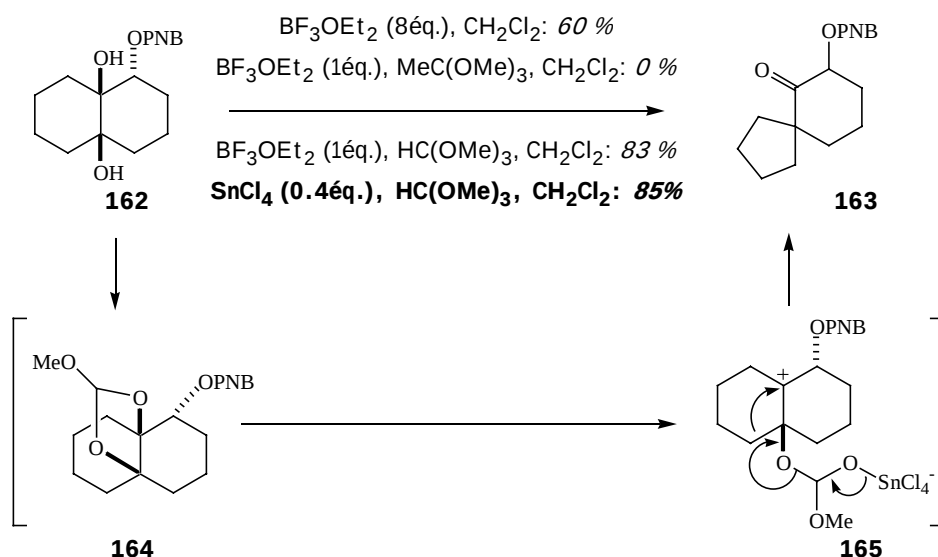


Schéma 41

Le mécanisme réactionnel suggère la formation préliminaire de l'orthoester cyclique (164). Ceci a été démontré par l'application des mêmes conditions sur le composé (164) préalablement synthétisé. En présence d'un acide de Lewis, l'orthoester (164) s'ouvre, conduisant au cation tertiaire (165), qui effectue la contraction de cycle et produit la spirocétone (163).

Kita a également démontré que cette méthode était hautement chémosélective. Par exemple le traitement des bicycles (167), possédant une fonction cétaie, dans les conditions décrites au schéma 42 conduisent aux β -cétocétals (168) avec de bons rendements. Les produits déprotégés correspondants ne furent pas observés.

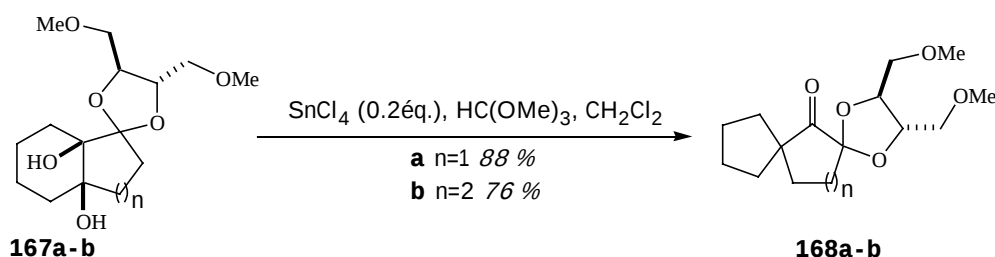


Schéma 42

II.3.2.3. Via ouverture d'époxyde

Lors de ses études sur les contractions de cycle, Kita et son groupe ont mis au point un réarrangement semi-pinacolique des époxydes (170) et (172) (Schéma 43)⁴⁹. En présence d'un

⁴⁹ Kita, Y. ; Yoshida, Y. ; Kitagaki, S. ; Mihara, S. ; Fang, D.-F. ; Furukawa, A. ; Higuchi, K. ; Fujioka, H. *Tetrahedron* **1999**, 55, 4979 ; Kita, Y. ; Kitagaki, S. ; Yoshida, Y. ; Mihara, S. ; Fang, D.-F. ; Kondo, M. ; Okamoto, S. ; Shuji, A. ; Fujioka, H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4991 ; Fujioka, H. ; Kitagaki, S. ; Imai, R. ; Kondo, M. ; Okamoto, S. ; Shuji, A. ; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3219

acide de Lewis, les bicycles (**170**) effectuent une contraction de cycle donnant accès aux spirocétones (**171**). Deux faits expérimentaux sont importants à souligner. Premièrement, les α,β -époxyalcools (**169**) doivent être acylés pour que la contraction prenne place. Deuxièmement, le *trans*-époxy benzoate (**172a**) fournit le composé spirannique (**175a**) avec de très faibles rendements tandis que le dérivé *p*-nitrobenzoate (**172b**) génère (**175b**) comme produit unique. Cette observation peut s'expliquer par la formation de l'oxonium (**173**) qui est sans doute trop stable dans le cas où le groupe R est un phényle.

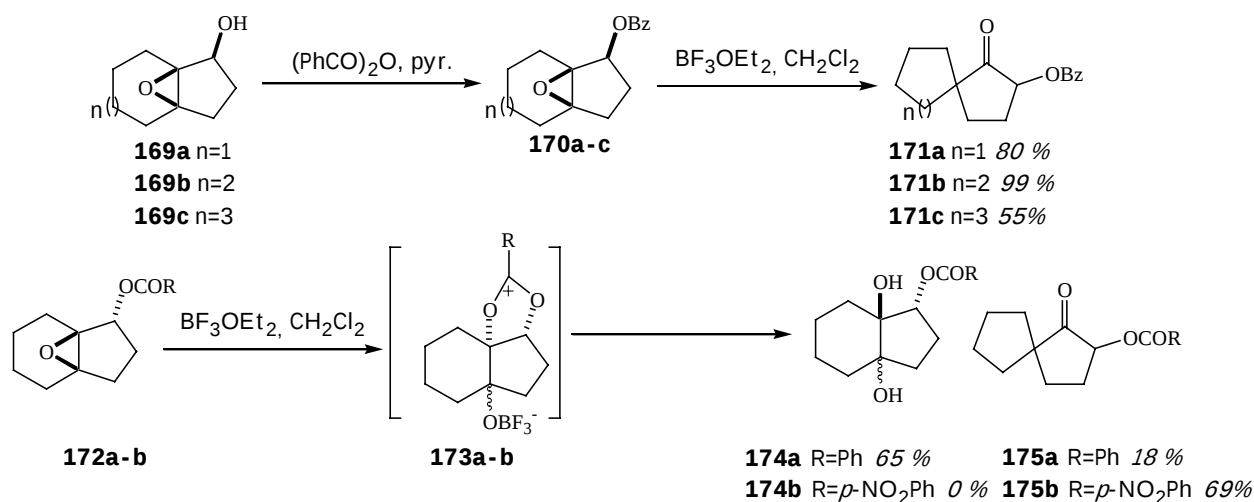


Schéma 43

Kita a testé sa méthode sur le bicycle optiquement actif (**176**) (Schéma 44). La contraction de cycle a mené à la cétone spirannique (**177**) avec un excellent rendement et un très bon excès énantiomérique.

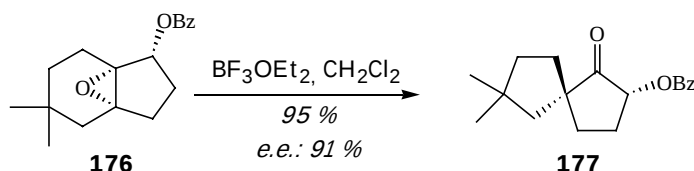


Schéma 44

II.3.2.4. Contraction soutenue par le silicium

Lors de la synthèse énantiosélective de la Solavétivone (**182**), Hwu utilisait également comme étape clef une contraction de cycle (Schéma 45)⁵⁰. L'alcool bicyclique (**179**) fut généré en onze étapes au départ de la (+)-dihydrocarvone (**178**). Parmi les différents acides de Lewis testés pour effectuer le réarrangement du cycle fusionné (**179**) en dérivé spirannique

⁵⁰ Hwu, J. ; Wetzel, J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 922 ; Blay, G. ; Cardona, L. ; Collado, A. ; Garcia, B. ; Pedro, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8117

(181), le tribromure de fer donna le meilleur rendement. Il est à noter que deux alcènes bicycliques (183) et (184) sont également co-produits en quantité importante.

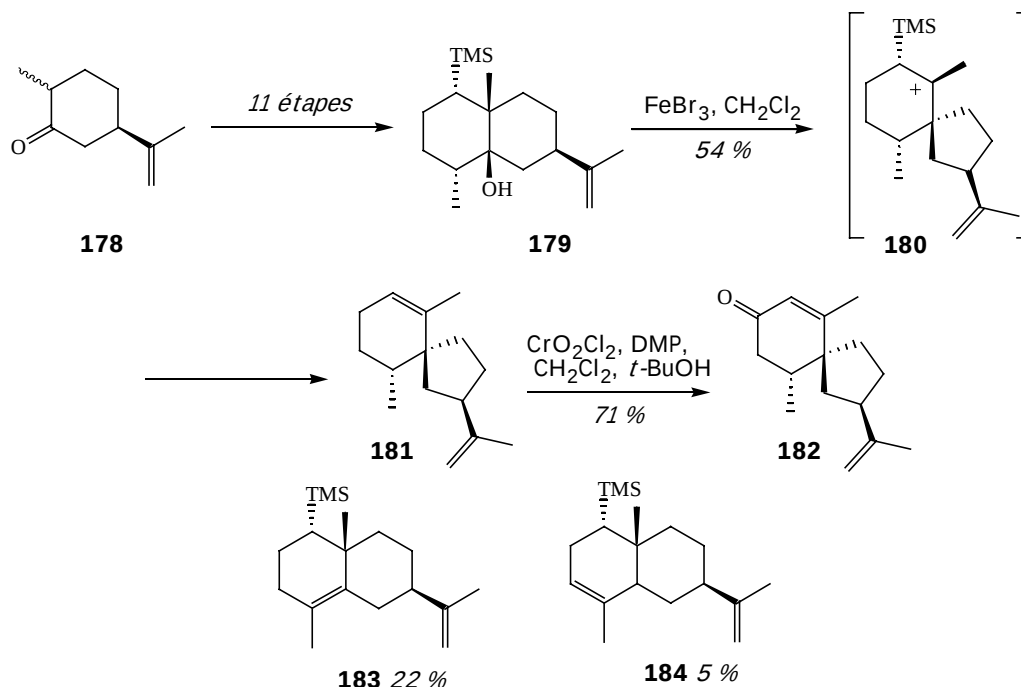


Schéma 45

Le groupe silylé joue deux rôles non négligeables durant cette contraction. En effet, la stabilisation du cation en β du silicium, au niveau de l'intermédiaire (180), favorise la contraction vis-à-vis de l'élimination d'un proton conduisant aux alcènes bicycliques (183) et (184)⁵¹. De plus l'élimination du groupe triméthylsilyl mène exclusivement à l'alcène endocyclique (181).

II.3.2.5. Contraction photo-induite

Les réactions photochimiques permettant d'accéder à des composés spiranniques ont surtout été développées par Caine⁵². Il a notamment montré que l'irradiation du tricyclic (185), dans l'acide acétique aqueux, conduisait majoritairement à la diénone spirannique (187) et minoritairement au bicyclic (188) (Schéma 46). Le carbocation tertiaire (186), généré par photolyse du cyclopropane (185), peut subir deux réarrangements compétitifs. En effet, la migration 1,2 du méthyle forme le bicyclic (188) tandis que la contraction menant au dérivé spirannique (187) se déroule par migration de la fonction méthylène.

⁵¹ Coxon, J. ; Simpson, G. ; Steel, P. ; Witheling, S. *Tetrahedron* **1984**, 40, 3503

⁵² Caine, D. ; Chu, C.-H. ; Graham, S. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3790 ; Caine, D. ; Chu, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 703

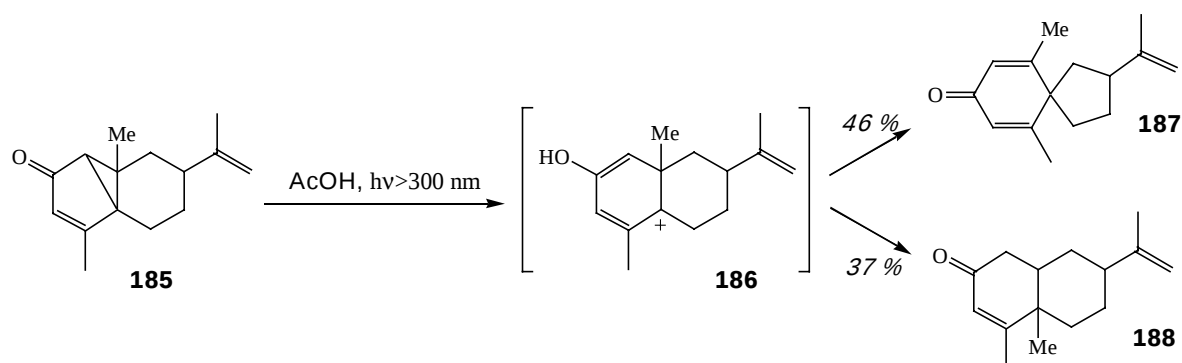


Schéma 46

II.3.3.Expansions de cycle

Dans cette rubrique, nous classerons les méthodes suivant la taille du cycle subissant le réarrangement et non selon le type de réaction impliquée. Nous ne discuterons pas les stratégies permettant d'agrandir des composés déjà spiranniques.

II.3.3.1.Expansion de cyclopropane

Trost et son équipe ont développé deux stratégies pour la transformation de cycloalcanones en cyclobutanones spiranniques. La première voie, présentée ci-dessous, consiste en l'addition de l'ylure de soufre généré au départ du cyclopropane diphenyle sulfonium (**190**) sur les cétones cycliques (**189**), donnant les oxaspiropentanes (**191**) (Schéma 47)⁵³. Ces derniers subissent une expansion en spirocétones (**192**) sous l'action d'un acide de Lewis doux, tel que le LiClO_4 . Suivant le traitement post-réactionnel effectué, les époxydes (**191**) sont isolés ou directement réarrangés.

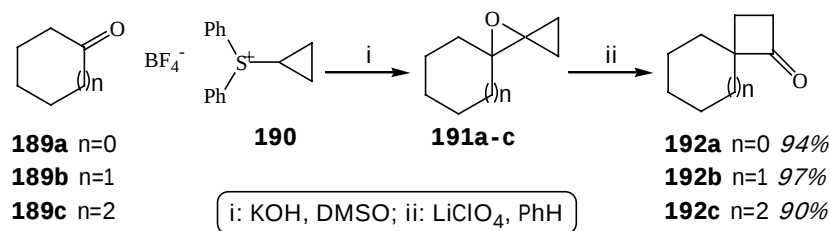


Schéma 47

Une sélectivité intéressante a été constatée lors de l'application de cette méthodologie à la 4-*tert*-butylcyclohexanone (**193**) (Schéma 48). L'ylure de soufre, s'additionnant sur la face la moins encombrée de la cétone (**193**), mène à l'oxaspiropentane (**194**).

⁵³ Trost, B. ; Bogdanowicz, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5321 ; Trost, B. ; Preckel, M. ; Leichter, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2224 ; Johnson, C. ; Janiga, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7692 ; Trost, B. ; Hiroi, K. ; Holy, N. *J. Am. Soc. Chim.* **1975**, 97, 5873 ; Trost, B. ; Bogdanowicz, M. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 887 ; Trost, B. ; LaRochelle, R. ; Bogdanowicz, M. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3449

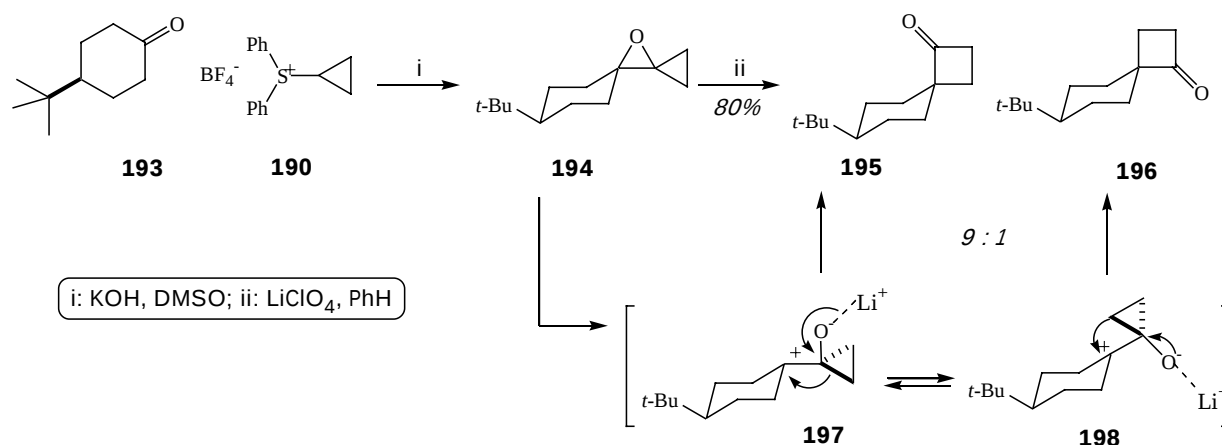


Schéma 48

En présence de perchlorate de lithium, l'époxyde (**194**) conduit majoritairement au spiro[3.5]nonane (**195**). Trost explique ce résultat en invoquant une migration de la liaison du cyclopropane (**197**) plus rapide que la rotation menant à l'intermédiaire (**198**).

Parallèlement à cette étude, Trost explora également l'utilisation du cyclopropyl phényle sulfure lithié, dérivé du cyclopropane (**199**) par addition de *n*-butyllithium, comme agent d'annélation (Schéma 49)⁵⁴. Dans ces conditions, il obtient les spirocétones (**195**) et (**196**) avec un rapport inverse à celui observé auparavant (Schéma 48).

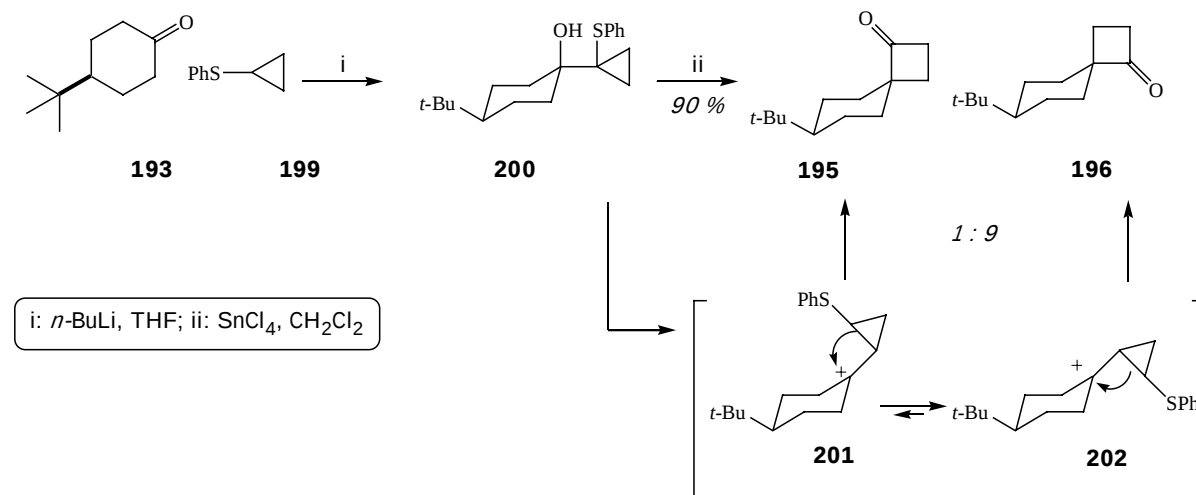


Schéma 49

Il postule que pour des raisons stériques, l'intermédiaire (**202**), est formé préférentiellement, au cation (**201**) dans lequel le groupe thiophényl se retrouve dans une position plus encombrée.

⁵⁴ Trost, B. ; Keeley, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1252 ; Trost, B. ; Keely, D. ; Arndt, H. ; Bogdanowicz, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3088 ; Trost, B. ; Keeley, D. ; Bogdanowicz, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 95, 3068

Dans le cadre d'une synthèse totale, Paquette et son groupe ont décrit la thermolyse du cyclopropane (**205**) et sa transformation en dérivés spiranniques (**207**) et (**208**) (Schéma 50)⁵⁵. Une réaction de McMurry entre l'aldéhyde (**203**) et l'énone (**204**) conduit au précurseur (**205**). La pyrolyse en tube scellé du cyclopropane vinylique (**205**) conduit aux bicycles (**207**) et (**208**) avec un rapport de quatre pour un. Cette sélectivité découle de la recombinaison du biradical (**206**) *via* la face la moins encombrée de la molécule.

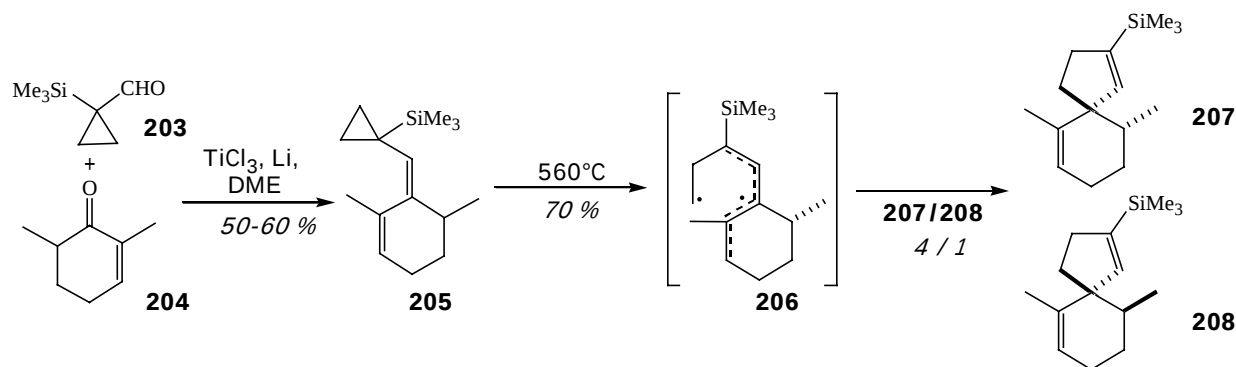


Schéma 50

II.3.3.2. Expansion de cyclobutane

Une condensation entre le 1,2-bis(triméthylsiloxy)cyclobutène (**210**) et les cétales (**209**), en présence d'un acide de Lewis, a permis au groupe de Kuwajima d'isoler les cyclobutanones (**211**) (Schéma 51)⁵⁶. En milieu acide, ces composés (**211**) effectuent un réarrangement pinacolique fournissant les spirodiones (**212**) avec d'excellents rendements.

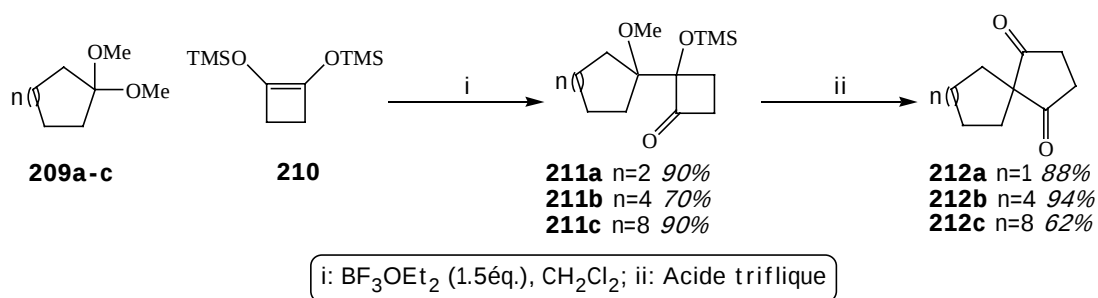


Schéma 51

La stéréosélectivité de l'expansion de cycle a également été étudiée (Schéma 52). Après l'étape de condensation, les deux diastéréoisomères (**214**) et (**217**) ont été séparément engagés dans une réaction de Wittig menant aux alcènes (**215**) et (**218**). Lors du

⁵⁵ Paquette, L. ; Yan, T.-Y. ; Wells, G. J. *Org. Chem.* **1984**, 49, 3610 ; Yan, T.-Y. ; Paquette, L. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3227

⁵⁶ Nakamura, E. ; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 961 ; Shimada, J.-C. ; Hashimoto, K. ; Kim, B. ; Nakamura, E. ; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1759

réarrangement, les composés (**215**) et (**218**) ont conduit respectivement aux cétones spiranniques (**216**) et (**219**) avec une diastéréosélectivité totale.

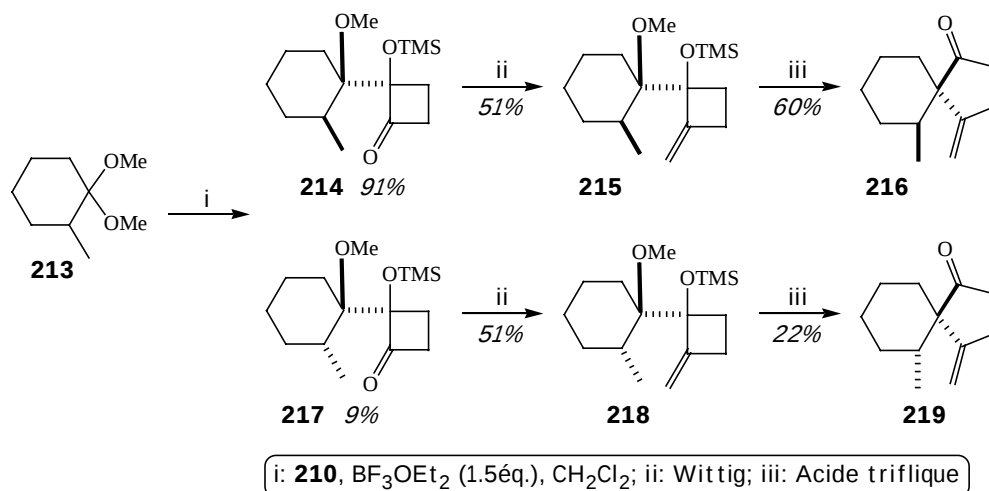


Schéma 52

Parmi les nombreux groupes utilisant cette stratégie, Burnell effectue la condensation et l'expansion de cycle *in situ* au départ des cétones (**189**) (Schéma 53)^{57,58}. Afin d'isoler les diones spiranniques (**212**), quinze équivalents de trifluorure de bore dans le dichlorométhane sont nécessaires.

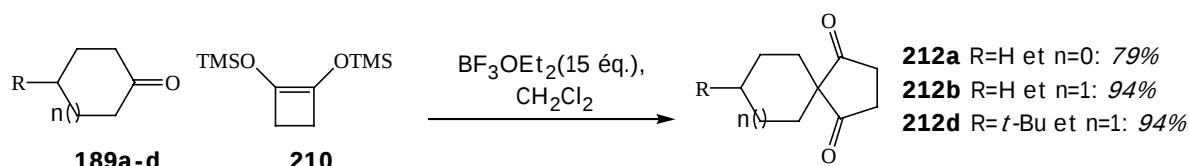


Schéma 53

Enfin, en se basant sur les travaux de Trost, Fitjer a additionné l'anion du cyclobutyl sulfure (**220**) sur les cétones (**189**) générant ainsi les alcools (**221**) (Schéma 54)⁵⁹. Ces derniers, en présence de tétrachlorure d'étain, effectue une expansion de cycle menant aux spirocétones (**82**). Ce réarrangement fournit les adduits dérivés de la cyclohexanone (**82b**) et de la cycloheptanone (**82c**) avec de bons rendements. Cependant, la cyclobutanone (**189a**) et la cyclopentanone (**189e**) fournissent les composés spiranniques correspondants avec de très faibles rendements.

⁵⁷ Jenkins, T. ; Burnell, J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1485

⁵⁸ Wu, Y.-J. ; Zhu, Y.-Y. ; Burnell, J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 104 ; Wu, Y.-J. ; Burnell, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 764 ; Pandey, B. ; Khire, U. ; Ayyangar, N. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 2741 ; Wu, Y.-J. ; Burnell, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4369 ; Julia, M. ; Saint-Jalmes, L. ; Lila, C. ; Xu, J. ; Moreau, L. ; Pfeiffer, B. ; Eck, G. ; Pelsez, L. ; Ronaldo, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 447 ; Wendt, J. ; Gauvreau, P. ; Bach, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9921.

⁵⁹ Fitjer, L. ; Schlotmann, W. ; Noltemeyer, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4985

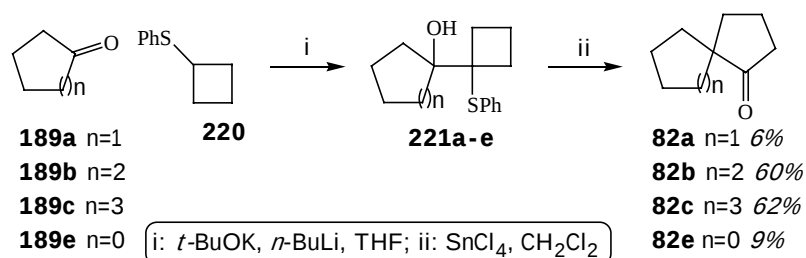


Schéma 54

II.3.3.3. Expansion des cyclopentanes et des cycles de taille supérieure

Une des méthodes les plus utilisées pour l'expansion de cycle est sans aucun doute le réarrangement pinacolique. Se fondant sur de précédents travaux, Sands a clairement démontré l'importance du choix des conditions⁶⁰. En effet, le traitement des diols alicycliques (222), (224) et (227) par l'acide sulfurique conduit aux cétones spiranniques (40b), (42b) et (228) accompagnées, en quantités variables, des diènes (223), (225) et (229) (Schéma 55). Par contre, l'utilisation d'un acide de Lewis a pour effet d'accroître les rendements en cétones (40b) et (226). L'application de ces conditions sur le diol (224) mène cette fois-ci majoritairement au spiro[4.6]undécane (40c).

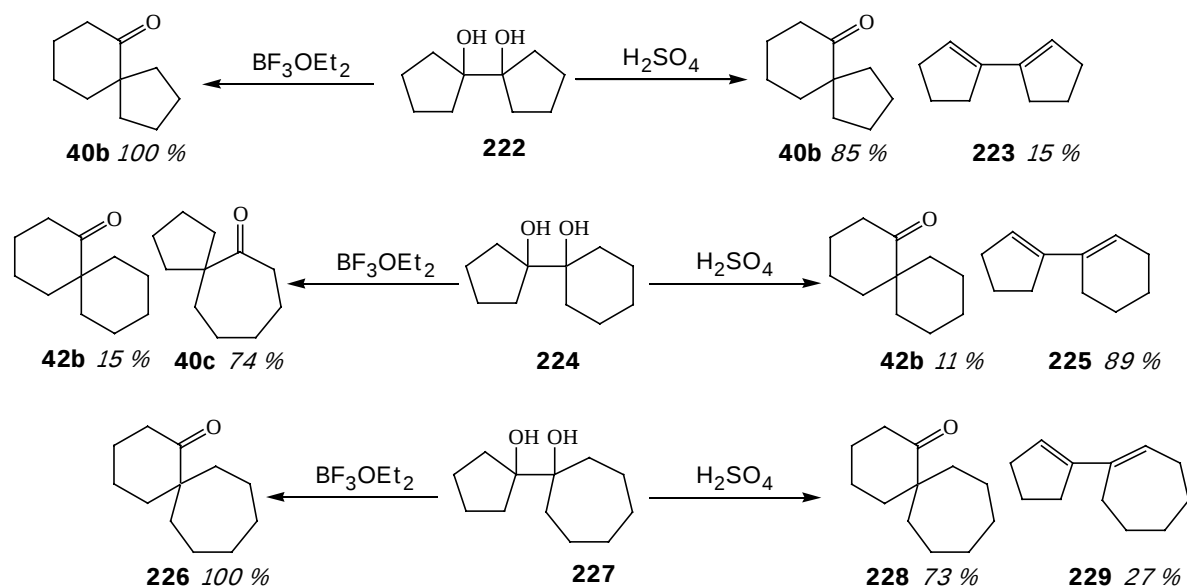


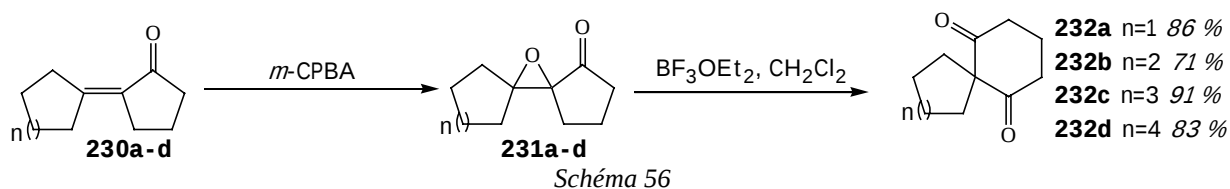
Schéma 55

Plusieurs groupes ont examiné la migration 1,2 du substituant carbonyle des α,β -époxy cétones pour générer des centres quaternaires spiranniques⁶¹. Bach a utilisé cette méthode pour la synthèse de 1,3-dicétones spiranniques (232) (Schéma 56)⁶².

⁶⁰ Sands, R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 468

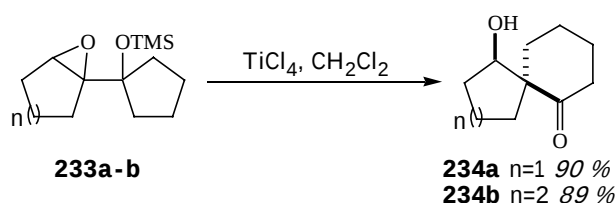
⁶¹ Martin, S. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 36, 419

⁶² Bach, R. ; Klix, R. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5438

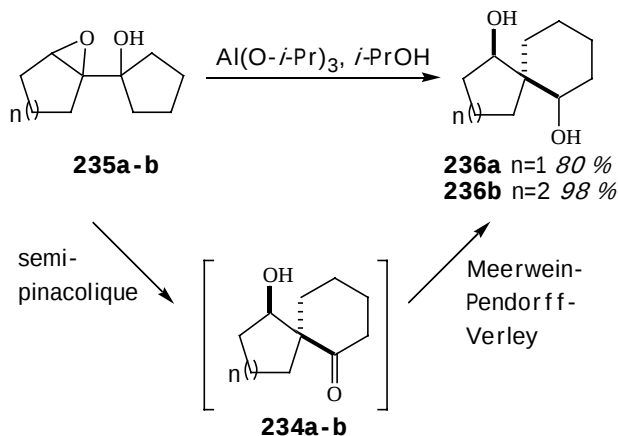


Les précurseurs d'expansion de cycle (**231**) sont obtenus par époxydation des énones correspondantes (**230**). L'addition d'un acide de Lewis aux époxycétones (**231**) fournit les dicétones (**232**) par une migration 1,2 concertée du groupement carbonyle.

Yamamoto a également décrit une expansion cyclique similaire⁶³. Le réarrangement des époxyéthers silylés (**233**) par le tétrachlorure de titane a conduit aux adduits de type aldol (**234**) avec d'excellents rendements (*Schéma 57*).



Plus récemment, les hydroxyépoxydes (**235**) correspondants, en présence de triisopropoxyde d'aluminium, conduisent aux diols spiranniques (**236**) (*Schéma 58*)⁶⁴. Cette transformation globale procède d'abord par un réarrangement semi-pinacolique générant les cétones (**234**), suivie d'une réduction *in situ* de Meerwein-Pendrorff-Verley.



⁶³ Maruoka, K. ; Hasegawa, M. ; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3827

⁶⁴ Tu, Y. ; Yang, L. ; Chen, Y. *Chem. Lett.* **1998**, 285.

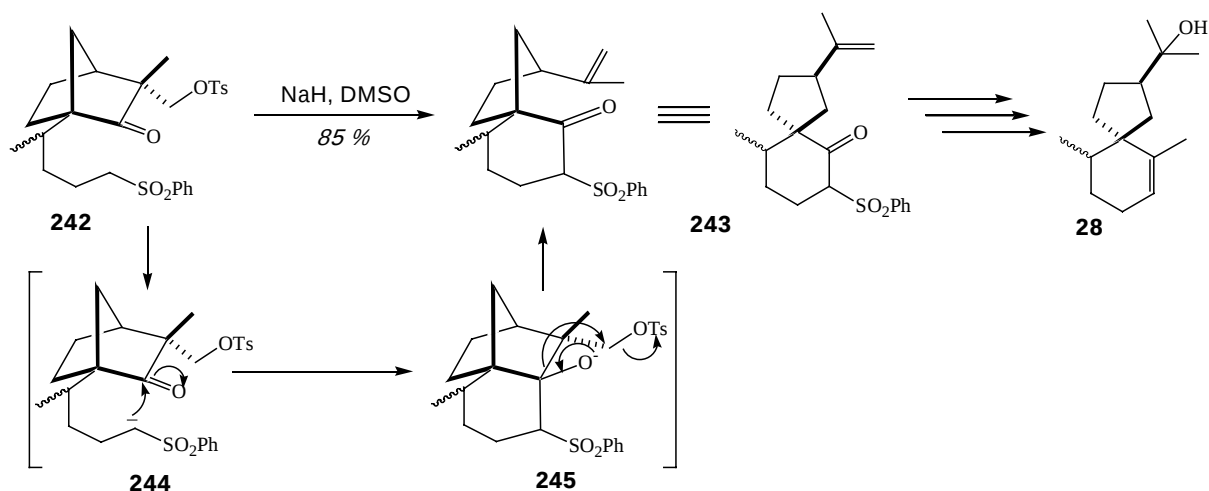


Schéma 61

II.4.2. En milieu acide

Deslongchamps fut sans doute l'initiateur des fragmentations de tricycliques cétoniques (247) et (248) menant aux dicétones spiranniques (249) et (250) (Schéma 62)⁶⁸. La cyclopropanation intramoléculaire de la diazocétone (246) conduit aux tricycles (247) et (248) dans un rapport neuf pour un. Le traitement de ces composés en milieu acide forme d'abord la dicétone (251). Celle-ci s'énolise dans les conditions acides et l'énol (252), généré *in situ*, fragmente en spiro[4.5]décane (249) et (250). Notons que le rapport en produits (249) et (250) correspond bien sûr au rapport des isomères tricycliques (247) et (248).

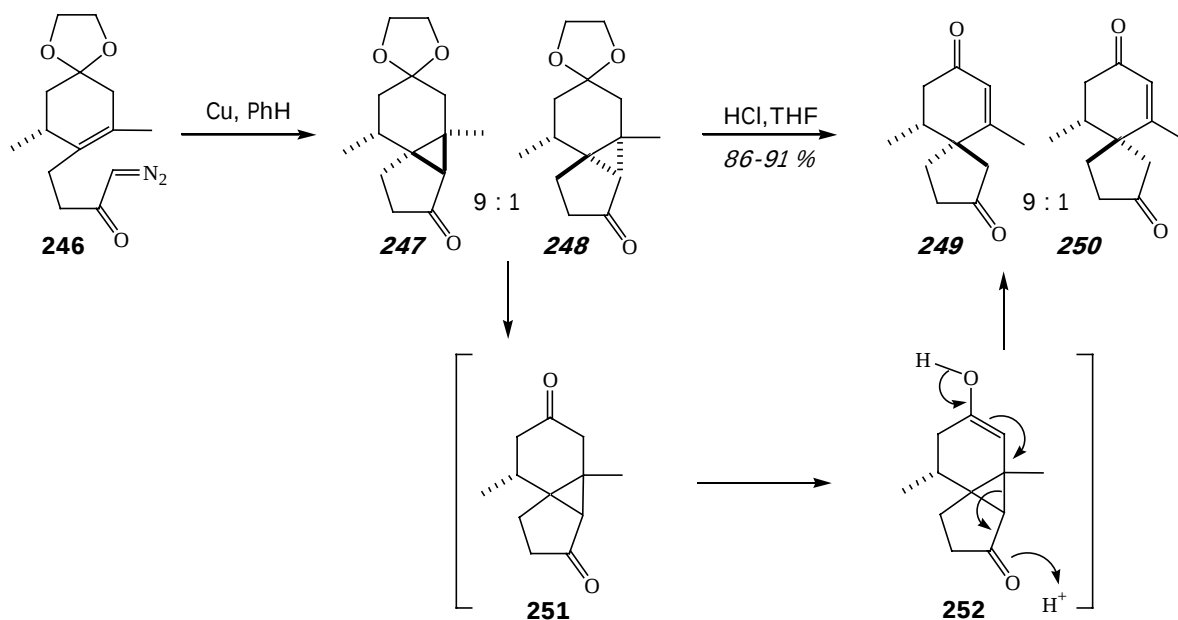


Schéma 62

⁶⁸ Lafontaine, J ; Mongrain, M. ; Sergent-Guay, M. ; Ruest, L. ; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **1980**, 58, 2460

Comme cela a été exposé antérieurement (Schéma 30), l'emploi simultané d'éthylène glycol et de BF_3 sur des composés dicarbonylés a été étudié par Sakai et Suemune. Ces derniers ont également montré que l'adjonction de ces deux réactifs au bicyclic (253) fournissait le spiroester (254) avec un excellent rendement (Schéma 63)⁶⁹. Cette transformation implique une séquence de réactions qui débute par une condensation aldol intramoléculaire de la cétone bicyclique (253), générant intermédiairement le tricyclic (255), celui-ci, lors de l'acétalisation, subit une fragmentation de Grob de l'hémicétal (256).

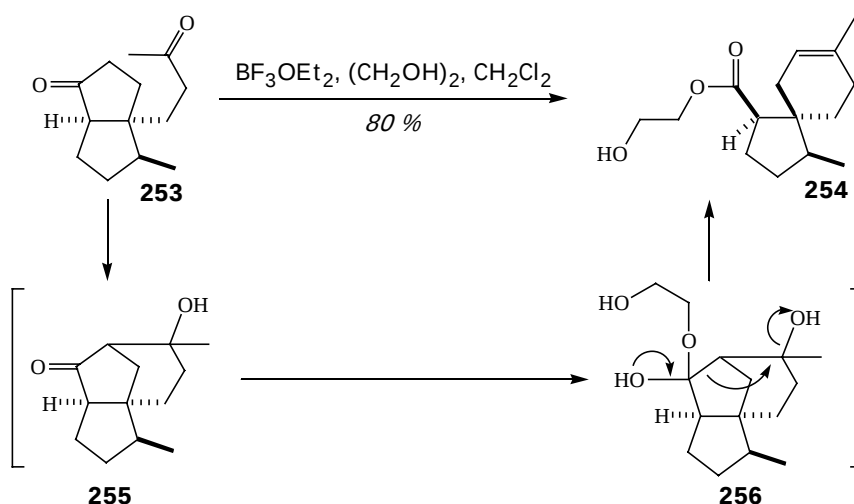


Schéma 63

Plus récemment, Clive développa une stratégie simple et générale pour la synthèse des spiroénones (262) et (265) via la fragmentation des tricycles (261) et (264) (Schéma 64)⁷⁰. Dans cette approche, basée sur les travaux de Stork, le centre quaternaire est obtenu grâce à une cyclisation radicalaire du bromoacétal (258). La déprotection de l'éther silylé (259) suivie d'une oxydation mène à la cétone (260). Le traitement en milieu acide de l'acétal (260) provoque *in situ* la séquence réactionnelle suivante : formation du lactol, condensation aldolique et finalement une réaction de Michaël intramoléculaire générant ainsi le tricyclic (261). Le composé spirannique (262) est libéré en milieu acide, en présence d'anhydride acétique, par une réaction de rétro-Michaël suivie de l'acylation de l'alcool ainsi généré. La stéréochimie de l'alcool de départ (257) ou (263) dictera la stéréochimie du centre spirannique (262) ou (265).

⁶⁹ Nagumo, S., Suemune, H.; Sakai, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1778; Nagumo, S., Suemune, H.; Sakai, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6927; Miyao, Y.; Tanaka, M.; Suemune, H.; Sakai, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1535

⁷⁰ Clive, D. L. J.; Huang, X. *Tetrahedron* **2001**, 57, 3845.

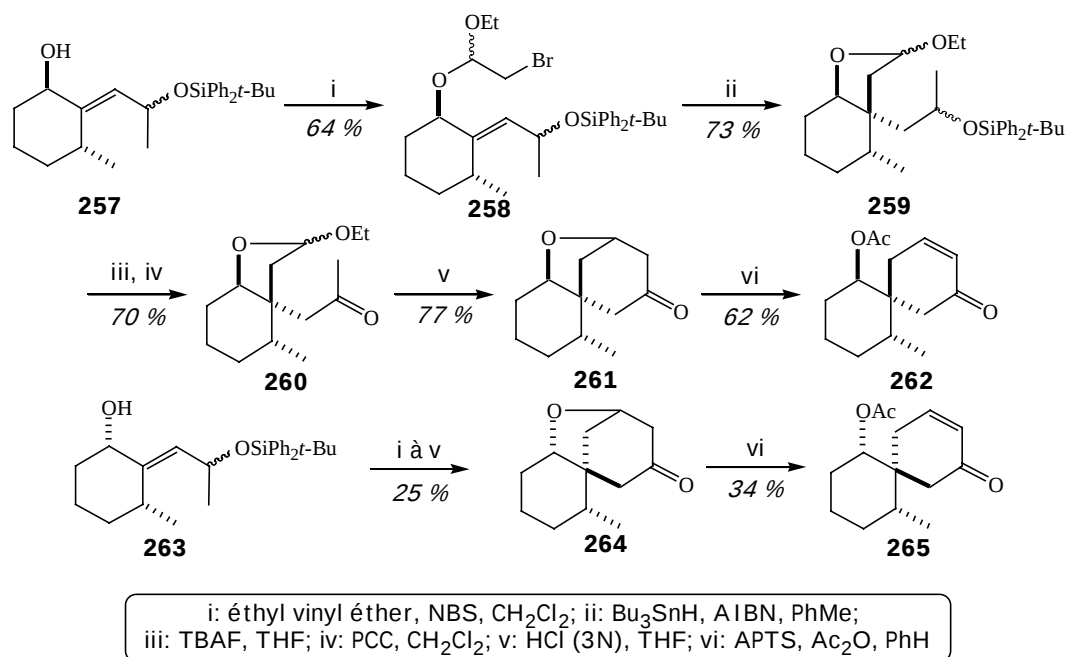


Schéma 64

II.4.3. En milieu oxydant

Subba Rao a décrit que l'oxydation de l'alcène du tricycle (**266**) par l'ozone génère le spiro[4.5]décane (**267**) (Schéma 65)⁷¹. Toutefois, lors de la synthèse du tricycle (**266**), deux centres stéréogéniques ne sont pas contrôlés.

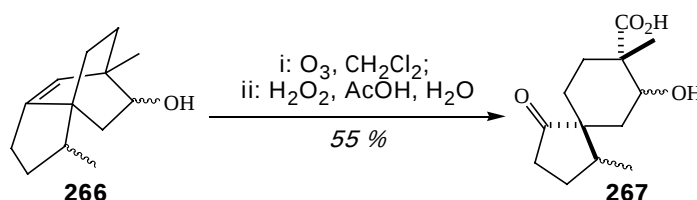


Schéma 65

II.4.4. En milieu réducteur

Une méthodologie, similaire à celle de Deslongchamps et permettant d'accéder à diverses structures spiranniques a été développée par White. L'étape clef de cette stratégie est l'ouverture du cyclopropane des composés tricycliques (**261**) par le lithium dans l'ammoniac, engendrant ainsi les spirocétones (**271**) (Schéma 66)⁷². Les précurseurs (**270**) ont été obtenus au départ des diazocétones (**269**).

⁷¹ Biju, P., J.; Subba Rao, G. S. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2405

⁷² Ruppert, J. F.; White, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1808

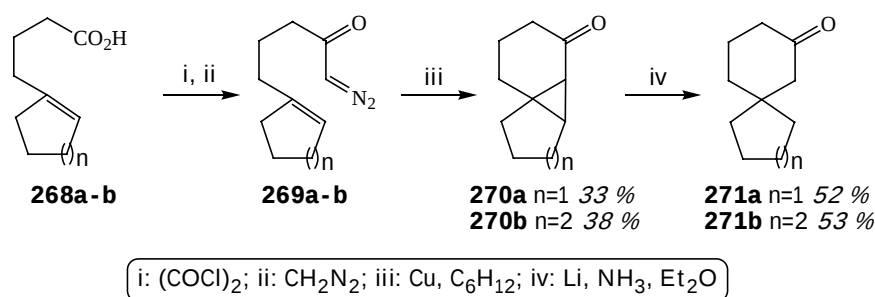


Schéma 66

La sélectivité de cette technique a été démontrée lors d'une synthèse de l'Acorénone B (**95**) (Schéma 67)⁷³. La cétone tricyclique (**275**) fut générée au départ de l'aldéhyde optiquement pur (**272**) en six étapes avec un rendement global de 16 %. La cyclisation du carbénoïde, provenant de la décomposition de la diazocétone (**274**), se produit sur la face la moins encombrée du cyclopentène. La fragmentation du cyclopropane de (**275**) se révéla également sélective mais fournit le mauvais isomère (**276**). White contourna ce problème en scindant le cyclopropane en milieu acide et non en milieu réducteur, s'en suivit une hydrogénation stéréocontrôlée.

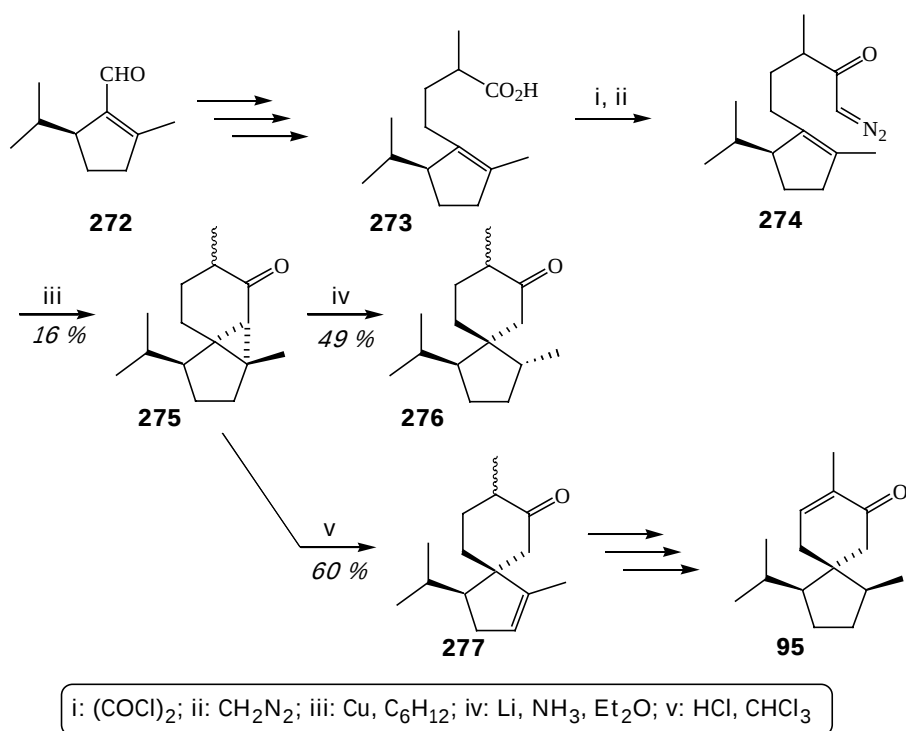


Schéma 67

⁷³ White, J. D.; Ruppert, J. F.; Avery, M. A.; Torii, S.; Nokami, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1813; Ruppert, J. F.; Avery, M. A.; White, J. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 978

II.5. Spiroannélation intermoléculaire

Dans cette dernière partie de la revue, nous exposerons certaines méthodes générant un noyau spirannique en une étape par addition d'un agent annélant sur un monocycle.

II.5.1. Annélation de Robinson

L'annélation de Robinson a été largement utilisée pour la synthèse de noyaux spiranniques. Ces dernières années, cette technique a surtout été étudiée en version asymétrique. Par exemple, l'addition de la méthyl vinyl cétone (**279**) sur les β -cétoaldéhydes (**278**) en présence de S-proline comme inducteur de chiralité donna les spirodiénones (**280**) mais avec de très faibles excès énantiomériques (Schéma 68)⁷⁴.

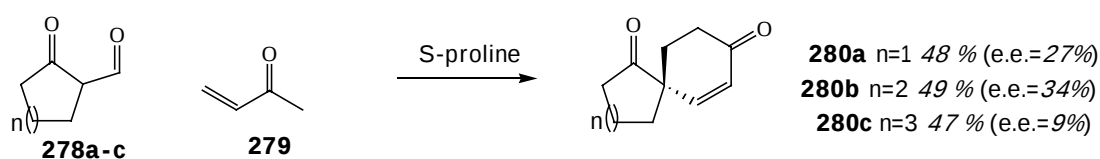


Schéma 68

Afin d'élucider l'action de l'auxiliaire chiral, Swaminathan a suivi par RMN la formation de l'énone bicyclique (**282**) (Schéma 69). La formation de l'énamine chiral (**283**) ne fut jamais détectée. Cependant, la génération du complexe (**284**) a été prouvée. L'addition subséquente de méthyl vinyl cétone (**279**) sur ce dernier a conduit avec un bon rendement au bicyclic (**282**).

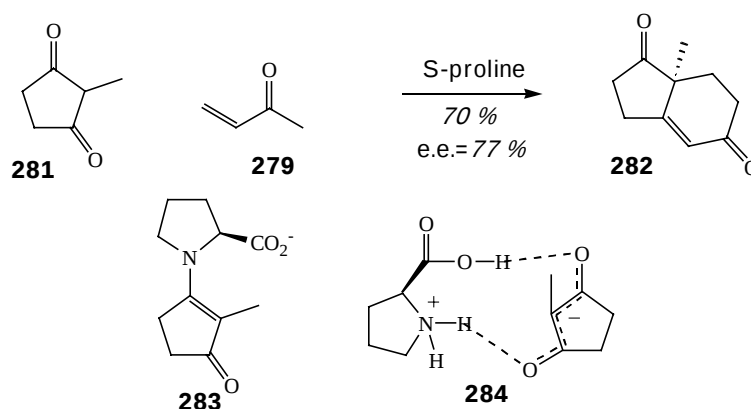


Schéma 69

Dernièrement, Christoffer et son groupe ont obtenu, avec une meilleure sélectivité, les imines spiranniques (**286**) en partant des énamines chirales (**285**) préalablement synthétisées (Schéma 70)⁷⁵.

⁷⁴ Rajagopal, D.; Narayan, R.; Swaminathan, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4887 ; Rajagopal, D.; Rajagopalan, K.; Swaminathan, S. *Tetrahedron Asym.* **1996**, 7, 2189

⁷⁵ Christoffers, J.; Kreidler, B.; Unger, S.; Frey, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2845

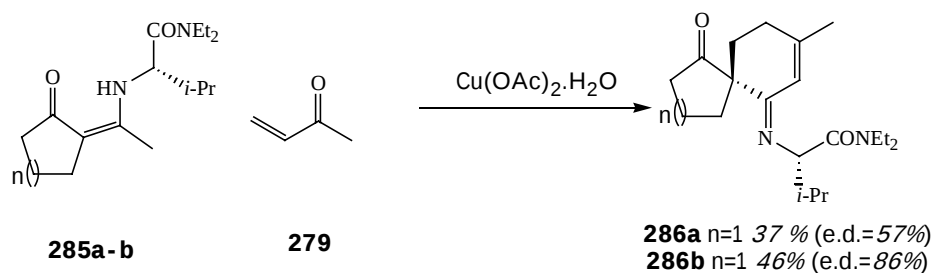


Schéma 70

II.5.2. Via une Wittig intramoléculaire

Une cyclopentannélation menant à des produits analogues à la cyclisation de Robinson fut développée par Altenbach (Schéma 71)⁷⁶. L'agent annélant (**289**) réagit avec l'énolate (**288**) pour conduire à l'ylure (**290**). Cet ylure (**290**) effectue une oléfination de Wittig intramoléculaire donnant ainsi la spiroénone (**291**).

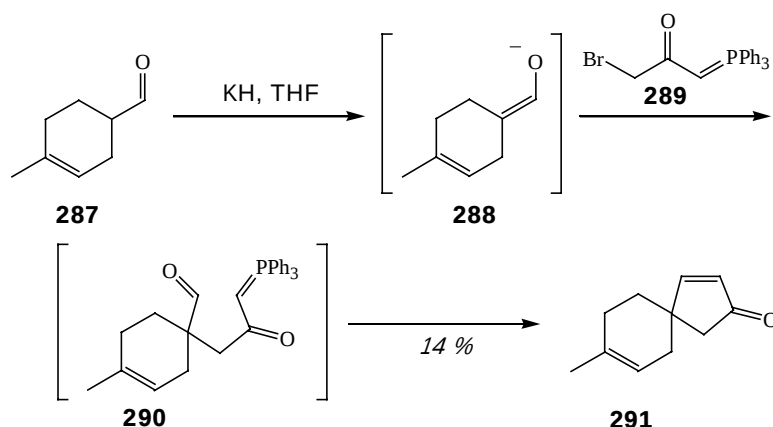
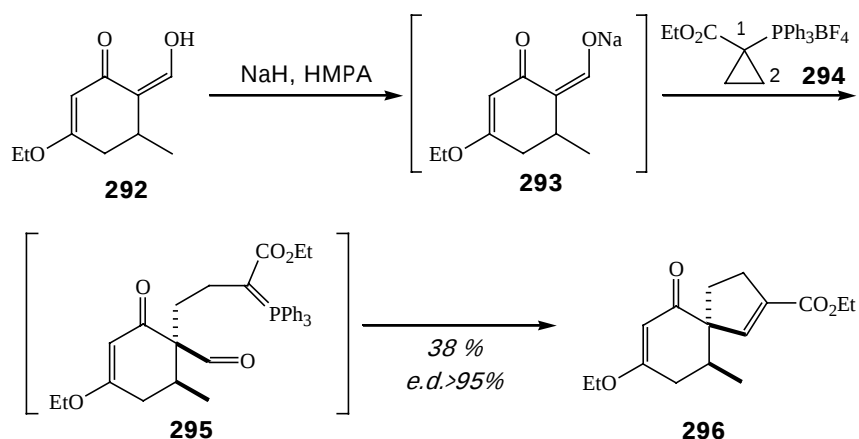


Schéma 71

Un autre agent d'annélation a été employé par Dauben : le cyclopropane (**294**). Il permet d'obtenir l'énone (**296**), qui est un intermédiaire synthétique utile dans la construction de différents sesquiterpènes spiranniques (Schéma 72)⁷⁷. L'énolate sodique (**293**) s'additionne sur le cyclopropane (**294**) et rompt la liaison C₁-C₂, libérant ainsi l'ylure (**295**). Ce dernier cyclise *via* une réaction de Wittig intramoléculaire donnant l'énone spirannique (**296**). La diastéréosélectivité provient de l'approche de l'électrophile (**294**) par la face la moins encombrée de l'énolate (**293**).

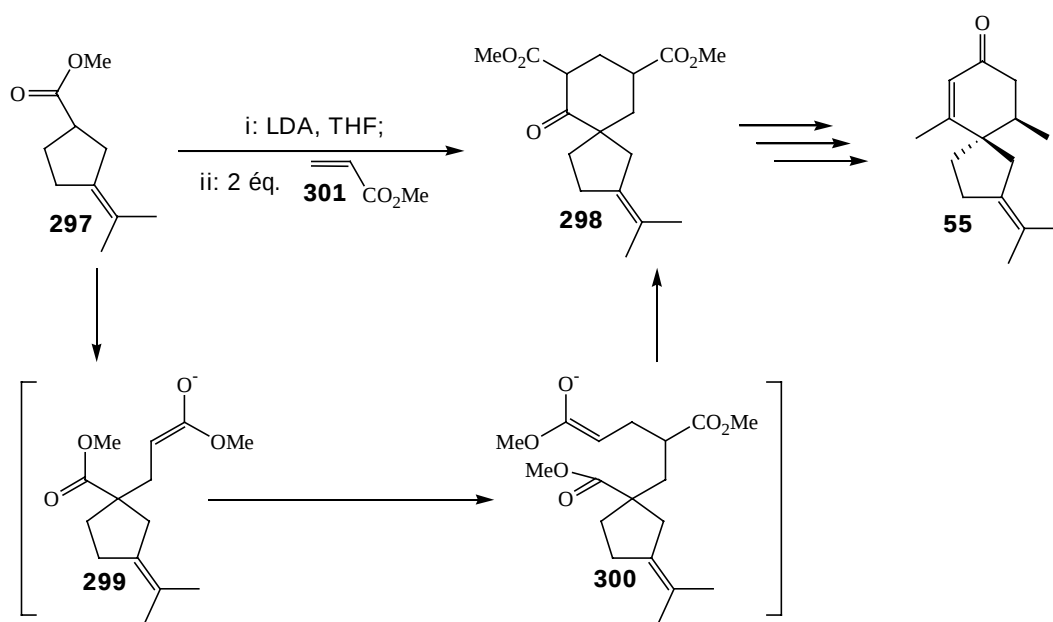
⁷⁶ Altenbach H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 940

⁷⁷ Dauben, W. G.; Hart, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 7307; Dauben, W. G.; Hart, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1622



II.5.3. Via une séquence Michaël-Michaël-Dieckmann

Lors de la synthèse de la β -Vétivone (**55**), Posner a construit le noyau spirannique (**298**) par une réaction impliquant trois étapes en cascade (*Schéma 73*)⁷⁸.



L'addition de l'énolate dérivant de l'ester (**297**) sur l'acrylate de méthyle (**301**), conduit à l'intermédiaire (**299**). Une seconde réaction de Michaël sur l'ester insaturé (**299**) génère l'énolate (**300**). Celui-ci effectue enfin une cyclisation de Dieckmann fournissant ainsi le diester spirannique (**298**).

⁷⁸ Posner, G. H. ; Shulman-Roskes, E. M. *Tetrahedron* **1992**, 48, 4677

II.5.4. Agent annélant bis-électrophile

Après avoir développé l'alkylation intramoléculaire, Christol a également étudié la bis-alkylation en milieu basique générant ainsi les spiroalcanones (**40b**) et (**42b**) au départ de cyclohexanone (**189b**) et des chaînes alkyles dibromées (**302**) (Schéma 74).

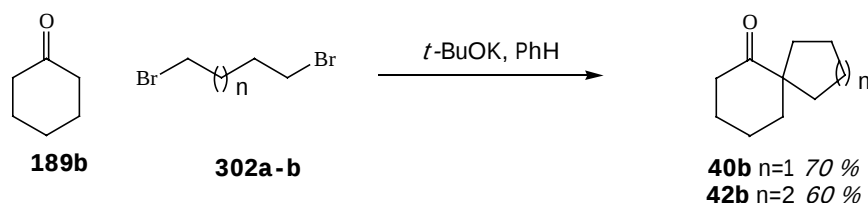


Schéma 74

Cette procédure n'est pas directement applicable à la cyclopentanone qui en milieu basique effectue plus rapidement l'auto-condensation. Cependant, le spiro[4.4]nonane (**40a**) a pu être isolé par addition du diiodobutane (**304**) à l'énamine (**303**) suivie d'une hydrolyse acide (Schéma 75)⁷⁹.

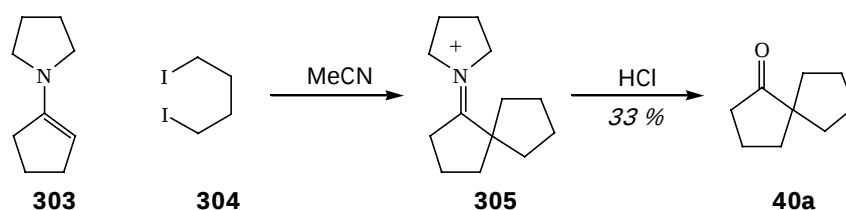


Schéma 75

Durant l'étude de la formation des énolates potassiques au départ des éthers d'énols silylés, Duhamel a montré que le spiro[4.5]décane (**40b**) et spiro[4.4]nonane (**40a**) pouvaient être synthétisés avec un rendement global de 78 % à partir des éthers d'énols silylés correspondants (**306**) (Schéma 76)⁸⁰.

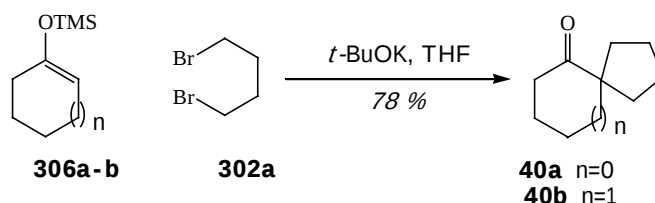


Schéma 76

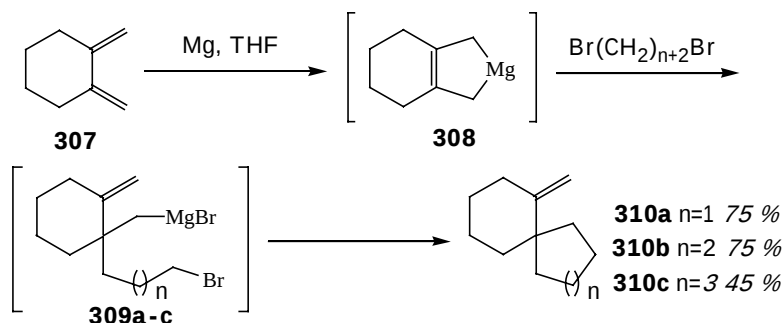
Une approche originale, utilisant un complexe de magnésium (**308**) comme bis-nucléophile pour la synthèse des composés spiranniques (**310**) fut étudiée par Rieke (Schéma 77)⁸¹. Le magnésien (**308**), généré au départ du diène (**307**), réagit avec divers

⁷⁹ Krieger, H. ; Ruotsalainen, H. ; Martin, J. *Chem. Ber.* **1966**, 3715

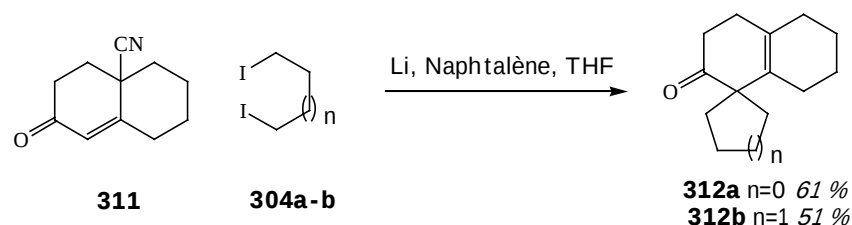
⁸⁰ Quesnel, Y. ; Bidois-Sery, L. ; Poirier, J.-M. ; Duhamel, L. *Synlett* **1998**, 413

⁸¹ Rieke, R. D. ; Xiong, H. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6560

dibromoalcanes pour donner, *via* une transposition allylique du Grignard, les intermédiaires (**309**). Ces derniers cyclisent fournissant les spiroalcanes (**310**).



Dernièrement, une spiroannélation en milieu réducteur a été développée par Liu (*Schéma 78*)⁸². Les cétones spiranniques (**312**) ont été obtenues par l'addition des agents bis-alkylants (**304**) sur l'énone (**311**) en présence de lithium-naphtalène.



II.5.5. Agent annélant bis-nucléophile

Une autre méthode d'assembler un noyau spirannique consiste à coupler un bis-nucléophile linéaire, tel que le bis-cuprate (**315**), avec un cycle portant un double centre électrophile, comme l'énone (**314**) (*Schéma 79*)⁸³. Dans un premier temps, le bis-organocuprate (**315**) est généré au départ du dichlorobutane (**313**). L'addition de la cyclohexénone (**314**) sur le cuprate (**315**) conduit intermédiairement à l'énone (**316**) qui cyclise en spirocétone (**317**).

⁸² Liu H.-J.; Ly, T.-W.; Tai, C.-L.; Wu, J.-D.; Liang, J.-K.; Guo, J.-C.; Tseng, N.-W.; Shia, K.-S. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1209

⁸³ Wenders, P. A.; White, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2218; Canonne, P.; Boulanger, R.; Angers, P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5861

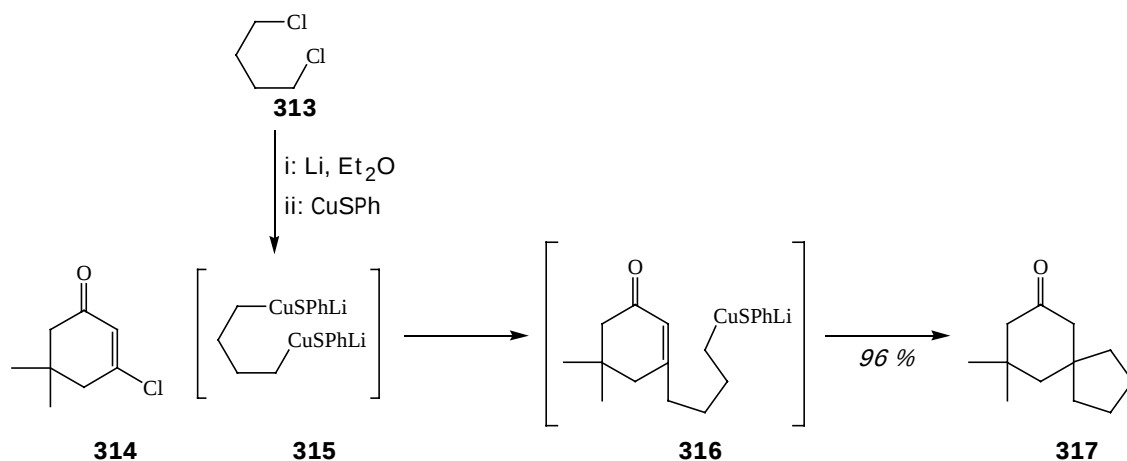


Schéma 79

II.5.6. Cycloadditions

Bon nombre des cycloadditions intermoléculaires ont été effectuées pour obtenir des composés spiranniques. Afin de ne pas alourdir ce travail, nous présenterons uniquement un exemple pour chaque grande classe de cycloaddition.

II.5.6.1. Cycloaddition [2+2]

L'élaboration de spiro[3.n]alcanes, tel que (320), par une cycloaddition [2+2] entre un halocétène (318) et une oléfine exocyclique (319) a été largement décrite (Schéma 80)⁸⁴.

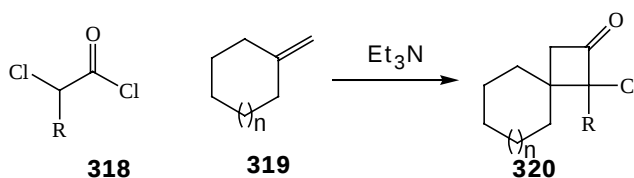


Schéma 80

Récemment, Danheiser publia une préparation du composé spirannique (325) *via* une cycloaddition entre un cétène masqué, sous la forme du diazo thio ester (321), et l'alcène (319) en présence d'acétate de rhodium (II) (Schéma 81)⁸⁵. La génération du cétène (324) s'effectue par la formation initiale du carbénoïde de rhodium (322) suivie d'un réarrangement de Wolf du groupe thio (323).

⁸⁴ Brady, W. T. ; Patel, A. D. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4106 ; Jackson, D. A. ; Rey, M. ; Dreiding, A. S. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 2330 ; Zhang, W. ; Dowd, P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3285

⁸⁵ Lawlor, M. D. ; Lee, T. W. ; Danheiser, R. . *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4375

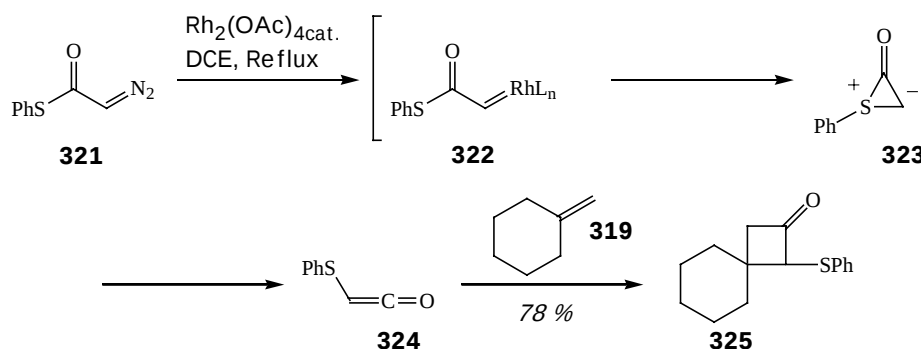


Schéma 81

II.5.6.2.Cycloaddition[3+2]

Ces dernières années, les cycloadditions [3+2] entre énone (326) et allènes (327), catalysées par la triphénylphosphine, ont été explorées pour la génération de composés spiranniques (330) et (331) (Schéma 82)⁸⁶. Dans un premier temps, la triphénylphosphine s'additionne sur l'allène (327a) formant le dipôle 1,3. Ce dernier réagit avec l'énone (326) pour former deux spirocétones (330a) et (331a) dans un rapport six pour quatre. Les mêmes conditions appliquées à l'allène (327b) conduisent également à un mélange des deux spirocétones (330b) et (331b) mais avec une meilleure sélectivité.

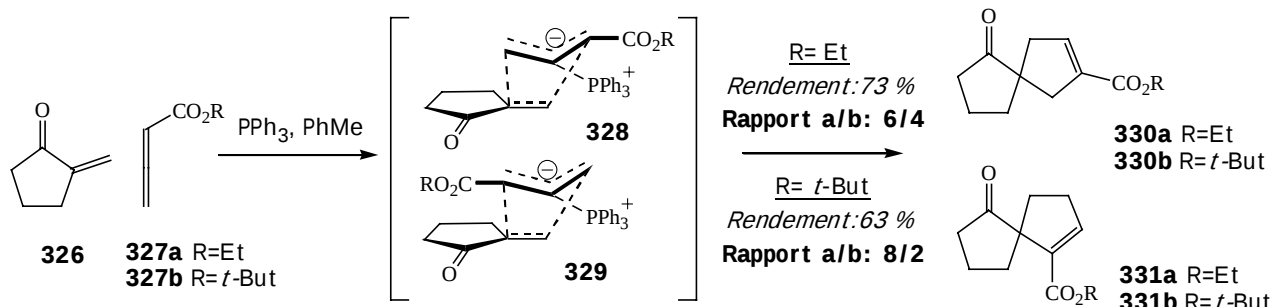


Schéma 82

Cette étude a donc montré que l'introduction d'un groupe plus volumineux sur l'ester conduisait à un accroissement de la régiosélectivité. Cette augmentation de sélectivité s'explique aisément par le fait que l'état de transition (328), dans lequel les interactions stériques sont minimisées, sera d'autant plus prédominant que le groupement R est volumineux.

⁸⁶ Du, Y.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6463; Du, Y.; Lu, X.; Yu, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8901

II.5.6.3. Diels-Alder

Dans le cadre de la synthèse totale des sesquiterpènes spiranniques (338) et (339), Marx utilisa une cycloaddition [4+2] comme étape clef (Schéma 83)⁸⁷. La réaction de Diels-Alder entre l'énone (332) et l'isoprène (333), assistée par un acide de Lewis, conduisit majoritairement aux deux isomères (336) et (337) dans un rapport de sept pour trois. Cette sélectivité s'explique par la prédominance de l'état de transition (334) dans lequel l'effet stérique du méthyle est minimisé en comparaison avec l'état de transition (335). Après plusieurs étapes de fonctionnalisation, le diastéréoisomère majoritaire (336) mène au γ -Acoradiène (338) tandis que le δ -Acoradiène (339) dérive de la spirocétone (337).

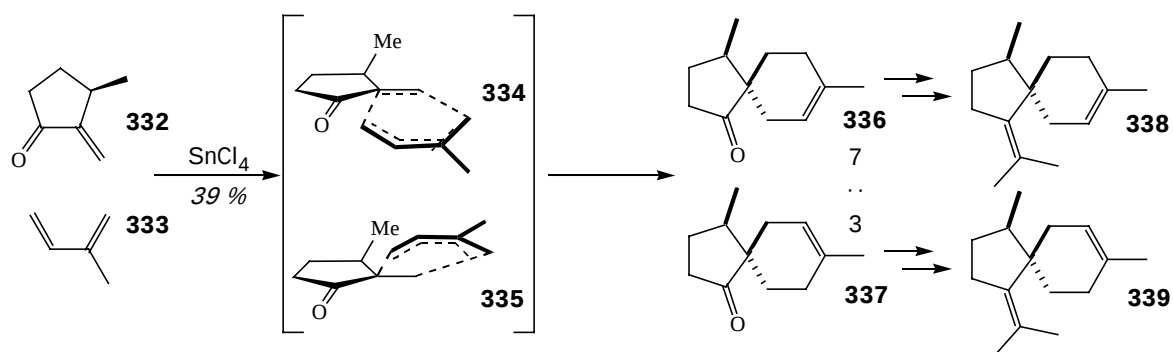


Schéma 83

Après ce bref parcours de la littérature, nous allons exposer notre stratégie pour la construction des noyaux spiranniques. De part sa conception, notre méthode figurerait dans la partie **spiroannélation directe** de cette revue. D'autres procédures pour l'obtention de composés spiranniques seront encore décrites tout le long de ce travail.

⁸⁷ Marx, J. N. ; Norman, L. R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1602; Marx, J. N. ; Norman, L. R. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4375

Chapitre III. Stratégie

III.1.Introduction

Dans la nature, les composés spiroalcanes bicycliques se retrouvent généralement sous trois tailles distinctes : les spiro[4.4]nonanes telle que la Gloiosophone A (**340**), les spiro[4.5]décanes comme l'Agarospinol (**29**) et l'Erythrodiène (**341**), ou encore les spiro[5.5]undécanes, représentés ici par l' α -Chamigrène (**342**) (Schéma 84). Ces composés, possédant différentes propriétés biologiques, sont rarement synthétisés *via* la même méthodologie. En effet, un des obstacles majeurs au développement d'une stratégie générale est justement cette variation de la taille des cycles. De plus, ces noyaux spiranniques sont porteurs de groupes fonctionnels distincts.

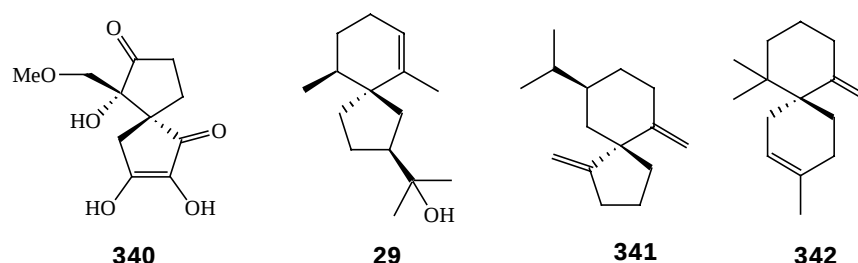


Schéma 84

Une large gamme de spiroalcanes naturels pourrait dériver des précurseurs synthétiques de différentes tailles de cycles, tels que (**343**) (Schéma 85). En effet, les positions 1, 2 et 3 du cycle **A** sont fonctionnalisables par des techniques courantes en chimie organique donnant, ainsi accès aux composés spiranniques (**344**). Une déprotection de la fonction cétale libérerait les cétones (**345**) permettant ainsi l'aménagement du second cycle **B**. Des noyaux spiranniques (**346**) hautement fonctionnalisés seraient donc aisément accessibles.

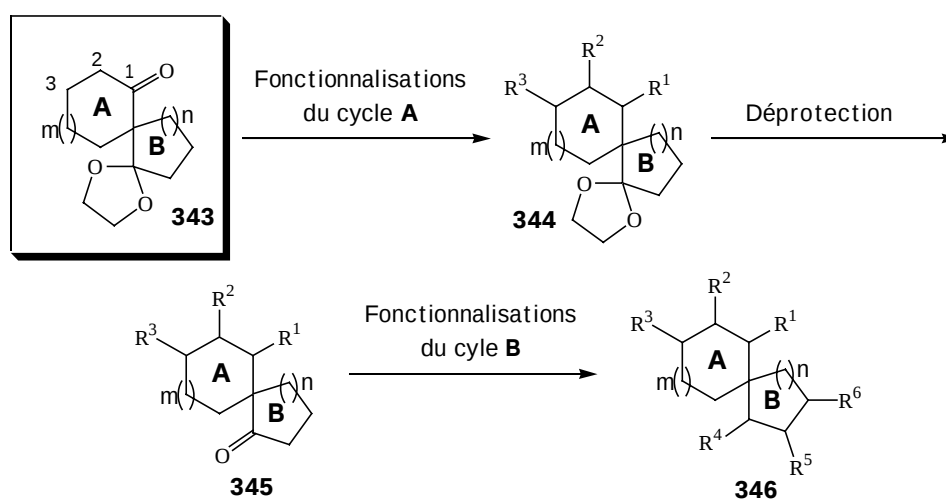


Schéma 85

III.2.Travaux préliminaires

Durant son travail de doctorat, A. Ates a montré que l'orthoester iodé (**10**) condensait avec l'éther d'énol silylé (**347**), fournissant le β -cétocétal (**348**) avec de bons rendements (Schéma 86). En présence de diiodure de samarium, l'iodocétone (**348**) a fourni l'alcool bicyclique (**349**).

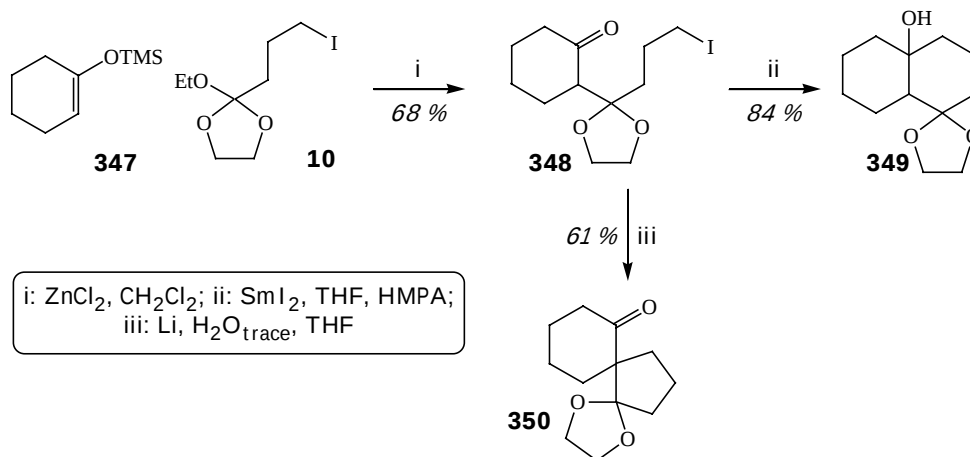


Schéma 86

Au cours de diverses tentatives visant à remplacer le diiodure de samarium par un réducteur meilleur marché, il fut observé que l'utilisation de lithium, comme agent réducteur dans la cyclisation de Barbier, générerait exclusivement le spiro[4.5]décane (**350**). La formation de ce produit inattendu (**350**) résulterait de traces d'eau dans le milieu qui engendreraient, par réaction avec le lithium métallique, de l'hydroxyde de lithium (Schéma 87). Celui-ci conduirait à la formation de l'énolate (**351**), qui cycliserait ensuite en cétone spirannique (**350**).

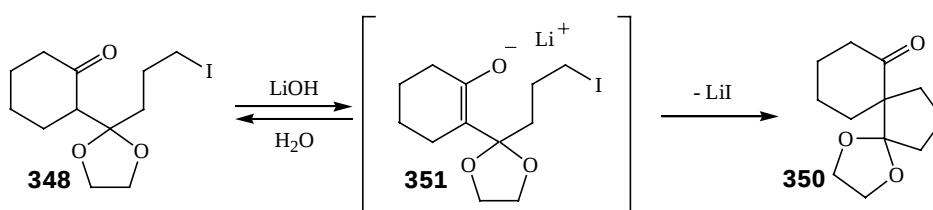


Schéma 87

III.3.Rétrosynthèse

Sur base de ce résultat, nous nous sommes donc investis dans l'étude de la construction générale de structures telles que (**352**) (Schéma 88). Ces cétones spiranniques (**352**) proviendraient d'une spiroannélation directe du synthon (**353**). Le centre électrophile correspondrait simplement à un atome de carbone portant un groupe nucléofuge tel qu'un halogène (X). L'anion (**353**) serait, quant à lui, généré *in situ* par traitement de l'halogénocétone (**354**) par une base adéquate.

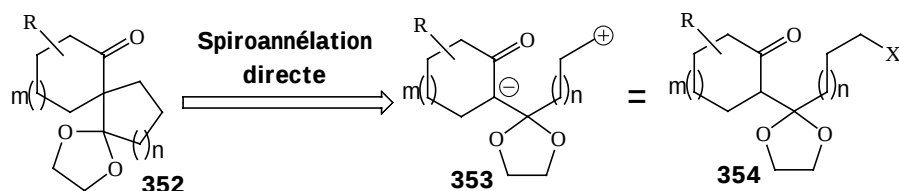


Schéma 88

Les β -cétocétals (**354**) dériveraient quant à eux du couplage entre un énolate (**355**) et un cation oxonium (**357**) (Schéma 89). Cet oxonium (**357**) proviendrait de l'ionisation, par un acide de Lewis, des orthoesters (**358**). Afin d'éviter une addition parasite sur l'autre centre électrophile de notre agent annélant (**358**), les éthers d'énols silylés correspondant (**356**) apparaissent être des nucléophiles plus appropriés que les énolates vrais.

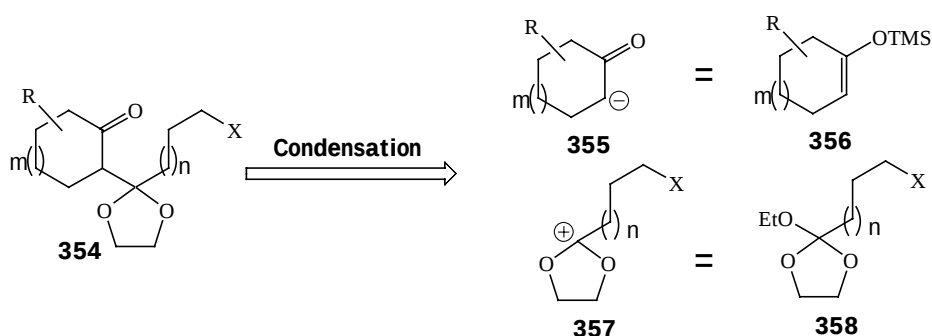


Schéma 89

Dès lors, notre méthodologie de synthèse des spiro[n+3.m+3]alcanes (**352**) utiliserait deux fragments de tailles variables, un éther d'énol silylé (**356**) et un orthoester fonctionnalisé (**357**).

La stratégie proposée ci-dessus se révèle être également convergente. En effet, le choix de l'éther d'énol silylé (**356**) de départ permettrait d'accéder à des cétones spiranniques (**352**) diversement fonctionnalisées.

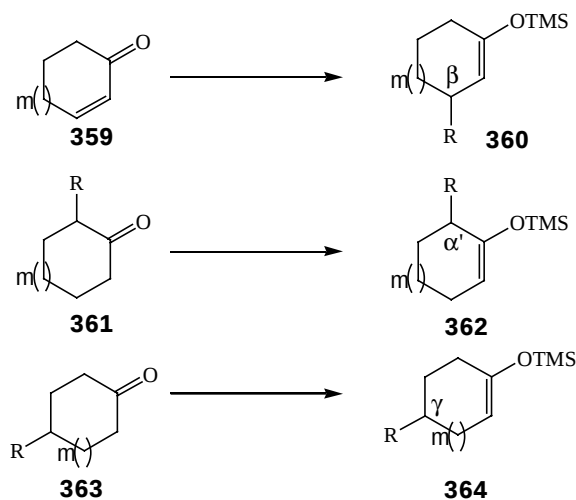


Schéma 90

Les éthers d'énol silylés fonctionnalisés en β (**360**) seraient générés par addition de Michaël sur les énonés correspondantes (**359**) (*Schéma 90*). Une déprotonation sous conditions cinétiques des cétones α' -substitués (**361**) donnerait accès aux énols (**362**). Finalement, les composés silylés (**364**), porteurs d'un groupe sur la position γ , seraient simplement produits au départ des homologues cétoniques (**363**).

La synthèse des agents annélants bis-électrophiles (**358**) s'effectuerait au départ des nitriles correspondants commerciaux (**365**) (*Schéma 91*).

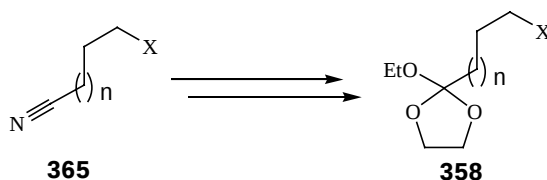


Schéma 91

Le chapitre suivant exposera les résultats obtenus lors de la formation des substrats de départ que sont les orthoesters (**358**) et les éthers d'énols silylés (**356**). Ensuite, les deux étapes clefs de notre approche, la condensation entre les orthoesters et les éthers d'énols silylés et la spiroannélation des intermédiaires β -cétocétals, seront examinées. Enfin, les applications et les limitations de cette méthodologie pour la construction de produits naturels seront discutées dans la dernière partie de ce travail.

Chapitre IV. Etude de la formation des noyaux spiranniques non-substitués

IV.1. Synthèse des orthoesters

IV.1.1. Introduction

Plusieurs méthodes ont été développées pour la synthèse des orthoesters⁸⁸. Toutefois, les conditions mises au point par Pinner sont sans aucun doute les plus répandues dans la littérature⁸⁹. Se basant sur ces conditions, McElvain a étudié la synthèse de différents triéthyl orthoesters (**368**) (Schéma 92)⁹⁰. Ceux-ci sont obtenus au départ des nitriles correspondants (**366**) en deux étapes. La transformation des nitriles aliphatiques (**366**) en imidates est effectuée en présence d'acide chlorhydrique et d'éthanol. Les temps réactionnels requis pour la formation des imidates (**367**) dépendent de l'encombrement stérique créé par la chaîne alkyle. Ainsi, la transformation de l'acétonitrile (**366a**) dans ces conditions dure deux heures, tandis que la synthèse de l'imidate de butyle (**367d**) nécessite cinq jours. Finalement, l'addition d'éthanol aux sels d'imidates (**367**) permet de générer les orthoesters (**368**).

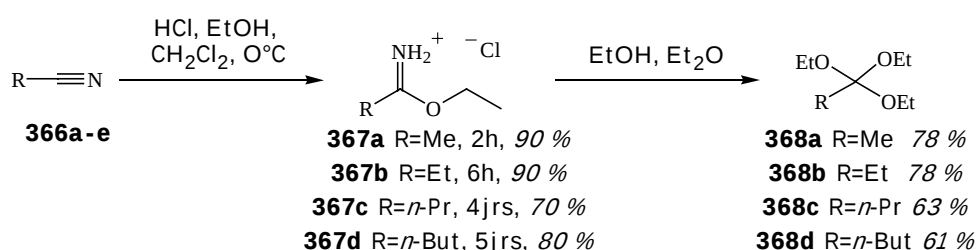


Schéma 92

La formation des imidates (**367**) doit être effectuée à basse température (Schéma 93). En effet, à température trop élevée, ces derniers se dégradent en amide (**369**) et en chloroéthane (**370**).

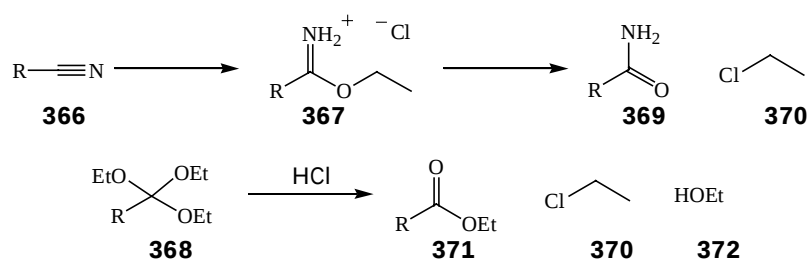


Schéma 93

⁸⁸ Kantlehner, W. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 6, p 485 ; DeWolfe, R. H. *Synthesis* **1974**, 153.

⁸⁹ Pinner, A. *Ber.* **1883**, 16, 356

⁹⁰ McElvain, S. M. ; Nelson, J. W. ; *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 1825

De plus, lors de l'alcoolyse, une autre réaction parasite est souvent observée. Les imidates (**367**), encore présents dans le milieu, peuvent libérer de l'acide chlorhydrique qui peut réagir avec les orthoesters (**368**). Cette décomposition génère les esters (**371**), le chloroéthane (**370**) ainsi que de l'éthanol (**372**). Un traitement post-réactionnel à l'hydroxyde de potassium permet généralement d'éliminer ces produits non désirés.

McElvain a également démontré que l'addition d'éthylène glycol sur un excès d'imidate (**373**) conduisait à l'orthoester cyclique (**374**) (Schéma 94).⁹¹ Notre stratégie requiert ce type d'orthoester cyclique. En outre, nos agent annélants doivent posséder un second centre électrophile sur la chaîne alkyle.

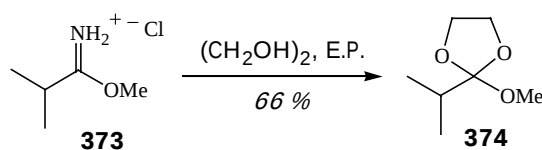


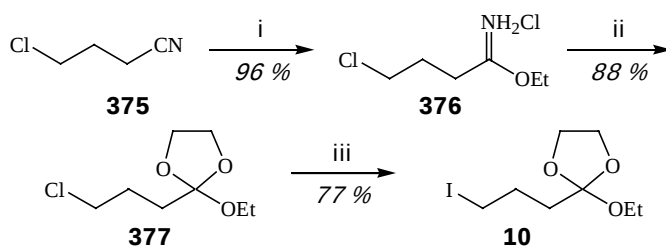
Schéma 94

Se basant essentiellement sur ces différents travaux, notre laboratoire a synthétisé des orthoesters cycliques halogénés. La préparation de ceux-ci est présentée dans la section suivante.

IV.1.2.Résultats

IV.1.2.1.Agent annélant à quatre chaînons

Le premier agent bis-électrophile que nous désirions tester dans notre stratégie est l'orthoester iodé (**10**) (Schéma 95). En effet, ce dernier possède un excellent groupe partant nécessaire pour l'étape de spiroannélation directe. La synthèse de cet agent d'annélation (**10**) a été développée dans notre laboratoire par A. Ates au départ du nitrile commercial (**375**)⁹².



i: HCl, EtOH, CH₂Cl₂, 6 jrs., 8°C; ii: (CH₂OH)₂, CH₂Cl₂, 6 jrs., T.A.;
iii: NaI, Acétone, Δ

Schéma 95

⁹¹ McElvain, S. M. ; Aldridge, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3993

⁹² Ates A. Thèse : «Développement d'une nouvelle stratégie pour la synthèse des cycles de taille moyenne » , **1999**, UCL, Laboratoire CHOR_ORGA

Les deux premières étapes sont basées sur la méthode de Pinner décrite précédemment. La conversion du chlorure en iodure (**10**) a été effectuée par une réaction de Finkelstein.

IV.1.2.2. Agent annélant à cinq chaînons

Afin d'explorer les différentes tailles de noyaux spiranniques pouvant être générés par notre stratégie, l'orthoester chloré à cinq carbones (**380**) a été synthétisé (Schéma 96). Ce dernier a été préparé au départ du 5-chloro-pentanenitrile (**378**) par la même séquence réactionnelle que l'agent d'annélation à quatre chaînons (**377**) (Schéma 95).

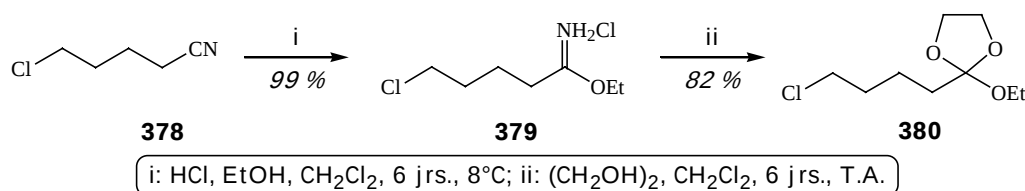


Schéma 96

IV.1.2.3. Agent annélant à deux et trois chaînons

L'imide (**382**) a également été obtenu par l'application des conditions de Pinner au chloroacétonitrile (**381**) (Schéma 97). Cependant, l'addition d'éthylène glycol sur le composé chloré (**382**) n'a pas donné accès à l'orthoester (**383**). Le produit isolé de cette réaction est le bis-orthoester (**384**). Celui-ci correspond formellement à un double agent d'annélation à deux chaînons.

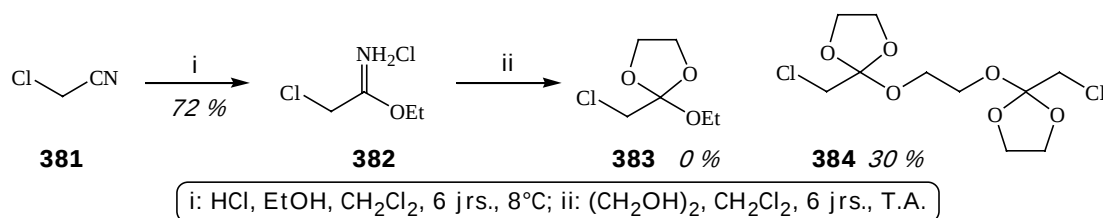


Schéma 97

Parallèlement, le triéthoxyorthoester (**385**) a été synthétisé selon les conditions mises au point par McElvain sur l'imide chloré (**382**) (Schéma 98)⁹⁰. Cet orthoester servirait éventuellement d'agent d'annélation à deux carbones.

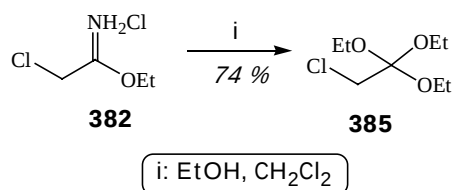


Schéma 98

Plusieurs conditions d'alcoolyse ont été testées sur l'imidate (**387**), afin de former l'orthoester ponté (**388**) (Schéma 99). Malheureusement, toutes ces tentatives se sont révélées jusqu'à présent infructueuses.

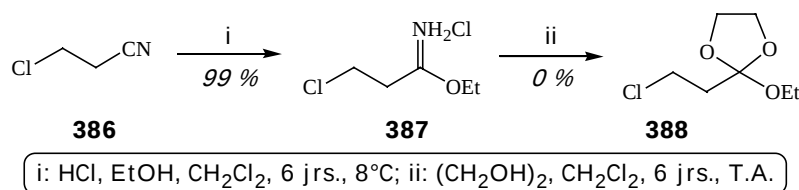


Schéma 99

IV.2. Formation des éthers d'énols silylés

IV.2.1. Introduction

Parmi les nombreuses voies d'accès aux éthers d'énols silylés, cinq procédures standards utilisées, pour la conversion des cétones cycliques en éthers d'énols silylés ont été testées. Elles sont reprises dans le tableau ci-dessous (Schéma 100)⁹³. Au départ de cétones non symétriques, telle que la méthylcyclohexanone (**389**), le choix des conditions permet d'obtenir les deux éthers d'énols silylés (**390**) et (**391**) essentiellement purs.

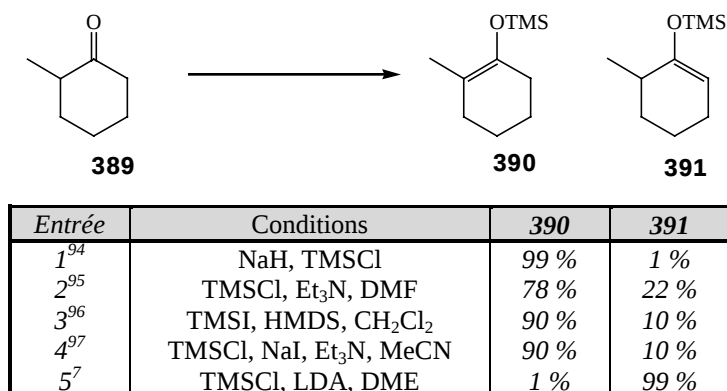


Schéma 100

Le régioisomère thermodynamique (**390**) est préférentiellement formé lorsque les conditions appliquées à la cétone (**389**) sont celles décrites dans les quatre premières entrées. Les conditions optimales emploient l'hydru de sodium en présence de chlorure de triméthylsilyle. Par contre, la synthèse de l'isomère cinétique (**391**) s'effectue en traitant (**389**) par du diisopropylamidure de lithium en excès, à basse température, suivie de la capture de l'énolate résultant par le chlorure de triméthylsilyle.

⁹³ Revue : Brownbridge, P. *Synthesis* **1983**, 1

⁹⁴ Stork, G. ; Hudrlik, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4462

⁹⁵ House, H. O. ; Czuba, L. J. ; Gall, M. ; Olmstead, H. D. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2324

⁹⁶ Miller, R. D. ; McKean, D. R. *Synlett* **1979**, 730

⁹⁷ Cazeau, P. ; Duboudin, F. ; Moulines, F. ; Babot, G. ; Dunogues, J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2075

IV.2.2.Résultats

Comme décrit dans le tableau 3, nous avons également appliqué la procédure de Duboudin aux cétones cycliques non substituées (**189**) (*Entrée 1 à 3*). Ces conditions impliquent l'addition d'iodure de sodium, dissous dans l'acétonitrile, à une solution contenant le chlorure de triméthylsilyle, la triéthylamine et la cétone. L'éther d'énol silylé cinétique (**391**) de la méthyl cyclohexanone (**389**) a été généré dans les conditions mises au point par House (*Entrée 4*). Enfin, la déprotonation de la *tert*-butylcyclohexanone (**392**) par le diisopropylamidure de lithium suivie d'une addition de chlorure de triméthylsilyle, conduit rapidement et avec un bon rendement à l'éther d'énol silylé correspondant (**393**) (*Entrée 5*).

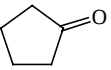
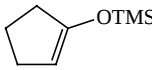
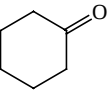
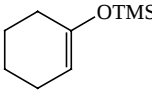
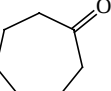
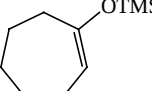
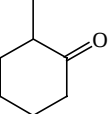
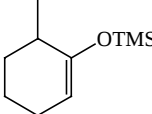
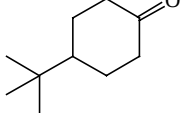
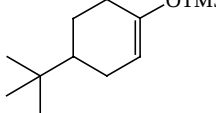
Entrée	Cétones	Conditions	Produits	Rendement
1	 189a	TMSCl, NaI, Et ₃ N, MeCN	 306a	88 %
2	 189b	TMSCl, NaI, Et ₃ N, MeCN	 306b	82 %
3	 189c	TMSCl, NaI, Et ₃ N, MeCN	 306c	76 %
4	 389	TMSCl, LDA, THF	 391	92 %
5	 392	TMSCl, LDA, THF	 393	90 %

Tableau 3

De nos jours, la synthèse des éthers d'énols silylés β -substitués est couramment effectuée par addition d'un organocuvieux sur une énone en présence de chlorure de triméthylsilyle⁹⁸. En utilisant cette méthode, nous avons obtenu les éthers d'énols silylés (**395**) et (**397**), au départ de la cyclohexénone (**394**) avec d'excellents rendements (*Schéma 101*)⁹⁹. L'éther d'énol silylé (**395**) est formé par addition de l'énone (**394**) sur une quantité stœchiométrique de méthyl cuivre (I) généré *in situ* au départ d'iodure de cuivre et de méthyl lithium. L'emploi de 10 % d'iodure de cuivre s'est avéré suffisant pour catalyser l'addition de Michaël du magnésien (**396**) sur la cyclohexénone (**395**).

⁹⁸ Matsuzawa, S. ; Horiguchi, Y. ; Nakamura, E. ; Kuwajima, I. *Tetrahedron* **1989**, 45, 349

⁹⁹ Johnson, C. R. ; Marren, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 27 ; Booker-Milburn, K. I. ; Thompson, D. F. J. *Chem. Soc. , Perkin Trans. I* **1995**, 2315.

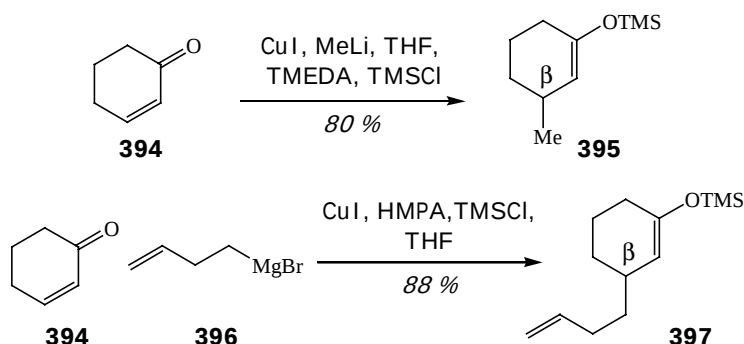


Schéma 101

IV.3. Synthèse des composés spiranniques non-substitués

IV.3.1. Etudes des conditions de spiroannélation

Afin de définir les conditions optimales de spiroannélation, nous avons, dans un premier temps, synthétisé le substrat (**348**) (Schéma 102). Celui-ci est obtenu aisément par condensation de l'éther d'énol silylé (**306b**) avec l'orthoester (**10**), en présence de dichlorure de zinc. L'iodocétone (**348**) est ainsi obtenue avec 68 % de rendement.

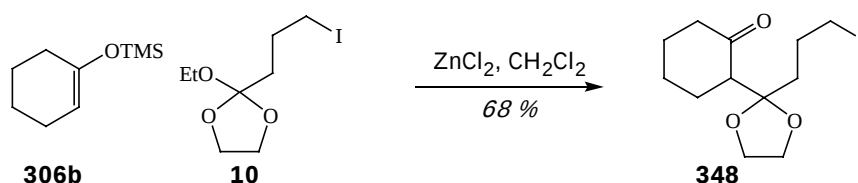
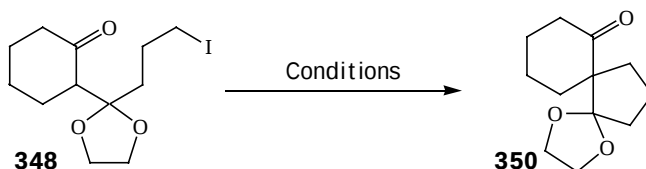


Schéma 102

Comme décrit auparavant, l'utilisation de lithium en présence de traces d'eau a permis d'obtenir la cétone spirannique (**350**) à partir du β -cétoacétal (**348**) (Schéma 103, entrée 1). Cependant, ces conditions sont difficilement reproductibles et les rendements totalement aléatoires. Afin de contrôler les conditions de cyclisation, nous avons examiné l'utilisation de diverses bases dans cette étape de spiroannélation. Parmi celles-ci, le *tert*-butanolate de potassium nous a fourni les résultats les plus intéressants.¹⁰⁰ Dans un premier temps, la cyclisation de (**348**) en (**350**) a été tentée dans le tétrahydrofurane anhydre (Entrée 2). Après deux heures de réaction, la formation du composé spirannique (**350**) n'a pas été observée. Seule l'iodocétone (**348**) est isolée. De manière surprenante, l'utilisation de *tert*-butanolate de potassium dans le THF mouillé conduit à la transformation de (**348**) en (**350**). Toutefois, la répétition de cet essai a montré une grande variabilité, tant du temps réactionnel que des rendements en dérivé spirannique (**350**). Après divers essais d'optimisation, il s'est avéré que l'addition de *tert*-butanolate de potassium à la solution contenant la cétone (**348**) dissoute dans le tétrahydrofurane anhydre, contenant un équivalent d'eau, conduit, en une demi-heure, au spiro[4.5]décane (**350**) avec un rendement reproductible de 95 % (Entrée 4).

¹⁰⁰ L'utilisation des autres bases est décrite plus loin dans ce chapitre.



Entrée	Conditions	Rendement
1	Li, H ₂ O _{trace} , THF	61 %
2	<i>t</i> -BuOK (1.4 éq.), THF sec	0 %
3	<i>t</i> -BuOK (1.4 éq.), THF non séché	80 % ¹⁰¹
4	<i>t</i> -BuOK (1.4 éq.), H ₂ O (1 éq.), THF sec, 30 min.	95 %

Schéma 103

Etant donné la rapidité de la cyclisation du β -cétocétal iodé (**348**), nous désirions tenter nos conditions de spiroannélation sur le β -cétocétal chloré (**398**) correspondant (Schéma 104). Ce dernier a été synthétisé par condensation de l'orthoester chloré (**377**) sur l'éther d'énol silylé (**306b**) promue par le dichlorure de zinc. L'addition de *tert*-butanolate de potassium, à une solution de cétal chloré (**398**), dans le tétrahydrofurane anhydre contenant un équivalent d'eau, a conduit au composé spirannique désiré (**350**). La spiroannélation du substrat chloré (**398**) s'est effectuée dans un temps plus long mais avec un rendement similaire à celui obtenu au départ du β -cétocétal iodé (**348**) (Schéma 103, entrée 4).

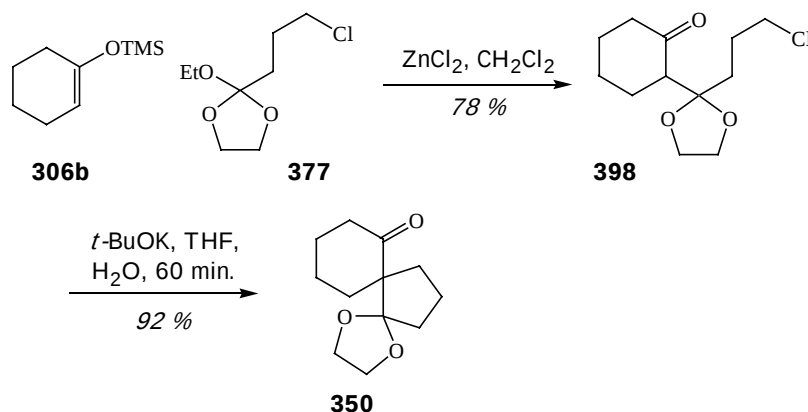
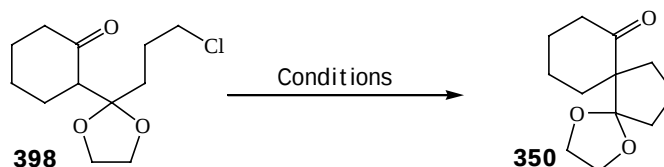


Schéma 104

Nous avons également montré que les conditions optimales pour la spiroannélation de la chlorocétone (**398**) nécessite l'addition d'un seul équivalent d'eau (Schéma 105). En effet, l'emploi de 0.2 ou 0.5 équivalents d'eau par rapport à la cétone (**398**) ralentissent nettement la réaction (Entrée 1 et 2). Les valeurs reprises dans le tableau ci-dessous sont les rendements en produit isolé après une heure de réaction.

¹⁰¹ Ce rendement est une moyenne sur plusieurs expériences réalisées dans les mêmes conditions mais avec des lots de THF différents.



Entrée	Conditions	Rendement
1	<i>t</i> -BuOK (1.4 éq.), H ₂ O (0.2 éq.), THF sec, 60 min.	26 %
2	<i>t</i> -BuOK (1.4 éq.), H ₂ O (0.5 éq.), THF sec, 60 min.	63 %
3	<i>t</i> -BuOK (1.4 éq.), H ₂ O (1 éq.), THF sec, 60 min.	92 %

Schéma 105

Ces observations pourraient être aisément rationalisées si nous admettions que la déprotonation de (**398**) est effectuée par l'hydroxyde de potassium (Schéma 106). En présence d'un équivalent d'eau, une quantité stœchiométrique de KOH est produite et la déprotonation est rapide. Avec moins d'un équivalent, l'hydroxyde de potassium est généré au cours de la réaction et le temps de cyclisation s'allonge.

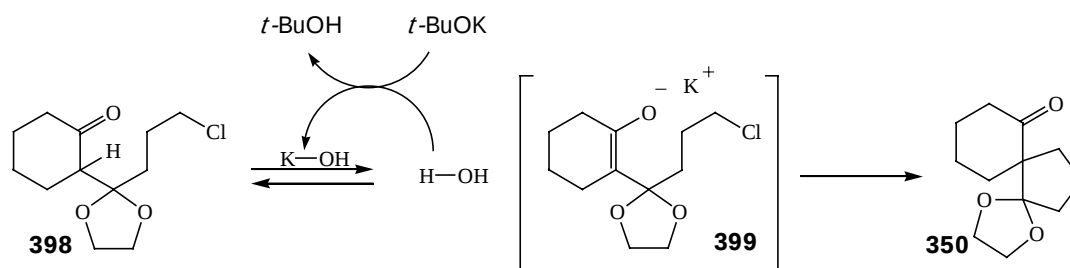


Schéma 106

Cette hypothèse semble corroborée par les valeurs de pK_a du *tert*-butanol et de l'eau, rapportées dans la littérature, qui sont respectivement de 19 et de 15.7¹⁰². Dès lors, l'addition d'eau à du *tert*-butanolate de potassium doit conduire à la formation d'hydroxyde de potassium et de *tert*-butanol, la constante d'équilibre étant égale à 10^{3.3} pour cette réaction (Schéma 107). L'hydroxyde de potassium pourrait donc être la base impliquée dans l'étape de spiroannélation.

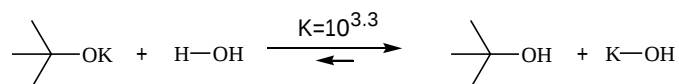


Schéma 107

Il semblait évident dès lors de tester la cyclisation de la chlorocétone (**398**) en présence d'hydroxyde de potassium finement broyé (Schéma 108). Toutefois, le produit (**350**) attendu ne fut pas décelé. Seul le produit de départ (**398**) a été récupéré inchangé.

¹⁰² Ballinger, P. ; Long, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 795

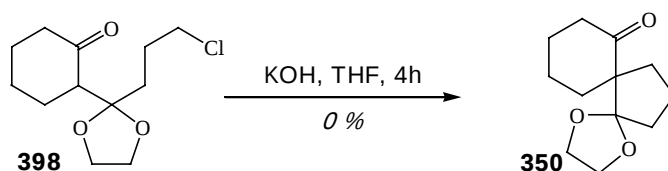


Schéma 108

Il est important de noter que le KOH commercial utilisé n'a pas été fondu et qu'il contient environ 15 % d'eau en poids.

Or, durant une étude d'alkylation de la 2-méthyl-cyclohexanone (**389**) par l'iodure de méthyle, Artaud constata que cette réaction était fortement accélérée lorsque l'hydroxyde de potassium non fondu était remplacé par du KOH préalablement fondu (5 % en eau) (Schéma 109)¹⁰³.

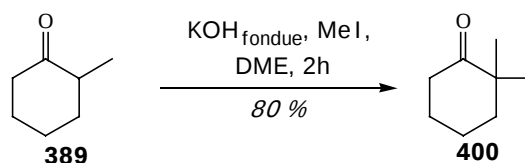
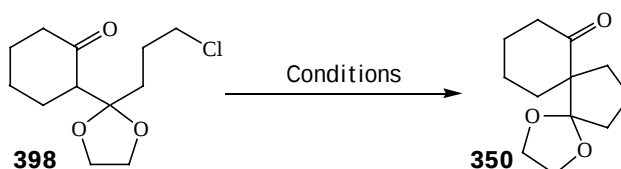


Schéma 109

De plus, n'oublions pas que lors de l'utilisation de nos conditions de cyclisation, du *tert*-butanol est également généré en plus de l'hydroxyde de potassium. Un mélange *tert*-butanol-KOH, dans un rapport un pour un, a donc été additionné au composé (**398**) dissous dans le THF (Schéma 110). Dans ces conditions, la formation de la cétone spirannique (**350**) s'est révélée particulièrement lente. En effet, après deux heures de réaction, 11 % seulement de composé spirannique (**350**) ont été isolés.



Entrée	Conditions	Rendement
1	<i>t</i> -BuOH (1 éq.), KOH (1 éq.), THF, 1h	5 %
2	<i>t</i> -BuOH (1 éq.), KOH (1 éq.), THF, 2h	11 %

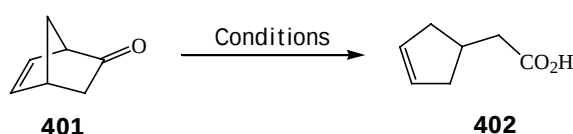
Schéma 110

D'après les résultats obtenus jusqu'à présent, nous pouvons supposer que l'adjonction d'eau dans notre système génère du KOH finement divisé dans le tétrahydrofurane. Celui-ci est plus réactif et plus anhydre que l'hydroxyde de potassium commercial. Cependant, la

¹⁰³ Artaud, I. ; Torossian, G. ; Viout, P. *Tetrahedron* **1985**, 41, 5031

présence d'un léger excès de *tert*-butanolate de potassium et d'un équivalent de l'alcool correspondant dans le milieu ne doit pas être négligée¹⁰⁴.

En effet, si on examine les travaux de Gassman concernant le clivage de la cétone (**401**), les meilleures conditions expérimentales constatées impliquent l'utilisation de *tert*-butanolate de potassium et d'eau dans un rapport de 1 pour 0.3, dans le DMSO (Schéma 111)¹⁰⁵. Or, le mécanisme réactionnel ne nécessite pas la libération de molécule d'eau dans le milieu entraînant la reformation de KOH. En outre, seules des traces de produit désiré (**402**) ont été observées lorsque l'hydroxyde de potassium a été généré *in situ* en quantité stœchiométrique (Entrée 2). L'unique formation de KOH ne peut donc pas expliquer la variation des rendements dans cette réaction. Un effet synergique entre ces bases doit être envisagé.



Entrée	Conditions	Rendement
1	<i>t</i> -BuOK (1 éq.), <i>t</i> -BuOH, reflux	19 %
2	<i>t</i> -BuOK (1 éq.), H ₂ O (1 éq.), DMSO, T.A.	traces
3	<i>t</i> -BuOK (1 éq.), H ₂ O (0.3 éq.), DMSO, T.A.	80 %

Schéma 111

Le mélange *t*-BuONa-NaNH₂ a montré un effet synergique lors de différentes alkylations (Schéma 112)¹⁰⁶. Ce système est, de nos jours, appelé super base uni-métallique. Il est admis que ce mélange de bases modifie l'état d'agrégation des espèces ioniques en solution, les rendant plus aptes à effectuer la déprotonation. Ceci a été démontré par de nombreuses études sur des super bases lithiées ou sodiques¹⁰⁷.

¹⁰⁴ Références utilisant du *t*BuOK en présence d'eau : Gassman, P. G. ; Schenk, W. N. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 918 ; Alezra, V. ; Bouchet, C. ; Micouin, L. ; Bonin, M. ; Husso, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 655

¹⁰⁵ Gassman, P. G. ; Zalar, F. V. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 3031

¹⁰⁶ Carre, M. C. ; Nobeka, G. ; Riondel, A. ; Bourgasser, P. ; Caubere P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1551

¹⁰⁷ Caubere, P. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2317.

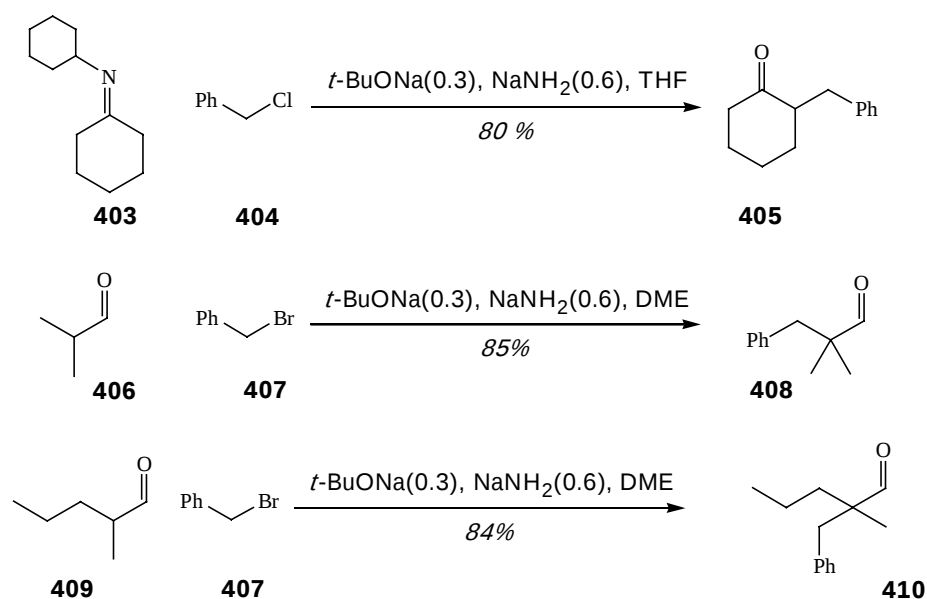


Schéma 112

Cependant, dans la littérature, nous n'avons pas trouvé d'études permettant d'affirmer que le mélange *t*-BuOK-KOH pouvait être considéré comme une super base uni-métallique centrée sur le potassium. Nos résultats et ceux présentés entre autres par Gassman ont tendance à montrer que de telles conditions pourraient être classées dans les super bases.

Un effet synergique entre l'eau et le *tert*-butanolate de potassium peut également être envisagé. En effet, l'équivalent d'eau ajouté devrait, dans un premier temps, s'adsorber à la surface des grains de *tert*-butanolate de potassium (Schéma 113).

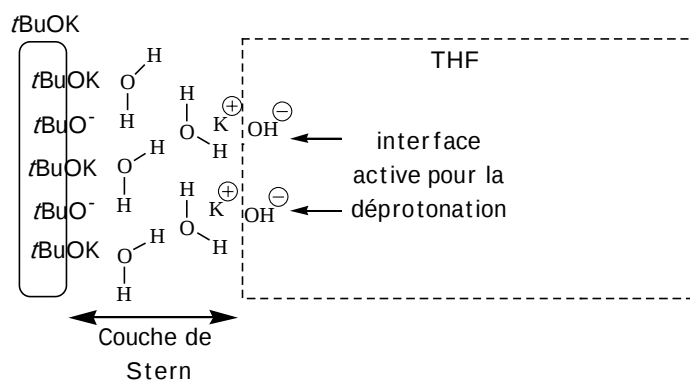


Schéma 113

Cette couche contiendrait des ions potassiques chélatés par des molécules d'eau. Cet espace contenant les espèces chargées en contact immédiat avec la surface est appelé couche de Stern. La solvation à l'intérieur de cette couche de Stern confère aux molécules d'eau un caractère plus dissocié et donc plus basique. Il est clair qu'une quantité d'eau trop importante élargirait cette couche et rendrait la diffusion ionique plus lente, ralentissant la réaction de déprotonation.

D'autres conditions basiques ont également été testées sur le β -cétocétal chloré (**398**). Parmi celles-ci, l'utilisation de KHMDS a fourni le produit désiré (**350**) avec un très faible rendement, qui n'évolue pas au cours du temps (Schéma 114, entrée 2 et 3). L'emploi de diisopropylamidure de lithium, en défaut comme agent de déprotonation de la cétone (**398**), n'a pas conduit au composé spirannique (**350**) (Entrée 4). Cependant, l'addition de diisopropylamidure de lithium en défaut au β -cétocétal chloré (**398**), suivie d'un traitement post-réactionnel au chlorure de triméthylsilyle, conduit à l'éther d'énol silylé (**411**) (Entrée 5). Cette expérience démontre que l'énolate cinétique a bien été généré mais n'a pas conduit à l'énolate thermodynamique.

Reaction scheme showing the conversion of compound **398** (a β -chloro ketone acetal) to products **350** (a spirocyclic ketone) and **411** (a silyl enol ether) under various conditions.

Entrée	Conditions	Rendement
1	<i>t</i> -BuOK (1.4 éq.), H ₂ O (1 éq.), THF sec, 60 min.	92 %
2	KHMDS (1.2 éq.), THF, 1h	30 % (350)
3	KHMDS (1.2 éq.), THF, 2h	30 % (350)
4	LDA (0.99 éq.), -78 à 25°C, THF, 4h	0 % (350)
5	LDA (0.99 éq.), -78 à 25°C, THF, 4h puis addition de TMSCl	68 % (411)

Schéma 114

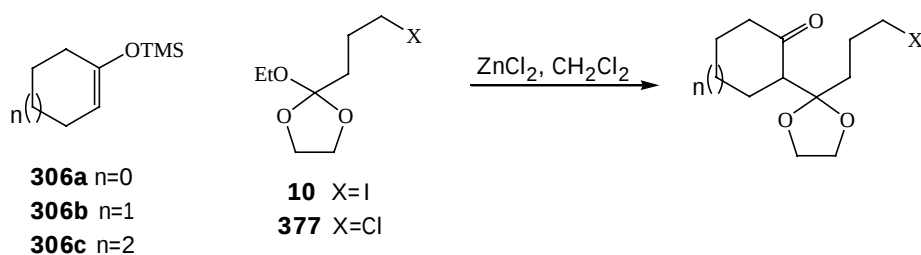
Après l'exploration de diverses conditions basiques alternatives, la procédure utilisant 1.4 équivalents de *tert*-butanolate de potassium et 1 équivalent d'eau dans le tétrahydrofurane se révèle être la meilleure tant du point de vue du rendement que du temps réactionnel (Entrée 1).

Jusqu'à présent, notre stratégie a été appliquée exclusivement à la formation du spiro[4.5]décane (**350**). Les résultats acquis pour la synthèse de spiro[4.4+n]alcanes, au départ des éthers d'énols silylés possédant diverses tailles de cycle, seront exposés dans la section suivante.

IV.3.2. Application de la méthodologie aux agents annélants à quatre carbones

IV.3.2.1. Etape de condensation

Afin d'étendre le champ d'application de notre méthodologie, les iodocétones (**412**), (**348**) et (**413**) et les chlorocétones (**414**), (**398**) et (**415**) ont été synthétisées (Schéma 115).



Entrée	Halogénocétone	Rendement
1	412	78 %
2	348	68 %
3	413	71 %
4	414	79 %
5	398	78 %
6	415	60 %

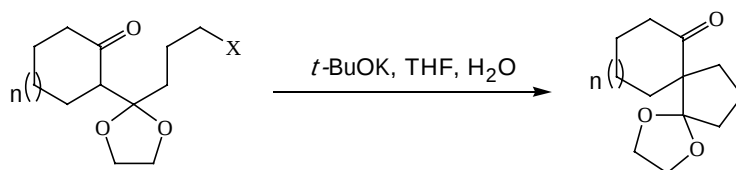
Schéma 115

La condensation entre les éthers silylés (**306**) et l'orthoester iodé (**10**) en présence de dichlorure de zinc a conduit aux iodocétone désirées (**412**), (**348**) et (**413**) avec de bons rendements (*Entrées 1 à 3*). De manière semblable, les dérivés (**414**), (**398**) et (**415**) ont été obtenus par condensation de l'orthoester chloré (**377**) avec les différents éthers d'énols silylés (**306**) (*Entrées 4 à 6*).

IV.3.2.2. Etape de spiroannélation

Les différentes halogénocétone (**412 à 415**), (**348**) et (**398**) ont été ensuite engagées dans l'étape de spiroannélation en utilisant nos conditions de type « super base » (Schéma 116). Ces résultats démontrent qu'une gamme de spirocétone de taille variable, spiro[4.4]nonane (**416**), spiro[4.5]décane (**350**) et spiro[4.6]undécane (**417**) peuvent-être

assemblées aisément dans ces conditions. De plus, les rendements en dérivés spiranniques sont comparables, que l'on utilise le précurseur chloré (**414**) ou iodé (**412**).



Entrée	Halogénocétones	Spirocétones	Rendement
1	 412	 416	85 %
2	 348	 350	95 %
3	 413	 417	88 %
4	 414	 416	89 %
5	 398	 350	92 %
6	 415	 417	78 %

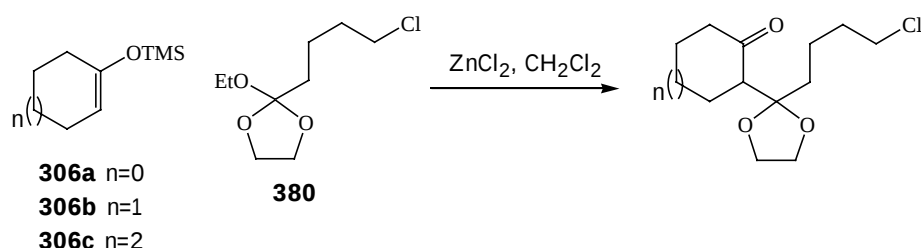
Schéma 116

Etant donné les excellents rendements obtenus lors de la cyclisation des dérivés chlorés, la synthèse des différent spiroalcanes peut donc s'effectuer, en deux étapes, au départ du chloroorthoester (**377**). La préparation de l'analogue iodé (**10**), par réaction de Finkelstein, peut donc être évitée ce qui raccourcit notre méthodologie d'une étape. Jusqu'à présent, nous avons seulement varié la taille de l'éther d'énol silylé de départ. Cette modification n'a pas affecté les rendements obtenus pour les deux étapes. Dans les paragraphes suivants, nous discuterons d'orthoesters possédant un nombre de carbones variables.

IV.3.3. Application de la méthodologie aux agents annélants à cinq carbones

IV.3.3.1. Etape de condensation

Afin de vérifier si notre stratégie pouvait être étendue à la spirocyclisation à 6 chaînons, les chlorocétones (**420 à 422**) ont été synthétisées (*Schéma 117*). La condensation entre les divers éthers d'énols silylés (**306**) et notre orthoester à cinq carbones (**380**) a été effectuée en présence de dichlorure de zinc, dans le dichlorométhane. Les produits désirés (**420 à 422**) ont été isolés avec des rendements similaires à ceux obtenus précédemment lors de l'utilisation de l'orthoester homologue (**377**).

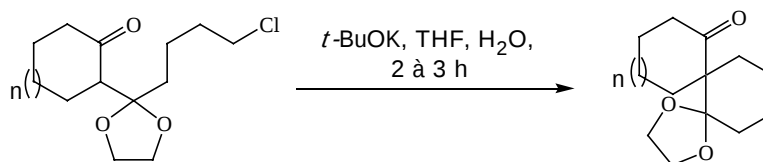


Entrée	Chlorocétones	Rendement
1	420	67 %
2	421	62 %
3	422	70 %

Schéma 117

IV.3.3.2. Etape de spiroannélation

La spiroannélation des chlorocétones (**420 à 422**) a été effectuée dans nos conditions classiques (*t*-BuOK, H₂O, THF) de cyclisation. Dans tous les cas les noyaux spiranniques (**423 à 425**) désirés ont été obtenus (*Schéma 118*). Cependant, un temps de réaction plus long est requis dans ces cyclisations à six chaînons. De plus, des rendements plus faibles que lors de l'utilisation de l'agent annélant à quatre carbones sont obtenus dans ce cas (*Schéma 116*).



Entrée	Chlorocétones	Spirocétones	Rendement
1	 420	 423	65 %
2	 421	 424	58 %
3	 422	 425	59 %

Schéma 118

Toutefois, notre méthode apparaît comme relativement générale et permet déjà l'accès aux noyaux spiro[4.4]nonane (**416**), spiro[4.5]décanes (**350**) et (**423**), et spiro[5.5]undécane (**424**), qui constituent le cœur de nombreux composés naturels.

IV.3.4. Application de la méthodologie aux agents annélants à deux carbones

IV.3.4.1. Etape de condensation

La synthèse des agents annélants à deux carbones (**385**) et (**384**) a été exposée précédemment (Schéma 97). Leur condensation avec des éthers d'énols silylés (**306**) conduirait aux β -cétocétals (**426**) (Schéma 119).

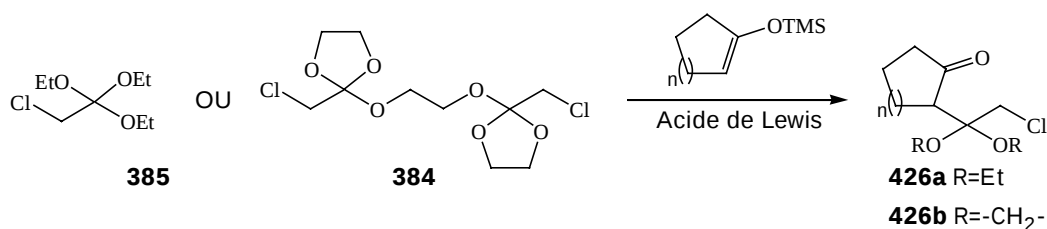


Schéma 119

La condensation entre des trialkoxyorthoesters et des éthers d'énols silylés a été étudiée intensivement au cours des années précédentes et divers acides de Lewis ont été utilisés pour promouvoir cette réaction. Par exemple, l'utilisation de triflate de triméthysilyle

comme acide de Lewis dans ces réactions de condensation a été testée par Noyori (Schéma 120)¹⁰⁸.

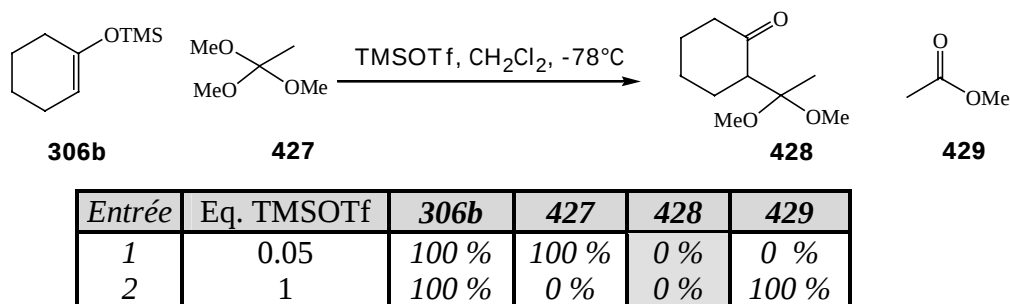


Schéma 120

Il observa que l'emploi de 5% de cet acide de Lewis ne générât pas le produit désiré (428) (Entrée 1). Seuls les substrats inchangés sont récupérés. Au contraire, l'addition d'une quantité stœchiométrique de triflate de triméthylsilyl, à basse température, à une solution contenant l'éther d'énol silylé (306b) et l'orthoacétate de méthyle (427) conduit à l'acétate de méthyle (429). L'éther d'énol silylé (306b) fut également récupéré.

Durant sa thèse, A. Ates a tenté de coupler le triméthoxyorthoester (430) et l'éther d'énol silylé (306a) en présence de trifluoroéthérate de bore (Schéma 121). Il a mis en évidence que l'ajout de dichlorométhane à cette réaction ne conduisait pas au produit escompté (431). Cependant, en absence de solvant, l'énol (432) et non le cétal (431) a pu être isolé avec un bon rendement.

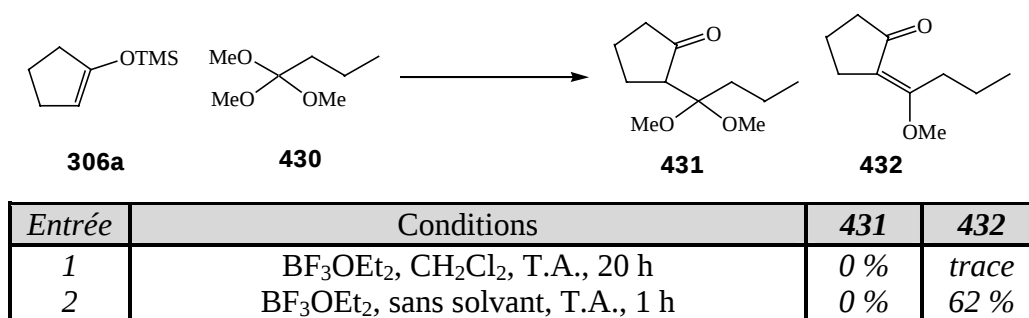


Schéma 121

Ce résultat semble indiquer la formation intermédiaire du β-cétocétal (431) (Schéma 122). Le triméthoxyorthoester (430), en présence de l'acide de Lewis, générerait le cation oxonium (433). Ce dernier réagirait avec l'éther d'énol silylé (306a) conduisant *in situ* au β-cétocétal (431) désiré. Cependant, une seconde élimination de méthanol, promue par l'acide de Lewis, fournirait l'énone (432).

¹⁰⁸ Murata, S. ; Suzuki, M. ; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 44, 4259

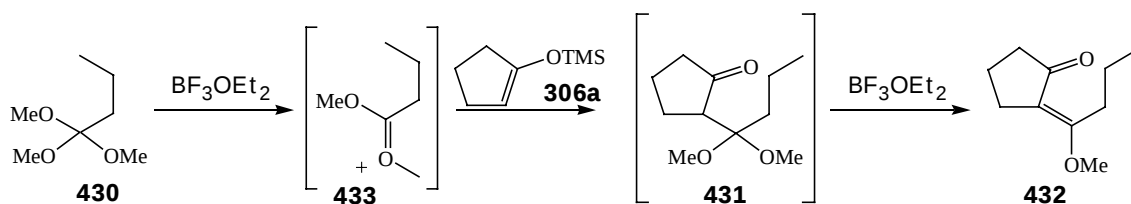


Schéma 122

Ces observations suggèrent la nécessité d'employer un acide de Lewis plus doux, en milieu dilué, afin de pouvoir isoler le β -cétocétal désiré (**434**) (Schéma 123). Dès lors, l'addition de dichlorure de zinc à la solution contenant l'éther d'énol silylé (**306a**) et le triéthoxyorthoester (**385**) a été effectuée. Le produit de condensation obtenu dans ces conditions fut, hélas, l'énone chlorée (**435**).

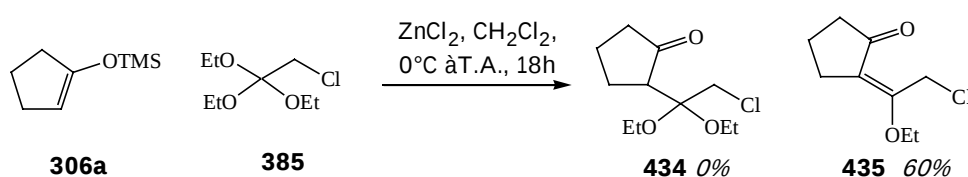
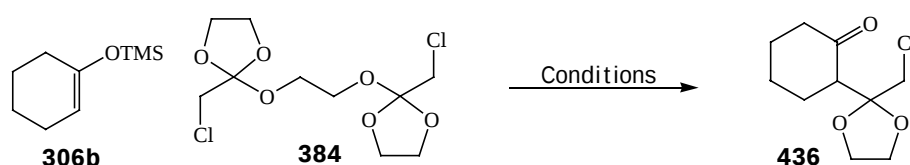


Schéma 123

Nous nous sommes alors tournés vers l'utilisation de l'agent annélant dimérique et ponté (**384**) (Schéma 124). La condensation entre le bis-orthoester (**384**) et l'éther d'énol silylé (**306b**), promue par le dichlorure de zinc, n'a pas fourni le produit attendu (**436**). Toutefois, la cétone chlorée (**436**) est formée avec un rendement acceptable lorsque du tétrachlorure de titane est additionné à une solution de dichlorométhane contenant un demi équivalent du bis-orthoester (**384**) et un équivalent de l'éther d'énol silylé (**306b**).



Entrée	Conditions	436
1	384 (0.5 éq.), ZnCl_2 (0.7 éq.), CH_2Cl_2 , T.A., 24 h	0 %
2	384 (0.5 éq.), TiCl_4 (1 éq.), CH_2Cl_2 , -40°C , 1 h	54 %

Schéma 124

Ce résultat se révèle être très intéressant. En effet, en plus de la préparation de l'adduit (**436**), nous avons démontré qu'il était envisageable de condenser les éthers d'énol silylés avec les bis-orthoesters tel que (**384**). Or, jusqu'à présent, le dimère (**438**) était considéré comme une impureté lors de la formation de l'orthoester (**377**) (Schéma 125). De temps en temps, ce bis-orthoester (**438**) se retrouvait en quantité non négligeable avec le produit désiré (**377**) et une purification complémentaire laborieuse était souvent requise.

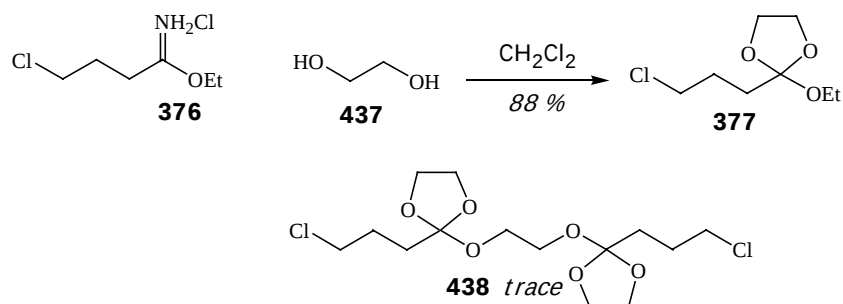


Schéma 125

IV.3.4.2. Etape de spiroannélation

A priori, le traitement en milieu basique de la cétone (**436**) permettrait, suivant les conditions appliquées, d'observer quatre produits de cyclisation (**441** à **444**) (Schéma 126). En effet, l'énolate cinétique (**439**) ou l'énolate thermodynamique (**440**) pourraient être générées au départ de la cétone correspondante (**436**). Dans nos conditions, il semble clair que l'énolate prédominant sera l'intermédiaire thermodynamique (**440**). Ce dernier peut subir soit, une O-alkylation soit une C-alkylation, produisant respectivement l'énol bicyclique (**443**) ou le spiro[2.5]octane (**444**).

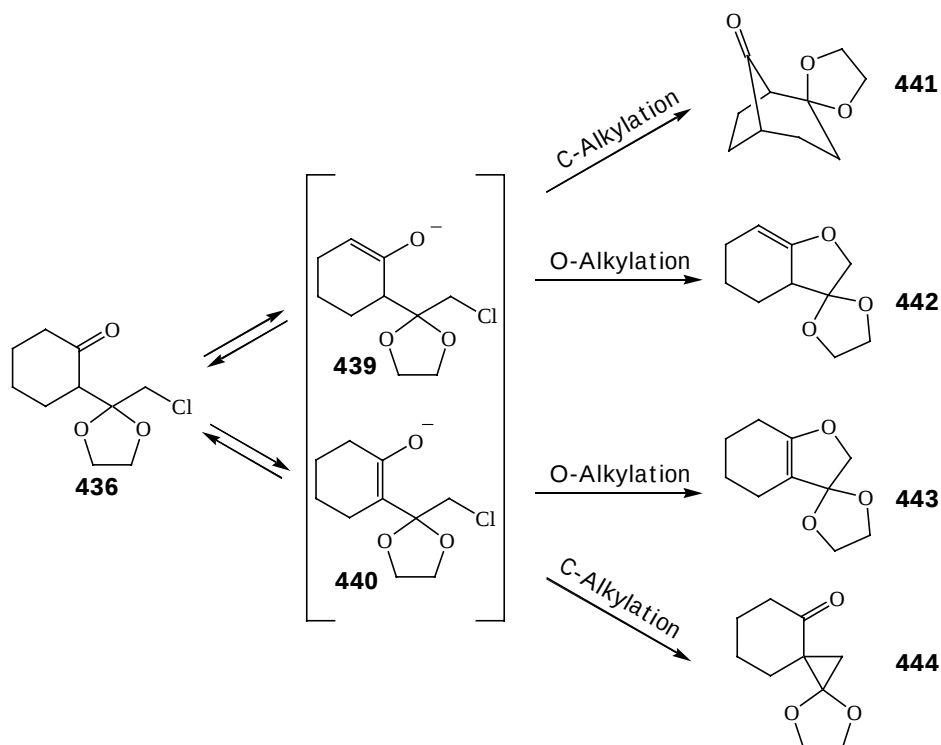


Schéma 126

Dans la littérature, Mayer a décrit que le traitement de la bromocétone (**445**), dans une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium (Schéma 127)¹⁰⁹, conduisait exclusivement cyclopropane (**446**), obtenu avec un rendement de 97 %.

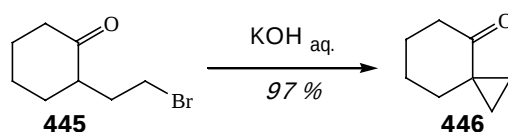


Schéma 127

Dans notre cas, le traitement de la chlorocétone (**436**) par le *tert*-butanolate de potassium, en présence d'eau, dans le tétrahydrofurane conduit rapidement et quantitativement à l'énol bicyclique (**443**) (Schéma 128). Ce résultat peut être aisément rationalisé.

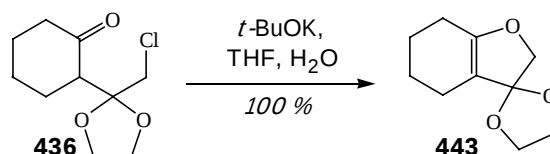


Schéma 128

Quoique la formation d'un cyclopropane soit rapide, la O-alkylation des énoles potassiques est favorisée lorsque le centre électrophile porte un nucléofuge dur tel que le chlorure. La formation des cyclopropanes au départ de l'agent annélant chloré s'est révélée infructueuse dans nos conditions. Cependant, la substitution du chlore par l'iode sur cet orthoester (**384**) ou sur l'adduit (**436**) pourrait mener aux cyclopropanes spiranniques recherchés.

IV.3.5. Conclusions

Après les avoir synthétisés, les trois orthoesters (**10**), (**377**) et (**380**) ont été condensés avec divers éthers d'énol silylés non-substitués (**306**) (Schéma 129). Cette réaction a fourni les β-cétocétals halogénés (**445**) et (**447**) avec de bons rendements.

¹⁰⁹ Mayer, R. ; Schubert, H. J. *Chem. Ber.* **1958**, 91, 768 ; Christiansen, G. D. ; Lightner, D. A. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 948

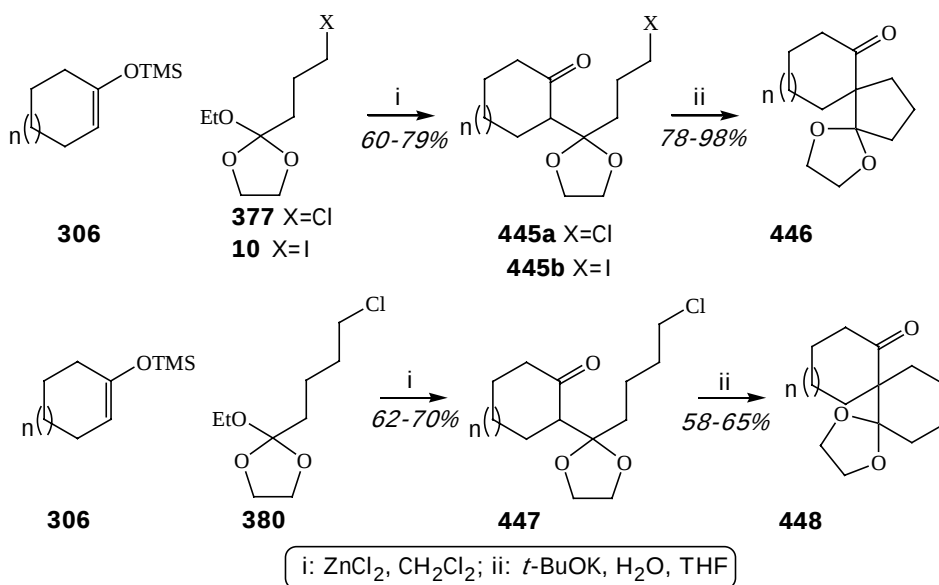


Schéma 129

Le traitement de ces halogéno-cétones (**445**) et (**447**) par 1.4 équivalents de *tert*-butanolate de potassium en présence d'un équivalent d'eau dans le tétrahydrofur a conduit à une gamme de noyaux spiranniques de tailles diverses. Il est à noter que la génération du cycle à six pièces (**448**) s'effectue avec de moins bons rendements que la formation du cycle à cinq carbones (**446**).

Durant l'étape de cyclisation, les chlorocétones (**445a**) et iodocétones (**445b**) ont fourni les composés spiranniques (**446**) avec des rendement semblables. Ceci permet d'éliminer une étape lors de la préparation de notre agent d'annélation.

Enfin, la condensation entre le bis-orthoester (**384**) et l'éther d'énol silylé (**306b**) a permis d'isoler le β -céto-cétal (**436**) (Schéma 130). L'application de nos conditions sur cette chlorocétone (**436**) a exclusivement généré l'énol bicyclique (**443**).

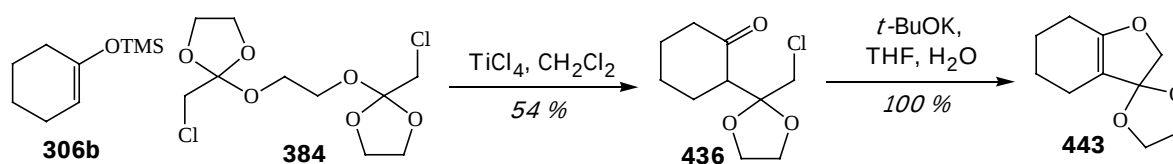


Schéma 130

Selon le choix de l'éther d'énol silylé et de l'agent annélant, divers composés spiranniques peuvent être facilement synthétisés. Ainsi, les deux noyaux spiro[4.5]décane (**350**) et (**423**) ont été aisément préparés (Schéma 131). L'intérêt de ces composés spiranniques réside dans leur complémentarité et dans la possibilité de choisir le cycle qui fera l'objet d'une fonctionnalisation ultérieure. En effet, si c'est d'abord l'aménagement du cycle à six qui est requis, il suffira d'utiliser la cétone spirannique (**350**). Par contre, le spiro[4.5]décane (**423**) sera employé lorsque le cycle à cinq pièces devra être initialement fonctionnalisé.

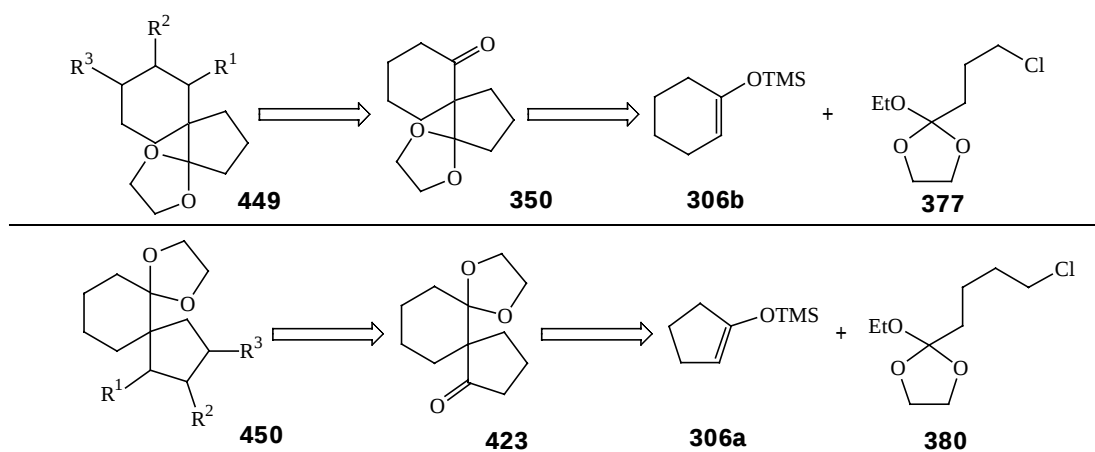


Schéma 131

Sur base de ces premiers résultats, l'étude de l'application de notre méthodologie de spiroannélation aux cas des éthers d'énols silylés substitués a été poursuivie mais uniquement avec les trois orthoesters (**10**), (**377**) et (**380**). Ce travail fait l'objet du chapitre suivant .

Chapitre V. Etude de la formation des noyaux spiranniques substitués

V.1. Introduction

Afin d'étudier la viabilité de notre stratégie sur des cycles fonctionnalisés, les quatre éthers d'énols silylés substitués (**391**), (**395**), (**397**) et (**393**) ont été sélectionnés (Schéma 132). Leur synthèse a été exposée dans le chapitre précédent. Comme le montre le schéma ci-dessous, la chaîne alkyle se situe à des positions différentes sur le cycle. Dans un but de clarté, ce chapitre sera divisé en trois parties selon la position du substituant par rapport à l'éther d'énol silylé.

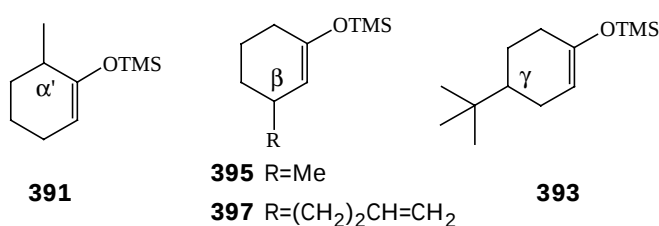


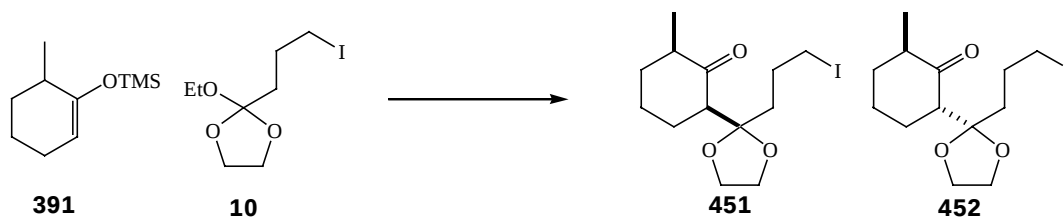
Schéma 132

Dans une première partie, nous examinerons la réactivité du composé (**391**), possédant un groupe méthyle sur la position que nous nommons α' . Ensuite, les résultats obtenus avec les deux éthers d'énols silylés β -substitués (**395**) et (**397**) seront exposés. Finalement, nous examinerons le comportement de l'éther silylé (**393**) dans nos conditions de spirocyclisation. Notre attention se portera sur la sélectivité des étapes de condensation avec les orthoesters et de spiroannélation.

V.2. L'éther d'énol silylé α -substitué

V.2.1. Etape de condensation

Lors de précédents travaux effectués dans notre laboratoire, la condensation entre l'orthoester iodé (**10**) et l'éther d'énol silylé (**391**) a conduit aux β -cétocétals *cis* (**451**) et *trans* (**452**) (Schéma 133). La sélectivité, ainsi que le rendement de cette réaction dépendent de l'acide de Lewis utilisé. En effet, l'emploi de tétrachlorure d'étain mène aux deux composés désirés dans un rapport *cis* : *trans* égal à un pour un. Une meilleure sélectivité a été observée lors de l'utilisation de trifluoroéthérate de bore. Cependant, dans ces conditions, les produits de condensation (**451**) et (**452**) ont été isolés avec un rendement plus faible.



Entrée	Conditions	Rendement	Rapport 451 : 452
1	SnCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ , -78 à 15°C	66 %	1 : 1
2	BF ₃ OEt ₂ , CH ₂ Cl ₂ , -78 à 0°C	55 %	1 : 4.5

Schéma 133

Afin de disposer des iodocétones (**451**) et (**452**) requises pour l'étude de la spiroannélation, la condensation entre l'éther d'énol silylé (**391**) et l'orthoester iodé (**10**) promue par le tétrachlorure d'étain a été reproduite. En utilisant l'agent annélant chloré (**377**), la même procédure a conduit aux β -cétocétals (**453**) et (**454**) avec un bon rendement (Schéma 134). Ces deux composés ont pu être séparés par chromatographie sur une colonne de silice. Les condensations effectuées au départ des orthoesters iodé (**10**) ou chloré (**377**) fournissent les adduits désirés avec des rendements et des sélectivités similaires.

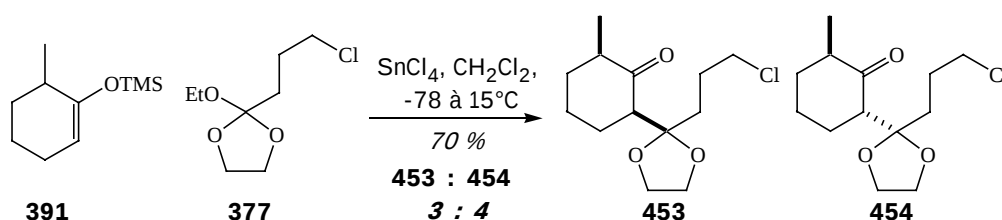


Schéma 134

L'obtention de monocristaux du *cis*- β -cétocétal (**453**) a permis de prouver sa stéréochimie de manière non-ambigüe par diffraction des rayons X (Schéma 135). Cette étude corrobore l'attribution de la stéréochimie des iodocétones (**451**) et (**452**) basée sur les analyses des spectres RMN.

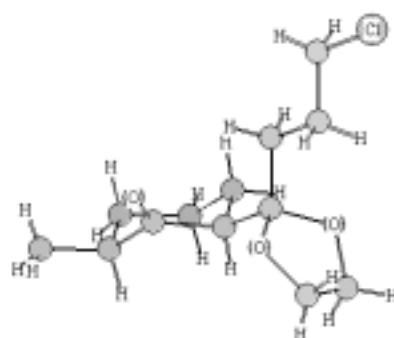


Schéma 135

Dans le but d'étudier la spiroannélation conduisant à un cycle à six chaînons, nous avons également effectué la condensation entre l'éther d'énol silylé (**391**) et l'agent annélant à cinq carbones (**380**) en présence de trifluoroéthérate de bore (Schéma 136). Les cétones chlorés (**455**) et (**456**) ont été obtenues sous la forme d'un mélange de deux épimères, non séparable dans un rapport 1 : 1.

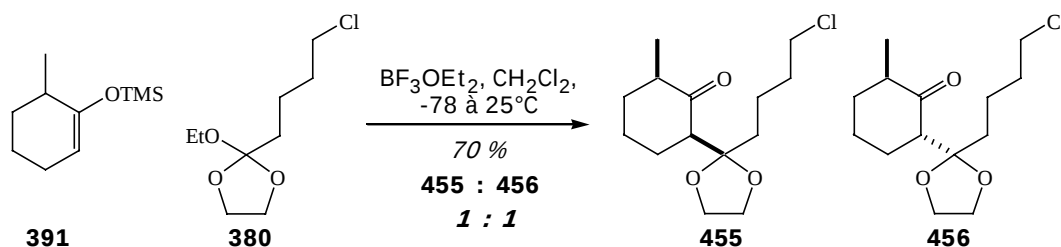


Schéma 136

Ayant accès à ces diverses halogénocétone α -substituées, nous les avons engagées dans la réaction de spiroannélation sous nos conditions basiques.

V.2.2. Etape de spiroannélation directe

Dans un premier temps, nous avons engagé l'iodocétone *cis* (**451**) dans l'étape de cyclisation. Seul le produit de spiroannélation (**457**) a été isolé (Schéma 137). L'application de nos conditions au composé iodé *trans* (**452**) a également donné la spirocétone (**457**) sous la forme d'un diastéréoisomère unique. Les analyses RMN du proton et du carbone indiquent qu'il s'agit du même composé. Afin de confirmer cette observation, nous avons réitéré cette réaction en utilisant un mélange de *cis* (**451**) et de *trans* iodocétone (**452**). Un seul composé spirannique (**457**) est obtenu dont les spectres proton et carbone sont identiques à ceux de (**457**). Ces dernières analyses ont été effectuées sur le brut réactionnel qui ne montre que la présence d'un composé unique (**457**).

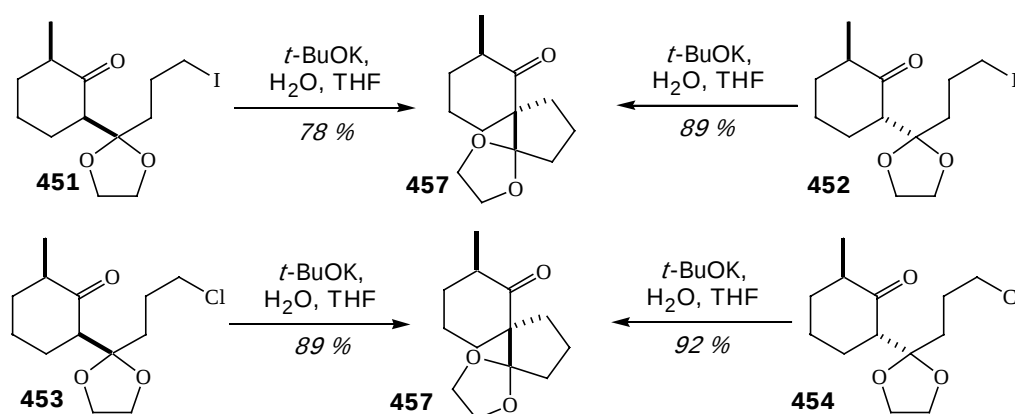


Schéma 137

Les *cis* (**453**) et *trans* (**454**) chlorocétone ont également été traitées séparément par du *tert*-butanolate de potassium dans le tétrahydrofurane en présence d'un équivalent d'eau. De nouveau, la même structure spirannique (**457**) a été obtenue. Les rendements et la sélectivité

de la spiroannélation sont identiques, que l'on utilise le composé iodé ou le dérivé chloré comme substrat.

Les travaux de House ont démontré que l'alkylation axiale de l'énolate (**458**), dérivé de la *tert*-butylcyclohexanone, était favorisée (Schéma 138)¹¹⁰. En effet, l'agent alkylant doit s'approcher perpendiculairement à la liaison π afin d'offrir le meilleur recouvrement orbitalaire possible. Dès lors, deux voies sont envisageables : la **voie e** formant le composé équatorial (**460**) et la **voie a** conduisant au dérivé axial (**462**). Lors de l'alkylation équatoriale (**voie e**), le cycle doit adopter une conformation twist intermédiaire (**459**), avant de se déplier en chaise (**460**). Durant l'alkylation axiale (**voie a**), un état de transition de type chaise (**461**), de moindre énergie que la conformation twist, est impliqué, ce qui entraîne une prédominance du produit *trans* (**462**).

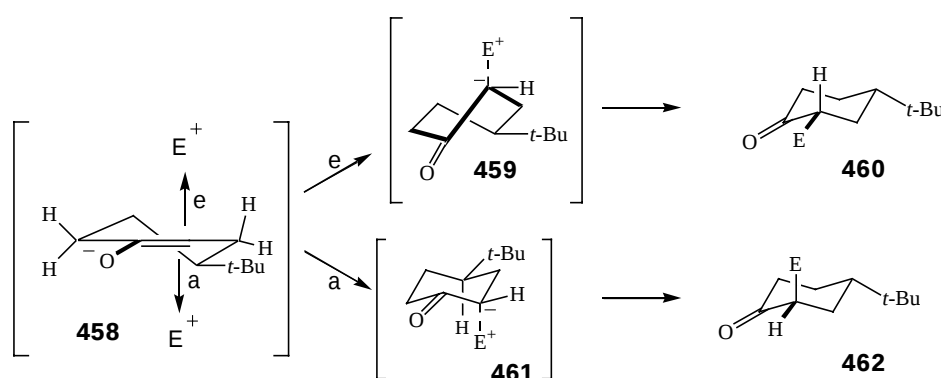


Schéma 138

En milieu basique, les *cis* (**451**) et les *trans* (**452**) β -cétocétals halogénés doivent générer, avant cyclisation, le même énolate (**465**) (Schéma 139). L'alkylation équatoriale conduirait aux deux états de transition (**466**) et (**467**). Etant donné les interactions 1,3-diaxiales présentes au niveau de l'état de transition (**466**), la **voie équatoriale** mènerait préférentiellement au composé spirannique *trans* (**470**) impliquant le passage par la conformation twist (**467**). Toutefois, basé sur la discussion précédente, il apparaît que la **voie axiale** requérant le passage par une demi-chaise, est cinétiquement favorable. Les deux états de transition (**468**) et (**469**) doivent donc être pris en compte. Or, la position pseudo-équatoriale du méthyle au niveau de l'état de transition (**468**) conduit à moins d'interactions stériques que dans l'état de transition (**469**). Le composé spirannique *cis* (**457**) serait ainsi majoritairement formé. De plus, le produit *trans* (**470**) présente également des interactions 1,3-diaxiales plus importantes et serait donc aussi défavorisé d'un point de vue thermodynamique.

¹¹⁰ House, H. O. ; Tefertiller, B. A. ; Olmstaed, H. D. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 935 ; House, H. O. ; Umen M. J. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1000

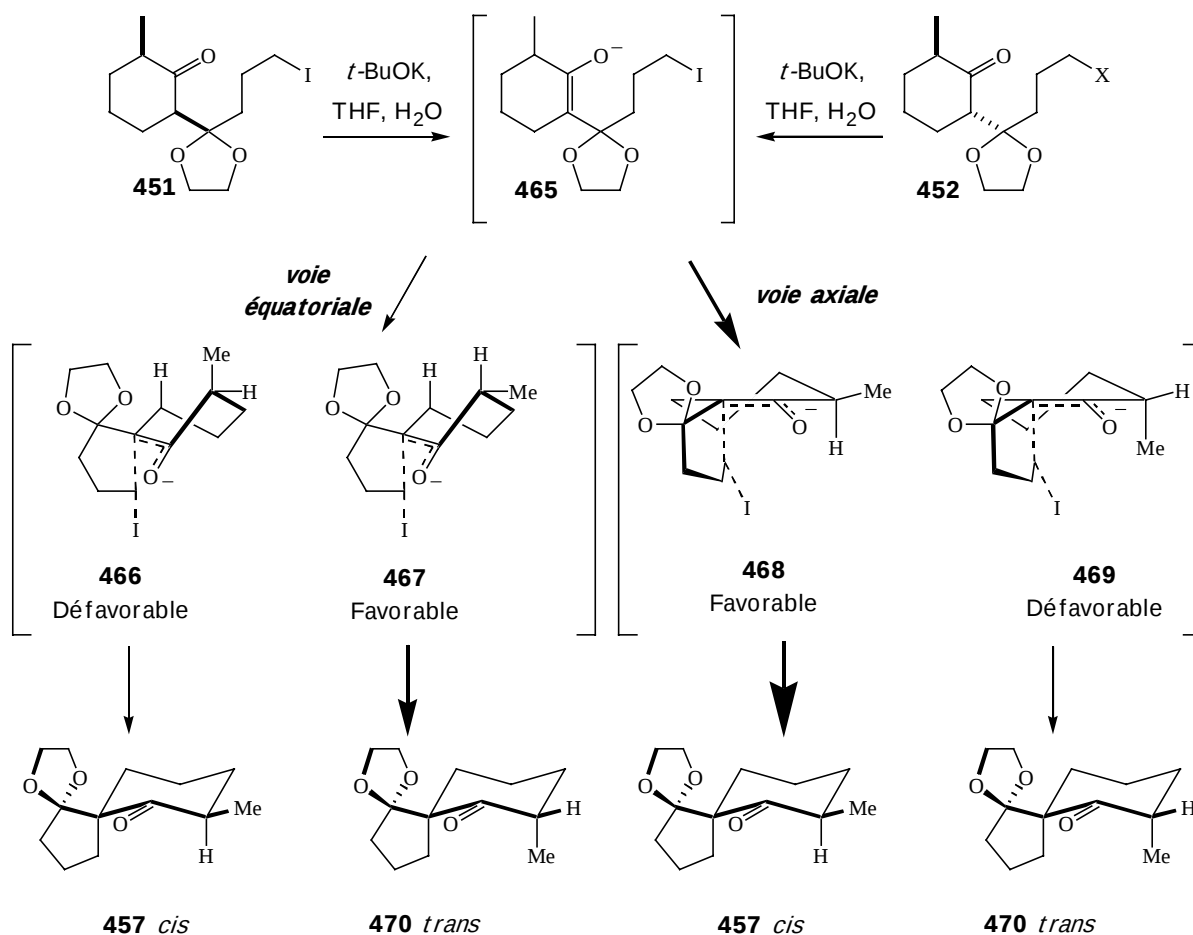


Schéma 139

Dans la littérature, aucun cas semblable de spiroannélation intramoléculaire, en milieu basique, d'une cyclohexanone α-substituée n'a été rapporté. Cependant, Noyori a décrit les résultats d'études sur l'alkylation des énolates dérivés d'éthers d'énols silylés dans lesquelles le produit d'alkylation axial *trans* (**464**) prédominait également sur le composé *cis* (**463**) (Schéma 140)¹¹¹. L'énolate lithié, généré *in situ* au départ de l'énol silylé (**391**), réagit avec le triméthylorthoformate en présence de trifluoroéthérate de bore. A très basse température, cette réaction fournit les β-cétocétals (**463**) et (**464**) dans un rapport *cis* : *trans* égal à 3 : 7.

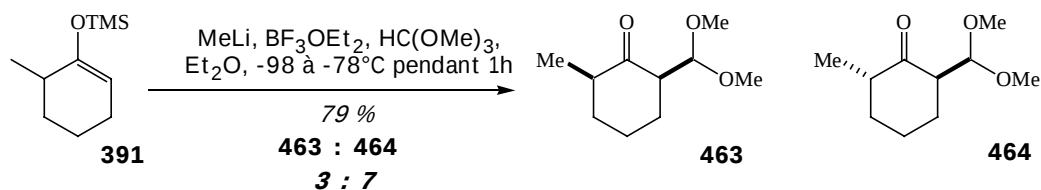


Schéma 140

En tenant compte des observations de House et de Noyori, le produit d'alkylation axial devrait dès lors être isolé majoritairement dans le cas de l'approche d'un électrophile sur

¹¹¹ Suzuki, M. ; Yanagisawa, A. ; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3595

l'énol cinétique de la méthylcyclohexanone. Ces résultats tendent à confirmer que le diastéréoisomère formé lors de la spiroannélation serait bien le composé *cis* (**457**).

Le β -cétocétal spirannique (**457**) est une huile. Une déprotection au nitrate de cérium ammonium a conduit à la dicétone spirannique (**471**) solide (Schéma 141). Malgré différents essais de recristallisation effectués sur ce composé (**471**), aucun échantillon ne s'est révélé aux yeux des cristallographes assez bon pour subir une étude de diffraction des rayons X. Nous nous sommes donc tournés vers les techniques spectroscopiques de résonance magnétique nucléaire afin de prouver la stéréochimie de l'adduit (**457**).

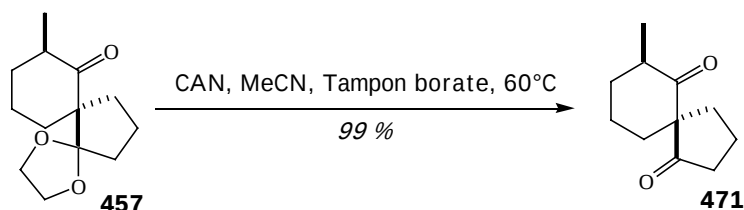


Schéma 141

Des séquences ROESY à deux dimensions, en résonance magnétique du proton, ont été réalisées sur les deux diastéréoisomères spiranniques (**472**) et (**473**) (Schéma 142). Notamment, il fut constaté que les protons H^1 - H^2 interagissaient spatialement avec les protons H^3 - H^4 uniquement au niveau du composé (**473**). La même expérience RMN a été effectuée sur notre spirodicétone (**471**). Aucun effet positif n'a été relevé, ce qui tend à suggérer qu'il s'agit bien de la spirodicétone *cis* (**471**). Ce résultat ne peut cependant pas être considéré comme une preuve irréfutable mais il conforte un peu plus la stéréochimie relative postulée.

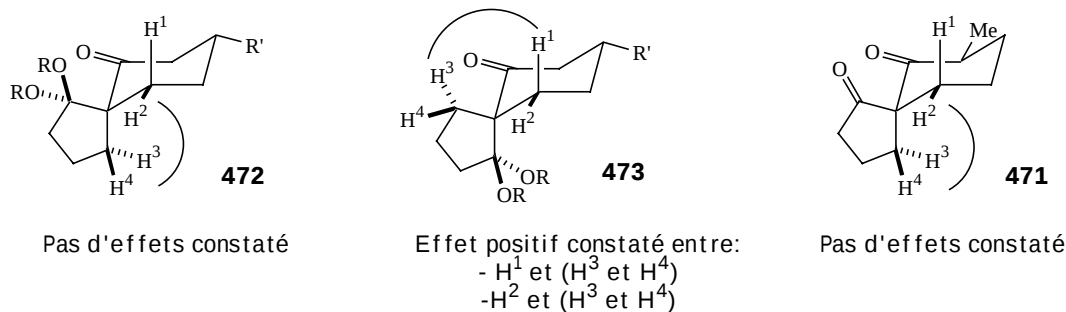


Schéma 142

Le mélange de *cis* (**455**) et *trans* β -cétocétals chlorés (**456**) a également été traité par du *tert*-butanolate de potassium dans le THF en présence d'eau (Schéma 143). Après deux heures de réaction, des produits de dégradation commencent à apparaître. Dès lors, bien que les composés de départ (**455**) et (**456**) soient encore présents, la réaction a été arrêtée. Contrairement à la spiroannélation de (**453**) et (**454**) conduisant à un adduit unique, les deux diastéréoisomères (**474**) et (**475**) sont isolés dans ce cas dans un rapport de 65/35.

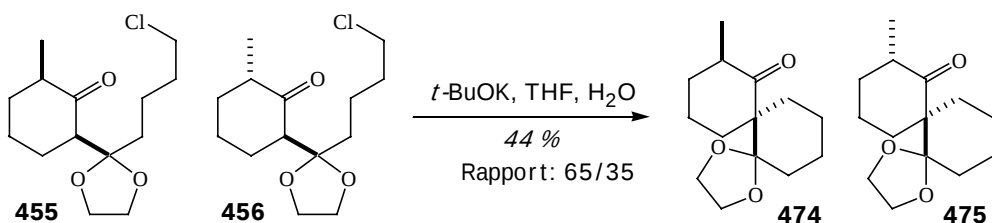


Schéma 143

Afin de vérifier si cette perte de sélectivité provenait de l'étape de cyclisation ou d'une isomérisation ultérieure provoquée par l'excédent de base, les diastéréoisomères (**474**) et (**475**) séparés ont été placés en présence de *tert*-butanolate de potassium dans le tétrahydrofurane aqueux (Schéma 144). Après une heure de réaction, l'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire des deux bruts réactionnels indique la présence des deux isomères spiranniques (**474**) et (**475**) dans un rapport approximatif de un pour un.

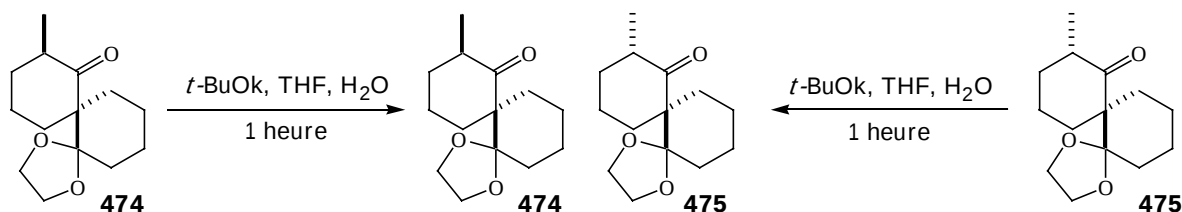


Schéma 144

Ces expériences suggèrent donc que la diminution de la sélectivité lors de la cyclisation des précurseurs (**455**) et (**456**) peut découler d'une isomérisation compétitive dans le milieu basique. Ces observations peuvent être rationalisées en considérant que la vitesse de cyclisation des adduits (**452**) et (**453**) en dérivé spirannique (**457**) est beaucoup plus rapide que la vitesse d'isomérisation du méthyle *cis* en méthyle *trans*. Dans le cas de la spiroannélation des substrats (**455**) et (**456**), un cycle à six chaînons est formé (au lieu de cinq pour les précurseurs (**452**) et (**453**)). La vitesse de cyclisation est donc plus faible et l'épimérisation devient compétitive. La présence de produits de dégradation atteste de la lenteur relative de cette cyclisation, permettant ainsi à des réactions secondaires non désirées d'avoir lieu.

Dans ce contexte, le groupe de Mandolini a clairement démontré que la cyclisation intramoléculaire du diester à cinq chaînons (**477a**) était 800 fois plus rapide que celle de son homologue à six carbones (**477b**) (Schéma 145)¹¹².

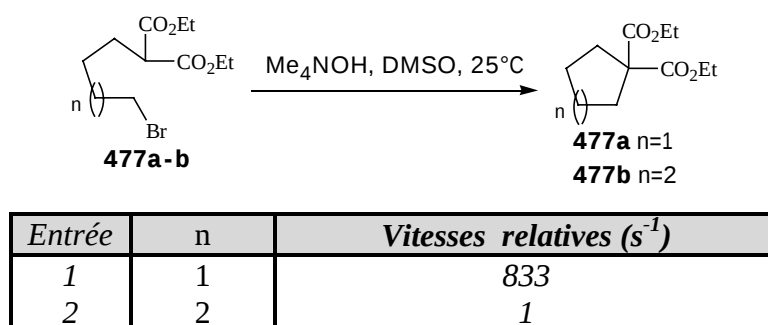


Schéma 145

V.2.3. Conclusions

Le spiro[4.5]décane (**457**), portant un méthyle en α de la cétone, a été synthétisé au départ de l'éther d'énol silylé (**391**) et des agents d'annélation à quatre carbones (**10**) et (**377**) avec de bons rendements (Schéma 146). Le diastéréoisomère spirannique (**457**), dont la stéréochimie est postulée comme étant *cis*, a été obtenu par cyclisation tant des halogénocétone *cis* (**451**) et (**453**) que *trans* (**452**) et (**454**). Les rendements et la sélectivité de ces deux étapes sont indépendants de l'halogénure porté par l'orthoester (**10**) ou (**377**).

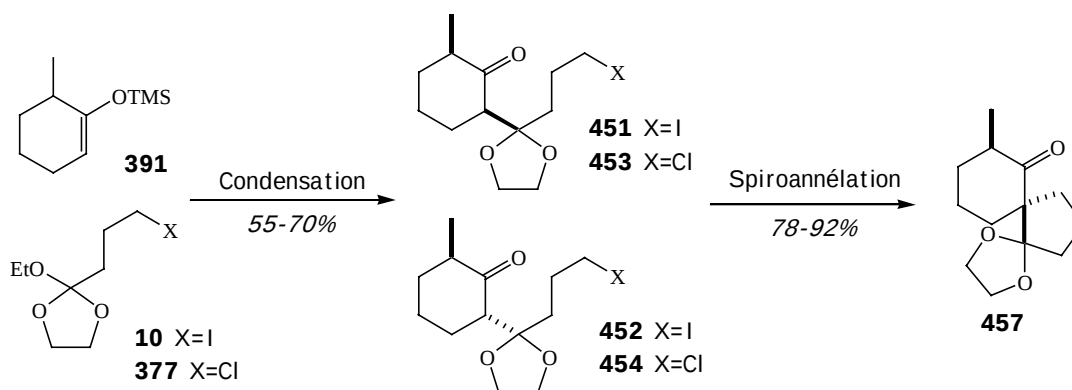
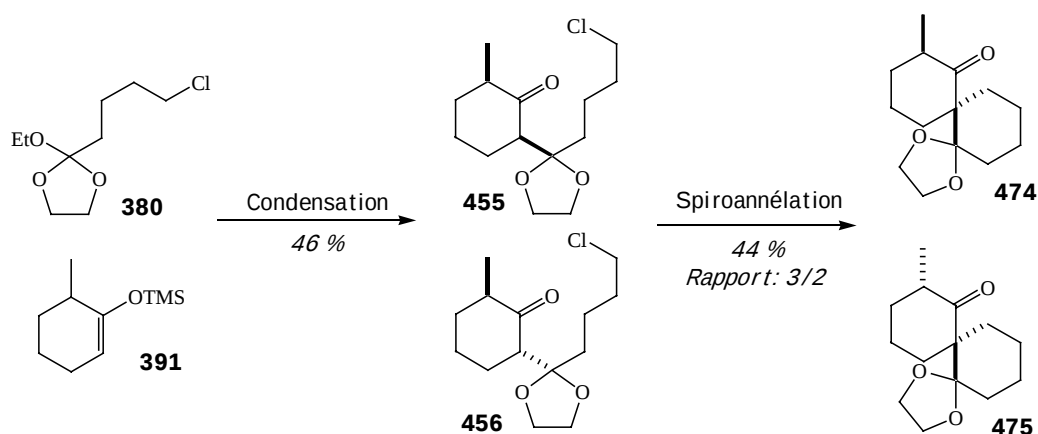


Schéma 146

L'application de notre stratégie à l'agent annélant à cinq carbones (**380**) a permis d'isoler les deux spiro[5.5]undécane substitués (**455**) et (**456**) (Schéma 147). La spiroannélation à six chaînons, en milieu basique, s'est révélée plus lente, provoquant ainsi une baisse du rendement et de la sélectivité.

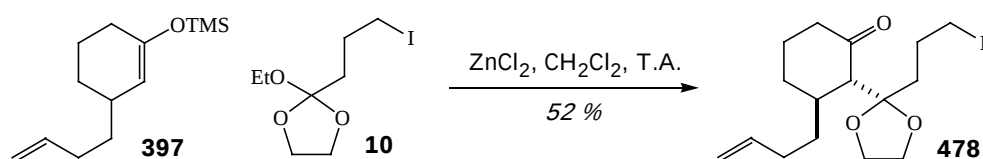
¹¹² Casadei, M. A. ; Galli, C. ; Mandolini, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1051



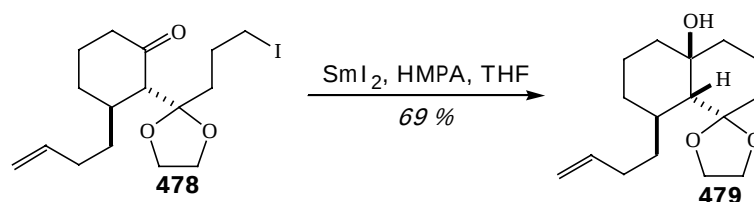
V.3. Les éthers d'énols silylés β -substitués

V.3.1. Etape de condensation

Durant sa thèse, le Dr. Ates a montré que la condensation entre l'éther d'énol silylé β -substitué (**397**) et l'orthoester iodé (**10**) pouvait être aisément réalisée en présence de dichlorure de zinc (Schéma 148). Cette réaction fournit un diastéréoisomère unique, le *trans* β -cétocétal (**478**).



La stéréochimie relative *trans* de l'adduit (**478**) a été postulée sur base d'une étude de diffraction des rayons X de l'alcool bicyclique (**479**) (Schéma 149). Ce produit cristallin (**479**) résulte d'une réaction de Barbier au diiodure de samarium sur l'iodocétone (**478**).



Dans le but d'examiner le comportement des halogénocétone β -substituées (**478**) et (**480**) dans l'étape de spiroannélation, la condensation de l'éther d'énol silylé (**397**) et des orthoesters iodé (**10**) et chloré (**377**) a été effectuée selon la même procédure (Schéma 150).

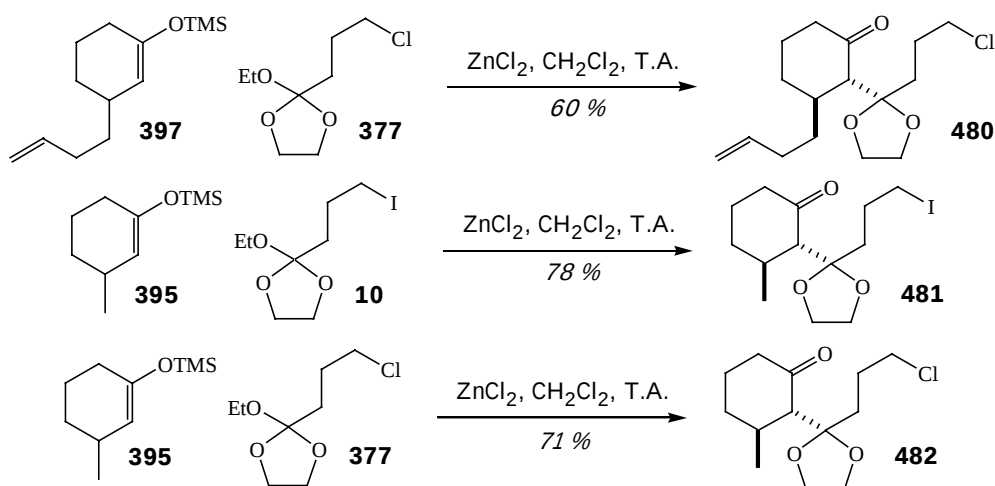


Schéma 150

La présence d'un groupement insaturé en β pourrait influencer les rendements et la sélectivité de notre cyclisation menant aux composés spiranniques correspondants. Afin de vérifier ou d'infirmer cette hypothèse, la condensation entre l'éther d'énol silylé (**395**) et les agents annélants iodé (**10**) et chloré (**377**) a également été réalisée. Le remplacement du bras butényle par un groupe méthyle n'influe pas sur la sélectivité de cette étape. En effet, seules les *trans* halogénocétone (**481**) et (**482**) sont obtenues.

Cette sélectivité corrobore la prédiction basée sur le modèle proposé par House (Schéma 151). En effet, l'électrophile approchera, selon une trajectoire axiale, la face la moins encombrée de l'énol, formant ainsi majoritairement ou exclusivement le produit *trans*.

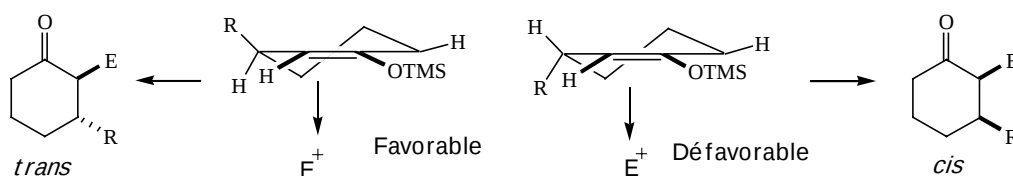


Schéma 151

V.3.2. Etape de spiroannélation directe

La cyclisation du β -cétocétal iodé (**481**) nous a permis d'isoler la cétone spirannique *cis* (**483**) avec un rendement moyen (Schéma 152).

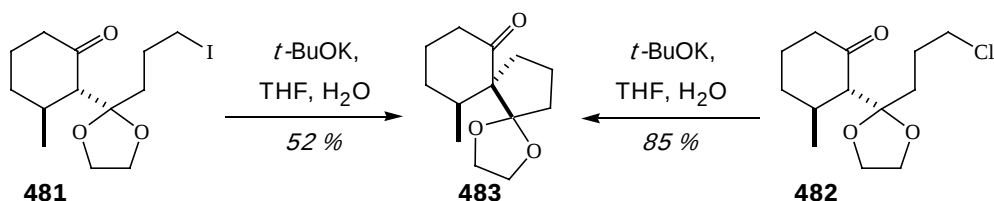
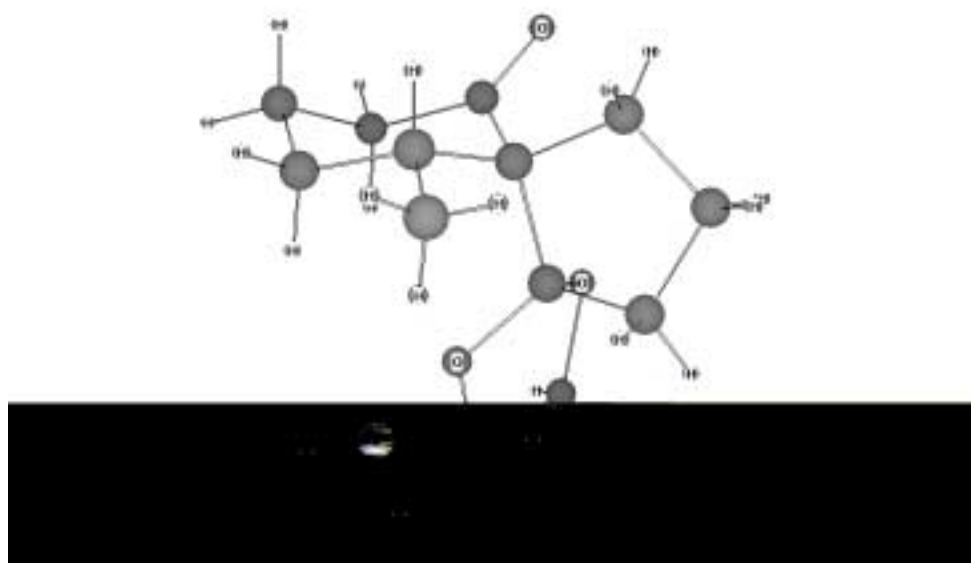


Schéma 152

Cependant, le traitement du β -céto-cétal chloré (**482**) par 1.4 équivalents de *tert*-butanolate de potassium dans le tétrahydrofurane, en présence d'un équivalent d'eau, a fourni la même spirocétone (**483**) mais avec un rendement bien plus élevé.

La stéréochimie du diastéréoisomère spirannique (**483**) obtenu a été prouvée de manière non-ambigüe par diffraction des rayons X (Schéma 153). L'analyse de la structure (**484**) démontre de toute évidence la relation *cis* entre le méthyle pseudo-équatorial et le carbone portant la fonction cétaie.



484

Schéma 153

House a émis l'hypothèse que l'alkylation équatoriale était favorisée pour les énolates portant un groupement sur la double liaison et un substituant adjacent en position pseudo-équatoriale¹¹³. En effet, l'état de transition twist (**486**) présente moins d'interactions gauches que la chaise naissante (**487**) (Schéma 154).

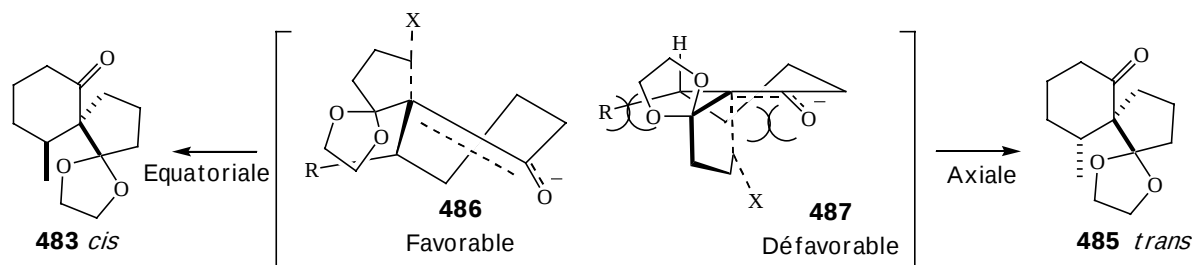


Schéma 154

¹¹³ Lansbury, P. T. ; DuBois, G. E. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3305 ; House, H. O. ; Umen M. J. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1000

Des observations comparables ont été démontrées dans la littérature. Elles ont toutes trait à la formation de composés spiranniques β -substitués. Par exemple, la cyclisation intramoléculaire de Stork utilisée lors de la synthèse de la β -Vétivone et exposée au *chapitre I*, montre la même préférence. Asaoka a publié également une cyclisation en milieu basique de la cétone cyclique (**488**) possédant un méthyle en β (Schéma 155)¹¹⁴. Le dérivé spirannique (**489**) est obtenu avec un rendement moyen, mais sous la forme d'un diastéréoisomère unique.

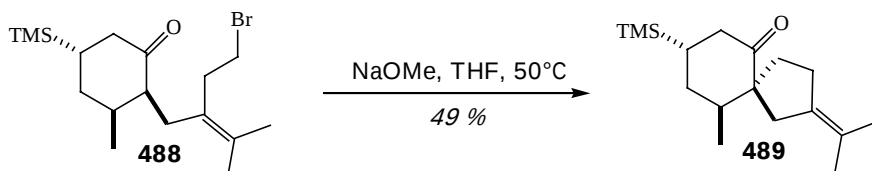


Schéma 155

Afin de vérifier si l'encombrement stérique du groupement en β n'influencerait pas la sélectivité de l'étape de spiroannélation, les halogénocétones portant un bras butényle (**478**) et (**480**) ont été soumises à nos conditions de cyclisation (Schéma 156). A notre grande joie, la cétone spirannique (**490**) a été isolée avec un excès diastéréoisomérique supérieur à 95%. Le rendement de la réaction est peu influencé par le changement de substituant.

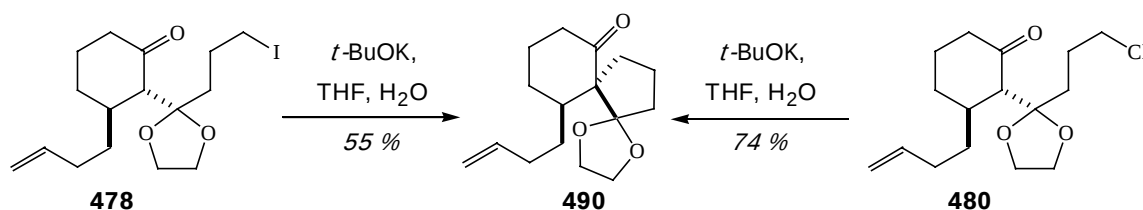


Schéma 156

V.3.3. Conclusions

L'utilisation d'une cyclohexanone β -substituée rend notre stratégie hautement diastérosélective tant au niveau de l'étape de condensation avec les orthoesters qu'au niveau de la spiroannélation (Schéma 157).

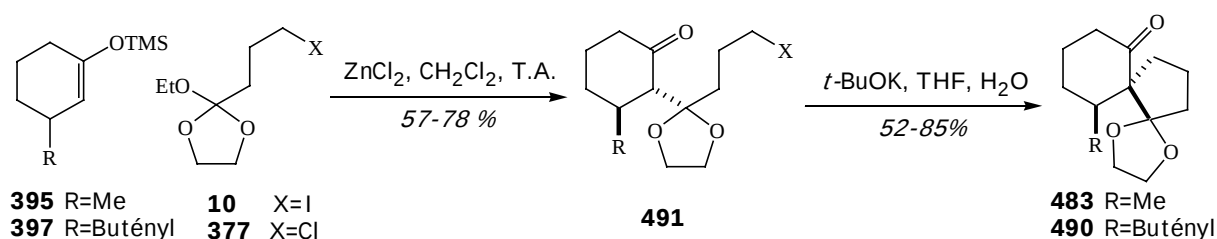


Schéma 157

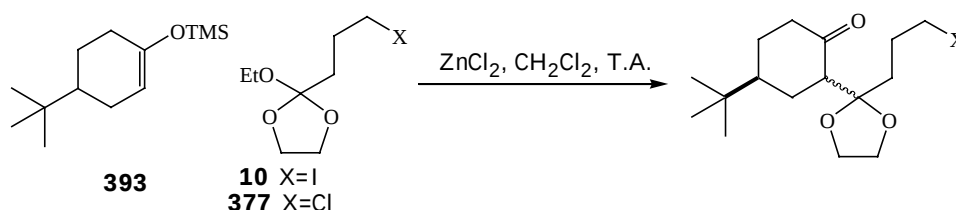
¹¹⁴ Asaoka, M. ; Takenouchi, K. ; Takei, H. *Chem. Lett.* **1988**, 1225

En effet, les deux spiro[4.5]décanes *cis* (**483**) et (**490**) diastéréoisomériquement purs, ont été synthétisés avec de bons rendements, en seulement deux étapes, à partir des éthers d'énols silylés (**395**) et (**397**) correspondants.

V.4.L'éther d'énol silylé γ -substitué

V.4.1.Etape de condensation

Dans un premier temps, l'orthoester iodé (**10**) a été condensé avec l'éther d'énol silylé (**393**) en présence de dichlorure de zinc (Schéma 158). Deux β -cétocétals iodés (**492**) et (**493**) ont été isolés dans un rapport de trois pour deux. La même diastéréosélectivité a été observée lors de la condensation de (**393**) avec l'orthoester chloré (**377**).



Entrée	X	β -cétocétals	Rendement	Rapport
1	I	492 et 493	57 %	3 : 2
2	Cl	494 et 495	73 %	3 : 2

Schéma 158

L'analyse des constantes de couplage, obtenues pour le proton H_A , des deux chlorocétones (**494**) et (**495**) séparée, démontre que le produit majoritaire (**494**) possède la stéréochimie *trans* (Schéma 159).

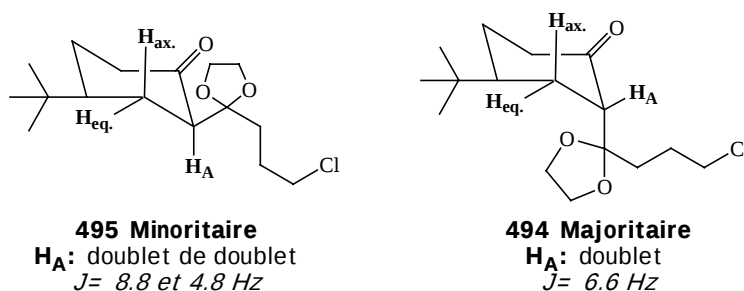


Schéma 159

Cette sélectivité peut à nouveau être aisément expliquée par les résultats de House qui démontre que l'approche axiale de l'électrophile sur la face la moins encombrée de la demi-chaise (**461**) est favorisée (Schéma 160).

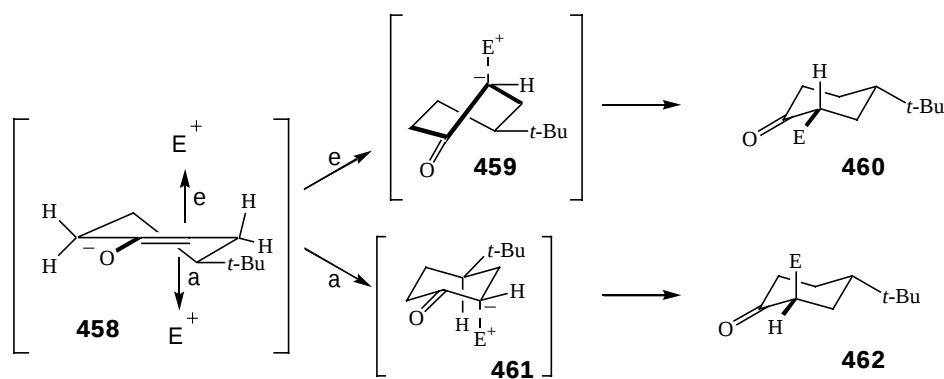


Schéma 160

La condensation entre l'éther d'énol silylé γ -substitué (**393**) et notre agent annélant à cinq carbones (**380**) a fourni les β -cétocétals chlorés (**496**) et (**497**) avec le même sélectivité. Toutefois, une diminution du rendement est observée dans cette réaction (Schéma 161).

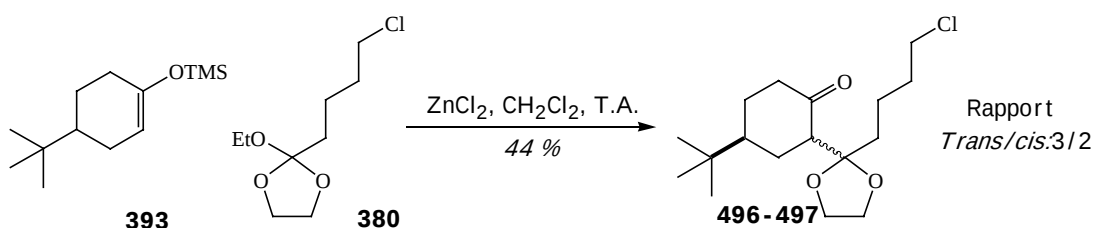


Schéma 161

V.4.2. Etape de spiroannélation directe

La spiroannélation effectuée sur l'iodocétone *trans* (**493**) a permis d'isoler les deux diastéréoisomères spiranniques (**498**) et (**499**) dans un rapport de sept pour trois (Schéma 162). Le β -cétocétal iodé *cis* (**492**), dissous dans le tétrahydrofurane en présence de *tert*-butanolate de potassium et d'eau, mène aux mêmes composés (**498**) et (**499**) avec une sélectivité identique.

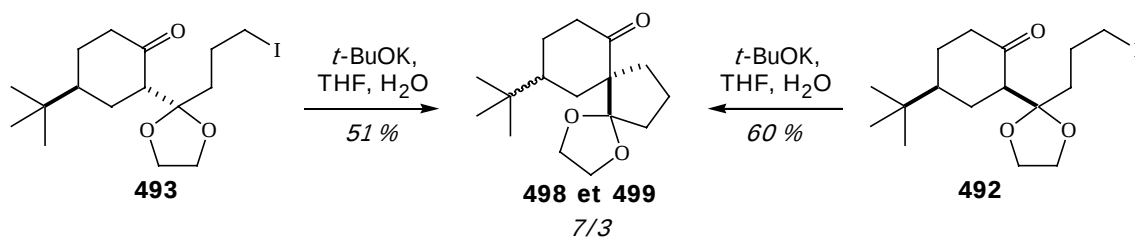


Schéma 162

En comparant les états de transition menant à l'alkylation axiale (**498**) et équatoriale (**499**) de notre système, le produit spirannique majoritaire devrait être le dérivé *cis* (**498**) (Schéma 163). En effet, la genèse du composé spirannique *trans* (**499**) nécessite le passage par un état twisté (**501**) de plus haute énergie.

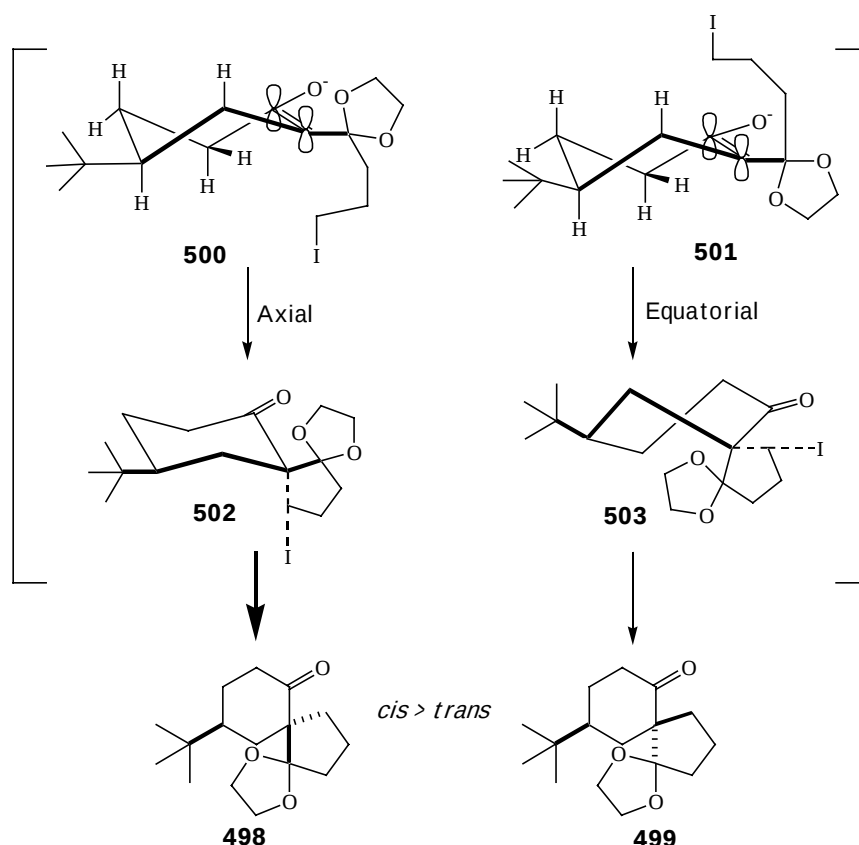


Schéma 163

La théorie de House a été démontrée pour les énolates γ -substitués notamment au départ de l'énol (**504**) (Schéma 164). La formation de l'énolate (**505**), suivie de l'addition d'une source de proton, a permis d'obtenir un mélange *cis* (**506**) : *trans* (**507**) dans un rapport de quatre pour un, ce qui corrobore nos résultats.

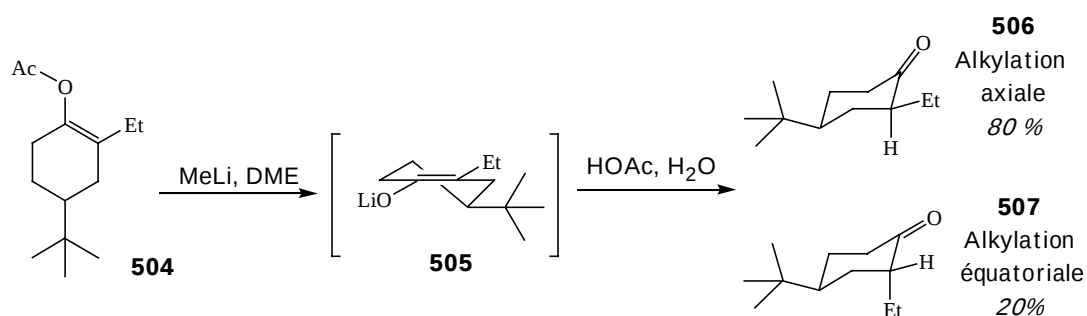


Schéma 164

Différentes expériences de résonance magnétique du proton et du carbone ont permis d'identifier clairement les protons H^2 à H^5 des noyaux spiranniques (**498**) et (**499**) (Schéma 165). Ensuite, des séquences ROESY ont été effectuées sur le composé (**499**). Des interactions spatiales ont été détectées entre H^2 et H^3 ainsi qu'entre H^4 et H^5 . Ces résultats tendent à démontrer que le produit minoritaire (**499**) est bien la spirocétone *trans*. Les mêmes séquences ROESY ont été réalisées sur le composé (**498**). Cependant aucune interaction

spatiale n'a été détectée. Ces résultats confirment notre attribution des structures *cis* et *trans* pour (498) et (499) respectivement.

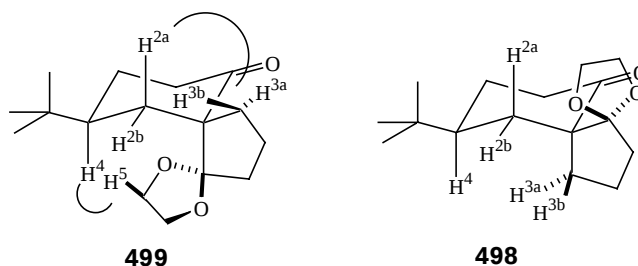


Schéma 165

Les β -cétocétals spiranniques (498) et (499) ont également été facilement obtenus au départ des chlorocétones *trans* (494) et *cis* (495) (Schéma 166). Le produit d'alkylation axiale (498) est à nouveau favorisé par rapport au composé spirannique *trans* (499). Les rendements et la sélectivité sont similaires, que l'on utilise des produits de condensation chlorés (494) et (495) ou iodés (492) et (493).

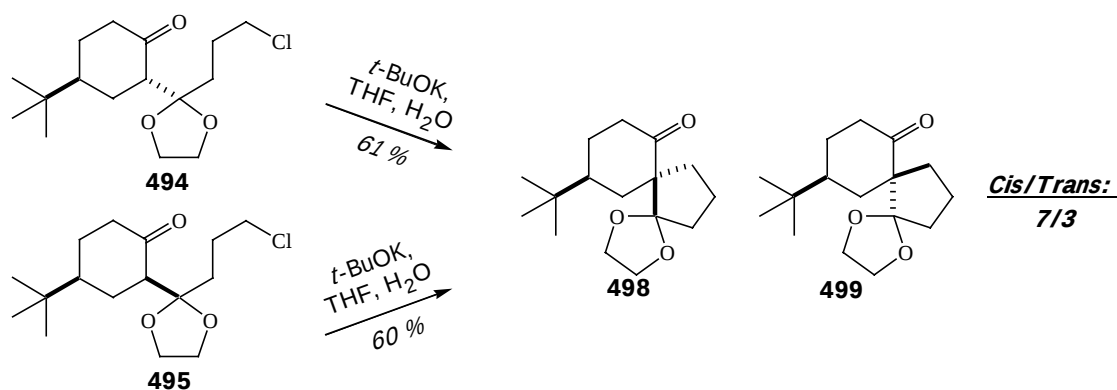


Schéma 166

Le β -cétocétal *trans* (496) exposé au *tert*-butanolate dans le tétrahydrofurane a fourni les deux spiro[5.5]undécane (508) et (509) avec un modeste rendement global (Schéma 167). Il est à noter que cette réaction a été arrêtée après deux heures, étant donné l'apparition de produits de dégradation dans le milieu. La cyclisation en milieu basique du β -cétocétal *cis* (497) a conduit, avec un meilleur rendement, aux composés spiranniques γ -substitués *cis* (508) et *trans* (509) dans un rapport à peu près identique. La spiroannélation à six centres se révèle, comme de coutume, plus lente et génère les produits désirés, avec de plus faibles rendements et une sélectivité diminuée.

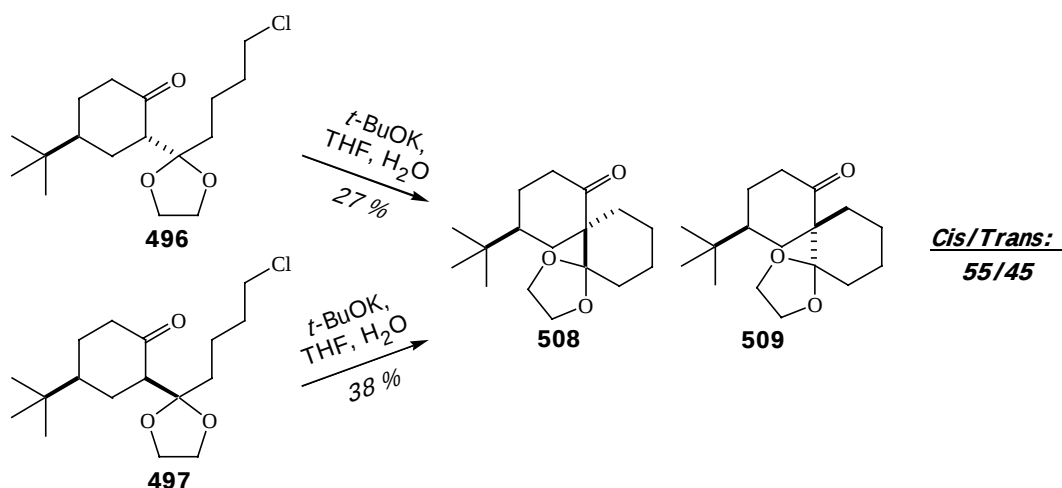


Schéma 167

V.4.3. Conclusions

La synthèse des spiro[4.5]décane-9-one (**498**) et (**499**), portant en γ un groupe *tert*-butyle, a été réalisée en deux étapes au départ des agents annélants à quatre carbones (**10**) et (**377**) et de l'éther d'énol silylé (**393**) (Schéma 168). L'utilisation de l'un ou de l'autre des diastéréoisomères du produit de condensation (**510**) et la sélection du groupe partant (chlorure ou iodure) n'influence pas le rapport de sept pour trois en faveur du produit d'alkylation axiale (**498**).

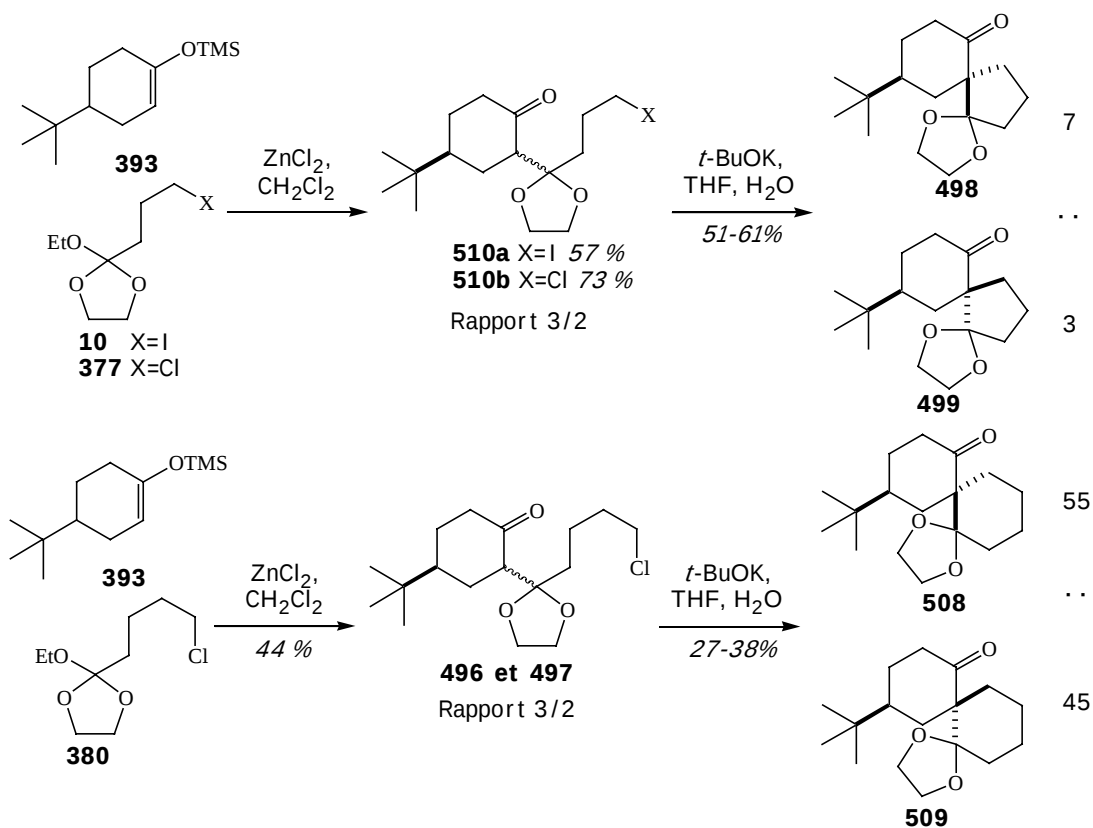
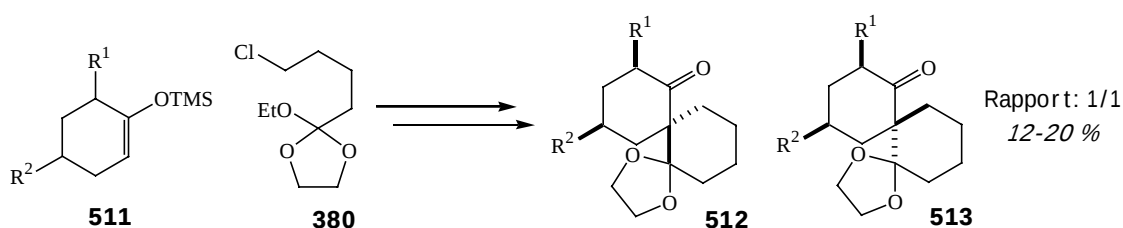


Schéma 168

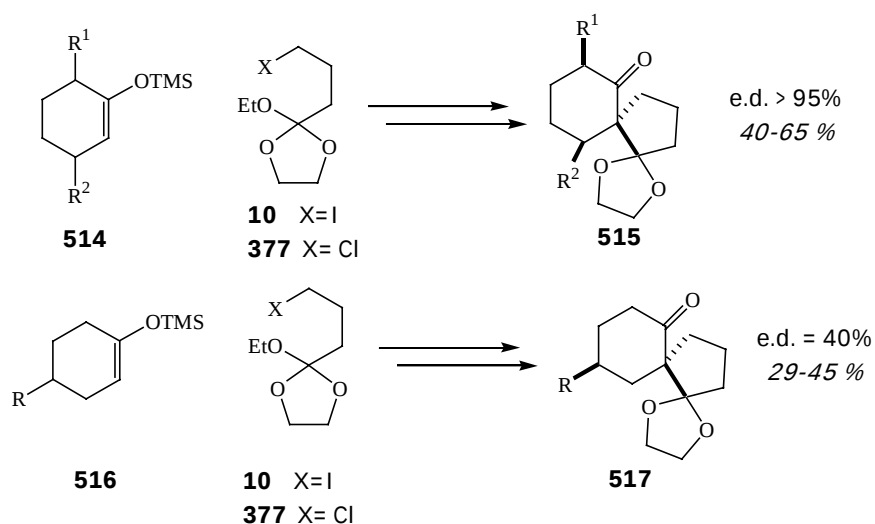
La formation des spiro[5.5]undécanes (**508**) et (**509**) a, quant à elle, montré une diminution tant dans la sélectivité que dans le rendement de l'étape de spirocyclisation. Néanmoins, la condensation de l'éther d'énol silylé (**393**) et de l'agent annélant à cinq pièces (**380**) fournit les β -cétocétals (**496**) et (**497**) dans un rapport identique à celui obtenu au départ des orthoesters à quatre carbones.

V.5.Conclusions générales

Les noyaux spiro[5.5]undécanes β - et γ -substitués *cis* (**512**) et *trans* (**513**) ont été synthétisés en deux étapes au départ de l'agent annélant à cinq carbones (**380**) et des éthers d'énol silylés correspondants (**511**) (Schéma 169). La cyclisation à six centres s'est montrée peu productive, lente et non sélective.



Par contre, la préparation grâce à notre stratégie, des spiro[4.5]décanes α' - et β -substitués (**515**) s'est révélée être efficace et hautement diastérosélective (Schéma 170). Une baisse de la sélectivité et du rendement global a cependant été observée lors de l'utilisation de l'éther d'énol silylé γ -substitué (**516**) dans notre séquence réactionnelle.



Nous avons donc établi que notre stratégie était, dans la plupart des cas, efficace et permettrait d'assembler des noyaux spiranniques diversement substitués de manière convergente et rapide.

Au cours des chapitres suivants, nous allons tenter de démontrer l'utilité synthétique de notre méthodologie en l'appliquant à la préparation de divers composés naturels possédant un cœur spirannique dans leur structure.

Chapitre VI. Spirojatamol et Erythrodiène

VI.1.Introduction

En médecine traditionnelle indienne, la *Nardostachys jatamansi* est prescrite pour le traitement de l'épilepsie, de l'hystérie et des convulsions. De cette plante, a été extrait un sesquiterpène spirannique, le Spirojatamol (**518**) (Schéma 171)¹¹⁵. Partageant le même noyau spiro[5.4]décane, un autre produit naturel a été isolé et caractérisé récemment par Fenical¹¹⁶, l'Erythrodiène (**341**). Celui-ci provient de l'*Erythropodium caribaeorum* qui est une gorgone colonisant les coraux morts.

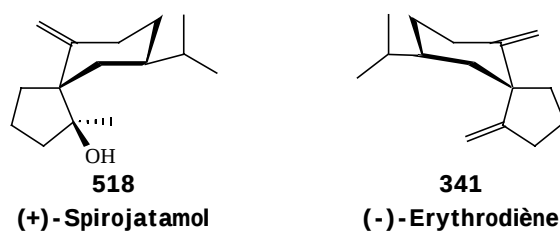


Schéma 171

Comme pour l'Agarospinol présenté dans le prochain chapitre, notre méthodologie pourrait s'appliquer à la construction de ces deux composés naturels (**341**) et (**518**). Avant de présenter nos résultats obtenus dans ce domaine, les différentes synthèses du Spirojatamol (**518**) et de l'Erythrodiène (**341**) feront l'objet de notre attention dans les paragraphes suivants.

VI.2.Synthèses précédentes

VI.2.1.Synthèse de Forsyth

Depuis sa caractérisation, quatre groupes ont décrit la synthèse de l'Erythrodiène (**341**). Forsyth a été le premier à obtenir le (-)-Erythrodiène (**341**) ainsi que l'énantiomère du Spirojatamol (**518**). La séquence réactionnelle choisie par Forsyth utilise, comme étape clef, une carbomercuration intramoléculaire diastéréosélective de l'éther d'énol silylé (**522**) (Schéma 172)¹¹⁷. Cette spiroannélation directe se base sur les travaux développés par Conia qui ont été présentés lors de la revue de la littérature.

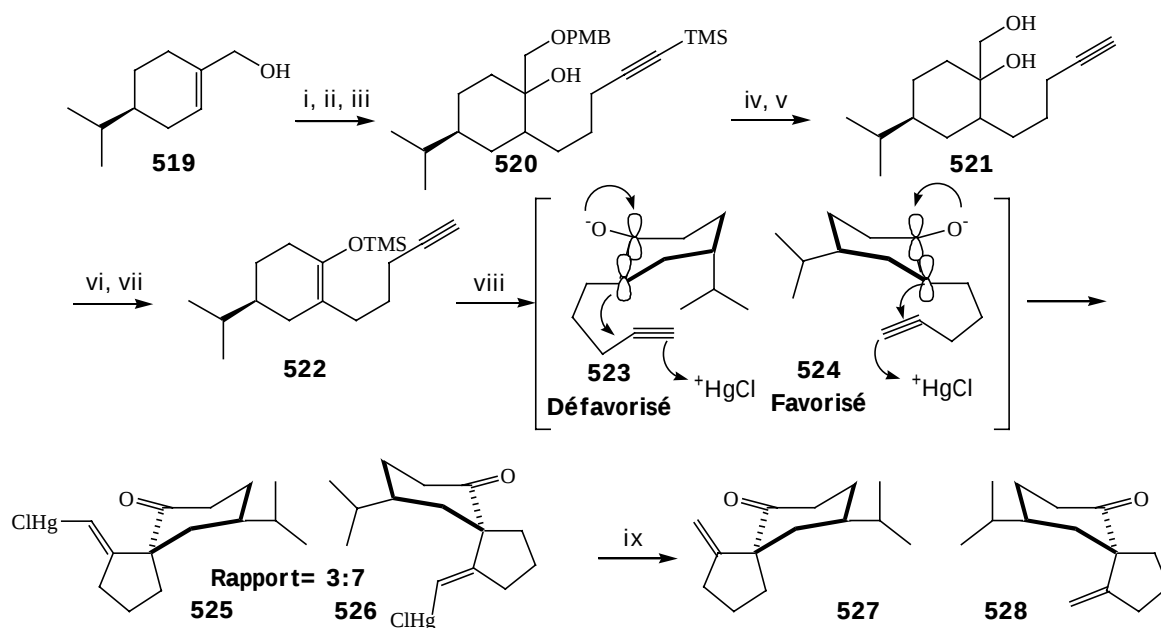
Le vecteur de chiralité est l'alcool optiquement actif (**519**) duquel débute la synthèse. Après protection de cet alcool (**519**) à l'aide du chlorure de *p*-méthoxybenzyle, l'alcène est

¹¹⁵ Bagchi, A.; Oshima, Y. ; Hikino, H. *Tetrahedron* **1990**, 46, 1523

¹¹⁶ Pathirana, C. ; Fenical, W. ; Corcoran, E.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3371

¹¹⁷ Huang, H. ; Forsyth, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7889; Huang, H. ; Forsyth, C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2773

époxydé par le *m*CPBA. L'addition du Grignard en présence de cyanure de cuivre, conduit à l'ouverture de l'époxyde et fournit le produit d'alkylation (520). Le clivage des groupements PMB et triméthylsilyl s'effectue par un traitement séquentiel au DDQ accompagné d'une méthanolyse générant ainsi le diol (521). L'oxydation de ce dernier au NaIO₄ fournit la cyclohexanone disubstituée qui est facilement convertie en éther d'énol silylé (522) énantiopur. Une cyclisation au dichlorure de mercure du précurseur (522), suivie d'une protodémercuration, donne un mélange des cétones spiranniques (525) et (526) dans un rapport de sept pour trois. Il est postulé que la sélectivité axiale découle d'un chemin réactionnel impliquant deux états de transition chaise différents (523) et (524) dans lesquels les recouvrements orbitaux seraient maximisés. Cependant, l'état de transition (524), présentant moins d'interaction stérique, est favorisé et conduit au vinylmercure axial (526) en plus grande proportion.



i: PMBCl, NaH, THF; ii: *m*CPBA, CH₂Cl₂; iii: BrMg(CH₂)₃CCTMS, CuCN, THF; iv: DDQ; v: K₂CO₃, MeOH
vi: NaIO₄, THF-H₂O; vii: NaI, TMSCl, MeCN; viii: HgCl₂, HMDS, CH₂Cl₂; ix: HCl, H₂O, NaI, THF.

Schéma 172

Après séparation des composés spiranniques (527) et (528), l'Erythrodiène (341) est élaboré au moyen d'une réaction de Wittig sur la cétone (528) (Schéma 173). L'énantiomère du Spirojatamol (518), quant à lui, nécessite trois fonctionnalisations supplémentaires : une époxydation de l'alcène (528), une méthylation de la cétone (529) et finalement une réduction de l'époxyde.

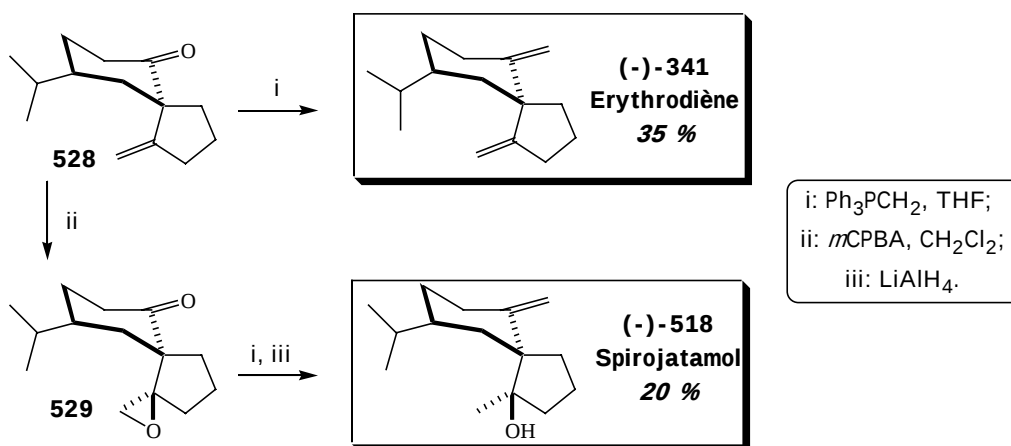


Schéma 173

Par cette méthode, Forsyth est parvenu à l'Erythrodiène (**341**) optiquement actif en 10 étapes avec un rendement total de 35 %. La synthèse de l'énantiomère du Spirojatamol (**518**) a nécessité 12 réactions et s'effectue avec un rendement global de 20 %.

VI.2.2.Synthèses de Fukumoto

Fukumoto et son groupe ont appliqué deux méthodologies différentes pour la construction du ($\pm$)-Spirojatamol (**518**) et ($\pm$)-Erythrodiène (**341**).

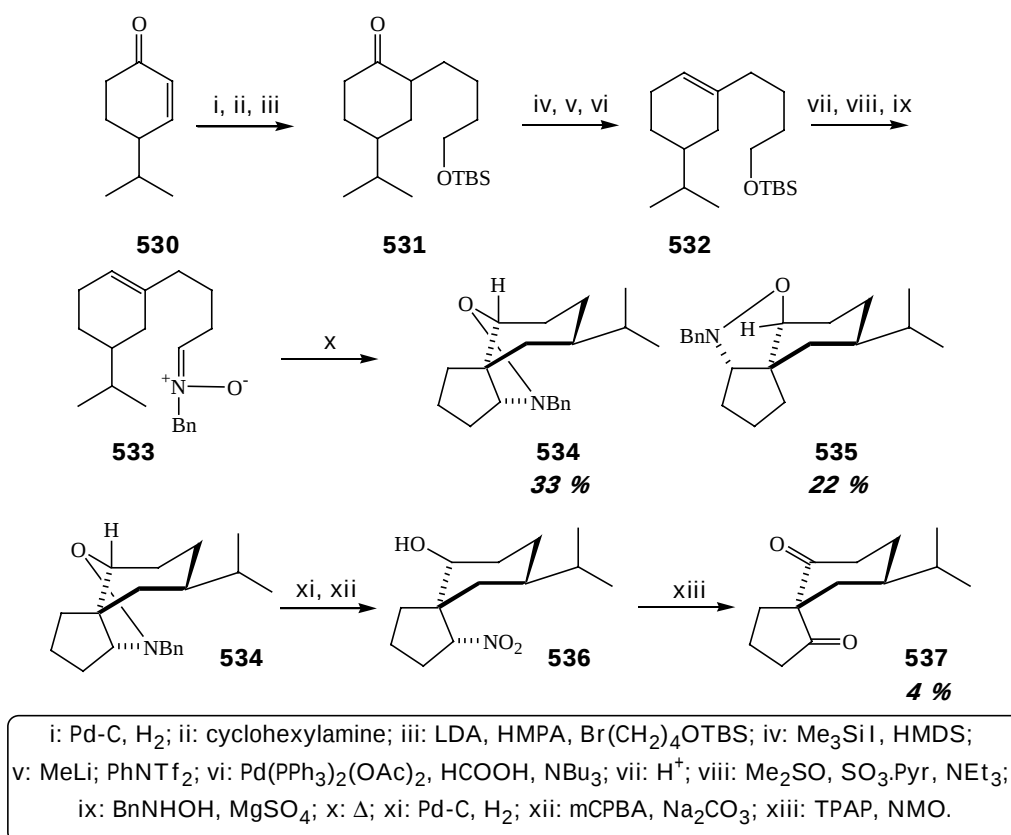


Schéma 174

La première synthèse, présentée dans le schéma ci-dessus, est basée sur une cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire d'une nitrone (**533**) (Schéma 174)¹¹⁸. L'approche de Fukumoto débute avec la 4-isopropylcyclohexénone (**530**). Une hydrogénation, suivie d'un traitement à la cyclohexylamine de l'énone saturée fournit l'énamine correspondante. Celle-ci est alkylée avec le bromure de 4-siloxybutyle donnant la cétone (**531**). La transformation de (**531**) en alcène endocyclique (**532**) nécessite d'abord la formation de l'éther d'énol triflique, au départ du silylé, suivie d'une réduction catalysée par le palladium. L'alcool silylé (**532**) est déprotégé et oxydé. Finalement, un traitement à la *N*-benzylhydroxylamine conduit à la nitrone (**533**). La réaction de cycloaddition [3+2] intramoléculaire, réalisée en chauffant l'alcène (**533**), fournit les deux stéréoisomères (**534**) et (**535**) dans un rapport de trois pour deux. Le diastéréoisomère majoritaire (**534**), est d'abord réduit en alcool puis une oxydation de l'amine conduit au composé nitro (**536**). Le précurseur dicétonique (**537**), menant aux produits naturels, est obtenu par une oxydation au TPAP avec un rendement global au départ de la cyclohexénone (**530**) de 4 %. Comme il sera présenté plus loin, cet intermédiaire spirannique (**537**) a également été synthétisé par d'autres voies.

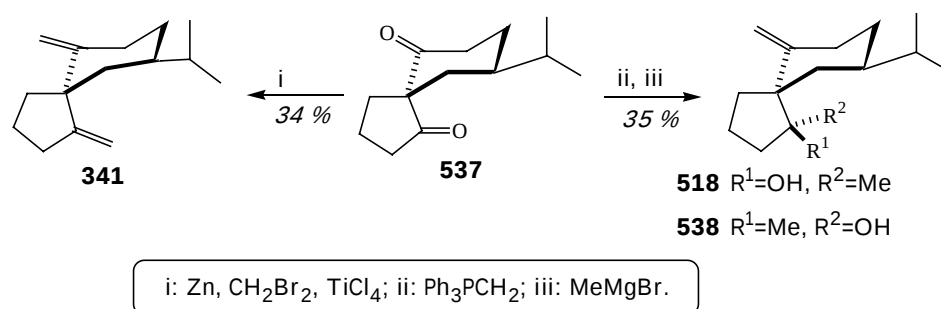


Schéma 175

Le composé dicétospiro[5.4]décane (**537**), engagé dans les conditions de Wittig, fournit le cyclohexène spirannique avec une grande régiosélectivité (Schéma 175). Malheureusement, l'addition du méthylmagnésien sur la cétone restante mène à un mélange de deux stéréoisomères le Spirojatamol (**518**) et son épimère (**538**) dans un rapport de 1.1 :1. D'autre part, l'Erythrodiène (**341**) a été aménagé par une double oléfination de la dicétone (**537**) en utilisant les conditions de Nozaki. Par cette méthode, le (±)-Spirojatamol (**518**) et (±)-Erythrodiène (**341**) ont été atteints avec un rendement global de 1.4 % et ce en quinze ou quatorze étapes.

Afin d'augmenter ce rendement, Ihara et Fukumoto¹¹⁹ ont mis au point un autre chemin permettant l'obtention de la dicétone spirannique (**537**) (Schéma 176). Dans ce cas, leur étape clef consiste simplement en une réaction aldol intramoléculaire de l'acétal (**540**). Ce dernier est bâti par alkylation de l'imine (**539**). La spiroannélation directe du cétoacétal (**540**) mène à un mélange séparable de quatre diastéréoisomères (**541a-d**) dont le rapport est

¹¹⁸ Tokunaga, Y.; Yagihashi, M.; Ihara, M.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 955

¹¹⁹ Tokunaga, Y.; Yagihashi, M.; Ihara, M.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 189

2.4 :1.3 :1 :1.2. Après déméthylation des deux composés spiranniques (**541a-b**), une oxydation fournit, avec un rendement de 30 %, l'intermédiaire dicétonique (**537**) utilisé auparavant par ces auteurs pour la synthèse du (±)-Spirojatamol (**518**) et du (±)-Erythrodiène (**341**). La voie « aldol » permet d'isoler les deux sesquiterpènes présentés avec de meilleurs rendements.

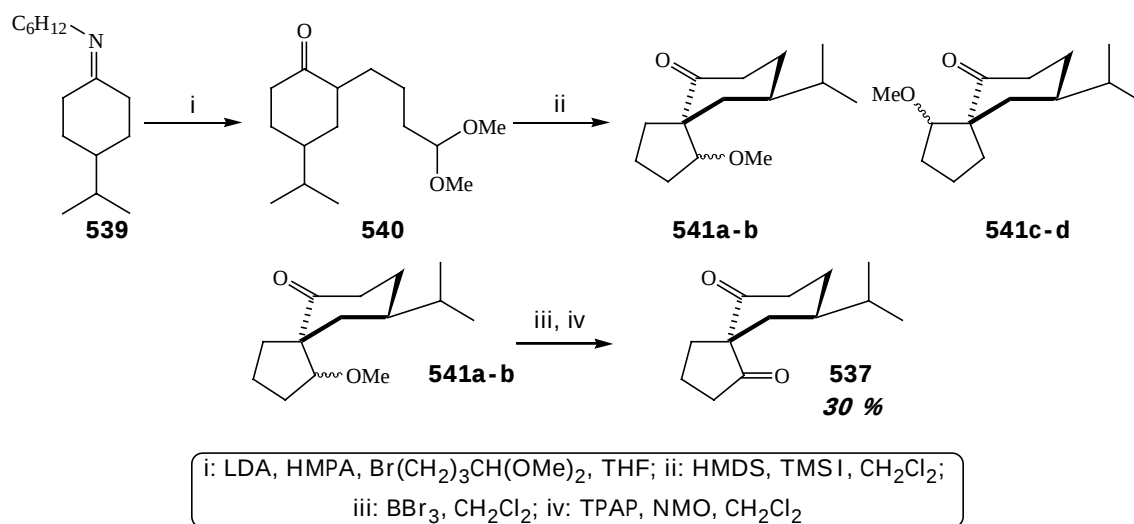


Schéma 176

VI.2.3. Synthèse formelle de Eilbracht

Une autre synthèse de la spiro[4.5]décane-1,6-dione (**537**) a été réalisée par Eilbracht¹²⁰ (Schéma 177). Le futur centre spirannique est formé *via* un réarrangement thermique de l'allylvinyléther (**543**) produisant les deux diastéréoisomères (**544**) et (**545**). Après leur séparation, une hydroacylation intramoléculaire de (**545**) catalysée par le rhodium donne avec un pauvre rendement le dérivé spirannique (**537**) désiré. En appliquant les conditions de Fukumoto sur ce composé spirannique, l'Erythrodiène ainsi que le Spirojatamol seraient accessibles.

¹²⁰ Sattelkau, T.; Eilbracht, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9647

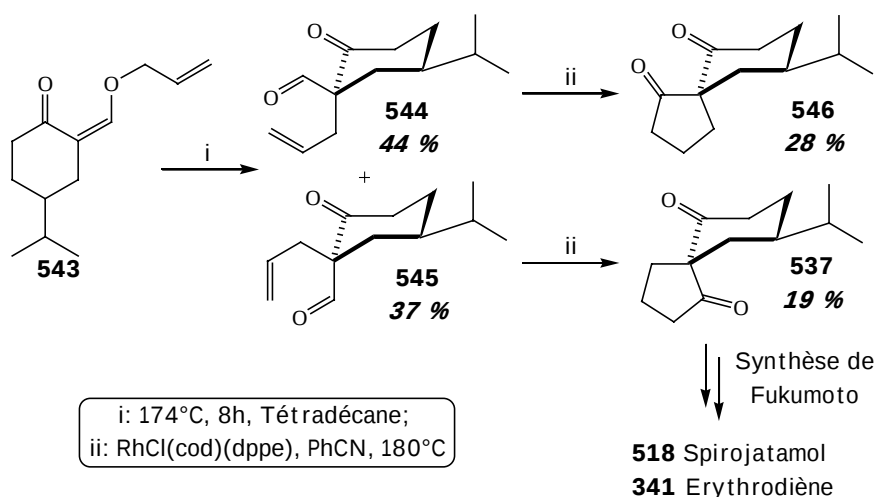


Schéma 177

Il est à noter que, durant notre parcours de la littérature, une méthode « one-pot » développée par Eilbracht sur d'autres allylvinyléthers menant à des dicétones spiranniques a été présentée.

VI.2.4.Synthèse de Oppolzer

Comme nous l'avons exposé au *chapitre II*, Oppolzer a effectué une spiroannélation ène thermique comme étape clef dans la cadre de synthèses d'Acorane. Pour parvenir à l'Erythrodiène (**341**) énantiomériquement pur, Oppolzer se sert à nouveau d'une réaction ène intramoléculaire mais cette fois-ci au zinc, catalysée par le palladium (*Schéma 178*)¹²¹. Partant de l'alcool (-)-(S)-périllyle (**547**), il effectue une hydrogénation sélective de la liaison exocyclique suivie d'une protection aboutissant ainsi à l'éther silylé (**548**). La cétone (**549**) est édifiée par une hydroboration suivie d'une oxydation de l'alcène endocyclique (**548**). Une réaction de Grignard et une déprotection mènent au diol (**550**). Ce dernier (**550**) est converti en aldéhyde insaturé (**551**) par oxydation et élimination de l'alcool tertiaire. Le précurseur (**552**) nécessaire pour la spiroannélation directe provient d'une réduction de l'aldéhyde (**551**) suivie d'une acétylation.

¹²¹ Oppolzer, W.; Flachsmann, F. *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 416; Oppolzer, W.; Flachsmann, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5019

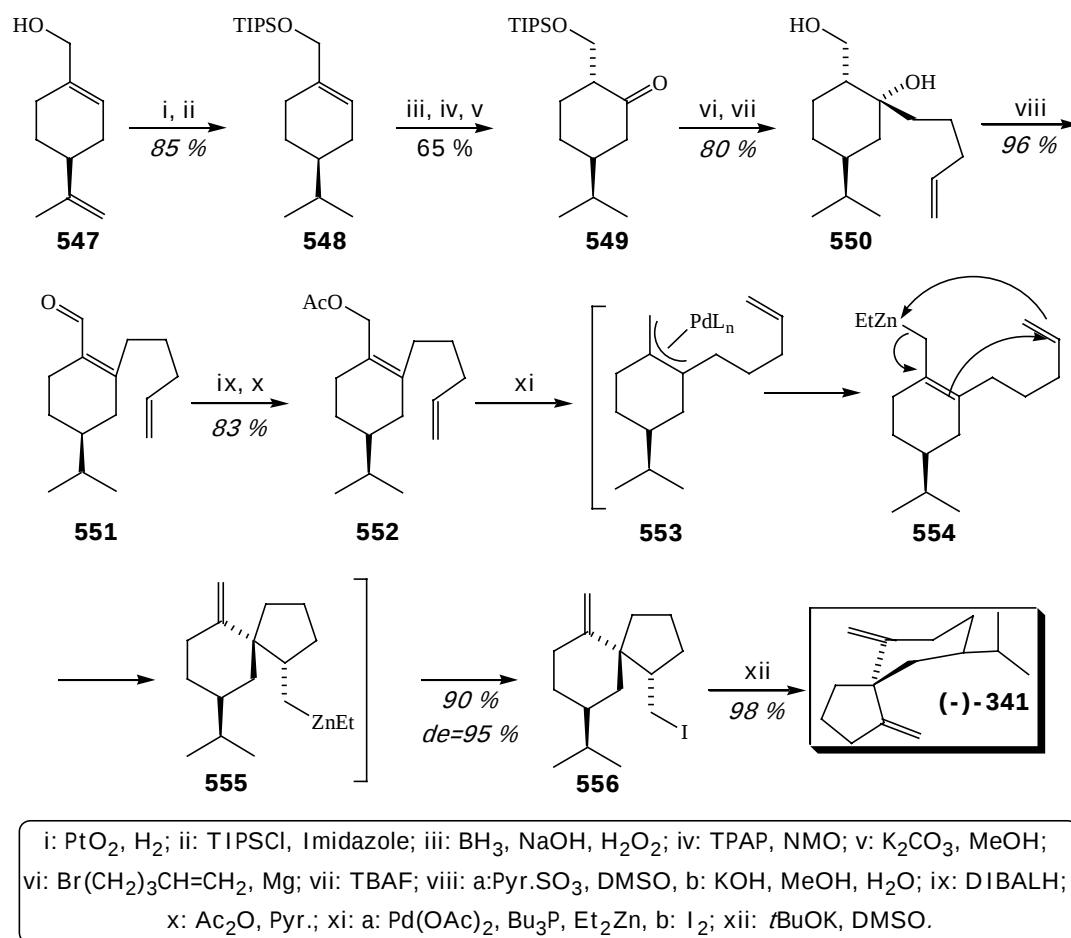


Schéma 178

Dans les conditions de Tsuji, l'acétate (552) est transformé en complexe π -allyl-palladium (553). Une transmétallation au zinc se produit, engendrant ainsi l'allyl zinc (554). Ce dernier effectue une cyclisation de type métal-ène, formant l'intermédiaire spirannique (555). L'addition d'iode sur l'intermédiaire (555) permet d'isoler le spiro[4.5]décane (556) avec une diastérosélectivité de 95 %. L'Erythrodiène (341) est finalement obtenu par déhydroiodation de (556). Cette stratégie qui comporte douze étapes, permet d'assembler l'(-)-Erythrodiène (341) avec un rendement global de 24 %.

VI.2.5. Conclusions

Les synthèses du Spirojatamol ainsi que de l'Erythrodiène ont permis aux différents groupes de confirmer l'efficacité de leurs nouvelles méthodologies. Cependant, le nombre d'étapes requises, dans la plupart des cas, est élevé. Comme cela a été montré dans cette partie, la synthèse la plus productive, mise au point par Forsyth, a nécessité 10 séquences réactionnelles pour parvenir à l'Erythrodiène optiquement actif avec un rendement de 35 %, tandis que la voie la plus courte, en six étapes, décrite par Fukumoto aboutit à l'Erythrodiène avec seulement 10 % de rendement.

Afin d'éprouver notre méthodologie, nous avons décidé de la tester par une courte synthèse de l'Erythrodiène et le Spirojatamol dont la rétrosynthèse est décrite ci-dessous.

VI.3. Chemin rétrosynthétique

Au départ de l'éther d'énol silylé (559) et de l'orthoester (377), nous pourrions rapidement et aisément atteindre le cétoacétal spirannique (558) en appliquant notre méthodologie (Schéma 179). La spiro[4.5]décane-1,6-dione (537), déjà utilisée par Fukumoto dans la synthèse des deux produits naturels (341) et (518), serait facilement générée par déprotection du cétal (557).

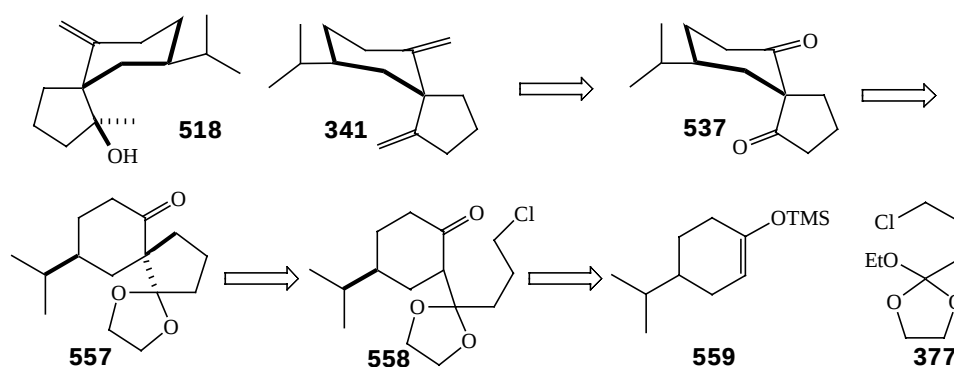


Schéma 179

Avant d'effectuer l'étape de spiroannélation, le premier objectif à atteindre est la production du β -cétoacétal (558).

VI.4. Résultats et discussion

Pour ce faire, nous avons d'abord transformé la cétone (560) en éther d'énol silylé (559) (Schéma 180). Ensuite, la condensation entre cet éther d'énol (559) et l'orthoester (377) a fourni un mélange des deux diastéréoisomères (561) et (562) dans un rapport trois pour deux. Cette sélectivité est identique à celle rencontrée auparavant lors des condensations avec l'éther d'énol silylé de la *tert*-butylcyclohexanone (Chapitre IV). Afin de pouvoir déterminer leur configuration relative, ces deux adduits ont été séparés par chromatographie sur gel de silice.

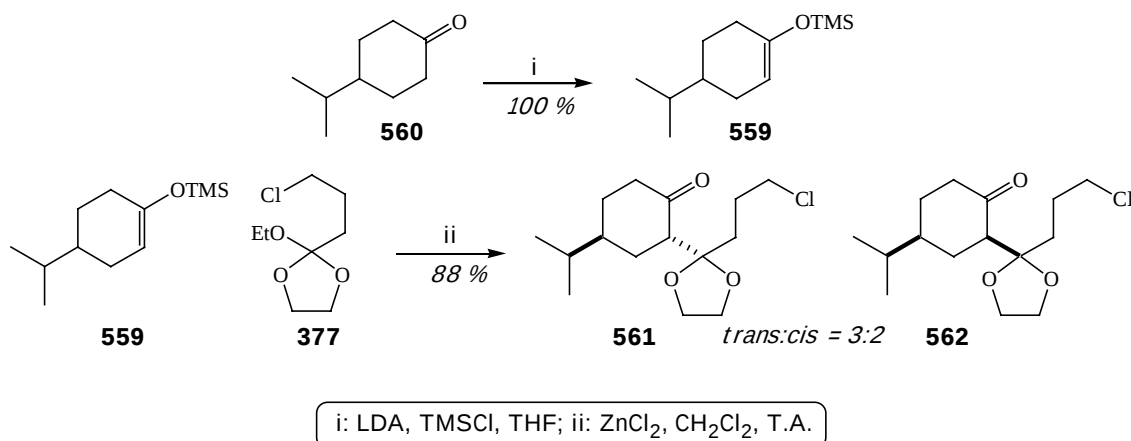


Schéma 180

L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire du proton des deux composés cétoniques a permis d'identifier le produit majoritaire comme étant le *trans*-β-cétocétal (**561**). Le *cis*-β-cétocétal (**562**) est, lui, minoritaire. En effet, l'examen des constantes de couplage du proton en α de la cétone a procuré les valeurs présentées dans le schéma ci-dessous.

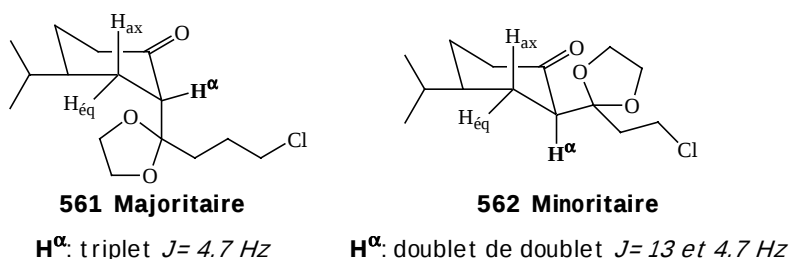


Schéma 181

Les chlorocétones (**561**) et (**562**) ont été engagées séparément dans les conditions de spiroannélation (Schéma 182). Lors de cette étape, nous avons observé que la réaction de cyclisation était plus rapide pour le *cis*-β-cétocétal (**562**). En effet, l'abstraction du proton par la base nécessite que l'orbitale $\Pi_{C=O}$ soit alignée sur l'orbitale anti-liante σ^*_{C-H} . Dès lors, le *trans*-β-cétocétal (**561**) doit basculer son proton en axial, *via* une conformation twisté, réclamant un temps réactionnel plus grand. Ce résultat expérimental corrobore la stéréochimie postulée pour ces deux épimères.

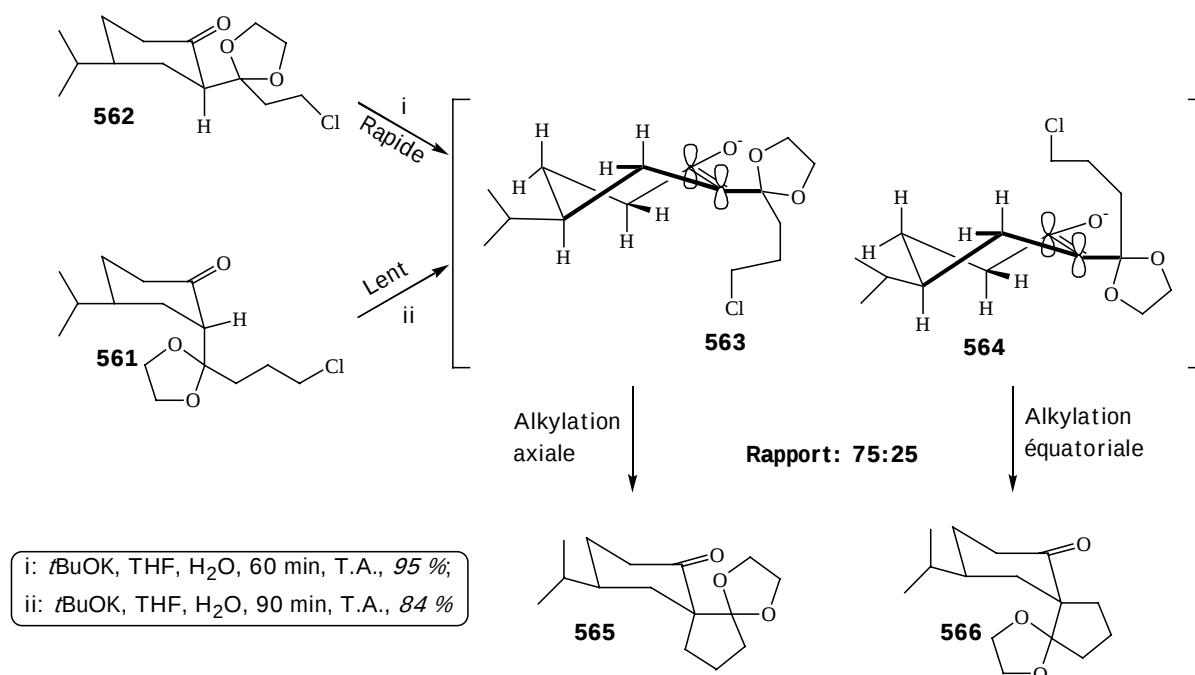


Schéma 182

Le *cis*- β -cétoctal (562) soumis à nos conditions basiques, a mené à deux diastéréoisomères (565) et (566) dans un rapport égal à 75 : 25. Cette sélectivité est restée inchangée lors de l'application de nos conditions au *trans*- β -cétoctal (561). Basé sur les travaux de House déjà exposés dans le *chapitre IV*, nous pouvons supposer que le composé spirannique (565) est formé de façon majoritaire. Celui-ci proviendrait de l'alkylation axiale de l'énolate qui, des deux états de transition (563) et (564), présente le moins d'interaction stérique.

Les valeurs spectroscopiques des dicétones spiranniques (542) et (537) (Schéma 183 et 184) sont décrites dans la littérature. Donc, en plus d'aboutir à l'intermédiaire clef de Fukumoto pour l'Erythrodiène et le Spirojatamol, la déprotection de nos deux cétons (565) et (566), nous permettra de vérifier leur stéréochimie. Dans un premier temps, la dicétone (542) fut générée facilement en présence de cérium (IV) à 60°C (Schéma 183).

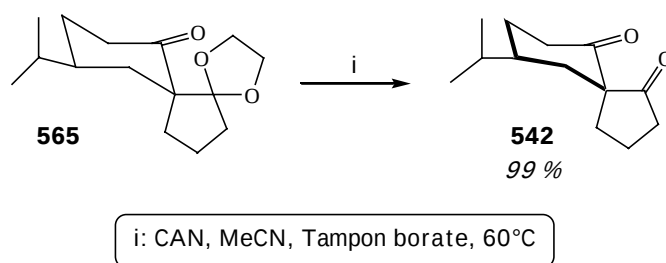


Schéma 183

Par contre, dans des conditions similaires, l'intermédiaire clef (537) a été obtenu avec 80 % de rendement, accompagné du composé fragmenté (567) (Schéma 184). La formation de ce

produit de décomposition (**567**) a pu être évitée en effectuant la déprotection à température ambiante.

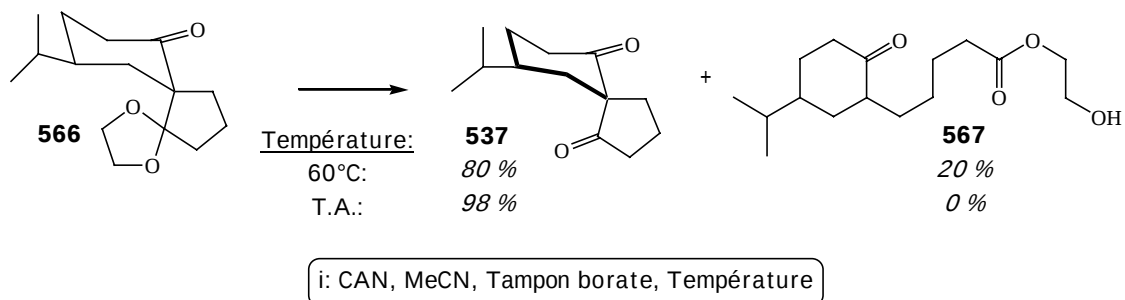


Schéma 184

La formation de cet ester (**567**) doit probablement provenir d'une fragmentation selon le mécanisme présenté dans le schéma ci-dessous. Ce processus se produirait si la liaison rompue σ_{C-C} est anti-périplanaire par rapport à la $\pi^*_{C=O}$. Donc, le fait que seul le spiro (**566**) subisse ce réarrangement renforce la stéréochimie proposée.

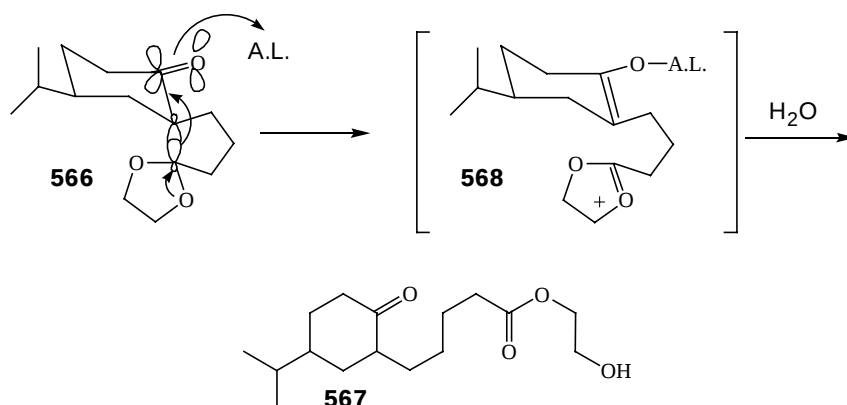
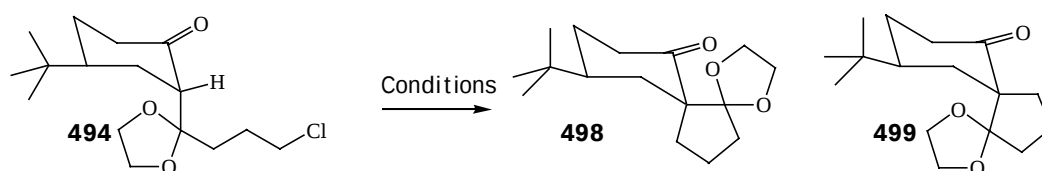


Schéma 185

Malheureusement, les spiroannélations de (**561**) et (**562**) fournissent minoritairement le composé désiré (**537**). Dès lors, sur le modèle (**494**) déjà présenté à la section V.4.2, nous avons testé d'autres conditions (Schéma 186). Afin de modifier le rapport entre les diastéréoisomères (**498**) et (**499**), l'effet de la température sur la cyclisation a été étudié (Entrées 1 à 3). À part un ralentissement de la réaction à plus basse température, la sélectivité demeure invariable. L'addition du *tert*-butanolate à une solution contenant la chlorocétone (**494**) en présence de chlorure de lithium permet uniquement de récupérer le produit de départ (Entrée 4). Les produits cyclisés (**498**) et (**499**) sont observés avec de faibles rendements lors de l'ajout de dichlorure de zinc sans modification de la sélectivité.

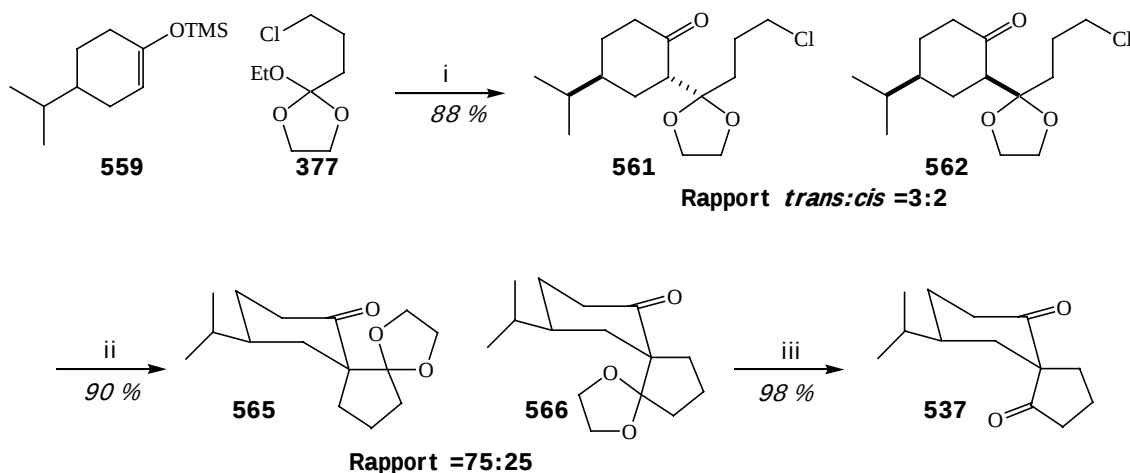


Entrée	Conditions	Rendement ¹²²	Rapport 498 :499 ¹²³
1	<i>t</i> BuOK, H ₂ O, THF, T.A.	61 %	7:3
2	<i>t</i> BuOK, H ₂ O, THF, - 78 °C	10 %	7:3
3	<i>t</i> BuOK H ₂ O, THF, 40 °C	82 %	7:3
4	<i>t</i> BuOK, H ₂ O, LiCl, THF, T.A.	0%	0:0
5	<i>t</i> BuOK, ZnCl ₂ , THF, T.A.	15 %	7:3

Schéma 186

VI.5.Conclusion et perspectives

En utilisant notre méthodologie de synthèse de dérivés spiranniques, la dicétone (**537**), utilisée dans la synthèse de Fukumoto, a été construite en seulement trois étapes au départ de l'éther d'énol silylé (**559**) et de l'orthoester (**377**) (Schéma 187). Toutefois, le rendement global est seulement de 19 % ; la sélectivité de l'étape de spiroannélation des chlorocétones (**561**) et (**562**) étant particulièrement défavorable.



i: LDA, TMSCl, THF; ii: ZnCl₂, CH₂Cl₂, T.A.;
 ii: *t*BuOK, THF, T.A.,
 iii: CAN, MeCN, Tampon borate, T.A.

Schéma 187

¹²² Observations par chromatographie gazeuse, excepté pour l'entrée 1.

¹²³ Observation par chromatographie gazeuse, excepté pour l'entrée 1.

Fort de nos travaux et de ceux de Fukumoto, l'intermédiaire spirannique (537) pourrait être obtenu avec de meilleurs rendements en utilisant le parcours synthétique proposé dans le schéma ci-dessous. En effet, l'étape limitante de notre stratégie est la cyclisation menant seulement à 25 % du produit désiré. Si l'on parvenait à former *in situ* l'énolate et l'oxonium du céto-orthoester (569), la spiroannélation devrait fournir majoritairement, par une attaque axiale, le cétoacétal (566). Après déprotection, la dicétone (537) serait engagée dans la synthèse de l'Erythrodiène (518) et du Spirojatamol (341).

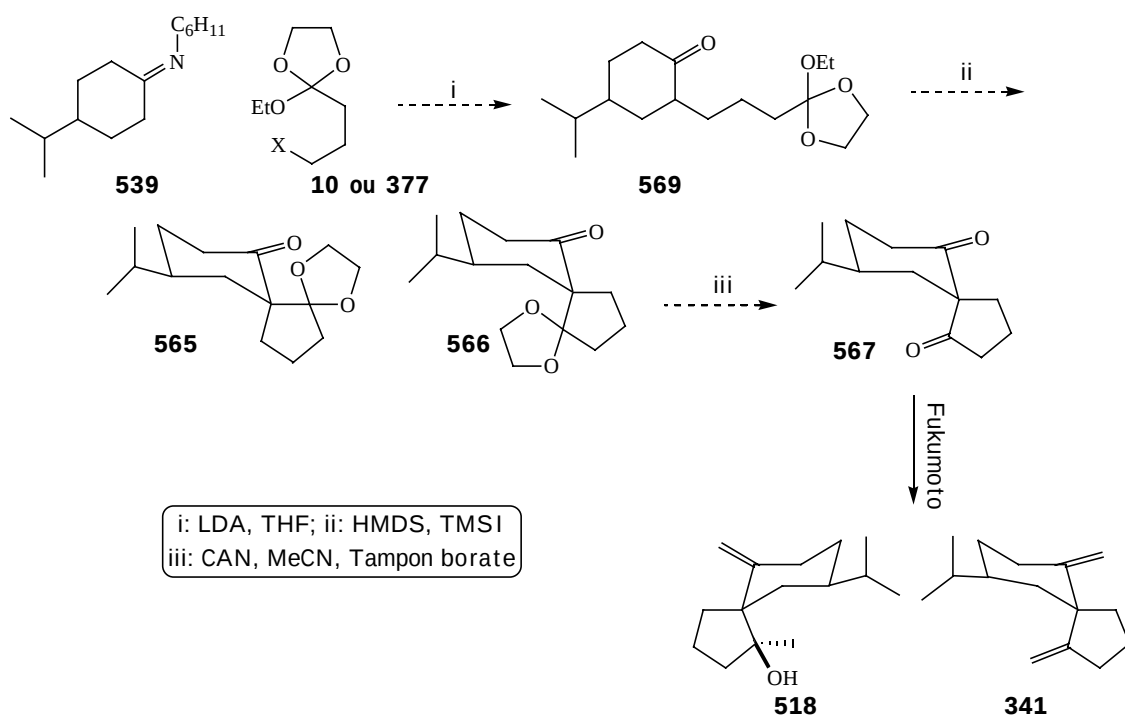


Schéma 188

Chapitre VII. Agarospirol et Hinésol

VII.1. Introduction

Le bois d'Agar (*Aquilaria agallocha* Robx.) produit une résine aromatique employée en Asie comme encens mais également en médecine traditionnelle en tant que sédatif. En 1965, l'Agarospirol (**29**) a été isolée de cette huile (Schéma 189). Cette substance (**29**) fut le premier sesquiterpène, appartenant à la famille des spirovétivanes (**570**), à être complètement caractérisé. Cette classe de spiro[4.5]décanes (**570**) possèdent plusieurs similitudes : un alcène endocyclique en C₆-C₇, un méthyle en C₁₀ *cis* par rapport à la liaison C₁-C₅ et un groupe *iso*-propyle en C₂.

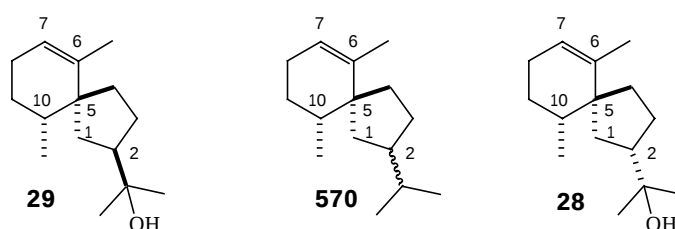


Schéma 189

Dans la classe des spirovétivanes, on retrouve également l'Hinésol (**28**) qui est un épimère en C₂ de l'Agarospirol (**29**). Cette molécule est un métabolite de l'*Atractylodes lancea*¹²⁴. Ces dernières années, l'Hinésol (**28**) s'est révélée présenter de nombreuses activités biologiques intéressantes.

L'Agarospirol (**29**) et l'Hinésol (**28**) ont été choisis pour tester l'application de notre méthodologie dans le cadre d'une synthèse totale. Mais avant d'exposer notre approche rétrosynthétique, quelques synthèses figurant dans la littérature vont être exposées¹²⁵.

VII.2. Revue de la littérature

Comme précédemment, les différentes approches sont classées en fonction de leurs étapes clefs. Certaines méthodologies ont déjà été exposées dans le chapitre II. Cependant, dans le cadre de la synthèse de l'Hinésol (**28**) et de l'Agarospirol (**29**), la formation des précurseurs et la fonctionnalisation post-spiroannélation seront également abordées.

¹²⁴ Yosioka, I. ; Kimura, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, 13, 1430

¹²⁵ Heathcock, C. H. *The Total Synthesis of Natural Products* ; ApSimon, J., Ed. ; Wiley ; New York, **1973**, 2, 466

VII.2.1.Cyclisation intramoléculaire

VII.2.1.1.Condensation acyloïne intramoléculaire

Le groupe de Ibuka a obtenu l'Agarospinol (**29**) et l'Hinésol (**28**) en utilisant comme étape clef une réaction acyloïne du diester (**26**) (Schéma 190)¹²⁶. Leur synthèse débute par une réaction de Diels-Alder entre le diène (**571**) et le crotonate d'éthyle (**572**), suivie d'une hydrolyse acide fournissant le cétoester (**573**). La transformation de l'énone (**573**) en dithiocétal suivie d'une réduction au nickel de Raney génère l'ester insaturé (**574**). Le centre quaternaire du diester (**26**) est créé *via* une alkylation de l'énolate lithié, dérivé de l'ester (**574**), par le bromopropionate d'éthyle. L'approche de l'électrophile se faisant par la face la moins encombrée de l'énolate, seul le produit *cis* (**27**) est isolé.

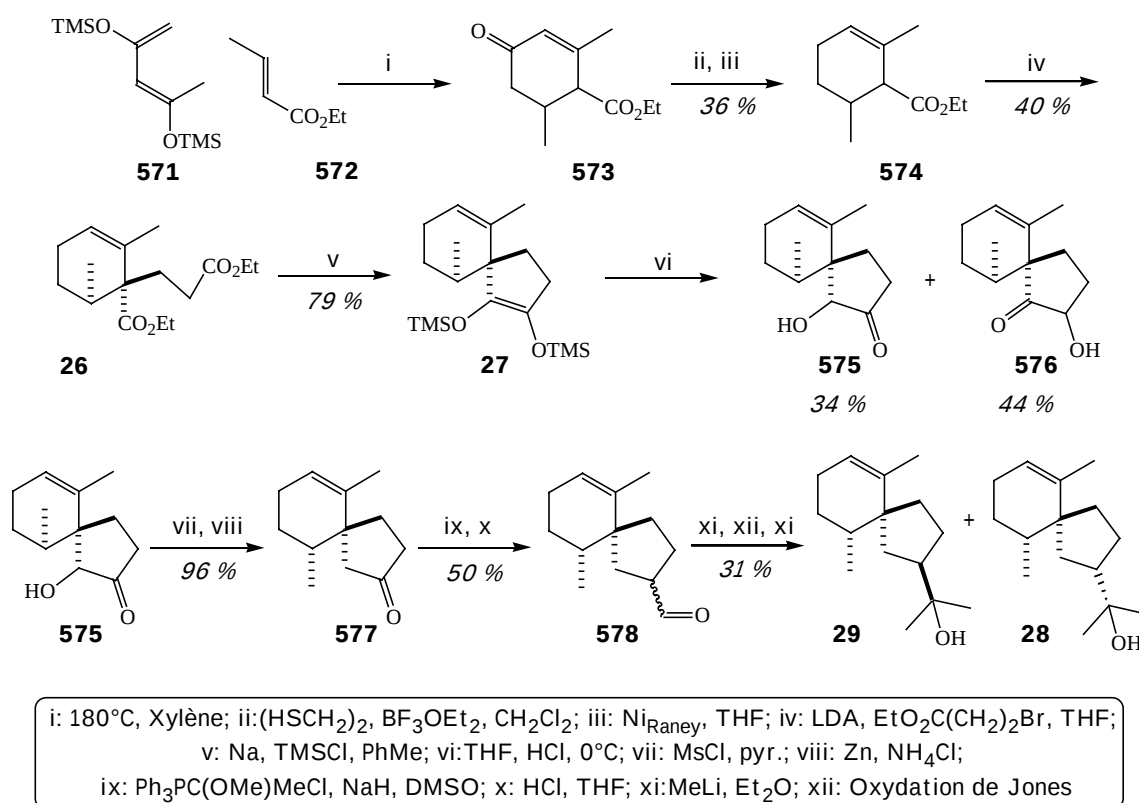


Schéma 190

Nous avons déjà mentionné que le traitement du diester (**26**) par du sodium métallique en présence de chlorure de triméthylsilyle conduisait au bis(triméthylsilyloxy)éther (**27**). L'hydrolyse de ce dernier (**27**) fournit les deux cétoalcools spiranniques (**575**) et (**576**) séparables par cristallisation. Une mésylation de l'alcool (**575**), suivie d'une réduction au zinc, donne la spirocétone (**577**). Après une réaction de Wittig sur le composé cétonique

¹²⁶ Ibuka, T. ; Hayashi, K. ; Minakata, H. ; Ito, Y.; Inubushi, Y. *Can. J. Chem.* **1979**, 1579 ; Ibuka, T. ; Hayashi, K. ; Minakata, H.; Inubushi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 159

(577), une hydrolyse acide mène à un mélange épimérique des aldéhydes (578). Les deux groupes méthyles complémentaires sont introduits par une première méthylation de l'aldéhyde, donnant l'alcool secondaire correspondant. L'oxydation de cet alcool, suivie de l'addition de méthyllithium, conduit à l'Agarospinol (29) et à l'Hinésol (28) dans un rapport de deux pour trois.

Cette stratégie a donc nécessité treize étapes successives pour l'élaboration de l'Agarospinol (29) et de l'Hinésol (28). Ces deux produits naturels ont été atteints avec un rendement global de 0.36 % pour (28) et 0.24 % pour (29).

VII.2.1.2. Condensation de Dieckmann

Ramage a synthétisé le (-)-Agarospinol (29), l'énantiomère naturel, au départ de la méthylcétone (579) optiquement pure (*Schéma 191*)¹²⁷. Le côté le moins encombré de la cétone (579) étant sélectivement bloqué, celle-ci est dialkylée régiosélectivement générant ainsi le double adduit de Michaël (580) et formant le centre quaternaire. Une hydrolyse en milieu basique des fonctions nitrile et énamine, suivie d'une estérification de Fischer, donne le diester (580). La cyclisation de Dieckmann de ce diester (580) conduit au spiro[5.5]undécane (581). L'alcène exocyclique (582) provient d'une décarboxylation suivie d'une oléfination de Wittig. La protection de la cétone spirannique (582) par de l'éthylène glycol, en milieu acide, mène aux deux alcènes endocycliques (583) et (584) dans un rapport de deux pour trois. Après séparation, le noyau spirannique (584) est transformé en Agarospinol (29) via une contraction de cycle, avec un rendement global de 7 %. Il est à noter que les rendements des étapes suivantes n'ont pas été communiqués. La contraction du spiro[5.5]undécane (584) en spiro[4.5]décane (586) s'effectue en deux étapes. Une ozonolyse du composé (584) génère le produit de fragmentation (585). Une cyclisation aldol en milieu basique fournit ensuite le noyau spirannique (586). L'hydrogénation de l'énone (586) catalysée au palladium, est suivie d'une oxydation de la cétone en acide par une réaction haloforme, conduisant aux deux diastéréoisomères (587). Après l'estérification de l'acide (587), la déprotection du carbonyle fournit les cétoesters (588) et (589) dans un rapport de sept pour trois. Ceux-ci sont ensuite séparés par une chromatographie sur gel de silice. L'alcène endocyclique (591) est construit par réaction de Wittig sur la cétone (590) suivie d'une isomérisation en milieu acide. Finalement, le traitement du spiroester (591) par du méthyllithium conduit au (-)-Agarospinol (29).

¹²⁷ Deighton, M.; Hughes, C. R. ; Ramage, R. J. *Chem. Com., Chem. Comm.* **1975**, 662

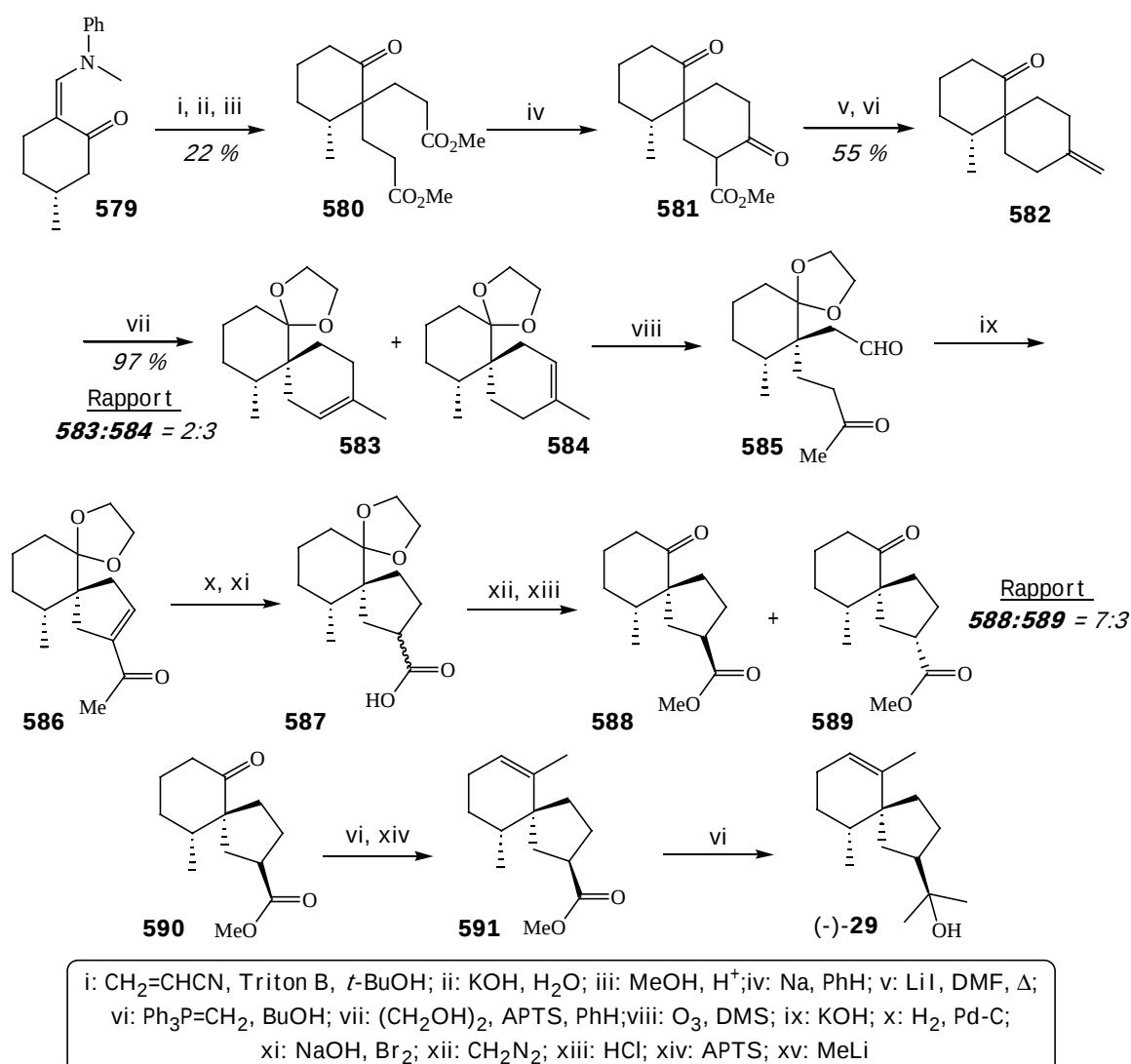


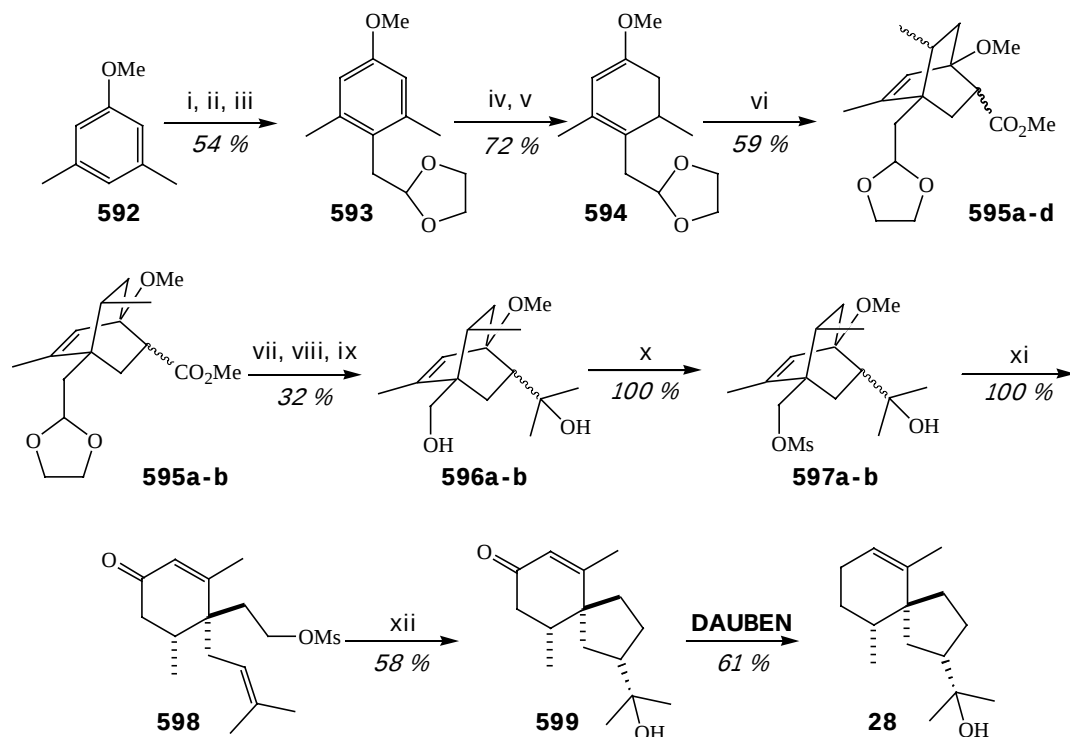
Schéma 191

VII.2.1.3. Cyclisation cationique en milieu acide

La cyclisation cationique intramoléculaire est également une méthodologie efficace ; par trop peu utilisée dans la construction de systèmes spiranniques. Masamune a employé cette méthode comme étape clef pour assembler le spiro[4.5]décane (**599**), qui est un précurseur intéressant de l'Hinécol (**28**) (Schéma 192)¹²⁸. Cette synthèse formelle commence par la transformation du 2,3-diméthylanisole (**592**) en cétyl (**593**), en trois étapes successives. Une réduction de Birch sur l'éther aromatique (**593**), suivie d'une isomérisation à haute température, fournit le diène conjugué (**594**). Le centre quaternaire pré-spirannique (**598**) est généré grâce à une réaction de Diels-Alder entre le diène (**594**) et l'acrylate de méthyle. Cette cycloaddition fournit un mélange des quatre diastéréoisomères (**595a-d**). Les adduits *syn-endo* et *syn-exo* (**595a-b**) ont été séparés et réengagés dans des étapes de fonctionnalisation aboutissant aux alcools bicycliques (**596a-b**). La méthylation de l'alcool primaire conduit aux

¹²⁸ Murai, A. ; Sato, S. ; Masamune, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1033

composés (**597a-b**) qui subissent la fragmentation en milieu acide, générant ainsi, la cyclohexénone (**598**).



i: Br₂, CCl₄; ii: Mg, CH₂=CHCH₂Br, Et₂O; iii: OsO₄, NaIO₄, (CH₂OH)₂, APTS; iv: Li, NH₃, THF; v: 140°C; vi: CH₂=CHCO₂Me, 190°C; vii: HCl, Et₂O; viii: NaBH₄, MeOH; ix: MeLi, Et₂O; x: MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂; xi: HCO₂H, T.A.; xii: Acide oxalique, Acétone, 85°C

Schéma 192

La cyclisation cationique a été effectuée en traitant l'alcène (**598**) par de l'acide oxalique dans l'acétone. Le composé spirannique (**599**) est obtenu de manière stéréosélective avec un rendement appréciable pour ce type de réaction.

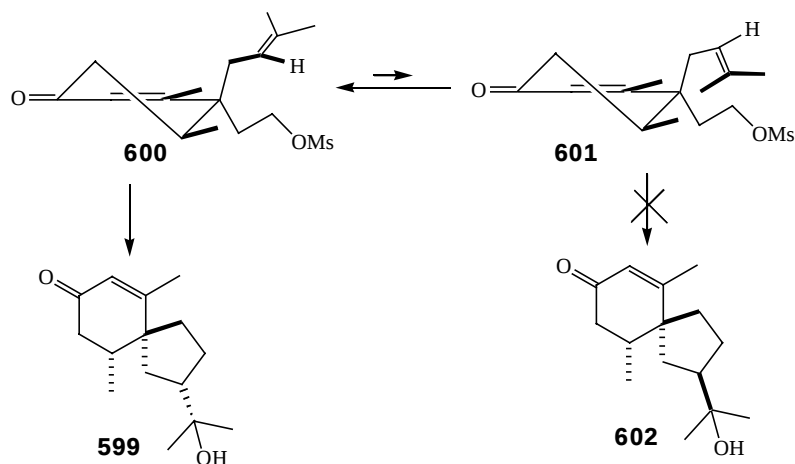


Schéma 193

Masamune explique que cette sélectivité résulte des effets stériques plus importants au niveau du conformère (**601**), entre le méthyle non vinylique du cycle et ceux portés par l'oléfine (*Schéma 193*). Comme nous l'exposerons plus tard, Dauben a réalisé une dé-oxygénation de l'énone spirannique (**599**) produisant ainsi l'Hinésol (**28**).

Masamune a donc formellement réalisé la synthèse de l'Hinésol (**28**), en quinze étapes et avec un rendement global de 2,6 %.

VII.2.2.Spiroannélation directe

VII.2.2.1.Condensation aldol initiée par une addition conjuguée

En 1976, Büchi a construit le noyau spirannique (**606**), précurseur des spirovétivanes (**28**) et (**29**), *via* une spiroannélation directe, générant ainsi le carbone quaternaire et le second cycle durant la même étape (*Schéma 194*)¹²⁹. La condensation entre le cyclopentadiène (**603**) et l'aldéhyde (**604**) fournit le fulvène (**605**). L'addition conjuguée du diméthylcuprate sur le fulvène (**605**) génère *in situ* l'anion cyclopentadiényle qui cyclise intramoléculairement sur la fonction carbonyle de la cétone, conduisant au spirodiène (**606**).

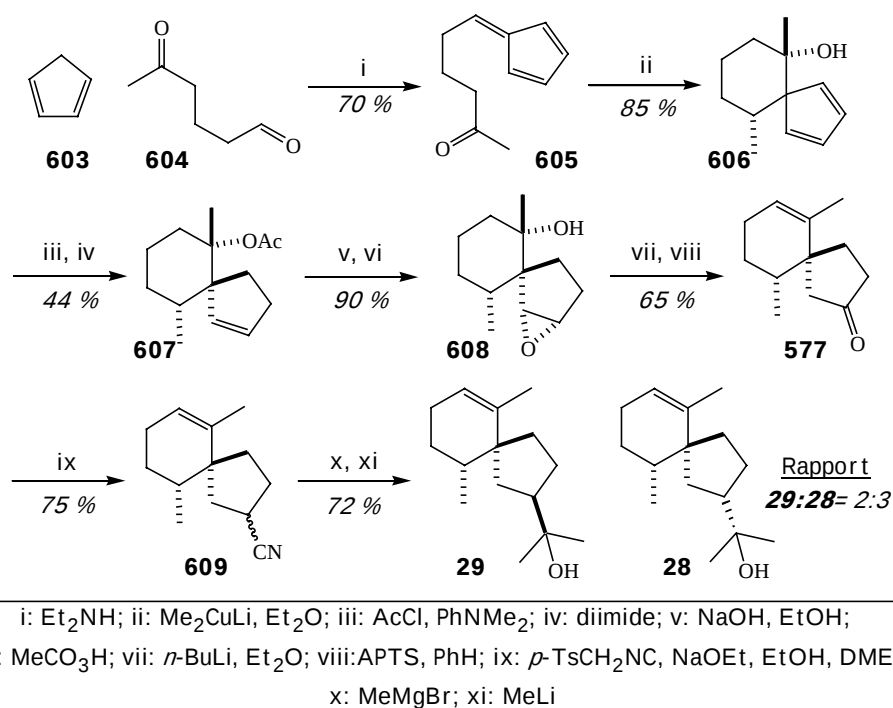


Schéma 194

La protection de l'alcool tertiaire, suivie d'une réduction à la diimide, génère l'acétate (**607**). L'alcool spirannique (**608**) provient, après libération de l'hydroxyle de (**607**), d'une époxydation sélective. L'ouverture de l'époxyde (**608**), en énolate lithié, suivie d'une hydrolyse, sous catalyse acide de l'alcool tertiaire, mène à la spirocétone (**577**).

¹²⁹ Büchi, G.; Berthet, D.; Decorzant, R.; Grieder, A.; Hauser, A. *J. Org. Chem.* **1976**, 41,3208

Précédemment, nous avons exposé la synthèse de Ibuka, utilisant cette spiro[4.5]décanone (577) comme intermédiaire de synthèse de l'Agarospinol (29) et de l'Hinésol (28). Toutefois, les cinq étapes nécessaires à cette transformation procédaient avec de faibles rendements. Buchi, quant à lui, transforme la cétone (577) en nitrile correspondant obtenu sous forme des deux diastéréoisomères (609), par l'utilisation du TosMiC. L'aménagement du groupe isopropyle s'effectue par traitement des nitriles (609) au bromure de méthylmagnésium et au méthyllithium, fournissant en mélange l'Agarospinol (29) et l'Hinésol (28) avec un rapport de deux pour trois.

Buchi a obtenu ce mélange des sesquiterpènes (28) et (29) après onze étapes de synthèse et avec un rendement global de 8 %.

VII.2.2.2.Expansion de cyclopropane

Comme nous l'avons présenté auparavant, Paquette et son groupe ont effectué la thermolyse du cyclopropane silylé (205) et ont obtenu des spiro[4.5]décanes. Ils ont adapté cette méthode au nitrile (610) afin de générer l'intermédiaire (609), obtenu par Buchi lors de la synthèse du mélange Agarospinol (29)/ Hinésol (28) (Schéma 195).

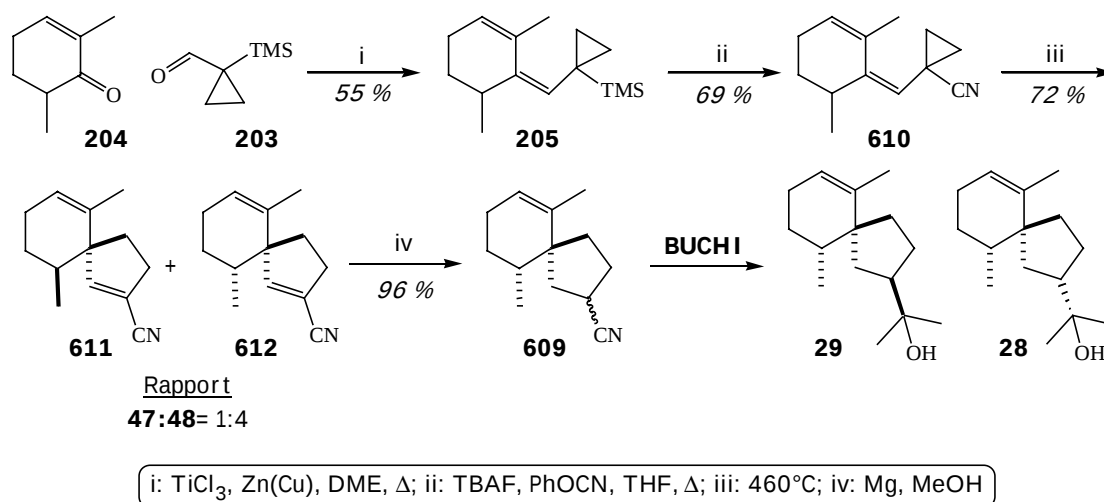


Schéma 195

Un couplage de McMurry entre l'énone (204) et l'aldéhyde (203) conduit au cyclopropane silylé (205). L'interconversion du groupe silylé (205) en nitrile (206) a été réalisée par du phénylcyanate en présence de fluorure de *tétra*-butylammonium. La thermolyse du cyclopropane a mené aux deux diastéréoisomères (611) et (612) séparables, dans un rapport de un pour quatre. Finalement, l'intermédiaire spirannique de Buchi (609) est obtenu par réduction sélective de la double liaison conjuguée au nitrile. Il est à noter que la sélectivité de cette réduction n'est pas rapportée.

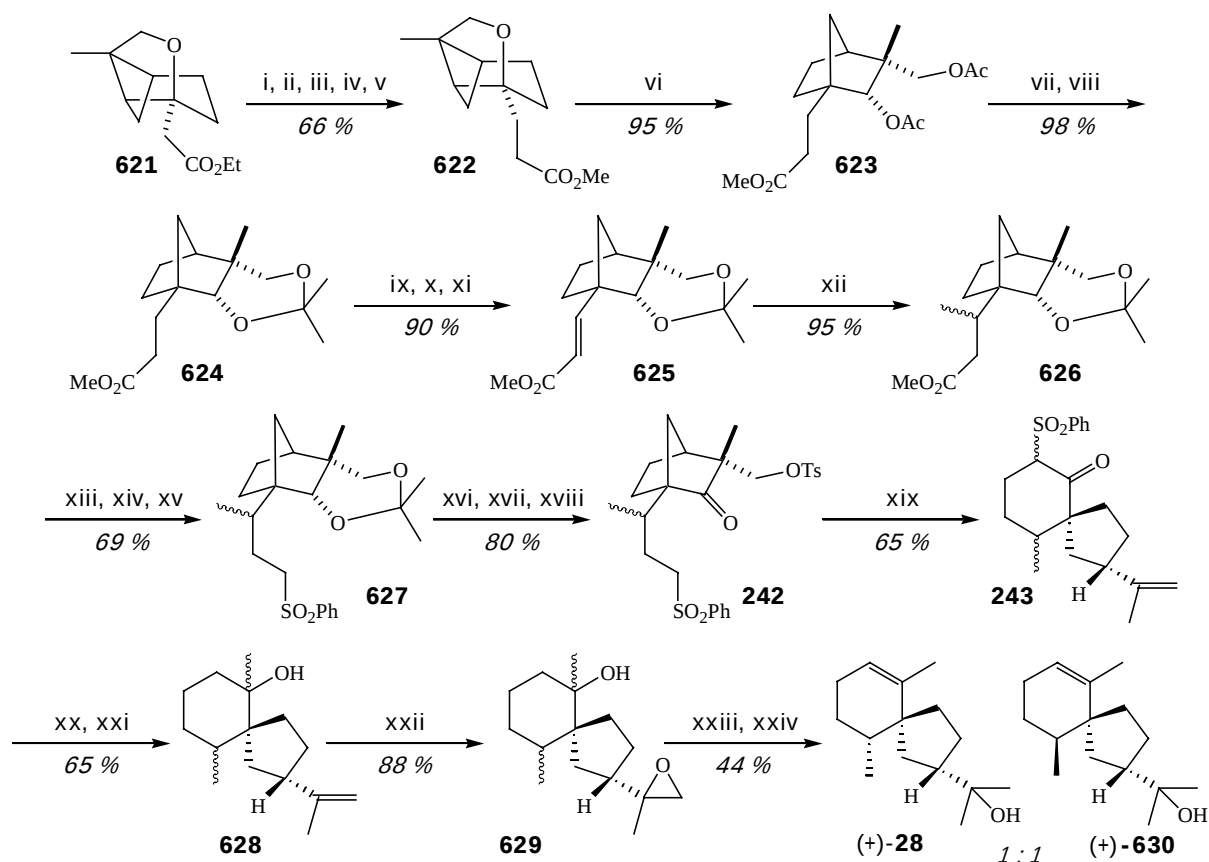
Grâce à cette approche, Paquette réalise une synthèse formelle des spirovétivanes (28) et (29) en six étapes, compte tenu des résultats détenus par Buchi, avec un rendement global de 15 %.

()



9 1 0 1 1 1 2 1 3 1 4 1 5 1 6 1 7 1 8 1 9 2 0 2 1 2 2 2 3 2 4 2 5 2 6 2 7 2 8 2 9 3 0 3 1 3 2 3 3 3 4 3 5 3 6 3 7 3 8 3 9 4 0 4 1 4 2 4 3 4 4 4 5 4 6 4 7 4 8 4 9 5 0 5 1 5 2 5 3 5 4 5 5 5 6 5 7 5 8 5 9 6 0 6 1 6 2 6 3 6 4 6 5 6 6 6 7 6 8 6 9 7 0 7 1 7 2 7 3 7 4 7 5 7 6 7 7 7 8 7 9 8 0 8 1 8 2 8 3 8 4 8 5 8 6 8 7 8 8 8 9 9 0 9 1 9 2 9 3 9 4 9 5

Hinésol (**28**) et de son épimère (**630**) (Schéma 197). Cependant, l'élaboration du précurseur (**242**), requis pour la spirocyclisation, nécessite un nombre élevé de réactions consécutives.



i: LiAlH_4 ; ii: *p*-TsCl; iii: NaCN; iv: NaOH; v: MeOH, APTS; vi: BF_3 , Ac_2O ; vii: MeOH, APTS; viii: Acétone, H^+ ; ix: LDA; x: $(\text{PhSe})_2$; xi: NaIO_4 ; xii: Me_2CuLi ; xiii: LiAlH_4 ; xiv: *p*-TsCl; xv: $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{Li}$; xvi: HCl, CHCl_3 ; xvii: *p*-TsCl, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$; xviii: CrO_3 , pyr.; xix: NaH, DMSO; xx: $\text{Al}(\text{Hg})$; xxi: MeMgI ; xxii: *m*-CPBA; xxiii: Réactif de Burgess; xxiv: LiAlH_4

Schéma 197

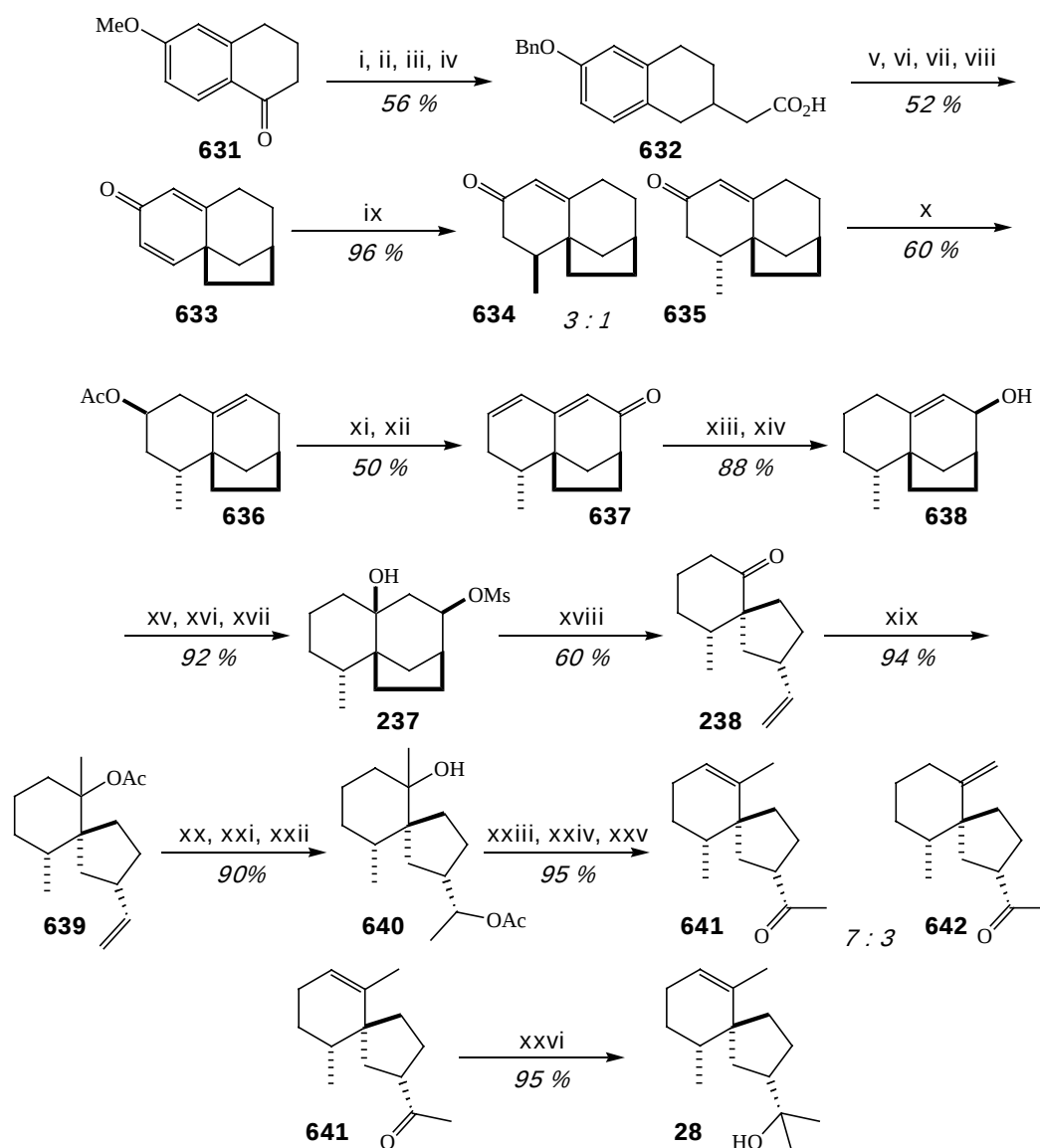
La synthèse débute avec l'éther (**621**) dont l'homologation d'un carbone demande cinq étapes pour générer l'ester (**622**). Un réarrangement de Wagner-Meerwein promu par le trifluoroéthérate de bore fournit le bicycle (**623**). Cinq réactions de fonctionnalisation sont à nouveau requises pour transformer l'ester (**623**) en ester α,β -insaturé (**625**). L'addition de diméthylcuprate sur (**625**) mène aux deux épimères (**626**), dans un rapport de un pour un. Cette sélectivité restera inchangée tout au long de la synthèse impliquant la formation, en quantité équivalente, de l'épi-Hinésol (**630**) et de l'Hinésol (**28**). Le bras des bicycles (**626**) est augmenté d'un carbone, par plusieurs manipulations, menant ainsi aux sulfones (**627**). La déprotection de l'acétonide, suivie d'une tosylation de l'alcool primaire et d'une oxydation de Collins de l'alcool secondaire, conduit aux cétones (**242**). Ces sulfones (**242**), traitées par de l'hydruire de sodium dans le diméthylsulfoxyde, génèrent les noyaux spiro[4.5]décanones (**243**). Après réduction de la sulfone, l'addition d'iodure de méthylmagnésium fournit les

alcools tertiaires (628). L'époxydation des oléfines (628) est suivie par la déshydratation de l'alcool tertiaire de (629). Enfin, l'ouverture-réductrice de l'époxyde génère l'(+)-Hinésol (28) ainsi que son épimère (630). Ces deux dernières étapes procèdent avec un rendement assez modeste étant donné que les produits désirés sont accompagnés de leurs isomères.

Magnus a donc accompli la synthèse du (+)-Hinésol (28), qui est la forme énantiomérique naturel, en 27 étapes et avec un rendement total de 0.2%.

Comme il a été exposé dans le *chapitre II*, Marshall et son groupe ont décrit la fragmentation de l'alcool tricyclique (237), générant la spiro[4.5]décanone (238). Cette étape a été employée pour l'édification de l'Hinésol (28) (*Schéma 198*). La présentation de la synthèse complète dans le schéma ci-dessous démontre le travail ardu nécessaire à l'obtention du tricycle (237) et à la fonctionnalisation de la spiro[4.5]décanone (238).

La diènone tricyclique (633) provient d'une séquence réactionnelle mise au point par Masamune et réclamant huit étapes successives au départ de la 6-méthoxy-1-tétralone (631). La méthylation de la diènone (633) par une addition conjuguée fournit les énonés *cis* (634) et *trans* (635) en faveur du diastéréoisomère non désiré (634). En une manipulation, le mélange d'énone (634) et (635) est déconjugué et réduit et l'alcoolate ainsi produit est acétylé. Après séparation, le tricycle (636) est isolé. L'oxydation allylique du composé (636), suivie d'une déhydroacylation en milieu acide, génère la diènone (637). Après une hydrogénation régiosélective, catalysée par le palladium, une réduction du carbonyle fournit l'alcool secondaire (638). Le précurseur (237) résulte enfin de trois étapes successives comprenant une époxydation, une réduction de cet époxyde et enfin une méthylation de l'alcool secondaire. La fragmentation du tricycle (237) en présence de *tert*-butanolate de potassium dans le *tert*-butanol, donne la cétone spirannique (238). L'addition du méthyllithium sur la cétone (238) mène à l'acétate spirannique (639) après un traitement post-réactionnel à l'anhydride acétique. La transformation de l'oléfine (639) en acétate secondaire (640) a été réalisée *via* une époxydation, une réduction et finalement une acylation. La déshydratation de l'alcool tertiaire (640), suivie de la saponification de l'acétate et de l'oxydation de l'alcool secondaire produit génèrent, dans un rapport de sept pour trois l'alcène endocyclique recherché (641) accompagné de l'isomère exocyclique (642). L'Hinésol (28) est finalement isolé par addition de méthyllithium sur la cétone (641).



i: HO_2CCHO , NaOH ; ii: Zn(Hg) , HCl ; iii: $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, HCl ; iv: NaH , BnCl ; v: LiAlH_4 ; vi: TsCl ; vii: H_2 , Pd-C ; viii: $t\text{-BuOK}$, $t\text{-BuOH}$; ix: Me_2CuLi ; x: NaH , NaH_2PO_4 , LiAlH_4 , Ac_2O ; xi: H_2CrO_4 , HOAc , Ac_2O ; xii: HCl , EtOH ; xiii: H_2 , Pd-C ; xiv: DIBAL ; xv: $m\text{-CPBA}$; xvi: LiAlH_4 ; xvii: MsCl ; xviii: $t\text{-BuOK}$, $t\text{-BuOH}$; xix: MeLi , Ac_2O ; xx: $m\text{-CPBA}$; xxi: LiAlH_4 ; xxii: Ac_2O ; xxiii: POCl_3 ; xxiv: LiAlH_4 ; xxv: CrO_3 ; xxvi: MeLi

Schéma 198

Cette synthèse laborieuse de l'Hinésol (28) a été effectuée en 26 étapes et donne 0.6 % de rendement en produit final désiré.

VII.2.3.2. En milieu acide

Les travaux de fragmentation de Deslongchamps ont été illustrés précédemment sur des cétones tricycliques non fonctionnalisées (247). L'application de cette méthode à la synthèse totale de l'Agarospinol (29) est décrite dans le schéma 199. Cette synthèse nécessite dans un premier temps, la construction de l'intermédiaire tricyclique clef (646), au départ de l'énone (573). La protection de l'énone (573) est requise avant la réduction de la fonction ester. Un traitement acide libère la fonction carbonyle et conduit à l'élimination de l'alcool

primaire, fournissant la diènone (**643**). L'addition de Michael du diéthylmalonate sur cette diènone (**643**) génère le diester correspondant qui est, ensuite hydrolysé et décarboxylé en milieu acide. L'estérification au diazométhane fournit la cyclohexénone (**644**). Après reprotection du groupe carbonyle et isomérisation concomittante de l'oléfine conjuguée trisubstituée, la transformation de l'ester en diazocétone (**246**) est réalisée selon une voie classique passant par l'acide (**645**).

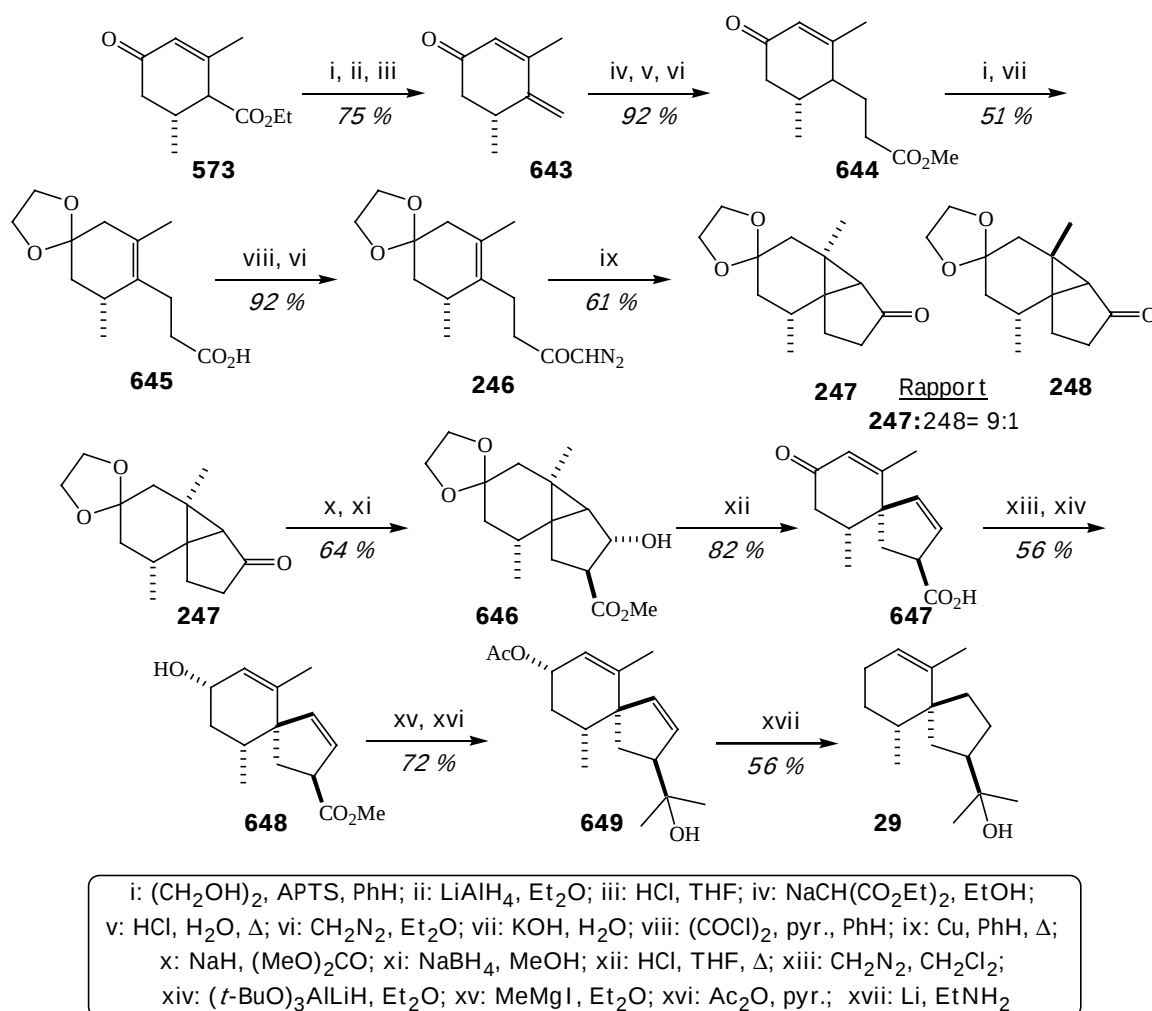


Schéma 199

La décomposition de la diazocétone (**246**), catalysée par le cuivre, mène aux tricycles *cis* (**247**) et *trans* (**248**) dans un rapport de neuf pour un. Après séparation des épimères et addition de diméthylcarbonate sur l'énolate de la cétone (**247**), la réduction en alcool de la fonction cétone fournit le tricyclique clef (**646**). L'exposition de l'alcool tricyclique (**646**) à l'acide chlorhydrique dans le tétrahydrofurane conduit à l'énone spirannique (**647**). L'estérification de l'acide (**647**) suivie de la réduction de l'énone fournit le carbinol (**648**). Le groupe *iso*-propylol est généré par l'addition d'un magnésien sur l'ester méthylique (**648**). Finalement, l'alcool allylique est protégé sous forme d'acétate (**649**) et l'Agarospinol (**29**) est obtenue par hydrogénolyse de l'acétate allylique et réduction chémosélective du cyclopentène en cyclopentane.

Au départ de l'alcool tricyclique (**646**), Deslonchamps a également accompli la synthèse de l'Hinésol (**28**) (Schéma 200). Après transformation de l'alcool en meilleur groupe partant, l'oléfine tricyclique (**650**) est générée en utilisant le *tert*-butanolate de potassium comme base. En milieu acide, la fragmentation du tricycle (**650**) passe, après déprotection *in situ* de la dioxolane, par l'énol (**651**) qui se fragmente en esters spiranniques (**652**) et (**653**). Le diastéréoisomère (**653**) désiré est obtenu avec un rendement de 70 % après traitement basique du mélange des isomères (**652**) et (**653**). La même stratégie que celle employée pour l'Agarospinol (**29**) est finalement appliquée à l'ester spirannique (**653**), conduisant ainsi à l'Hinésol (**28**).

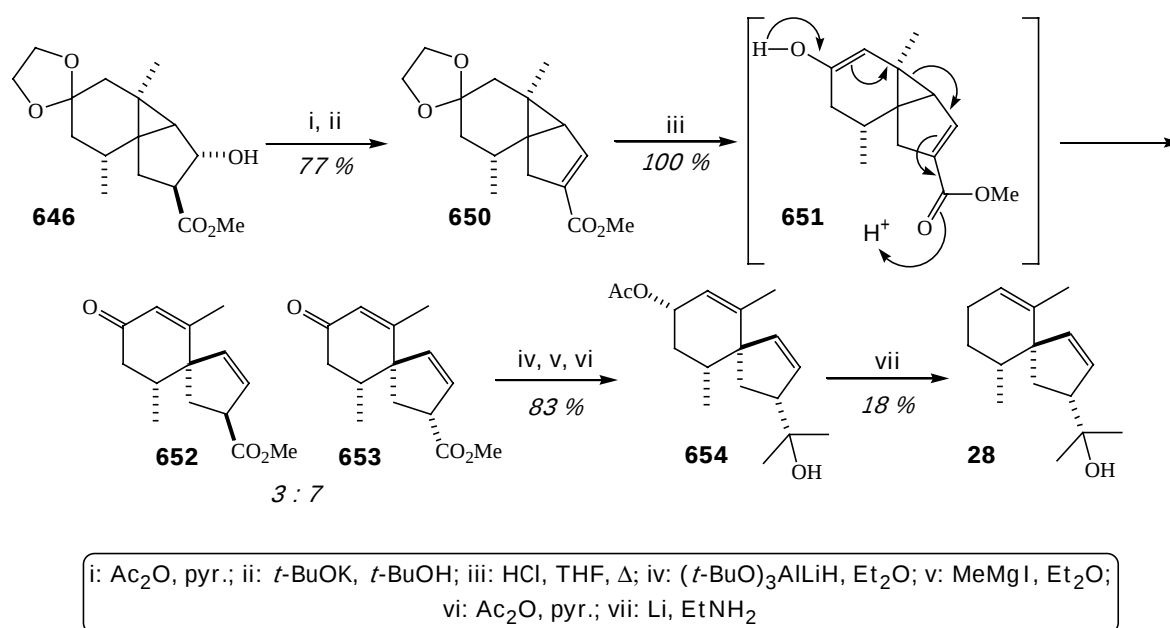


Schéma 200

La fragmentation des tricycles en milieu acide, développée par Deslongchamps, permet de synthétiser séparément les deux spirovétivanes (**1**) et (**3**). Par cette méthode, l'Agarospinol (**1**) a nécessité 19 étapes, donnant un rendement global de 2.1 %, et l'Hinésol (**3**) a été obtenu avec 0.9 % de rendement en 21 étapes.

VII.2.4.Spiroannélation intermoléculaire

VII.2.4.1.Réaction de Wittig intramoléculaire

Au chapitre II, nous avons mentionné l'utilisation par Dauben d'une réaction de dé-oxygénation permettant d'accéder rapidement à différents spirovétivanes. Cette méthode, qui mérite d'être plus amplement discutée, a été employée lors de la synthèse de l'Hinésol (**28**).

La première étape de cette approche consiste en la formylation de l'éther d'énol (**655**), aboutissant à la cétone (**292**) (Schéma 201)¹³¹. L'énolate, provenant de la déprotonation de la cétone formylée (**292**), réagit avec le sel de phosphonium (**294**) et forme sélectivement l'énol spirannique (**296**). La réduction de l'ester α,β -insaturé (**296**) est réalisée grâce à une catalyse au palladium sur charbon dans l'éthanol. Cette hydrogénation est hautement stéréo- et chémo-sélective ; seule la double liaison conjuguée à l'ester est réduite. Basé sur les travaux de Stork, l'addition d'un excès de méthyllithium sur l'ester spirannique (**656**), suivie d'une hydrolyse acide, permet l'aménagement simultané de l'énone et de l'alcool tertiaire. Le mélange d'acétates (**654**), dérivant de la réduction du carbonyle de l'énone (**657**) et d'une acétylation, est transformé en Hinésol (**28**), par clivage réductif de l'acétate (**654**) par du lithium métallique.

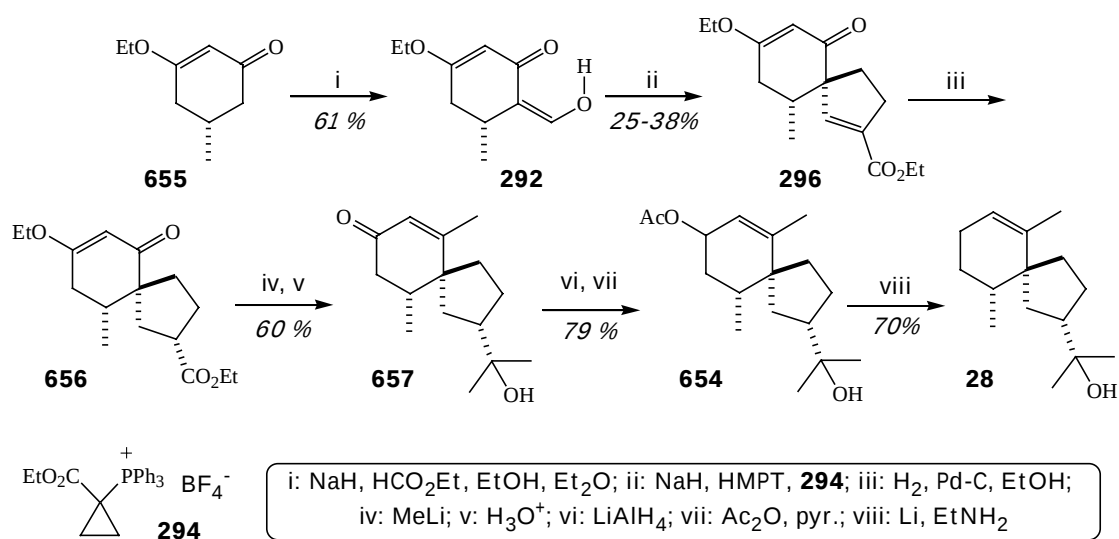


Schéma 201

Dauben a donc réalisé une synthèse de l'Hinésol (**28**), en seulement huit étapes. Toutefois, le rendement n'est que de 7 %.

VII.2.4.2.Cycloaddition

Plus récemment, Takeshita a publié une synthèse de l'Agarospirol (**29**) et de l'Hinésol (**28**) utilisant comme méthode clef une cycloaddition [2+2] photochimique (Schéma 202)¹³². L'irradiation d'une solution contenant le diène (**658**) et l'ester α,β -insaturé (**659**) génère majoritairement le cycloadduit (**660**). Celui-ci n'est pas isolé mais est directement traité par du carbonate de sodium. Ce traitement basique post-réactionnel réarrange sélectivement l'alcool spirannique en spiro[4.5]décènedione (**661**). Ce composé spirannique (**661**) servira de précurseur aménageable pour la synthèse des spirovétivanes (**28**) et (**29**) grâce à des réactions classiques.

¹³¹ Dauben, W. G.; Hart, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 7307

¹³² Hatsui, T. ; Wang, J.-J. ; Ikeda, S.-Y. ; Takeshita, H. *Synlett* **1995**, 35

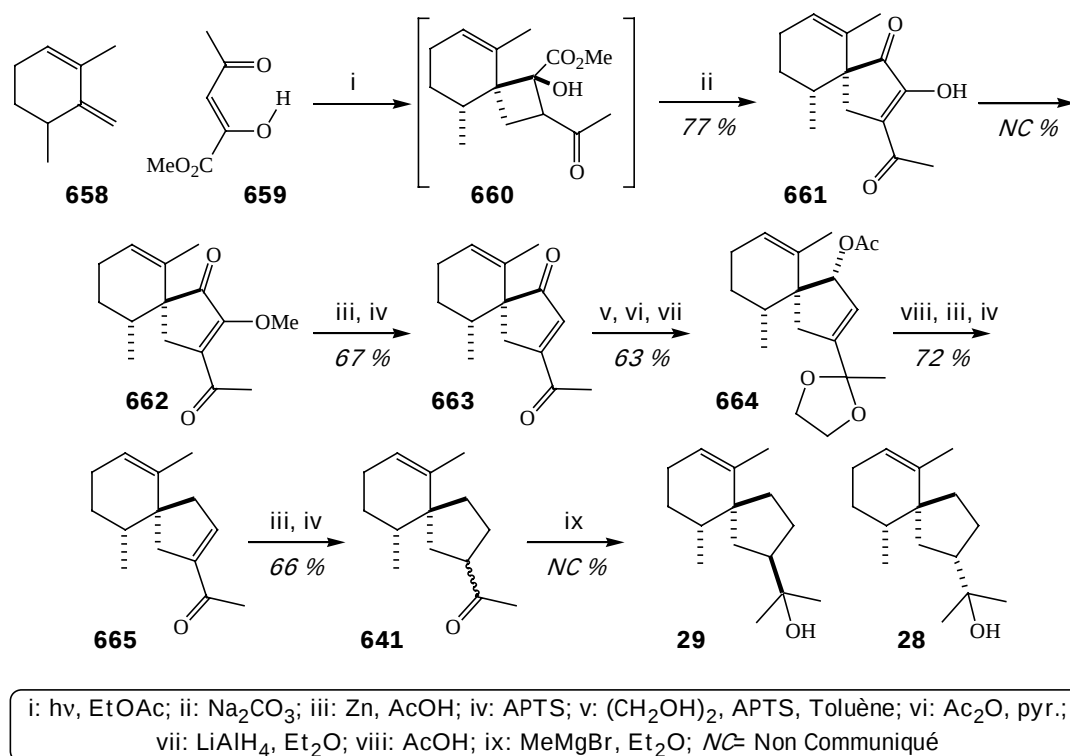


Schéma 202

La première dérivatisation de l'énol (661) a consisté en la formation de l'énol méthylé (662). Une réduction au zinc de (662), suivie d'un traitement acide, a donné la spiroénone (663). La transformation du carbonyle en acétate (664) a nécessité d'abord une protection sélective du carbonyle du bras éthyle. Une autre séquence réactionnelle de déprotection-réduction, effectuée sur le composé (664), a mené à l'énone spirannique (665). Une dernière réduction chémosélective de l'énone (665) a permis de générer les spirocétones (641) dont la sélectivité n'a pas été communiquée. Après treize étapes, l'addition d'un Grignard a achevé la synthèse de l'Agarospinol (29) et de l'Hinésol (28) avec un rendement de 15 %, calculé avec les seules valeurs fournies.

VII.2.5.Conclusions

Ce parcours non exhaustif de la littérature a mis certains points en évidence. Premièrement, la plupart des synthèses exposées nécessitent de nombreuses étapes de fonctionnalisation pré- ou post-spiroannélation. Les approches mises au point par Buchi et Dauben se révèlent courtes mais cependant, leur réaction-clé procède avec un rendement très faible.

L'introduction de la chaîne *iso*-propyle durant la fonctionnalisation du cycle à cinq mène à l'Agarospinol (29) en mélange avec son épimère, l'Hinésol (28). Le rapport entre ces deux spirovétivanes dépend bien évidemment de la stratégie utilisée pendant l'aménagement fonctionnel.

Au cours des chapitres précédents, nous avons présenté nos résultats pour la génération de noyaux spiranniques. Dans le but de démontrer l'utilité synthétique de notre méthodologie, nous désirons vérifier si la fonctionnalisation de ces bicycles peut aisément mener aux spirovétivanes.

VII.3. Chemin rétrosynthétique

Durant l'étude de la formation des noyaux spiranniques substitués, le β -cétocéta spirannique (**483**) a été synthétisé au départ de l'orthoester (**377**) et l'éther d'énol silylé (**395**) (Schéma 203). Ce composé (**483**), dont la stéréochimie a été prouvée de manière non-ambiguë, semble être un bon précurseur pour la synthèse des spirovétivanes (**28**) et (**29**).

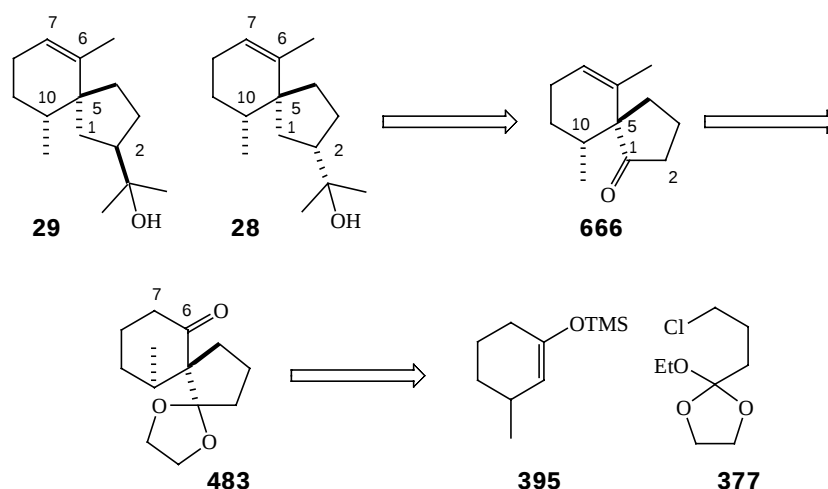


Schéma 203

En effet, l'Agarospinol (**29**) ainsi que l'Hinésol (**28**) résulteraient de fonctionnalisations de la cétone spirannique (**666**) en position C₁ et C₂. Ces réactions correspondraient formellement à l'introduction du groupe *iso*-propylol et à une réduction du carbonyle en méthylène. Le spiroalcène (**666**) proviendrait de la spirocétone (**483**) *via* trois opérations s'appuyant sur le carbonyle en C₆. Ces transformations consisteraient en la condensation d'un groupe méthyle, la génération de l'oléfine et finalement une déprotection. Dès lors, dans un premier temps, il nous faut aménager le cycle à six chaînons avant la fonctionnalisation de l'autre cycle.

VII.4. Résultats et discussions

VII.4.1. Aménagement du cycle à six

VII.4.1.1. Via une étape de déshydratation

L'approche considérée la plus simple pour obtenir l'intermédiaire (**666**) est présentée dans le schéma ci-dessous. Celle-ci consiste en l'addition d'un méthyl-lithien ou -magnésien conduisant à l'alcool tertiaire (**667**). Une déshydratation et une déprotection du céta fournirait alors la cétone spirannique (**666**).

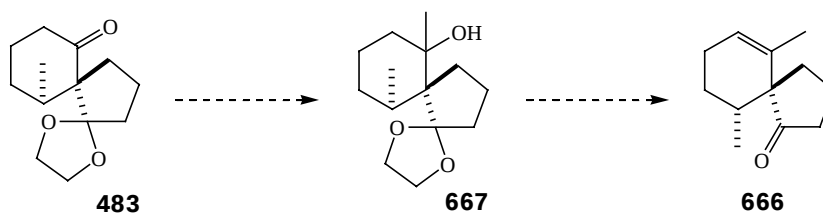
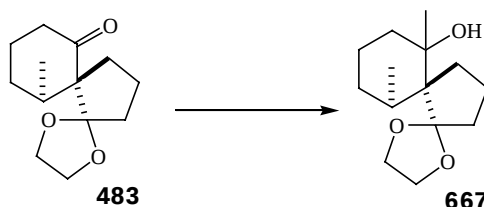


Schéma 204

Différentes conditions ont été testées pour l'introduction du méthyle sur la cétone (**483**) (Schéma 205). Dans un premier temps, l'utilisation d'un large excès de méthyllithium s'est révélée nécessaire pour isoler, avec un rendement moyen, le carbinol (**667**) (Entrées 1 et 2). A notre grande satisfaction, l'emploi d'un réactif de Grignard a donné l'alcool tertiaire (**667**) avec un excellent rendement (Entrée 3). La stéréochimie de ce dernier sera abordée plus tard.



Entrée	Conditions	667
1	MeLi (1.2 éq.), THF, 24h, T.A.	0 %
2	MeLi (4 éq.), THF, 24h, T.A.	60 %
3	MeMgBr (2 éq.), THF, 16 h, T.A.	98 %

Schéma 205

Dans le but d'obtenir directement l'oléfine spirannique déprotégée (**666**) au départ du cétal (**667**), diverses conditions de déshydratation acide ont été testées (Schéma 206). Les différents traitements acides ont fourni un brut réactionnel comportant de nombreux produits. Cependant, l'oléfine endocyclique (**666**) désirée, ainsi que son isomère exocyclique (**671**), n'ont pas été observés. Les produits de déshydratation (**668**) et (**669**) et la cétone spirannique déprotégée (**670**) ne figurent pas non plus dans le mélange obtenu après réaction.

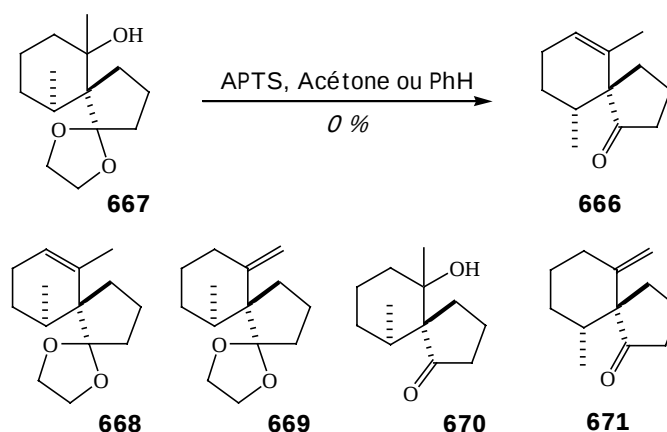


Schéma 206

En se basant sur les travaux de Sakai¹³³, nous pouvons penser que la présence de la dioxolane et de l'eau peuvent interférer sur le cours de cette réaction. En effet, celui-ci a placé la dicétone (**672**) dans une solution de dichlorométhane contenant un acide de Lewis et de l'éthylène glycol. Cette réaction lui a fourni, avec un excellent rendement, l'énone bicyclique (**673**) (Schéma 207). Le mécanisme postulé implique les intermédiaires spiranniques (**674**) et (**675**), comparables à ceux que nous pourrions générer lors de l'hydrolyse en milieu acide.

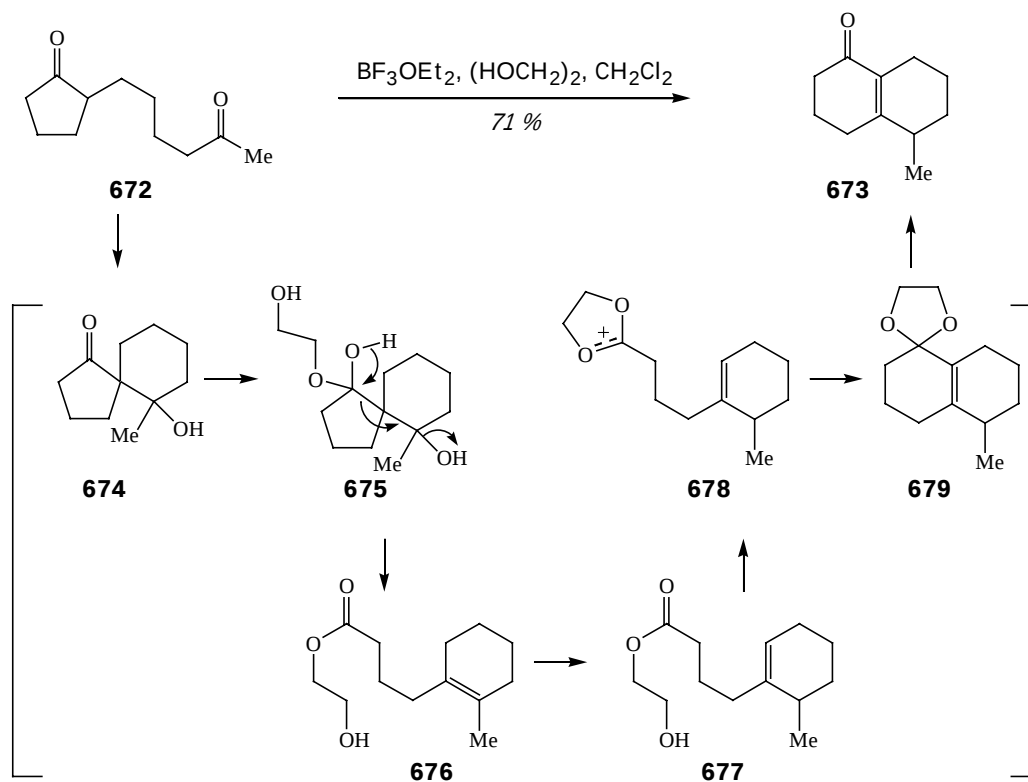


Schéma 207

Au vu de ces résultats, nous avons décidé de déprotéger le spirocétal (**667**) dans des conditions douces (Schéma 208). En utilisant une méthode développée au sein de notre laboratoire et qui emploie des quantités catalytiques de nitrate de cérium-ammonium, la déprotection du cétal (**667**) a fourni quantitativement l'alcool spirannique (**670**). Malheureusement, l'addition de 10 % d'acide *para*-toluènesulfonique à l'alcool dissous dans le benzène, a généré différents produits de dégradation non identifiables. Le produit de déshydratation désiré n'est pas observé.

¹³³ Miyao, Y. ; Tanaka, M. ; Suemune, H. ; Sakai, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1535

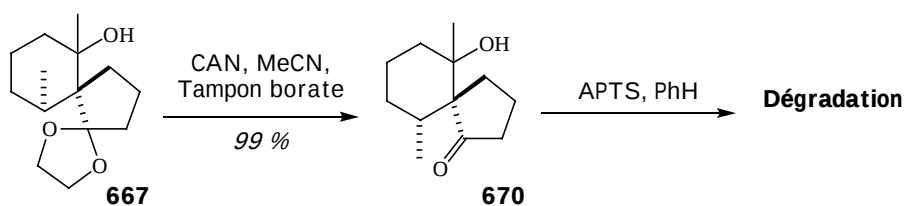


Schéma 208

Nous nous sommes alors tournés vers des réactions d'élimination en milieu basique. Dès lors, le spiroalcool (**667**) a été traité par du chlorure de thionyle en présence de pyridine (Schéma 209). Cette réaction a fourni l'alcène endocyclique (**668**) accompagné d'une quantité équivalente d'oléfine exocyclique (**669**). Nous ne sommes pas parvenus à séparer ces deux composés. Une tentative d'isomérisation de (**668**) en (**669**) en milieu acide, a conduit à un rapport identique des deux isomères. De plus, ces oléfines sont maintenant contaminées par les produits de déprotection (**666**) et (**671**).

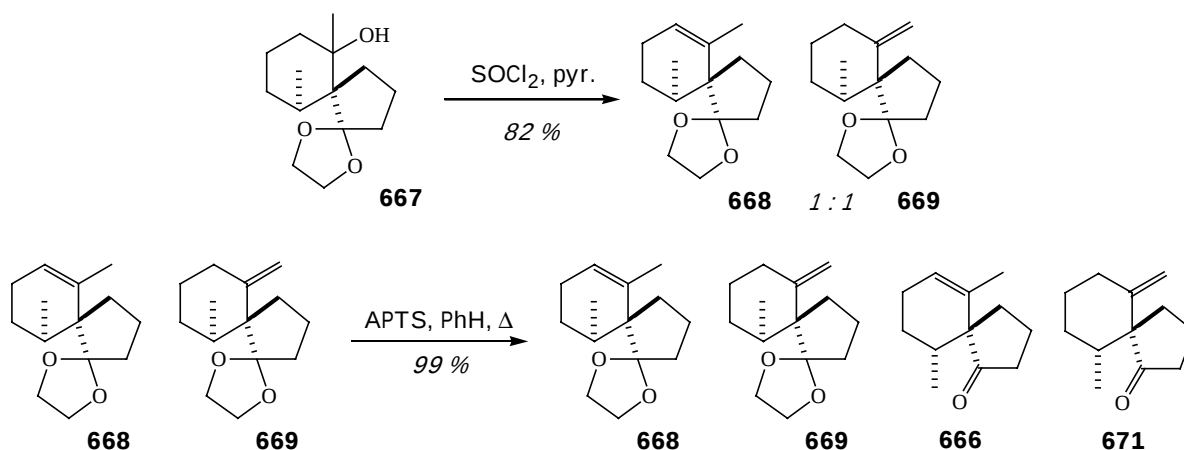


Schéma 209

Afin de lever toute ambiguïté quant à la présence de l'alcène exocyclique (**669**), une oléfination de Wittig a été réalisée sur la cétone (**483**) (Schéma 210). Cette réaction a nécessité l'utilisation de quatre équivalents de sel de phosphonium, au reflux du toluène, afin de produire l'alcène spirannique (**669**).

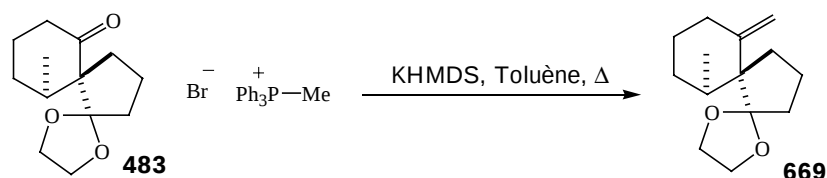


Schéma 210

Parallèlement, des conditions de déshydratation identiques ont été testées sur le composé déprotégé (**670**) (Schéma 211). A nouveau, le produit désiré (**666**) a été isolé accompagné de son isomère (**671**). Cependant, l'emploi de chlorure de mésyle et de pyridine, en présence d'une quantité catalytique de diméthylaminopyridine, a généré uniquement l'alcène exocyclique (**671**) (Entrée 2).



Entrée	Conditions	666	671
1 ¹³⁴	Pyridine, SOCl ₂	40 %	40 %
2	Pyridine, MsCl, DMAP	0 %	85 %

Schéma 211

L'utilisation du chlorure de mésyle pour la déshydratation de (**670**) requiert un positionnement antipériplanaire du proton abstrait par rapport au groupe partant. Dès lors, si la stéréochimie de notre alcool est *trans* (**680**), les deux oléfines (**666**) et (**671**) devraient être générées à partir du mésylate (**681**) (Schéma 212). Par contre, seule la double liaison exocyclique (**671**) peut être formée à partir de l'alcool *cis* (**670**). Découlant des résultats obtenus, nous pouvons postuler que la stéréochimie de notre alcool (**670**) est *cis*.

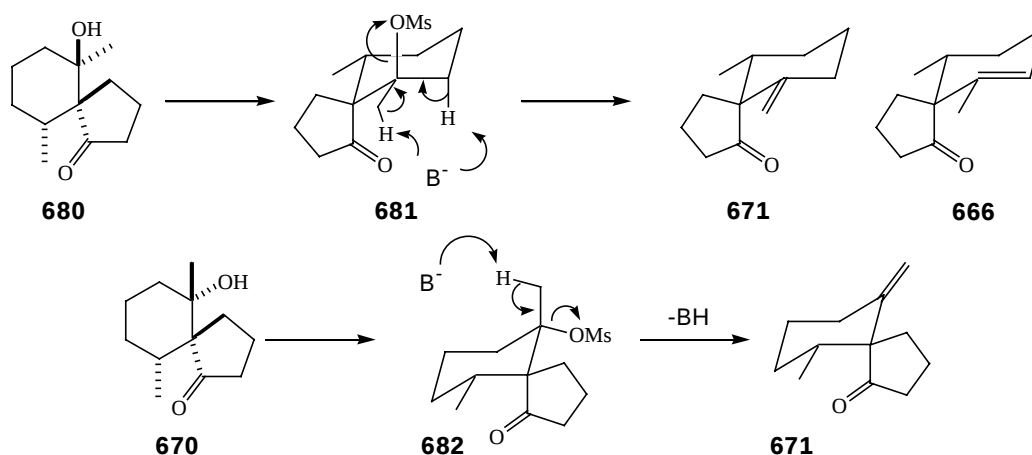


Schéma 212

Etant donné que nous possédons l'oléfine spirannique (**671**) pure, nous avons tenté de l'isomériser en milieu acide (Schéma 213). Toutefois, le produit désiré (**666**) n'a pas été observé lors de l'application de nos conditions. Il semble donc que, dans le cas de la cétone (**671**), l'isomère possédant la double liaison exocyclique est l'isomère thermodynamique. Cette observation surprenante pourrait être due à la tension de cycle élevée de (**671**) provenant du centre spirannique quaternaire.

¹³⁴ Le rendement est de 80 % pour le mélange (**666**)-(b71). Le rapport des deux isomères a été mesuré en utilisant les intégrations des protons oléfiniques distincts de (**666**) et (**671**) en RMN du proton.

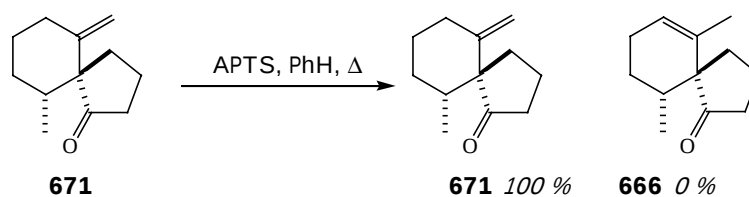


Schéma 213

Des résultats similaires ont été observés par Newman sur les composés spiranniques (**683**) et (**684**) (Schéma 214)¹³⁵.

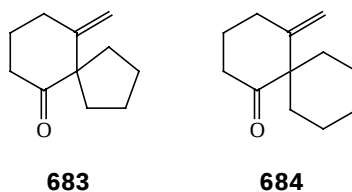


Schéma 214

Afin de générer exclusivement l'alcène endocyclique (**666**), une voie alternative a été explorée. Celle-ci, centrée sur une étape de couplage carbone-carbone, est discutée dans la section suivante.

VII.4.1.2. Via un couplage

Les réactions de couplage entre un éther d'énol triflique et un réactif organométallique sont largement utilisées en synthèse organique pour former des liaisons carbones-carbones de manière régiosélective.¹³⁶ Dès lors, nous avons décidé de transformer la cétone (**483**) en éther d'énol triflique (**685**) et de le substituer par un groupement méthyle (Schéma 215).

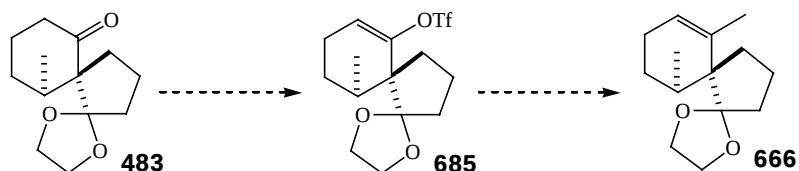


Schéma 215

¹³⁵ Newman, M. S. ; de Vries, V. ; Darlak, R. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 2171

¹³⁶ Revue sur les éthers d'énol trifliques : Ritter, K. *Synthesis* **1993**, 735

Dans un premier temps, l'éther d'énol triflique (**685**) a été synthétisé au départ de la cétone (**483**) en utilisant la *N*-phényltriflimide et le diisopropylamidure de lithium (Schéma 216, entrée 1). Il a été observé que l'emploi de KHMDS, en lieu et place de LDA, fournit le composé désiré (**685**) avec un meilleur rendement (Entrée 2).

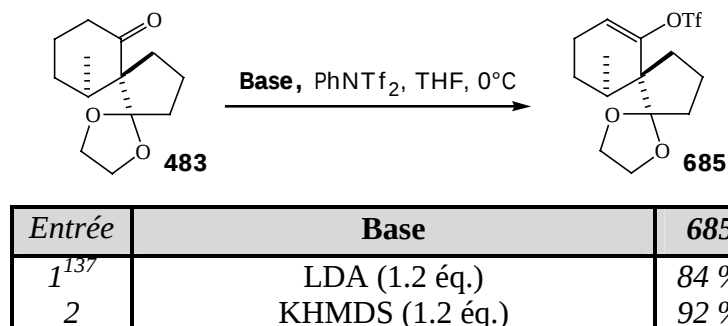


Schéma 216

En 1980, McMurry a montré que l'éther d'énol triflique (**686**) réagissait avec le diméthylcuprate, formant ainsi le produit de couplage (**687**) avec un bon rendement (Schéma 217)¹³⁸.

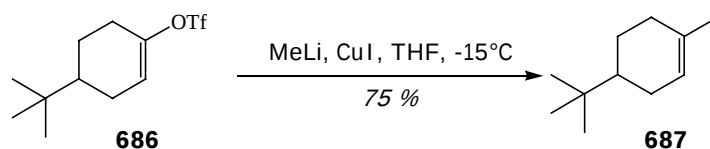


Schéma 217

Ces conditions ont été testées sur notre substrat (**685**) (Schéma 218). Lorsque la réaction est effectuée à -15°C , durant une journée, seul l'éther d'énol triflique de départ est isolé et l'analyse du brut réactionnel n'indique pas la présence du produit désiré (**668**) (Entrée 1).

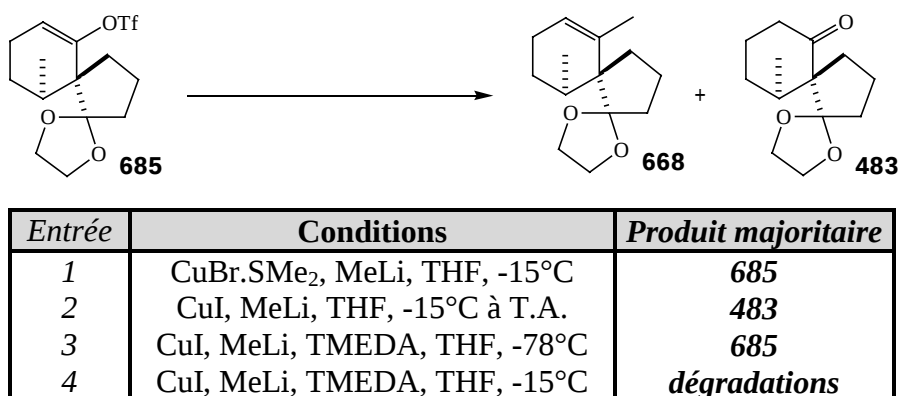


Schéma 218

¹³⁷ McMurry, E. J. ; Scott, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 979

¹³⁸ McMurry, E. J. ; Scott, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4313

La même expérience a été reproduite en laissant la solution remonter doucement à température ambiante (*Entrée 2*). Dans ce cas, c'est le composé cétonique (**483**) qui est récupéré. Nous avons décidé d'activer le cuprate par addition de tétraméthyléthylènediamine comme cosolvant. Bien que ces conditions aient été effectuées à différentes températures, aucun résultat probant n'a été observé (*Entrée 3 et 4*).

Des couplages catalysés au nickel (0), impliquant des vinyl triflates et des réactifs de Grignard, ont été étudiés notamment par Busacca (*Schéma 219*)¹³⁹.

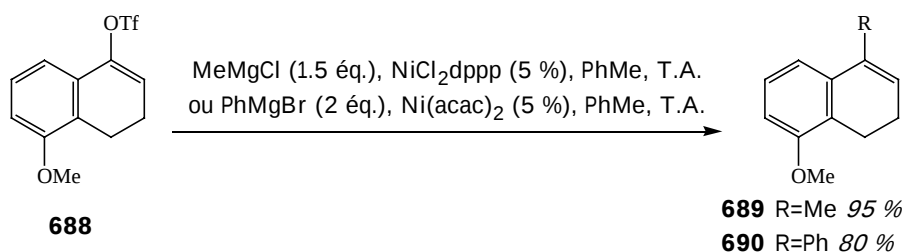
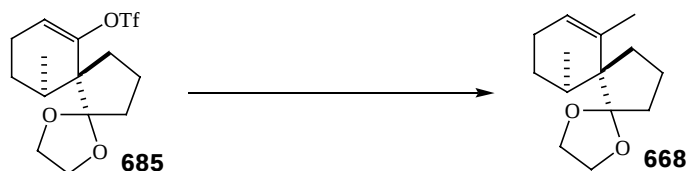


Schéma 219

Etant donné les résultats encourageant décrits ci-dessus, nous avons décidé de tester ces conditions sur notre substrat (**685**) (*Schéma 220*). Le tableau ci-dessous reprend quelques conditions appliquées à notre éther d'énol triflique (**685**). La procédure générale utilisée a été la suivante : le magnésien est additionné sur le complexe de nickel en solution ; après une demie-heure d'agitation, le triflate (**685**) est ajouté. Les solvants ainsi que les montages ont été séchés et dégazés sous vide. Cependant, le composé spirannique désiré (**668**) n'a jamais été observé.



Entrée	Ni	MeMgBr	Solvant	T (°C)	668
1	NiCl ₂ dppp (0.05 éq.)	1.5 éq.	Et ₂ O	T.A.	0 %
2	NiCl ₂ dppp (0.1 éq.)	5 éq.	Et ₂ O	T.A. à Δ	0 %
3 ¹⁴⁰	NiCl ₂ dppp (0.05 éq.)	1.5 éq.	PhH	T.A. à Δ	0 %
4 ¹⁴¹	NiCl ₂ dppp (0.05 éq.)	3 éq.	THF	T.A. à Δ	0 %
5	Ni(acac) ₂ (0.1 éq.)	1.5 éq.	THF	T.A. à Δ	0 %
6	Ni(acac) ₂ (0.1 éq.)	2 éq.	Et ₂ O	T.A.	0 %

Schéma 220

¹³⁹ Busacca, C. A. ; Erikson, M. C. ; Fiaschi, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3101

¹⁴⁰ La température et l'ordre d'introduction des réactifs ont été également modifiés.

¹⁴¹ La température et l'ordre d'introduction des réactifs ont été également modifiés.

A part le nickel, le palladium a également été utilisé comme catalyseur pour la réaction de couplage entre des triflates vinyliques et des réactifs de Grignard. Basé sur les travaux de Tsuji¹⁴², nous avons généré *in situ* du palladium (0) hautement actif grâce à l'addition d'un équivalent de *n*-tributylphosphine sur l'acétate de palladium (II) en suspension dans le tétrahydrofurane (Schéma 221). A cette solution devenue homogène, l'ajout successif du triflate (685) et du magnésien conduit à l'alcène spirannique (668) désiré.

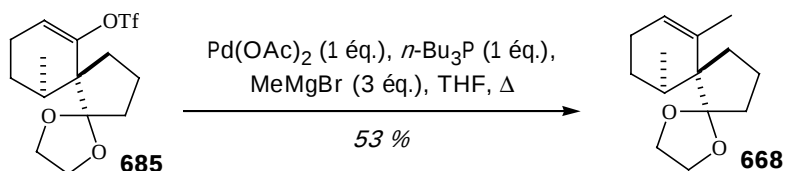
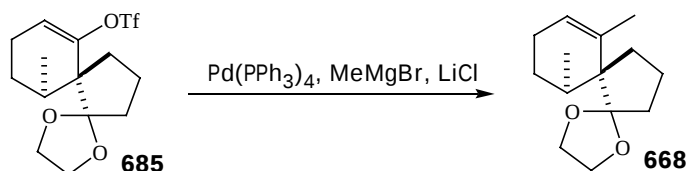


Schéma 221

Au vu de ce résultat encourageant obtenu avec du palladium (0) produit *in situ*, nous avons considéré l'utilisation de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, un catalyseur commercial et facile à manipuler dans notre réaction de couplage. Ce changement est effectué également dans le but d'optimiser les conditions réactionnelles.

Dans un premier temps, le méthyl magnésien a été ajouté à une solution 10 % molaire de palladium (0) dans le tétrahydrofurane (Schéma 222, entrée 1). Après un jour de reflux, l'éther d'énol triflique (685) a été récupéré intact. L'utilisation d'une quantité stœchiométrique de catalyseur, dans les mêmes conditions, n'a pas non plus fourni le produit de couplage (668) désiré (Entrée 2). Toutefois, après tous ces périples organométalliques, l'alcène endocyclique (668) a pu être finalement généré grâce à l'adjonction de chlorure de lithium. En effet, l'addition du triflate spirannique (685) à une solution de tétrahydrofurane contenant deux équivalents de magnésiens, le complexe de palladium et six équivalents de chlorure de lithium, a fourni avec un excellent rendement l'oléfine recherchée (668) (Entrée 4). Cette réaction a également été effectuée avec une quantité moindre de tétrakis(triphénylphosphine)palladium (Entrée 5). Le produit de couplage (668) a bien été isolé mais avec un moins bon rendement.

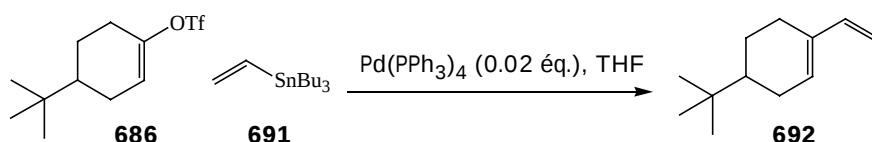
¹⁴² Mandai, T. ; Matsumoto, T. ; Tsuji, J. ; Saito, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2513



Entrée	Pd(PPh ₃) ₄	MeMgBr	LiCl	Solvant	T (°C)	668
1	0.1 éq.	1.5 éq.	0	THF	Reflux	0 %
2	1 éq.	2 éq.	0	THF	Reflux	0 %
3	0.5 éq.	2.5 éq.	7 éq.	THF	T.A	45 %
4	0.5 éq.	2 éq.	6 éq.	THF	Reflux	87 %
5	0.25 éq.	2 éq.	6 éq.	THF	Reflux	59 %

Schéma 222

Lors de ses études de couplage entre le triflate de 4-*tert*-butylcyclohexényle (686) et le vinyltributylstannane (691), catalysée par le palladium (0), Stille observa également que la présence de chlorure de lithium était nécessaire pour que la réaction ait lieu avec un bon rendement (Schéma 223)¹⁴³.



Entrée	Equivalents de LiCl	692
1	0	10 %
2	0.6	71 %
3	3	95 %

Schéma 223

En effet, cette réaction fournit le diène (692) avec seulement 10 % de rendement en absence de sel (Entrée 1). De manière remarquable, l'ajout de trois équivalents de chlorure de lithium a permis de générer le produit de couplage (692) avec un excellent rendement de 95 % (Entrée 3).

Après différentes investigations, Stille a proposé un mécanisme, pour le couplage qui aujourd'hui porte son nom, dans lequel le chlorure de lithium occupe une place non négligeable (Schéma 224)¹⁴⁴. Une addition oxydante du palladium (0) dans la liaison carbone-oxygène du triflate vinylique (686) génère le complexe de palladium (II) (693). Cette espèce (693) est apparemment instable et se dégrade rapidement en un complexe inactif. L'addition de chlorure de lithium permet de former le complexe chloré (694), plus stable et de maintenir ainsi le cycle catalytique en vie. Une transmétallation de l'organostannane (691) conduit à l'intermédiaire (695). Le mécanisme se termine par une élimination réductrice formant le produit de couplage (692) et régénérant le complexe de palladium (0).

¹⁴³ Scott, W. J. ; Srilie, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3033

¹⁴⁴ Mitchell, T. N. *Synthesis* **1991**, 803 ; Stille, K. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508

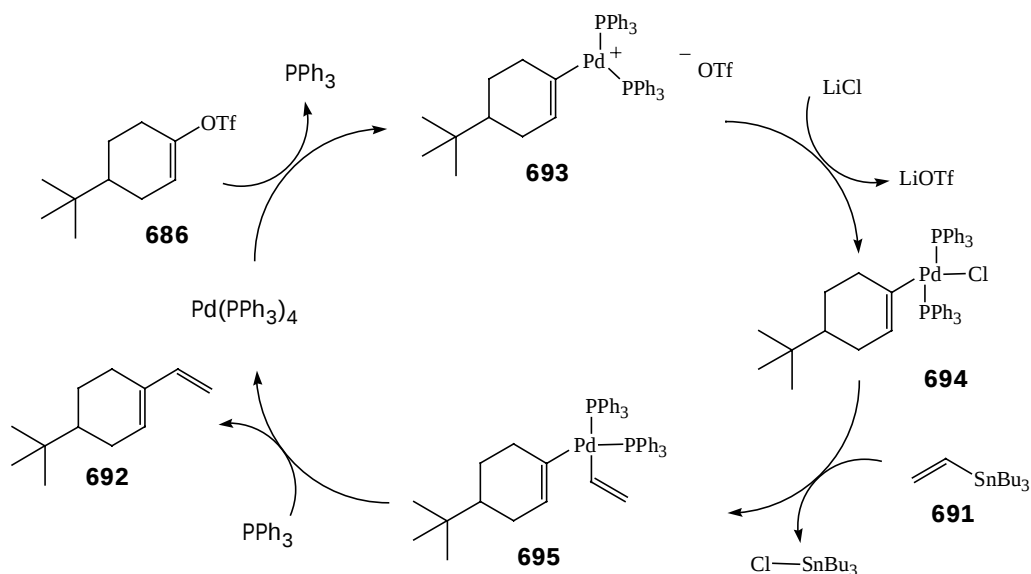


Schéma 224

D'après Stille, le chlorure de lithium permettrait donc de générer le complexe (**694**) plus stable. Il est à noter que la formation de cette espèce (**694**) a été confirmée par analyse RMN.

En résumé, parmi les différentes voies de fonctionnalisation de notre intermédiaire (**483**), l'utilisation d'une réaction de couplage carbone-carbone, catalysée par le palladium (0), a fourni sélectivement et avec un bon rendement, l'alcène spirannique (**668**) (Schéma 225). Avant d'aménager le second cycle, la fonction carbonyle doit être libérée. Nous avons donc réalisé une déprotection de la dioxolane de (**668**) à l'aide d'une quantité catalytique de nitrate de cérium (IV) ammonium. L'intermédiaire spirannique (**666**) désiré a donc été obtenu en trois étapes, à partir du cétocétal (**483**), avec un rendement global de 79 %.

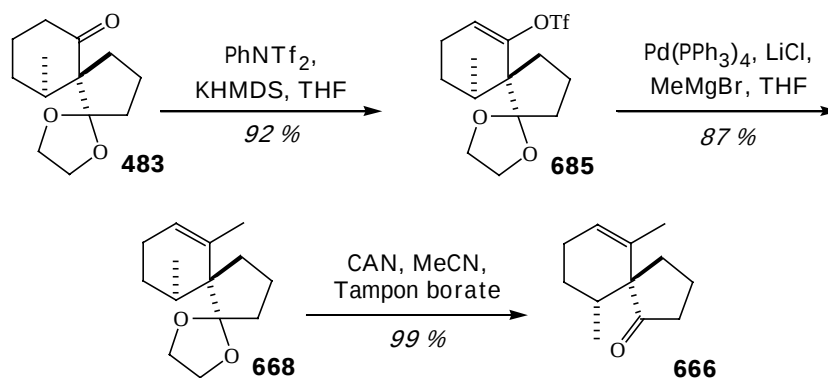


Schéma 225

Pour obtenir l'Agarospinol (**29**) et l'Hinésol (**28**), il nous faut encore fonctionnaliser le cycle à cinq chaînons de la cétone spirannique (**666**). Les résultats de nos efforts dans cette voie seront exposés dans les paragraphes suivants.

VII.4.2. Aménagement du cycle à cinq

Selon notre chemin rétrosynthétique, la stratégie la plus directe pour aboutir aux spirovétivanes (**570**) consisterait à générer dans un premier temps l'alcool tertiaire (**696**) et à réduire ensuite la fonction carbonyle en méthylène (*Schéma 226*). Cet intermédiaire (**696**) peut formellement provenir de la condensation entre l'anion (**697**) et le carbocation (**698**). La déprotonation de la cétone (**666**) formerait le carbanion (**697**) recherché. L'addition de chlorure de triméthylsilyle sur ce dernier permettrait d'obtenir le composé (**699**) équivalent de (**697**). L'acétone (**700**) et le cétal (**701**) sont des équivalents stables du synthon (**698**).

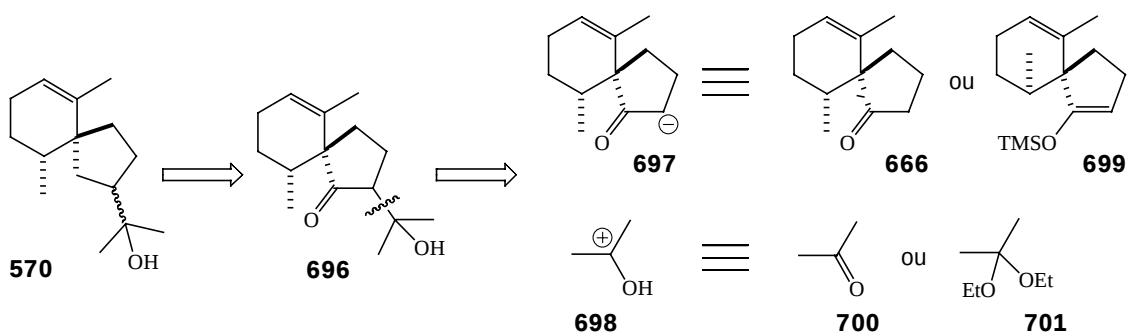
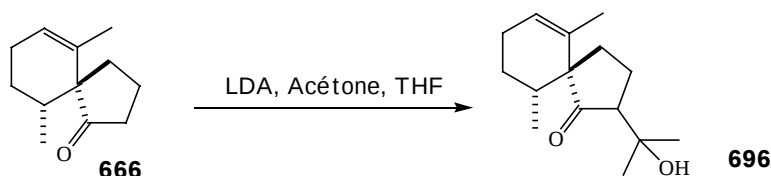


Schéma 226

La première tentative d'introduction de la chaîne isopropyle a été effectuée au départ de la cétone (**666**) (*Schéma 227*). A basse température, nous avons additionné goutte-à-goutte le composé cétonique (**666**) à une solution de diisopropylamidure de lithium dans le THF. Après une heure d'agitation, deux équivalents d'acétone anhydre ont été lentement ajoutés. Lors du suivi de cette réaction, seul le produit de départ (**666**) est observé et, ce, même après douze heures, à -78°C (*Entrée 1*). Cette manipulation a donc été répétée en variant la température, le nombre d'équivalents de base et d'électrophile (*Entrées 2 et 3*). Cependant, le seul composé récupéré a toujours été la cétone de départ (**666**).



Entrée	Equivalent de LDA	Equivalent d'acétone	T ($^{\circ}\text{C}$)	696
1	1.2	2	-78°C	0 %
2	1.2	2	-78°C à T.A.	0 %
3	2	3	-78°C à T.A.	0 %

Schéma 227

Après ces tentatives infructueuses d'alkylation, nous avons décidé de vérifier si l'énolate (**697**) était bien généré dans nos conditions. Dès lors, la spirocétone (**666**) a été additionnée, à basse température, à une solution de diisopropylamidure de lithium dans le tétrahydrofurane (*Schéma 228*). Après une heure d'agitation, du chlorure de triméthylsilyle a

été ajouté à -78°C . Le produit isolé avec un rendement quasi quantitatif est l'éther d'énol silylé (**699**).

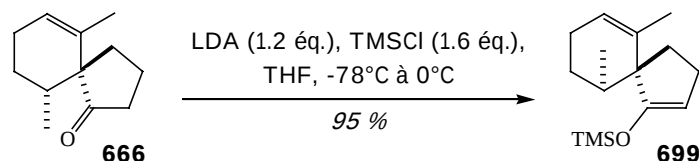


Schéma 228

Non seulement cette réaction nous offre-t-elle l'intermédiaire intéressant (**699**), mais elle nous permet de démontrer que l'énolate dérivant de la cétone (**666**) a bien été formé lors des réactions infructueuses de couplage avec l'acétone.

Les derniers essais d'aménagement du cycle à cinq ont été effectués au départ de l'éther d'énol silylé (**699**) (Schéma 229). Dans un premier temps, nous avons tenté de condenser l'acétone sur l'éther d'énol (**699**) en présence d'un acide de Lewis tel que le tétrachlorure de titane. L'alcool tertiaire désiré (**696**) n'a cependant pas été observé. En fonction de la température de réaction, c'est la cétone spirannique (**666**) ou bien des produits de dégradation qui sont observés. Finalement, le 2,2-diméthoxy-propane (**701**) s'est présenté comme une alternative pour la génération d'un équivalent électrophile de l'acétone. Cependant, l'emploi de tétrachlorure d'étain ou de dichlorure de zinc pour réaliser la condensation entre le cétal (**701**) et l'énol spirannique (**699**) s'est révélé inefficace. A nouveau, le produit obtenu après le traitement post-réactionnel a été identifié clairement comme étant la cétone (**666**).

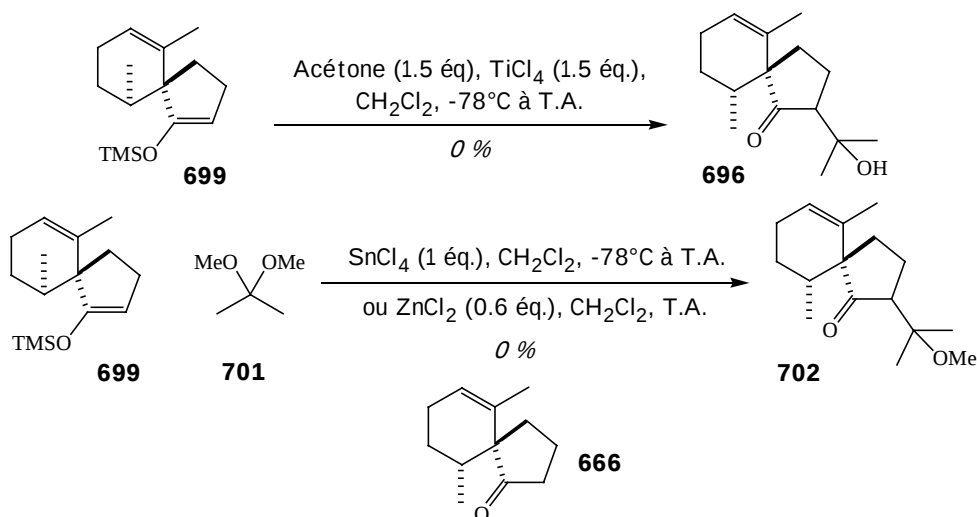


Schéma 229

VII.5. Conclusions et perspectives

Au cours de cette étude visant à la synthèse des spirovétivanes, nous avons observé que la formation du β -cétocétal spirannique (**483**) pouvait être accomplie aisément et avec une

haute sélectivité, au départ des deux fragments simples que sont l'éther d'énol silylé (**395**) et l'orthoester (**377**) (Schéma 230). Lors de l'aménagement du cycle à six carbones, les noyaux spiranniques (**667**) et (**670**) se sont révélés sensibles aux conditions acides. Corroborant les observations de Newman, l'isomérisation des alcènes spiranniques (**669**) et (**671**) exocycliques n'a pas pu être réalisée en milieu acide. Toutefois, grâce à un couplage carbone-carbone catalysé par le palladium (0), l'alcène endocyclique (**666**) a été synthétisé avec un très bon rendement au départ de notre cétone spirannique (**483**).

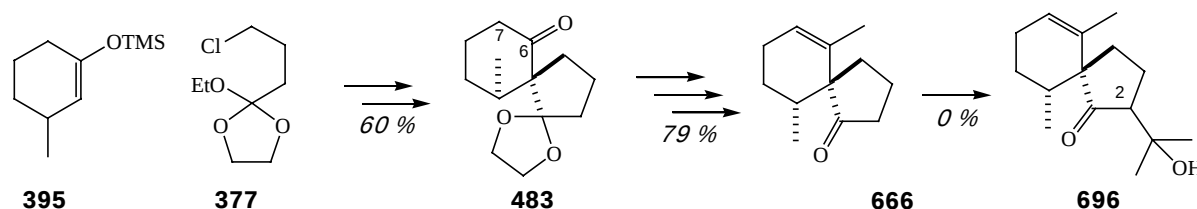


Schéma 230

A ce stade, l'introduction du bras isopropylol en C₂ pour accéder au noyau spirannique (**696**) se révèle difficile à partir de l'énolate ou de l'éther d'énol silylé dérivant de la cétone (**666**). Afin d'achever la construction de l'Agarospinol (**29**) et de l'Hinésol (**28**), nous proposons une voie alternative basée sur l'utilisation de notre intermédiaire clef (**666**) (Schéma 231).

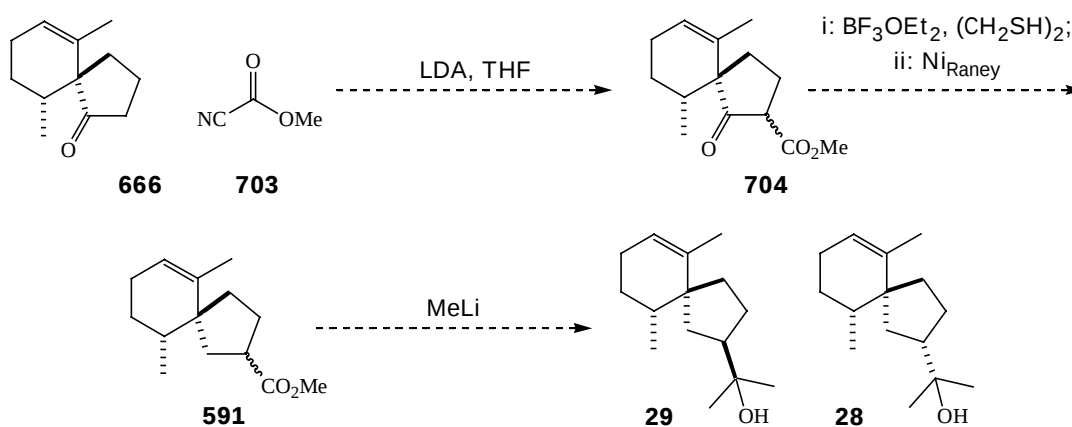
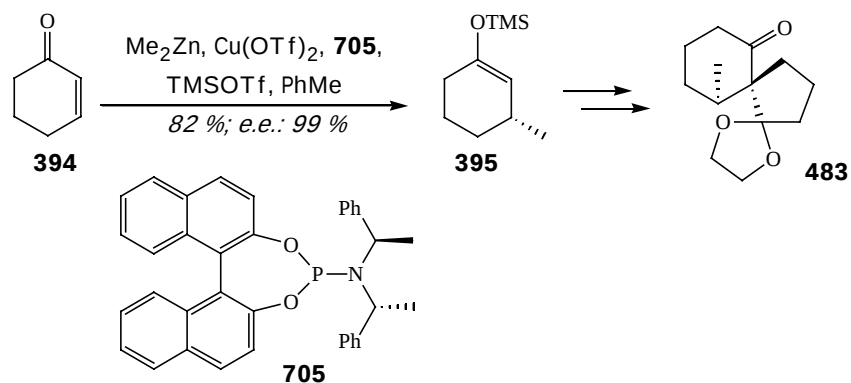


Schéma 231

En appliquant les conditions de Mander¹⁴⁵, les β-cétoesters spiranniques (**704**) pourraient être synthétisés par addition du cyanofomate de méthyle (**703**) sur l'énolate de la cétone spirannique (**666**). Une réduction sélective des cétones (**704**), via le dithiane, devrait conduire aux intermédiaires spiranniques (**591**). Comme l'a montré Ramage, une double alkylation au méthyllithium des esters (**591**) conduirait à l'Agarospinol (**29**) et à l'Hinésol (**28**).

¹⁴⁵ Mander, L. N. ; Sethi, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5425

Etant donné la haute diastéréosélectivité de notre étape de spiroannélation, une synthèse énantiosélective du β -cétocétal spirannique (**483**) peut être proposée (Schéma 232). En effet, Alexakis a montré que l'éther d'énol silylé (**395**) énantiomériquement pur peut être obtenu par addition de Michaël asymétrique du diméthyl zinc sur la cyclohexénone (**394**), promue par le triflate de cuivre en présence du ligand (**705**)¹⁴⁶.



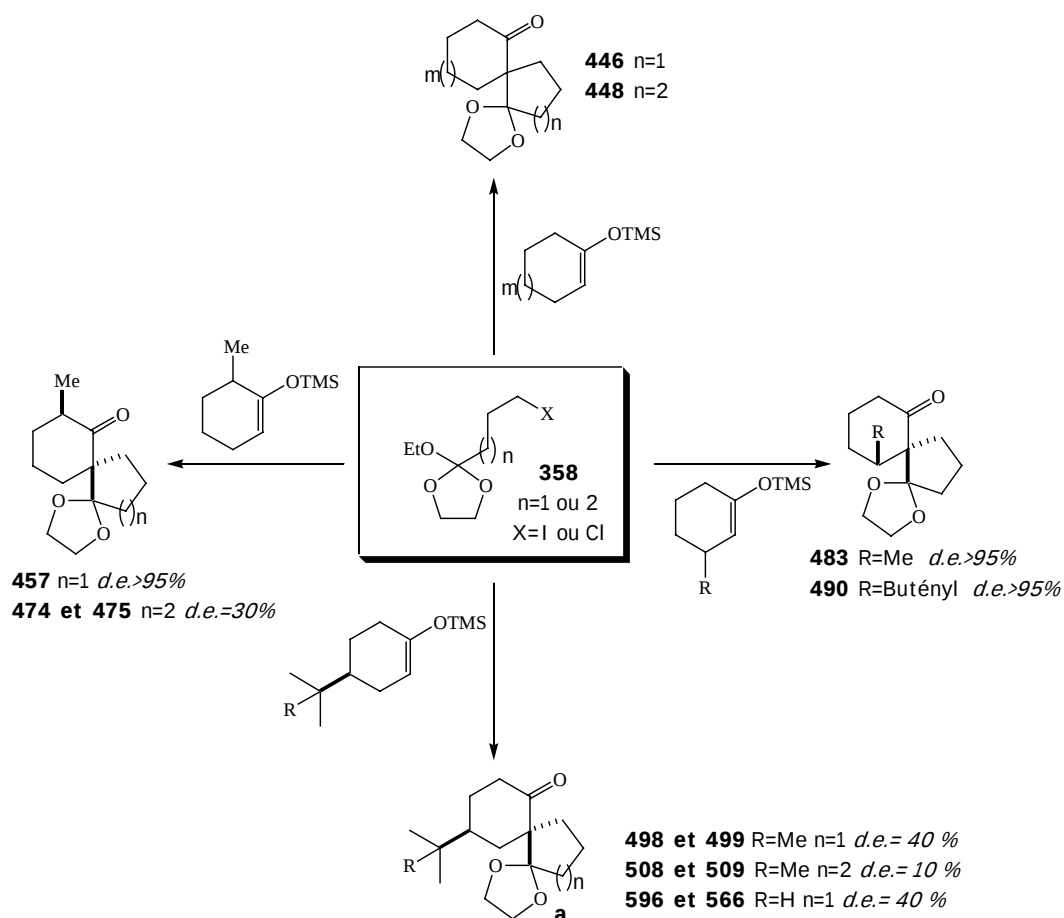
Après la mise au point des dernières étapes de fonctionnalisation de la cétone spirannique (**666**), une synthèse asymétrique des spirovétivanes pourrait être réalisée au départ du composé énantiomériquement pur (**395**).

¹⁴⁶ Knopff, O.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3835

Chapitre VIII. Conclusions

Durant ce travail de doctorat, nous avons montré que les orthoesters fonctionnalisés (**358**) permettaient d'obtenir aisément une large gamme de β -cétoétals spiranniques (Schéma 233). Ces agents annélants bis-électrophiles (**358**) ont été synthétisés facilement et en grande quantité au départ des nitriles correspondants.

Notre méthodologie, conduisant aux différents noyaux spiranniques, comporte uniquement deux étapes : une **condensation** entre un éther d'énol silylé et un orthoester (**358**) suivie d'une **spiroannélation directe** en milieu basique.



Conditions: i: Acide de Lewis, CH₂Cl₂; ii: *t*-BuOK (1.4 éq.), H₂O (1 éq.), THF

Schéma 233

Nous avons également établi que le système basique idéal pour notre spiroannélation consistait en l'utilisation de 1.4 équivalents de *tert*-butanolate de potassium, dans le tétrahydrofur, en présence de 1 équivalent d'eau. Durant l'étape de cyclisation, les ω -chlorocétones et ω -iodocétones ont fourni les composés spiranniques désirés avec des rendement similaires. Ceci permet d'éliminer une étape lors de la préparation de notre agent d'annélation.

Il est à noter que la génération du cycle à six chaînons (**448**) s'effectue avec de moins bons rendements que la formation du cycle à cinq carbones (**446**). Les spiro[4.5]décanones (**457**), (**483**) et (**490**) ont été obtenues avec une haute diastéréosélectivité. Lors de l'étude de la diastéréosélectivité de notre spiroannélation, la cyclisation à six chaînons s'est révélée être moins sélective que la spiroannélation à cinq carbones. Par exemple, l'alkylation intramoléculaire de (**454**) a conduit diastéréosélectivement au spiro[4.5]décane, (**457**). Au contraire, la formation des spiro[5.5]undécane (**474**) ne procède qu'avec un faible excès diastéréoisomérique de 30 %. Il à noter cependant que ces diastéréoisomères peuvent être facilement séparés par une simple chromatographie sur gel de silice.

Le β -cétocétal spirannique (**483**), préparé par notre séquence réactionnelle, a été transformé en spirocétone (**666**) avec de bons rendements (*Schéma* 234). Ce composé spirannique (**666**) pourrait ultérieurement servir à la synthèse de l'Agarospirrol (**29**) et de l'Hinésol (**28**).

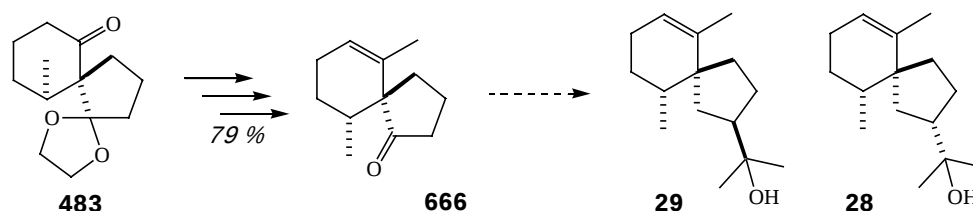


Schéma 234

L'application de notre méthodologie à la synthèse du Spirojatamol (**518**) et de l'Erythrodiène (**341**), nous a permis d'obtenir le β -cétocétal spirannique (**566**) (*Schéma* 235). Malheureusement, celui-ci est le diastéréoisomère minoritaire. Toutefois, la déprotection de la fonction cétale conduit rapidement à la dicétone spirannique (**537**), un intermédiaire clef employé par Fukumoto dans la synthèse de l'Erythrodiène (**341**) et du Spirojatamol (**518**).

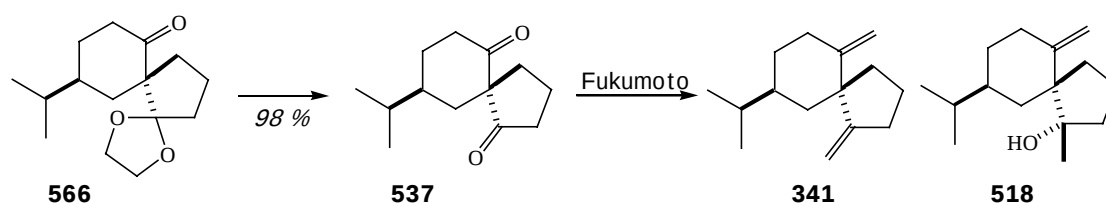


Schéma 235

Ces applications ont démontré que notre méthodologie permettait un accès rapide et aisé à des noyaux spiranniques possédant deux fonctions carbonyles distinguables. Cette différence nous permet de fonctionnaliser les structures de manière séquentielle.

Dans le dernier chapitre, nous discuterons diverses perspectives visant à la formation de composés spiranniques optiquement purs grâce à notre méthodologie.

Chapitre IX. Perspectives

IX.1. Introduction

La méthodologie développée dans le cadre de ce travail permet d'accéder à une large gamme de produits spiranniques racémiques. Cependant, il serait intéressant d'obtenir nos composés énantiomériquement purs. En effet, comme cela a déjà été présenté au *chapitre II*, il existe à ce jour peu de stratégie générale pour la synthèse de produits naturels spiranniques optiquement actifs.

Au cours ces dernières années, un nombre croissant de réactions asymétriques, en catalyse homogène utilisent comme ligand chiral des composés spiranniques (**706**) à (**710**) (Schéma 236). En effet, ceux-ci disposent d'une chiralité axiale de symétrie C_2 , similaire aux dérivés du 1,1'-binaphthalène (**711**) et (**712**). Toutefois, contrairement au BINOL (**711**) et au BINAP (**712**), les structures (**706**) à (**710**) sont rigides. Cette particularité a incité plusieurs groupes à étudier l'utilisation des composés spiranniques (**706**) à (**710**) comme ligands dans différentes réactions asymétriques.

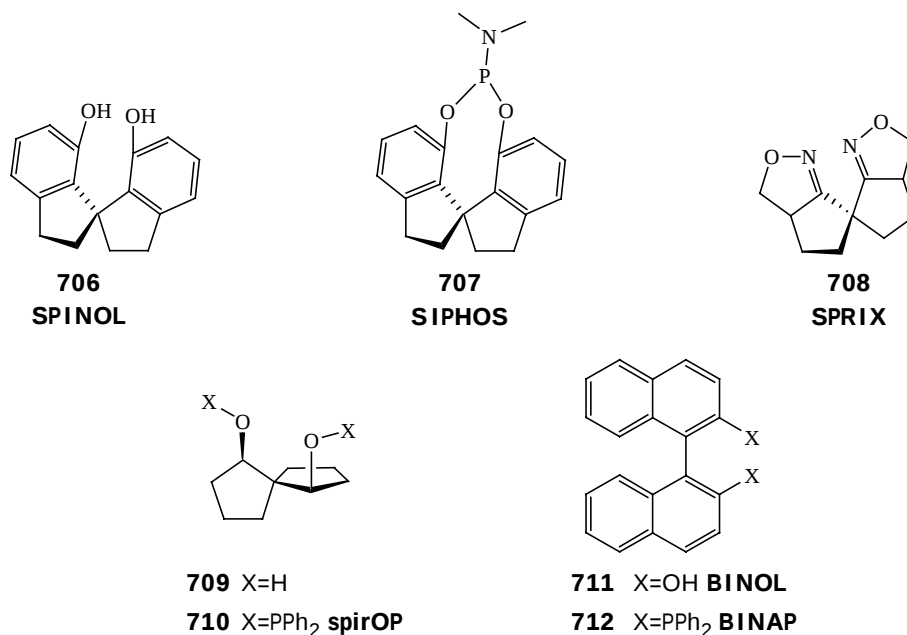


Schéma 236

Les ligands basés sur un noyau spirannique, tels que le SPINOL (**706**)¹⁴⁷, le SIPHOS (**707**)¹⁴⁸ ou encore le SPRIX (**708**)¹⁴⁹ ne feront pas l'objet d'une description plus approfondie. Notre attention se portera essentiellement sur la synthèse des diols spiranniques (**709**) et du spirOP (**710**) ainsi que sur leurs champs d'application. La fin de ce chapitre présente des propositions de synthèse des agents chélatants (**709**) basées notre stratégie.

IX.2.Revue de la littérature

IX.2.1.Utilisations des spiro[4.4]nonane-1,6-diol(**709**) et du spirOP(**710**)

En 1992, Kumar et son groupe publie pour la première fois l'utilisation du *cis,cis*-(+)-spiro[4,4]nonane-1,6-diol (**709**) comme ligand asymétrique pour la réduction de cétones prochirales (Schéma 237)¹⁵⁰. L'agent de réduction chiral (**713**) est formé *in situ* par addition d'hydruure de lithium aluminium sur le *cis,cis*-diol spirannique (**709**). L'addition des cétones (**714a-d**) à ce réducteur (**713**) fournit les alcools (**716a-d**) avec des excès énantiomériques variant de 85 à 98 %.

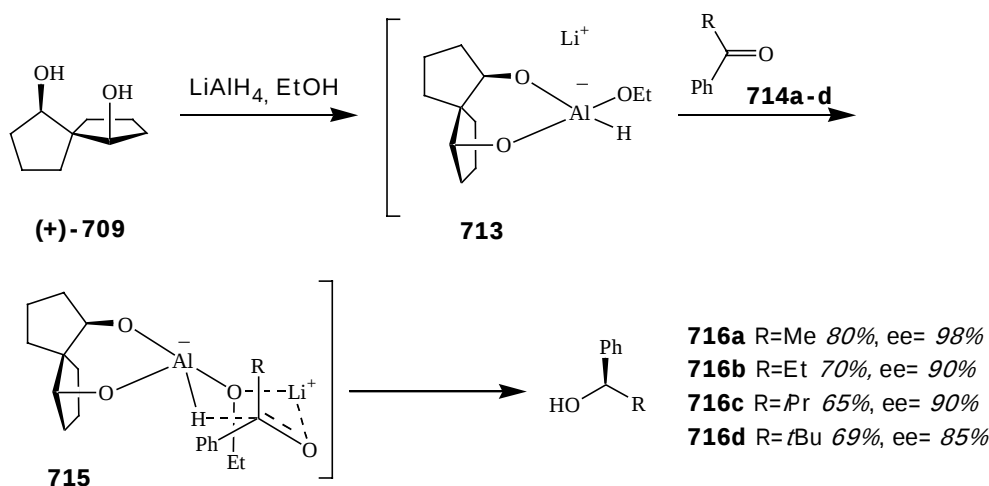


Schéma 237

¹⁴⁷ Xie, J.-H.; Wang, L.-X.; Fu, Y.; Zhu, S.-F.; Fan, B.-M.; Duan, H.-F.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4404; Zhang, J.-H.; Liao, J.; Cui, X.; Yu, K.-B.; Deng, J.-G.; Zhu, S.-F.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L.; Chung, L.; Tao, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1363; Birman, V.; Rheingold, A.; Lam, K.-C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 125

¹⁴⁸ Zhou, H.; Wang, W.-H.; Fu, Y.; Xie, J.-H.; Shi, W.-J.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1582; Fu, Y.; Xie, J.-H.; Hu, A.-G.; Zhou, H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Chem. Comm.* **2002**, 481; Hu, A.-G.; Fu, Y.; Xie, J.-H.; Zhou, H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2348

¹⁴⁹ Arai, M.; Arai, T.; Sasai, H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1795

¹⁵⁰ Srivastava, N.; Mital, A.; Kumar, A. *J. C. S., Chem. Com.* **1992**, 493

Au vu de ces premiers résultats encourageants, Chan¹⁵¹ décida d'étudier les ligands spirophosphinites (**710**) dans la réduction asymétrique des déhydroaminoacides (**717**) (Schéma 238). Ces agents chélatants (**710**), couramment appelés spirOP, sont facilement formés à partir du diol (**709**) correspondant.

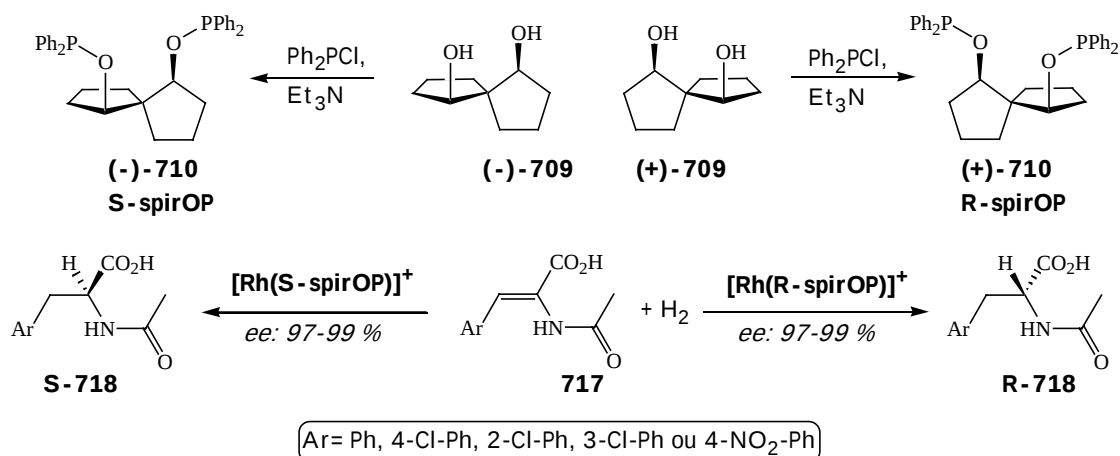


Schéma 238

Les exemples présentés ci-dessus montrent l'efficacité des ligands spirophosphinites (**710**) dans l'hydrogénation asymétrique des énamides (**717**) catalysée au rhodium (Schéma 238). En effet, les complexes de rhodium cationiques, $[\text{Rh}(\textbf{710})]^+$, produisent les acides aminés protégés S-(**718**) et R-(**718**) avec d'excellents excès énantiomériques, dans certains cas supérieurs à ceux déjà rapportés dans la littérature¹⁵².

Le ligand diphosphite chiral (**721**) a été préparé par la réaction du (1S,5S,6R)-*cis,trans*-spiro[4.4]nonane-1,6-diol (**719**) avec le chlorophosphite (**720**) (Schéma 239)¹⁵³. Ce ligand a été testé dans l'hydroformylation asymétrique du styrène (**722**), catalysée par le rhodium. Une régiosélectivité et un rendement élevés furent obtenus en 2-phénylpropanal (**723**). Ces conditions ne permettent cependant pas d'atteindre des excès énantiomériques élevés.

¹⁵¹ Chan, A.; Hu, W.; Pai, C.-C.; Lau, C.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9570; Hu, W.; Yan, M.; Lau, C.-P.; Yang, S.; Chan, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 973; Li, X.; Yeung, C.-H.; Chan, A.; Lee, D.-S.; Yang, T.-K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3863.

¹⁵² Zhu, G.; Cao, O.; Jiang, Q.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1799; Burk, M.; Feaster, J.; Nugent, W.; Harlow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125.

¹⁵³ Jiang, Y.; Xue, S.; Li, Z.; Deng, J.; Mi, A.; Chan, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3185

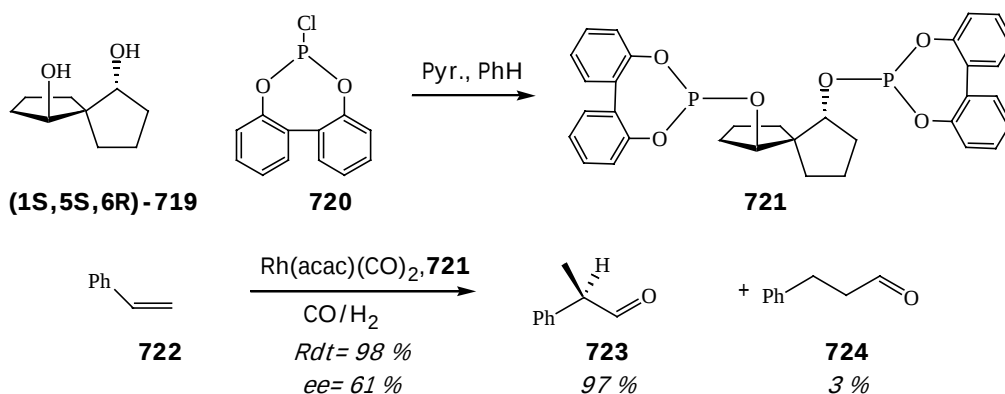


Schéma 239

Les diols spiranniques se révèlent donc être des précurseurs de ligands chiraux de choix pour la synthèse asymétrique promue par des métaux. Comme cela va être décrit dans les paragraphes suivants, un obstacle important à l'utilisation de cette classe de ligands est la difficulté de les obtenir énantiomériquement purs.

IX.2.2. Synthèses des spiro[4.4]nonane-1,6-diols

Les spiro[4.4]nonane diols existent sous forme de 3 diastéréoisomères : le *cis,cis*- (709), le *trans,cis*- (719) et le *trans,trans*-diol (725) (Schéma 240). La stéréochimie relative de ces trois composés spiranniques a été élucidée par Cram¹⁵⁴.

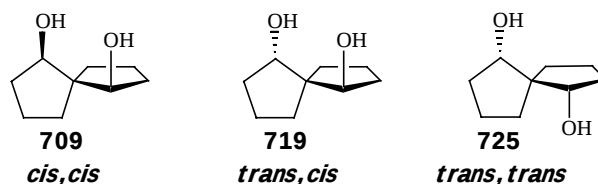


Schéma 240

La première synthèse des spiro[4.4]nonane-1,6-diols a été rapportée par Horeau¹⁵⁵ en 1949 (Schéma 241). Le tétraester (727) est obtenu par une séquence impliquant deux alkylations successives de l'ester malonique (726). La double condensation de Dieckmann ayant échoué sur le tétraester (727), une hydrolyse, suivie d'une pyrolyse a permis d'obtenir le composé spirannique (728). La réduction de la dicétone (728) forme un mélange de trois diastéréoisomères (709), (719) et (725) avec un rendement global de 2,6 %.

¹⁵⁴ Hardegger, E.; Maeder, E.; Sermane, H.; Cram, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2729

¹⁵⁵ Horeau, A. *Compt. Rend.* **1949**, 2039

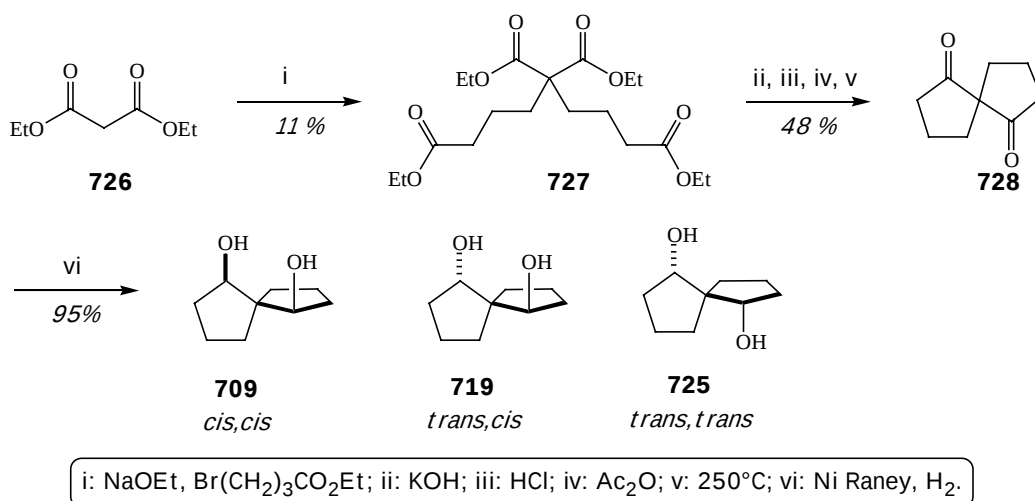


Schéma 241

Cram¹⁵⁶ a mis au point une autre voie de synthèse fournissant, avec un meilleur rendement, le *cis,cis*-spirodiol (**709**) (Schéma 242). Une condensation de Dieckmann du diester (**729**) suivie d'une alkylation par le γ -bromobutyrate d'éthyle, mène au β -cétoester (**730**). Après réduction de la cétone (**730**), une nouvelle condensation de Dieckmann et finalement une décarboxylation donne le cétole (**731**). La réduction de ce dernier par l'hydruire de lithium aluminium a permis à Cram d'isoler le *cis,cis*-diol (**709**) avec un rendement global de 16 %.

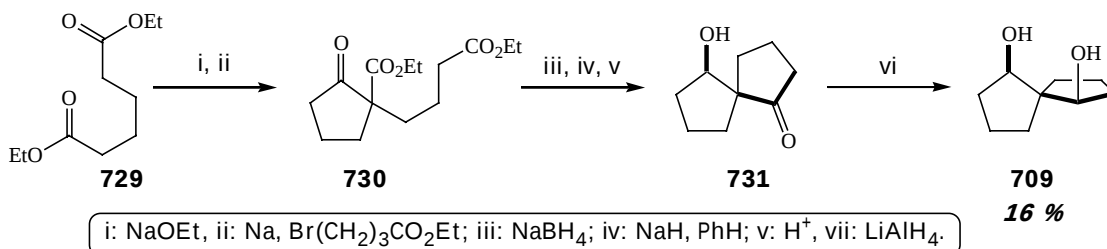


Schéma 242

Une contribution majeure dans la synthèse des composés spiranniques optiquement actifs fut apportée par Gerlach¹⁵⁷ qui effectua pour la première fois, la résolution du *trans,trans*-spiro-1,6-diol (**725**) (Schéma 243). La réduction de la dicétone (**728**) par l'hydruire de lithium aluminium fournit, après une chromatographie sur gel de silice, le *trans,trans*-diol (**725**) avec un rendement de 13 %. Une estérification du diol (**725**) par le (-)-chlorure de camphanate (**734**), en présence de pyridine, mène aux deux diastéréoisomères (**732**) et (**733**). Après séparation, une hydrolyse de l'ester (**733**) a permis d'isoler le (-)-*trans,trans*-spiro[4.4]-nonane-1,6-diol (**725**) optiquement pur.

¹⁵⁶ Cram, D.; Steinberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2753

¹⁵⁷ Gerlach, H. *Helv. Chem. Acta* **1968**, 51, 1587

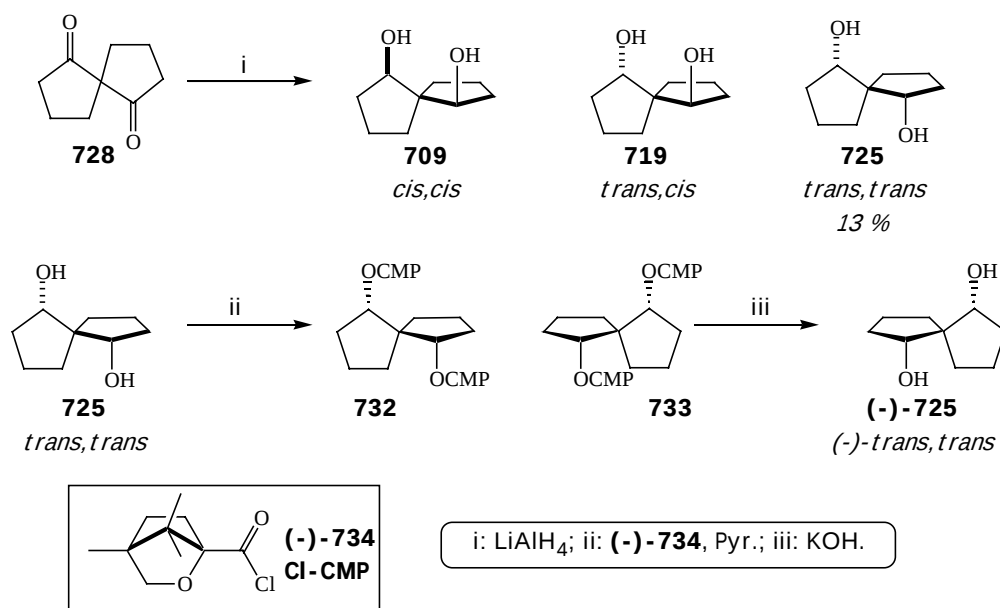


Schéma 243

Quatre ans plus tard, Gerlach¹⁵⁸ a publié une méthode permettant d'obtenir, avec un rendement global de 54%, la spirodicétone (**728**) (Schéma 244). Le traitement de l'anion du β -cétoester (**56**) avec le 4-bromobutyrate d'éthyle fournit le produit d'alkylation correspondant. Ce diester est hydrolysé et décarboxylé en milieu acide, donnant la cétone (**735**). Finalement, la spirodicétone (**728**) est préparée par addition d'une quantité catalytique d'acide polyphosphorique à la cétone (**735**).

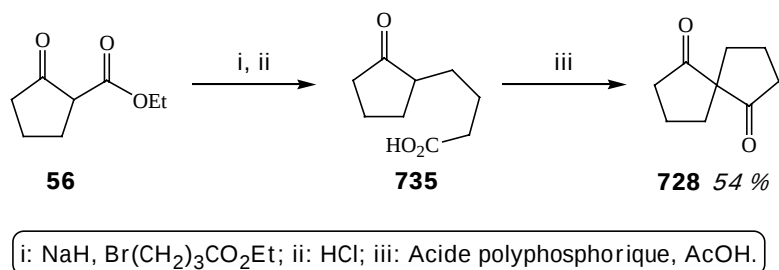


Schéma 244

Carruthers¹⁵⁹ a également effectué la cyclisation intramoléculaire du cétoacide (**735**) en dicétone (**728**) en utilisant l'acide naphthalène-2-sulfonique dans le xylène. Le composé spirannique (**728**) est obtenu avec un rendement similaire à celui décrit par Gerlach.

En 1993, Keay¹⁶⁰ décrit la résolution du *cis,cis*-spiro-1,6-diol (**709**) (Schéma 245). Afin d'obtenir sélectivement le *cis,cis*-diol (**709**), racémique, il a effectué la réduction de la dicétone (**728**) par l'hydrure de lithium *tert*-butyldiisobutylaluminium.

¹⁵⁸ Gerlach, H.; Müller, W. *Helv. Chem. Acta* **1972**, 55, 2277

¹⁵⁹ Carruthers, W.; Orridge, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1977**, 2411

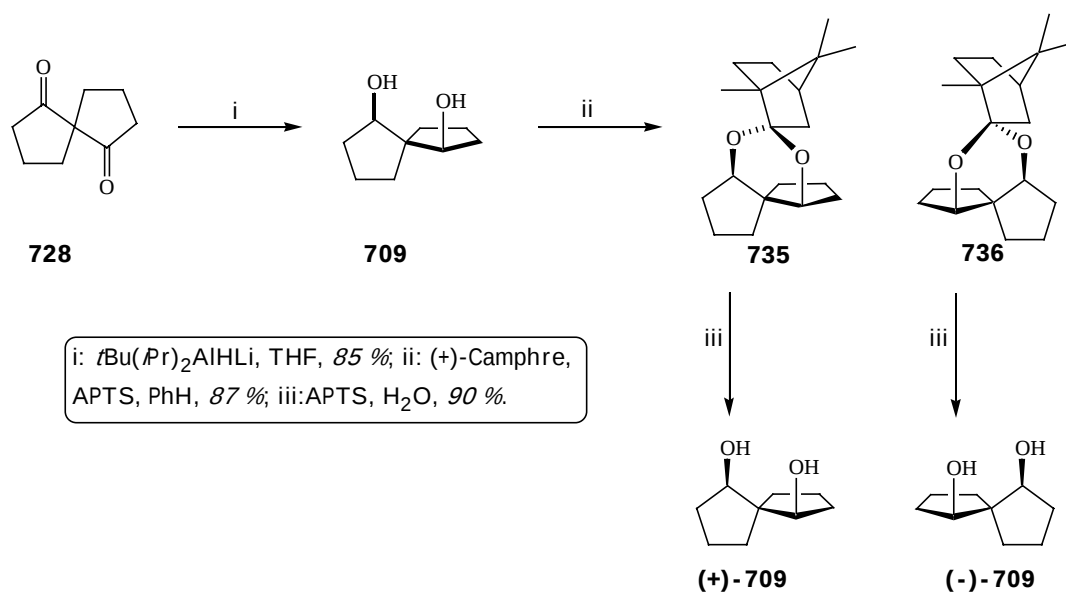


Schéma 245

Les deux diastéréoisomères (735) et (736), dérivés du (+)-camphre, ont été séparés par chromatographie sur gel de silice. Après déprotection en milieu acide, les (-)-*cis,cis*-spiro[4.4]-nonane-1,6-diol ((-)-709) et (+)-*cis,cis*-spiro[4.4]-nonane-1,6-diol ((+)-709) optiquement purs sont obtenus.

Jusqu'à présent, les stratégies exposées pour la synthèse des diols spiranniques (709) optiquement actifs ont toujours eu recours à une résolution. Suemune et Sakai¹⁶¹ ont préparé le (+)-*cis,cis*-diol (709) selon une synthèse énantio- et diastéréo-sélective basée sur l'utilisation d'un auxiliaire chiral (Schéma 246). L'alkylation diastéréosélective de l'énolate dérivé du cétal chiral (737), par le 4-bromobutyrate d'éthyle, suivie d'un traitement acide, mène au diester (738). Une condensation de Dieckmann fournit le β -cétoester spirocyclique (739). Ce dernier est engagé dans une étape de déalkoxycarbonylation conduisant à la cétone spirannique (740). La réduction de cette cétone (740) suivie d'une déprotection donne le cétoal (741).

¹⁶⁰ Nieman, J.; Parvez, M.; Keay, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1973

¹⁶¹ Suemune, H.; Maeda, K.; Kato, K.; Sakai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1994**, 3441, Sakai, K.; Suemune, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2109, Kato, K.; Sakai, K.; Suemune, H. *Tetrahedron* **1994**, 50, 3315

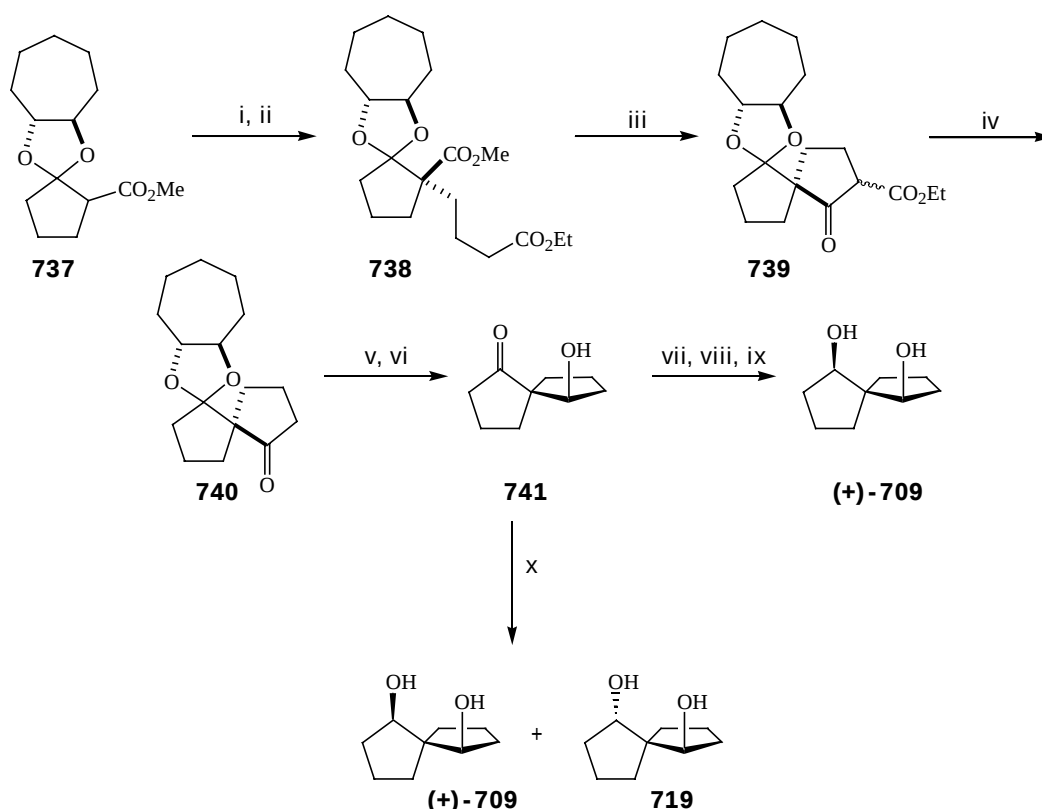


Schéma 246

La réduction directe de ce (**741**) fournit le *cis,cis*-diol (**709**) ainsi que le *trans,cis*-diol (**719**) dans un rapport de un pour deux. Toutefois, la protection de l'alcool (**741**) avant réduction de la fonction carbonyle permet d'obtenir sélectivement l'hydroxyéther *cis,cis* correspondant. Une dernière étape de déprotection est nécessaire pour isoler le (R)-(+)-*cis,cis*-spiro[4.4]-1,6-diol (**709**) diastéréo- et énantiomériquement pur avec un rendement global de 54 %.

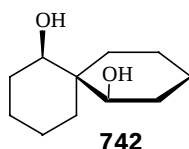


Schéma 247

Cette méthodologie a également permis d'accéder au (R)-*cis,cis*-spiro[5,5]-undécane-1,6-diol (**742**) (Schéma 247), mais avec un faible rendement de 16 %.

A ce jour, Sakai et Suemune ont développé la synthèse la plus efficace du (R)-(+)-*cis,cis*-spiro[4.4]-1,6-diol (**709**). Toutefois, il n'existe pas encore de méthode générale pour accéder aux spirodiols de tailles variées. C'est pourquoi, nous pensons que notre méthodologie pourrait être appliquée à la synthèse de composés spiranniques

énantiomériquement purs. Cette approche originale pourrait être une bonne alternative qui permettrait de contourner les problèmes rencontrés par les autres groupes, dans l'obtention des ligands spiranniques proposés. De plus, elle nous ouvrirait un accès facile à une gamme de ligands originaux et modulables dont l'application en catalyse asymétrique pourrait se révéler des plus intéressante.

IX.3.Perspectives en catalyse asymétrique

IX.3.1.Introduction

Sur base de nos résultats, trois chemins rétrosynthétiques, présentés ci-dessous, peuvent être élaborés afin d'accéder aux dicétones spiranniques optiquement actives (**743**) et (**747**). La première voie, déjà décrite dans le chapitre traitant des perspectives pour une synthèse énantiosélective de l'Agarospirrol, se fonde sur la haute diastéréosélectivité de la spiroannélation des cétones (**745**) (*Schéma 248*, **voie A**). Dès lors, il est envisageable d'utiliser comme substrats, des éthers d'énol silylés (**746**) optiquement actifs afin d'assembler les spiro[m,n]dicétones (**743**) chirales.

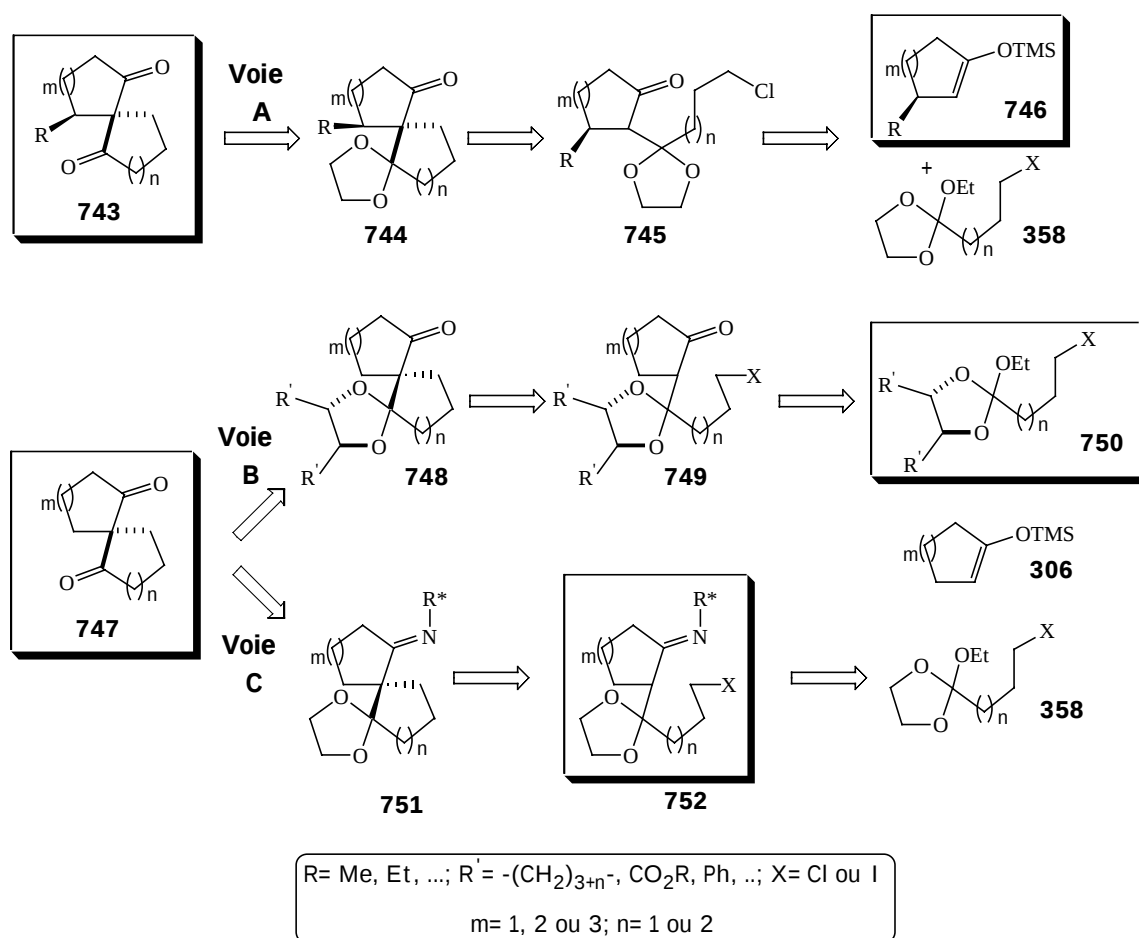


Schéma 248

Les deux autres rétrosynthèses (Schéma 248, **voie B et C**), décrites plus amplement dans les prochaines sections, consistent en l'utilisation de copules chirales. Celles-ci transmettraient l'information chirale durant la cyclisation des composés halogénés (**749**) et (**752**). Après déprotection, une large gamme de dicétones optiquement actives (**747**) devrait être accessible. Deux fonctions peuvent accueillir ces copules : le carbonyle de la cycloalcanone et le groupement cétal. Les cétaux chiraux (**749**) proviendraient de la condensation entre les orthoesters (**750**) et les différents éthers d'énol silylés (**306**) (Schéma 248, **voie B**), tandis que la fonction carbonyle serait dérivatisée en imine ou hydrazone chirale (**752**) après la première condensation (Schéma 248, **voie C**).

Dans les paragraphes suivants, nous expliciterons plus en détails nos perspectives, débutant par l'emploi des orthoesters chiraux avant de présenter l'utilisation d'imine ou d'hydrazone en tant que copule chirale.

IX.3.2. Les orthoesters chiraux

Tagliavini et Umani-Ronchi ont étudié la condensation entre les différents orthoesters chiraux (**753a-e**) et l'éther d'énol silylé (**306b**) (Schéma 248)¹⁶². Comme le montrent les entrées 2 et 3 du tableau, les orthoesters (**753b**) et (**753c**) ont donné les β -cétocétaux (**754b**) et (**754c**) avec la diastéréosélectivité la plus élevée.

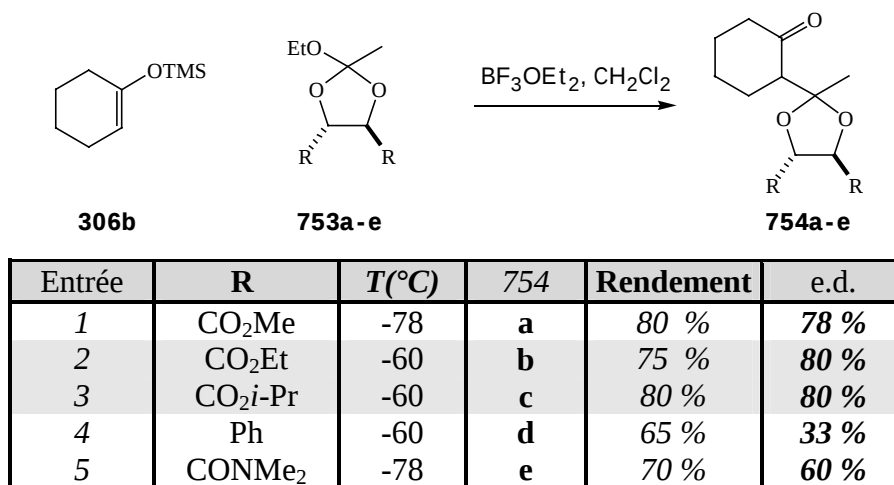


Schéma 249

Sur base de ces résultats, nous devrions parvenir aux divers spiro[m.n]dicétones (**747**) optiquement actifs selon la voie décrite au schéma 250. Après la condensation des orthoesters (**755**) avec les éthers d'énols silylés, nous devons vérifier l'influence de cette copule chirale dans la formation préférentielle de l'un de deux diastéréoisomères (**757**) lors de la spiroannélation en milieu basique. Si une pauvre sélectivité est obtenue, il nous sera

¹⁶² Longobardo, L.; Mobbili, G.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1299

toujours possible de séparer les deux diastéréoisomères (757). Les dicétones énantiomériquement pures (747) seraient engendrées par déprotection du cétal (757).

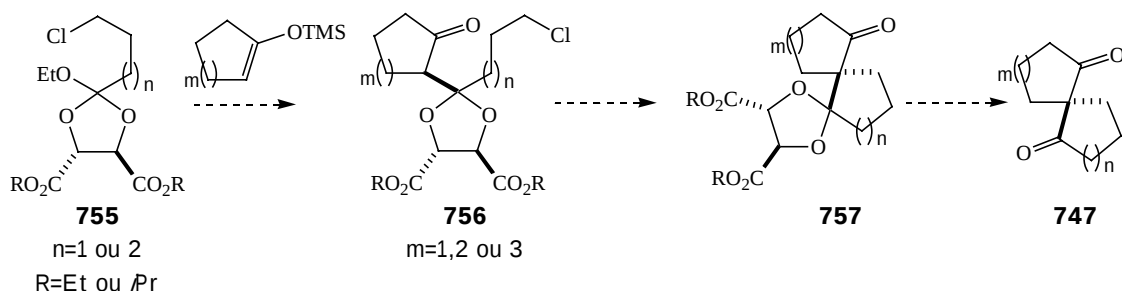


Schéma 250

Découlant des travaux de Suemune, les orthoesters (758) devraient également être testés. Une condensation entre les éthers d'énol silylés et les orthoesters (758), suivie d'une spiroannélation, pourrait nous fournir les cétones (760) avec une certaine diastéréosélectivité.

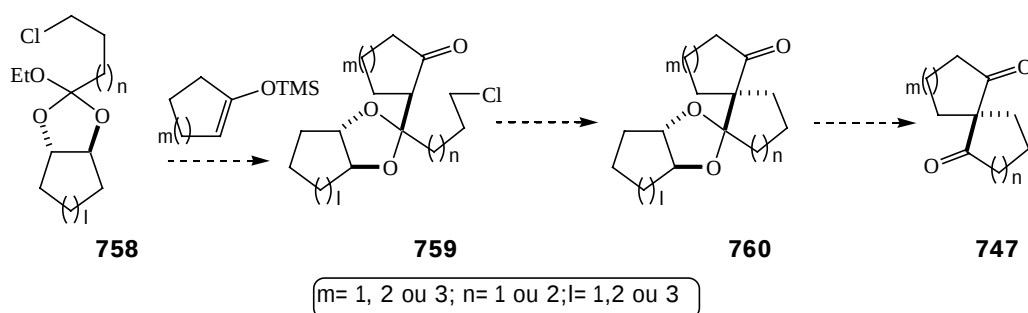


Schéma 251

En effet, le groupe de Suemune a démontré que la spirocyclisation asymétrique de (119) aboutissait à la dicétone (R)-(-)-120, avec un excès énantiomérique de 85 % (Schéma 252)¹⁶³. Ils ont suggéré que le transfert de chiralité proviendrait de l'intermédiaire énolique (762). L'addition du diol (761) sur la cétone (119), en présence de BF_3OEt_2 , transite par un hémicétal qui serait en équilibre avec l'énol (762). Une addition 1,4-intramoléculaire, via l'état de transition (762), produit la spirodicétone ((R)-(-)-120).

¹⁶³ Yamada, S.; Karasawa, S.; Takahashi, Y.; Aso, M.; Suemune, H. *Tetrahedron* **1998**, 54, 15555; Sakai, K.; Suemune, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2109

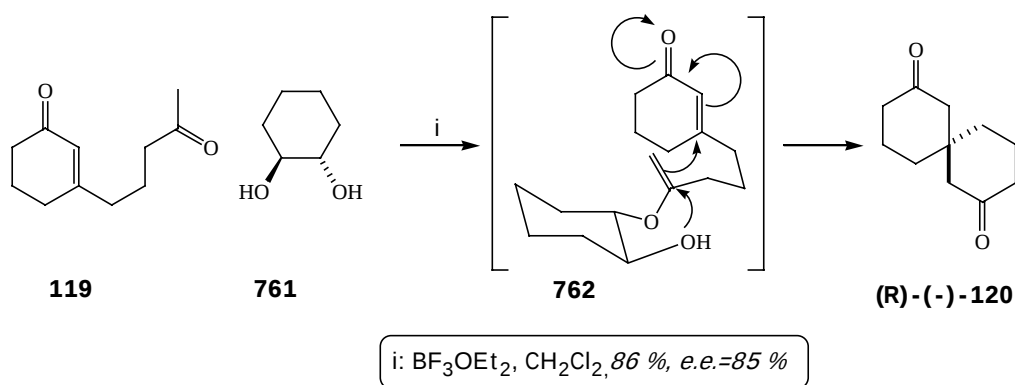


Schéma 252

Il est à noter que dans le domaine des orthoesters chiraux, nous avons déjà obtenu certains résultats. En effet, nous avons synthétisé l'agent d'annélation chiral (**764**) au départ de l'imidate (**376**) en deux étapes (Schéma 253). Ces deux étapes sont nécessaires car l'addition directe de diéthyltartrate sur l'imidate (**376**) ne nous a pas fourni l'orthoester (**764**).

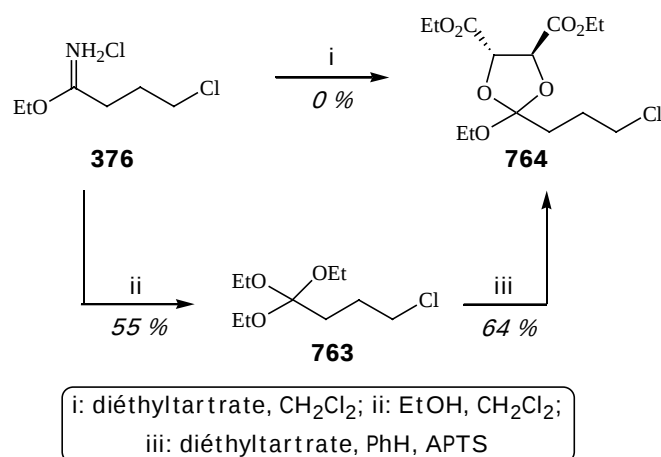
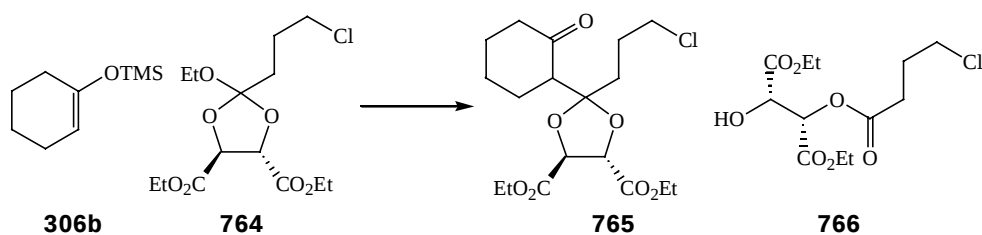


Schéma 253

Nous avons ensuite engagé l'orthoester (**764**) avec l'éther d'énol silylé (**306b**), en présence de divers acides de Lewis (Schéma 254). Dans de nombreux cas, seul l'ester (**766**), produit d'hydrolyse de l'orthoester (**766**), pût être isolé. Jamais le β -cétocétal (**765**) désiré n'a été observé.



Entrée	Acide de Lewis	T(°C)	Produits
1	TiCl ₄	-78	306b + 764
2	TiCl ₄	-30	766
3	BF ₃ OEt ₂	-78	306b + 764
4	BF ₃ OEt ₂	0	766
5	ZnCl ₂	T.A.	306b + 764

Schéma 254

Ces résultats préliminaires démontrent clairement que la condensation entre les éthers d'énol silylés et l'orthoester (**764**) est loin d'être évidente. Même si nous parvenons à assembler (**765**), il nous faudra encore vérifier que cette copule chirale est réellement efficace dans l'étape de spiroannélation. C'est pourquoi nous proposons également des analogues de β -cétocétal dans lesquels la fonction carbonyle porte la copule chirale.

IX.3.3. Les hydrazones et imines chirales

En 1976, Enders¹⁶⁴ a mis au point une alkylation asymétrique des cétones (**189**) utilisant comme auxiliaire chiral la (S)-1-amino-2-méthoxyméthylpyrrolidine (**770**) dont l'abréviation est SAMP (Schéma 255). Les hydrazones chirales (**767**) sont obtenues simplement en chauffant la solution contenant la cétone (**189**) et la SAMP (**770**). La déprotonation de l'hydrazone (**767**), au moyen d'une base lithiée, suivie de l'addition d'un halogénure d'alkyle donne, avec une diastéréosélectivité allant de médiocre à très bonne, le produit d'alkylation (**768**).

¹⁶⁴ Job, A.; Janeck, C.; Bettray, W. ; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2253

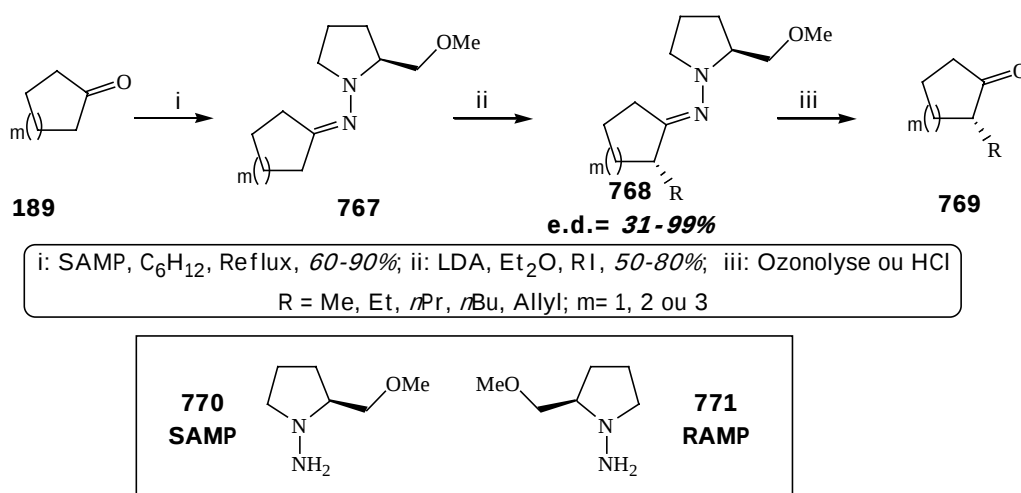


Schéma 255

La cétone optiquement active (**769**) est régénérée, soit par ozonolyse, soit par hydrolyse en milieu acide. Suivant l'énantiomère désiré, l'hydrazone choisie sera soit la SAMP (**770**), soit la RAMP (**771**). L'utilisation de cette technique pour la formation de centres tertiaires est largement décrite.

Cependant, la génération de centres quaternaires chiraux a été moins étudiée. Par exemple, Enders¹⁶⁵ a publié la synthèse de la cyclohexanone (**775**), via la SAMP-hydrazone (**773**), avec de bons excès énantiomériques (Schéma 256).

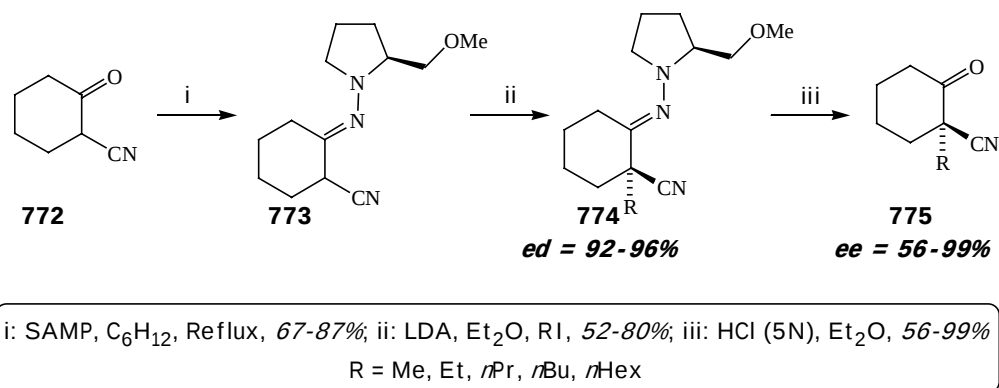


Schéma 256

L'étape de spiroannélation développée durant nos travaux, est une réaction d'alkylation intramoléculaire produisant un centre quaternaire. Dès lors, l'introduction de la SAMP sur nos halogénocétone (**354**) fournirait les hydrazones (**776**) (Schéma 257). L'ajout d'une base lithiée aux composés (**776**) pourrait mener diastéréosélectivement aux dérivés spiranniques (**777**). Les dicétone (**747**) optiquement actives seraient générées en milieu

¹⁶⁵ Enders, D.; Zamponi, A.; Raabe, G.; Runsink, J. *Synthesis* **1993**, 725

acide par clivage de l'hydrazone ainsi que de la fonction cétale. La RAMP pourrait être utilisée pour l'obtention de l'autre énantiomère.

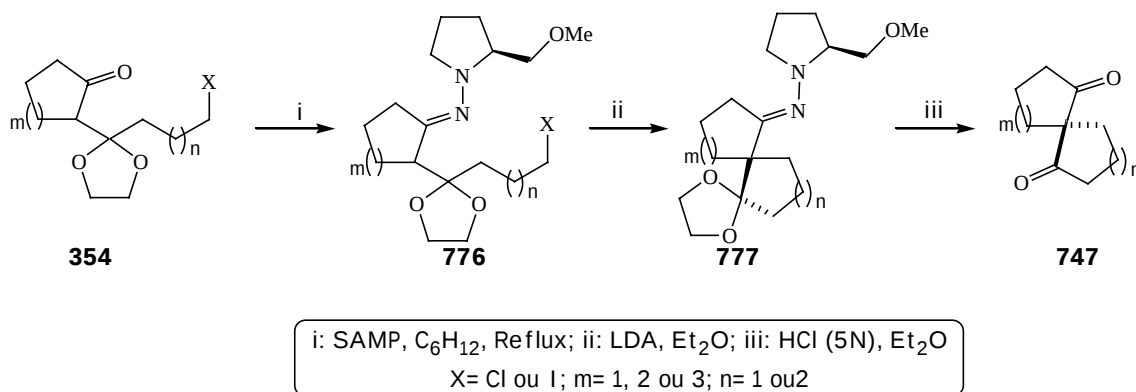


Schéma 257

Une autre façon d'insérer un auxiliaire chiral au niveau du carbonyle est l'utilisation d'une amine primaire optiquement active et de générer l'imine correspondante. D'ailleurs, ce procédé fut appliqué par D'Angelo¹⁶⁶ dans une spiroannélation thermique de l'imine (778) (Schéma 258). En utilisant comme copule chirale la phényléthylamine, il a obtenu le spiro[5.5]undécane (779) avec un rendement de 85 % et une haute diastéréosélectivité.

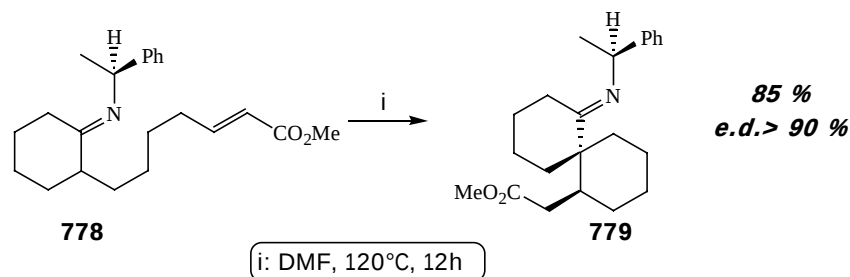


Schéma 258

Ce concept fut également exploité pour la formation de centre quaternaire *via* une alkylation asymétrique¹⁶⁷ (Schéma 259). Cependant, cette réaction procède avec une énantiosélectivité modeste.

¹⁶⁶ D'Angelo, J.; Ferroud, C.; Riche, C.; Chiaroni, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6511

¹⁶⁷ Chitkul, B.; Pinyopropanich, Y.; Thebtaranonth, C.; Thebtaranonth, Y.; Taylor, W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1099

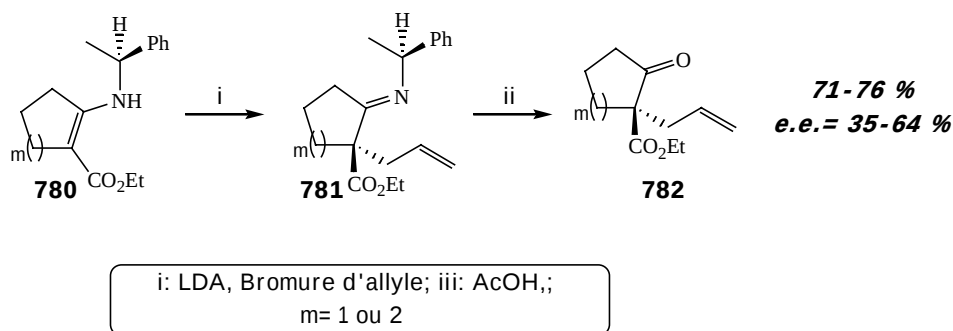


Schéma 259

Par ailleurs, Sakurai et Hosomi¹⁶⁸ ont montré que la déprotonation de l'imine (**783**), à l'aide de *s*-butyllithium, suivie par une alkylation subséquente, menait majoritairement au composé le plus substitué (**784**) (Schéma 260).

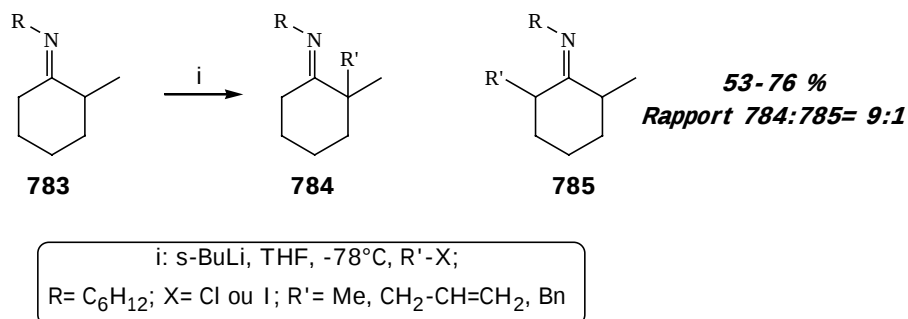
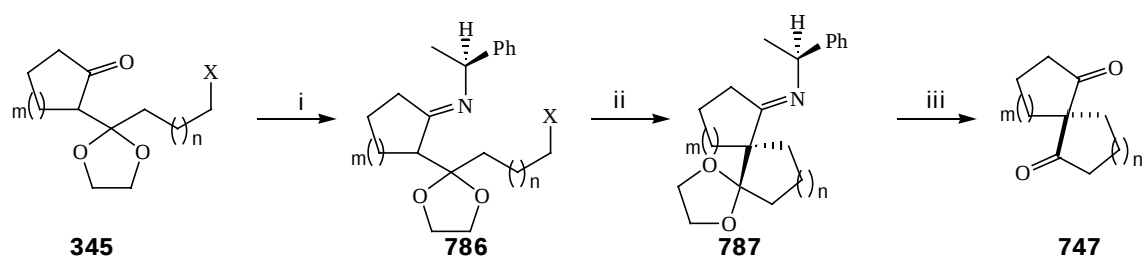


Schéma 260

Sur base des résultats exposés ci-dessus, l'utilisation de la phényléthylamine, comme agent chiral, dans notre méthodologie semble réaliste. En effet, les imines (**786**) engagées dans l'étape de cyclisation conduiraient diastérosélectivement aux spiro[m.n]-imine (**787**). Après purification, l'hydrolyse en milieu acide produiraient les dicétones (**747**) chirales désirées.

¹⁶⁸ Hosomi, A.; Araki, Y.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2081



i: Phényléthyl amine, C_6H_{12} , Reflux; ii: $sBuLi$, THF, $-78^{\circ}C$; iii: HCl (5N), Et_2O
 $X = Cl$ ou I ; $m = 1, 2$ ou 3 ; $n = 1$ ou 2

Schéma 261