

Université du Maine - U. F. R. de Sciences Exactes et Naturelles

THÈSE

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université du Maine

Discipline : *Chimie Fine - Chimie Organique*

Présentée et soutenue publiquement par

Ramzi AIT-YOUCHEF

Le 19 décembre 2005

Approche vers la synthèse de nucléosides et d'oligonucléotides

Membres du Jury :

| | | |
|----------------------------|--|-------------------|
| M. G. Bashiardes | Professeur, Université de Poitiers | <i>Rapporteur</i> |
| M. J. Maddaluno | Directeur de recherche CNRS, Université de Rouen | <i>Rapporteur</i> |
| M. D. Dubreuil | Professeur, Université de Nantes | |
| M. G. Dujardin | Directeur de recherche CNRS, Université du Maine | |
| M. F. Huet | Professeur, Université du Maine | |
| M ^{me} S. Legoupy | Chargée de recherche CNRS, Université du Maine | |

A mes parents

A ma sœur Lilia

A Céline

A ma famille

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Synthèse Organique de l'Université du Maine sous la direction du Professeur François Huet, à qui je tiens à exprimer toute ma reconnaissance pour m'avoir accueilli au sein de son équipe.

Je remercie très vivement le Docteur Stéphanie Legoupy du Laboratoire de Synthèse Organique de l'Université du Maine pour m'avoir encadré durant ces trois années. Sa grande disponibilité, son enthousiasme, son investissement, son soutien et ses nombreux conseils m'ont permis de mener à bien ce travail de thèse.

J'adresse mes sincères remerciements à Messieurs J. Maddaluno, Directeur de recherche CNRS à IRCOF de l'université de Rouen et G. Bashiardes, Professeur à l'Université de Poitiers pour avoir accepté d'examiner ce travail en tant que rapporteurs.

J'exprime ma reconnaissance à Monsieur D. Debreuil, Professeur à l'Université de Nantes, d'avoir accepté de participer à ce jury.

Je tiens également à remercier Monsieur G. Dujardin, Directeur de recherche CNRS à l'Université du Maine de m'avoir fait l'honneur d'examiner le travail.

J'adresse mes plus vifs remerciements au Comité Départemental de la Sarthe de la Ligue Nationale contre le Cancer pour le soutien financier.

Je remercie les membres du Laboratoire de Synthèse Organique ainsi que le personnel du service RMN en particulier Martine Jean pour leurs conseils.

Je tiens également à remercier vivement Monsieur Alexandre et Anne Sophie pour leurs soutiens et leurs conseils.

Mes remerciements s'adressent également à Nasereddine, Delphine, David, Fred, Karim, Gaëlle, Maud, Freddy, Thibaut, Teddy, Anita, Valérie, Patricia, Maryvonne, Nassima, Rachid, pour leur bonne humeur et leur soutien.

Abréviations et acronymes

| | | | |
|-------------------|--|----------------|---|
| A | Adénine | HSV | herpes simplex virus |
| AcOEt | acétate d'éthyle | iPr | isopropyle |
| Ac | Acétyle | IR | infrarouge |
| ADN | acide déoxyribonucléique | M | masse molaire |
| AM | anhydride maléique | Me | méthyle |
| ARN | acide ribonucléique | MeO | Méthoxy |
| ARNm | acide ribonucléique messenger | NOE(SY) | nuclear overhauser effect (spectroscopy) |
| arom | Aromatique | NMM | <i>N</i> -méthylmorpholine |
| AZT | 3'-azido-3'-déoxythymidine | P | groupe protecteur |
| Bu | Butyle | Ph | phényle |
| Boc | <i>tert</i> -butoxycarbonyle | PMB | <i>p</i> -méthoxybenzyle |
| Bn | Benzyle | rdt | rendement |
| Bu | Butyle | RMN | résonance magnétique nucléaire |
| <i>t</i>Bu | <i>tert</i> -butyle | SIDA | syndrome de l'immunodéficience acquise |
| Bz | Benzoyle | SMHR | spectre de masse à haute résolution |
| C | Cytosine | T | thymine |
| cat | catalytique | TA | température ambiante |
| CCM | chromatographie sur couche mince | THF | tétrahydrofurane |
| DMAP | 4-diméthylaminopyridine | Ts | tosyle |
| DMSO | diméthylsulfoxyde | TS | tube scellé |
| e.e. | excès énantiomérique | VHB | virus de l'hépatite B |
| e.d | excès diastéréoisomérique | VIH | virus de l'immunodéficience humaine |
| Et | Ethyle | U | uracile |
| éq | équivalent | W | watt |
| F | point de fusion | Δ | Chauffage |
| 5-FU | 5-fluoro-2'-déoxyuridine | | |
| Gp | groupe partant | | |
| HMBC | heteronuclear multiple bond correlation | | |

Sommaire

Chapitre I : Les analogues de nucléosides

| | | |
|------------------|---|----|
| I.1 | Introduction | 03 |
| I.2 | La Cellule | 03 |
| I.2.1 | Introduction | 03 |
| I.2.2 | Constitution d'une cellule | 05 |
| I.2.2.a | L'ADN | 05 |
| I.2.2.b | Les protéines | 06 |
| I.2.2.c | Les membranes | 07 |
| I.2.2.d | La synthèse des protéines | 07 |
| I.2.2.d.1 | Transcription de l'ADN | 08 |
| I.2.2.d.2 | La traduction de l'ARNm | 09 |
| I.3 | La prolifération des cellules | 10 |
| I.4 | Différences entre cellule normale et maligne | 13 |
| I.4.1 | La cellule normale | 13 |
| I.4.2 | La cellule cancéreuse | 13 |
| I.5 | Les approches thérapeutiques | 14 |
| I.5.1 | La chirurgie | 14 |
| I.5.2 | La radiothérapie | 14 |
| I.5.3 | La chimiothérapie | 15 |
| I.5.3.a | Les agents alkylants | 15 |
| I.5.3.b | Les agents intercalants | 16 |
| I.5.3.c | Les antimétabolites | 17 |
| I.5.3.d | Les antimitotiques | 18 |
| I.5.3.e | Les inhibiteurs de la topoisomérase I et II | 18 |
| I.5.4 | L'hormonothérapie | 19 |
| I.5.5 | La greffe de moelle | 19 |
| I.5.6 | L'immunothérapie | 20 |
| I.5.7 | La thérapie génique | 20 |
| I.5.7.a | La stratégie antisens | 21 |
| I.5.7.b | La stratégie anti-gène | 22 |

Chapitre II : Synthèse de diènes-1,3 azotés

| | |
|--|----|
| II.1 Introduction | 25 |
| II.2 Etude bibliographique | 26 |
| II.2.1 Préparation des diénamides | 26 |
| II.2.1.1 Par acylation d'imines | 26 |
| II.2.1.2 Par réarrangement d'imidates | 27 |
| II.2.1.3 Par réarrangements de Curtius ou d'Hofmann | 27 |
| II.2.1.4 Par élimination | 28 |
| II.2.1.5 Par ouverture électrocyclique | 28 |
| II.2.1.6 Par anionisation et alkylation de α -carbamidossulfones | 28 |
| II.2.1.7 A partir d'une cétone β -alkoxy α -éthylénique | 29 |
| II.2.1.8 Par condensation de composés azotés avec un aldéhyde | 29 |
| II.2.1.9 Par couplage croisé | 30 |
| II.3 Nos travaux | 32 |
| II.3.1 Obtention des lactames | 32 |
| II.3.2 Obtention des diènes-1,3 azotés monoprotégés | 34 |
| II.3.2.1 Préparation d'alcools diéniques par réduction de lactames | 34 |
| II.3.2.2 Préparation d'acides diéniques par ouverture de lactames | 36 |
| II.3.2.3 Préparation d'esters diéniques par méthanolyse de lactames | 36 |
| II.3.2.4 Par protection de l'aminodiène 14 | 38 |
| II.3.2.5 Preuves de structure | 39 |
| II.3.2.6 Isomérisation cyclobutène/diène | 41 |
| II.3.2.6.a Généralité | 41 |
| II.3.2.6.b Contrôle stéréochimique dans l'ouverture : effets des substituants | 42 |
| II.3.2.6.c Application à l'interprétation de nos résultats | 46 |
| II.3.3 Obtention des diènes-1,3 azotés diprotégés | 48 |
| II.3.3.1 A partir de diène acétylé 15 | 48 |
| II.3.3.2 A partir de diène benzylé 18 | 49 |
| II.4 Conclusion | 51 |

Chapitre III : Synthèse de nouveaux composés cyclohexéniques azotés

| | |
|--|----|
| III.1 Introduction | 52 |
| III.2 Etude bibliographique | 54 |
| III.2.1 Préparation des composés cyclohexéniques à partir des diènes conjugués acycliques 1,4 disubstitués portant un atome d'azote | 54 |
| III.2.1.1 Avec l'anhydride maléique | 54 |
| III.2.1.2 Avec des diénophiles lactoniques 133 | 56 |
| III.3 Nos travaux | 57 |
| III.3.1 Préparation des diénophiles | 57 |
| III.3.2 Préparation des composés cyclohexéniques azotés | 59 |
| III.3.2.1 A partir des diènes (E,E) | 59 |
| III.3.2.1.a Avec l'anhydride maléique | 59 |
| III.3.2.1.b Avec la N-méthylmaléimide | 61 |
| III.3.2.1.c Avec les diénophiles 133 | 61 |
| III.3.2.2 A partir des diènes (Z,E) | 65 |
| III.3.2.2.a Avec l'alcool diénique 7 | 65 |
| III.3.2.2.b Avec le diène 48 | 65 |
| III.3.2.2.c Avec l'ester diénique 16 | 66 |
| III.3.3 Preuves de structure | 66 |
| III.3.3.1 Le composé 38 | 66 |
| III.3.3.2 Les composés 34 et 35 | 69 |
| III.3.3.3 Le composé 40 | 70 |
| III.3.3.4 Le composé 42 | 72 |
| III.4 Conclusion | 73 |

Chapitre IV : Vers la synthèse de nouveaux analogues de nucléosides cyclohexaniques et cyclohexéniques

| | |
|--------------------------|----|
| IV.1 Introduction | 74 |
|--------------------------|----|

| | |
|--|-----|
| IV.2 Etude bibliographique | 75 |
| IV.2.1 L'obtention des composés cycliques fonctionnels par ouverture de lactones, de phtalimides et d'anhydrides | 75 |
| IV.2.1.1 Ouverture d'une partie lactonique | 75 |
| IV.2.1.2 Ouverture de N-alkylphtalimides | 76 |
| IV.2.1.3 Ouverture d'anhydrides | 77 |
| IV.2.2 Les analogues de nucléosides cyclohexéniques et cyclohexaniques | 81 |
| IV.2.2.1 Analogues cyclohexéniques | 81 |
| IV.2.2.2 Analogues cyclohexaniques | 82 |
| IV.2.3 Les approches utilisées pour l'obtention des nucléosides cyclohexéniques et cyclohexaniques | 85 |
| IV.2.3.1 A partir de synthons cyclohexéniques | 85 |
| IV.2.3.2 Par aménagement du 1,3-cyclohexadiène | 87 |
| IV.2.3.3 Par réaction de Diels-Alder | 88 |
| IV.3 Nos travaux | 93 |
| IV.3.1 L'ouverture des cycloadduits obtenus | 93 |
| IV.3.1.1 A partir du composé 40 | 93 |
| IV.3.1.2 A partir du composé 43 | 94 |
| IV.3.1.3 A partir du composé 38 | 95 |
| IV.3.1.4 A partir du composé 33 | 96 |
| IV.3.2 Vers la synthèse d'analogues de nucléosides cyclohexaniques pontés | 100 |
| IV.3.3 Vers la synthèse d'analogues de nucléosides cyclohexéniques chiraux | 101 |
| IV.4 Conclusion | 105 |
| <i>Conclusion générale</i> | 106 |
| <i>Partie expérimentale</i> | 108 |
| <i>Bibliographie</i> | 144 |

Introduction générale

Actuellement, environ 150 000 personnes meurent d'un cancer en France par an et quelques 240 000 nouveaux cas de cancers se déclarent. Longtemps considérés comme incurables, aujourd'hui les cancers peuvent être souvent combattus avec succès grâce aux progrès incessants de la recherche scientifique. Les traitements et l'amélioration des conditions de vie des malades font espérer la multiplication des guérisons.

De nombreuses familles de molécules ont ainsi été étudiées dans le but de trouver des traitements efficaces contre diverses pathologies. L'augmentation incessante des cas de cancer est devenue une préoccupation importante de santé publique et ont stimulé la recherche scientifique.

Parmi les nombreuses molécules biologiquement actives, les analogues de nucléosides se sont avérés très intéressants pour la lutte contre les pathologies virales (VIH, VHB, HSV) et pour la chimiothérapie anticancéreuse. En effet, de nombreuses modifications structurales concernant surtout la partie osidique ont été entreprises et ont donné naissance à une grande variété de composés. Dans le but de diminuer la toxicité d'une part, et d'augmenter leurs activités biologiques et leur stabilité d'autre part, la chimie des nucléosides s'est développée.

L'objectif du travail, réalisé au cours de cette thèse, a consisté à synthétiser de nouveaux analogues de nucléosides cyclohexaniques **I** et cyclohexéniques **II** (figure 1). Ces analogues devraient permettre de préparer de nouveaux oligonucléotides originaux. Cette extension du travail s'inscrit dans le contexte de la recherche de composés pouvant présenter un intérêt en thérapies anti-gène et antisens : elle sera réalisée en collaboration avec l'équipe du Pr. Didier Dubreuil à Nantes et le laboratoire du Dr. Rachid Benhida de l'université de Nice.

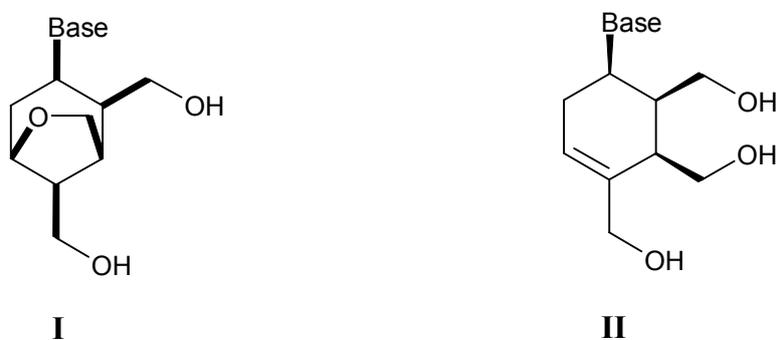


Figure 1

Le premier chapitre de ce manuscrit sera consacré à l'éventail des approches thérapeutiques actuellement utilisées dans les traitements du cancer, et plus particulièrement à l'utilisation des analogues nucléosidiques, classe importante d'agents chimiothérapeutiques.

Dans le deuxième chapitre, nous aborderons la préparation de différents diènes-1,3 azotés **III** et **IV** qui nous permettront d'accéder à des composés cyclohexéniques azotés (figure 2).

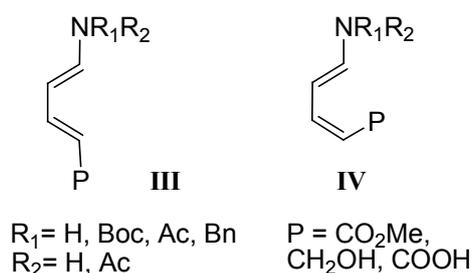


Figure 2

Dans le troisième chapitre, nous exposerons la synthèse des nouveaux composés cyclohexéniques azotés **V** et **VI**. Elle fait intervenir une réaction de cycloaddition [4+2] thermique (figure 3).

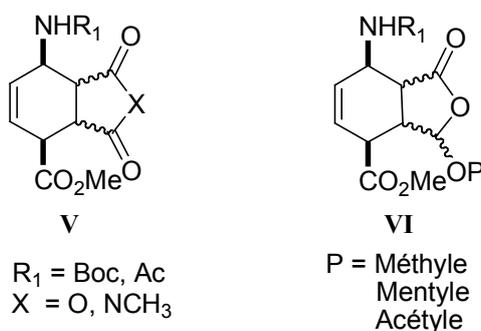


Figure 3

Dans le dernier chapitre, nous aborderons les tentatives d'ouvertures régiosélectives des composés **V** dans le but de synthétiser des analogues pontés de type **I** par cyclisation intramoléculaire. Les tentatives de réduction du composé chiral **VI** afin d'obtenir des analogues de type **II**, seront exposées.

Chapitre I :

Les analogues de nucléosides

I.1 Introduction

Un organisme humain est composé d'environ 60 000 milliards de cellules. La juxtaposition de cellules du même type forme un tissu qui a une fonction spécifique (ex : le muscle, le foie, ...). Il existe 200 types de cellules différentes. Malgré ce nombre important, un ordre rigoureux règne dans l'organisme humain. Les cellules sont soumises à un renouvellement constant : régulièrement, une partie d'entre elles meurent, remplacée par une nouvelle. Ainsi, au cours du temps, les tissus conservent leur forme et leur fonction respectives.

Le cancer, lui, provient d'un déséquilibre de ce renouvellement. Il est dû à la prolifération anarchique d'une cellule « anormale ». Il faut noter que cet événement reste rare : chez un homme de 50 ans, il est né environ 100 millions de cellules et ce n'est que chez un individu sur trois que l'une de ces cellules provoquera un cancer.

En France 240 000 nouveaux cas de cancer ont été recensés en 2000 contre 160 000 en 1980. Chaque année 115 000 personnes meurent d'un cancer, 800 000 vivent avec un cancer et 2 millions ont eu un cancer.¹

Pour comprendre la maladie cancéreuse, il faut d'abord étudier la cellule et les mécanismes de la division cellulaire.

I.2 La cellule

I.2.1 Introduction

La cellule (en latin *cellula* signifie petite chambre) est l'unité structurale et fonctionnelle de tous les êtres vivants. Les cellules ont un cycle de vie bien programmé : elles naissent, évoluent puis disparaissent laissant la place à de nouvelles cellules. C'est l'ADN qui est responsable de cette programmation. Il régule la multiplication cellulaire. Une modification de l'ADN entraîne un dérèglement de la division cellulaire : une cellule anormale produira à l'infini d'autres cellules anormales, elles forment ainsi les tumeurs.

¹ Statistiques extraites du Plan Gouvernemental contre le Cancer, Ministère de la Santé, avril 2003.

Il existe deux organisations fondamentales de cellules : les procaryotes et les eucaryotes. Ces dernières sont des cellules plus évoluées, dont le noyau est entouré d'une membrane nucléaire. Les procaryotes sont des cellules possédant un noyau non-isolé par une membrane.

❖ **La structure procaryote**

Le cytoplasme des procaryotes est diffus et granulaire à cause de la présence de ribosomes flottant dans la cellule.

La membrane plasmique isole l'intérieur de la cellule de son environnement, et sert de filtre et de porte de communication.

Il y a souvent une paroi cellulaire, qui joue le rôle de barrière supplémentaire contre les forces extérieures. Elle empêche également la cellule d'éclater sous la pression osmotique.

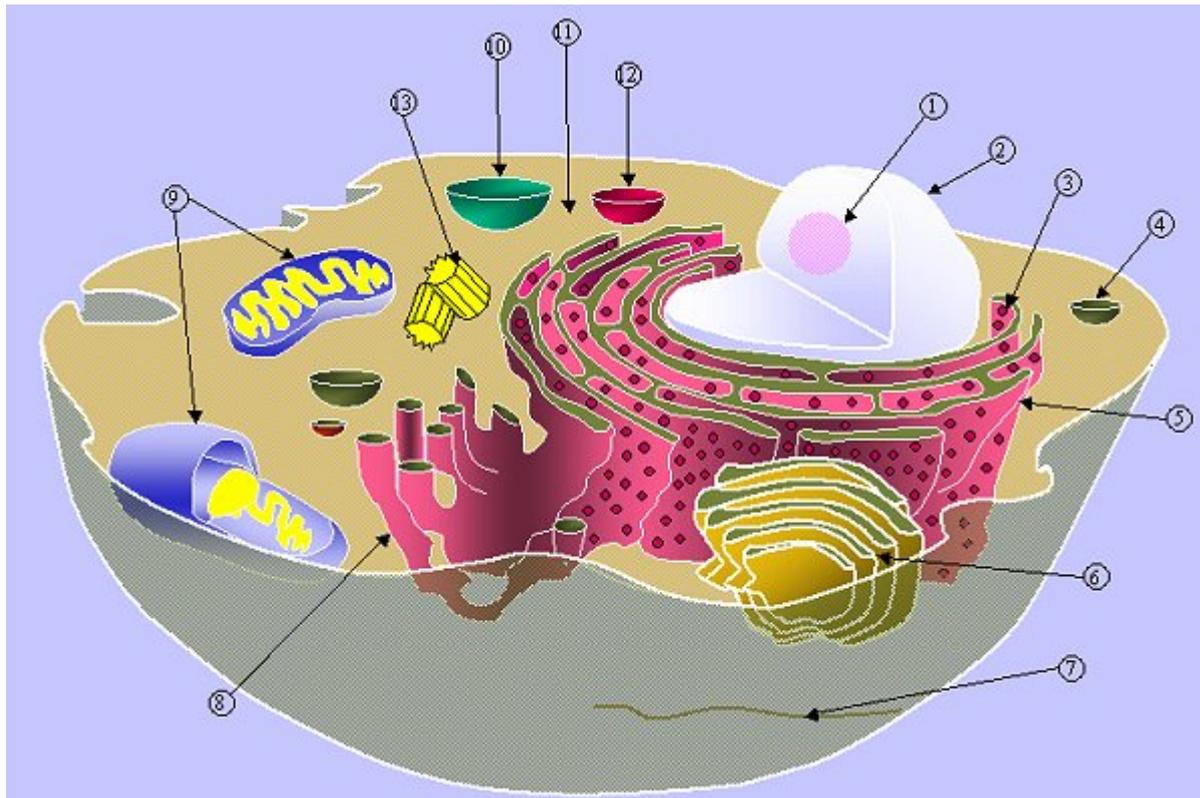
❖ **La structure eucaryote**

Le cytoplasme des eucaryotes n'est pas aussi granulaire que celui des procaryotes, puisqu'une majeure partie de ses ribosomes sont rattachés au réticulum endoplasmique.

La membrane plasmique ressemble, dans sa fonction, à celle des procaryotes, avec quelques différences mineures dans sa configuration.

La paroi cellulaire, quand elle existe, est composée de polysaccharides, principalement la cellulose.

L'ADN des eucaryotes est organisé en une ou plusieurs molécules linéaires, très condensées. Tous les chromosomes de l'ADN sont stockés dans le noyau et séparés du cytoplasme par une membrane.



1. Nucléole 2. Noyau 3. Ribosome 4. Vésicule 5. Réticulum endoplasmique granuleux 6. Appareil de Golgi 7. Microtubule 8. Réticulum endoplasmique lisse 9. Mitochondrie 10. Vacuole 11. Cytoplasme 12. Lysosome 13. Centriole

Figure 4 : Cellule eucaryote²

I.2.2 Constitution d'une cellule

Toutes les cellules que nous connaissons contiennent des composants communs.

I.2.2.a L'ADN

L'ADN, acronyme d'acide désoxyribonucléique, est une longue molécule que l'on retrouve dans tous les organismes. L'ADN est présent dans le noyau des cellules eucaryotes, dans les cellules procaryotes, ainsi que dans les mitochondries. Les organismes vivants les plus simples, les virus, sont constitués essentiellement d'une enveloppe et d'un brin d'ADN ou d'ARN. On dit que l'ADN est le support de l'hérédité car cette molécule a la faculté de se reproduire et d'être transmise aux descendants lors des processus de reproduction des organismes vivants. D'un point de vue chimique, l'ADN est un acide faible.

² http://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/6/63/Biological_cell.png

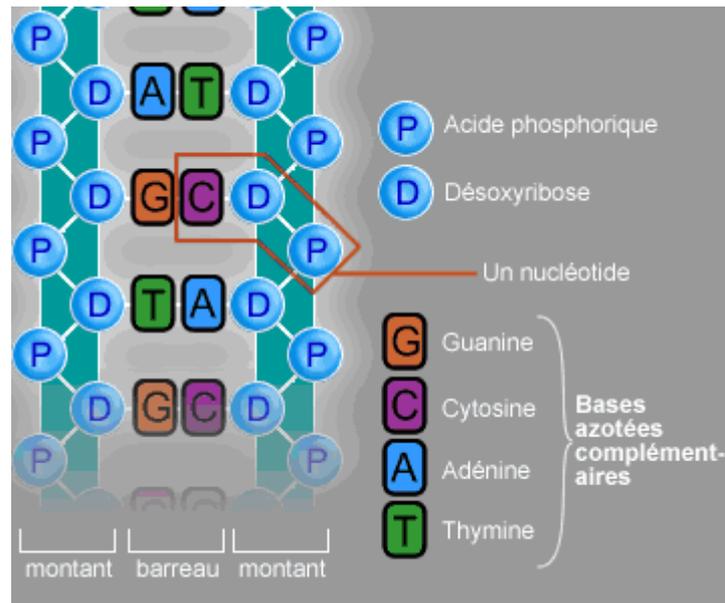


Figure 5 : Structure de l'ADN³

I.2.2.b Les protéines

Une protéine, aussi appelée protide, est un assemblage ou une séquence d'acides aminés liés par des liaisons peptidiques. On parle de protéine lorsque plus de 100 acides aminés sont liés au sein d'une chaîne d'acides aminés. Les propriétés des acides aminés gouvernent la structure de la protéine, globulaire ou fibrillaire, que l'on peut décrire à différents niveaux :

- La structure primaire, qui est la séquence linéaire des acides aminés dans la protéine.
- La structure secondaire, qui rend compte de l'organisation de groupes d'acides aminés en éléments structuraux simples : hélices α , feuillets et tours β , autres structures.
- La structure tertiaire, qui correspond au repliement de la protéine dans l'espace tridimensionnel. Cette structure rend compte de l'organisation entre eux des éléments de structure secondaire.
- La structure quaternaire, qui définit l'association entre des protéines de structure primaire identiques ou distinctes.

Les protéines ont des fonctions très diverses : certaines pourront avoir une fonction structurale (elles participent à la cohésion structurale des cellules entre elles), enzymatique (elles catalysent les réactions chimiques de la matière vivante) ou encore une fonction de messenger (pour les protéines impliquées dans des processus de signalisation cellulaire).

³ <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/fr/6/6a/StructuredelADN.png>

I.2.2.c La membrane plasmique

La membrane plasmique ou membrane cytoplasmique est une bi-couche lipidique délimitant une cellule. Elle sert de barrière, d'interface entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Elle est considérée comme une mosaïque fluide.

I.2.2.d La synthèse des protéines

La synthèse des protéines est le processus par lequel une cellule assemble les acides aminés isolés présents dans son cytoplasme en une chaîne protéique, à partir de l'information contenue dans l'ADN. Elle se déroule en deux étapes au moins : la transcription de l'ADN en ARN messager puis la traduction de l'ARN messager en une protéine.

Chez les eucaryotes, ces deux étapes sont successives, la première se déroule dans le noyau, la seconde, dans le cytoplasme. Chez les procaryotes, les deux étapes ont lieu dans le cytoplasme et peuvent être simultanées, la traduction débutant alors que la transcription n'est pas encore achevée.

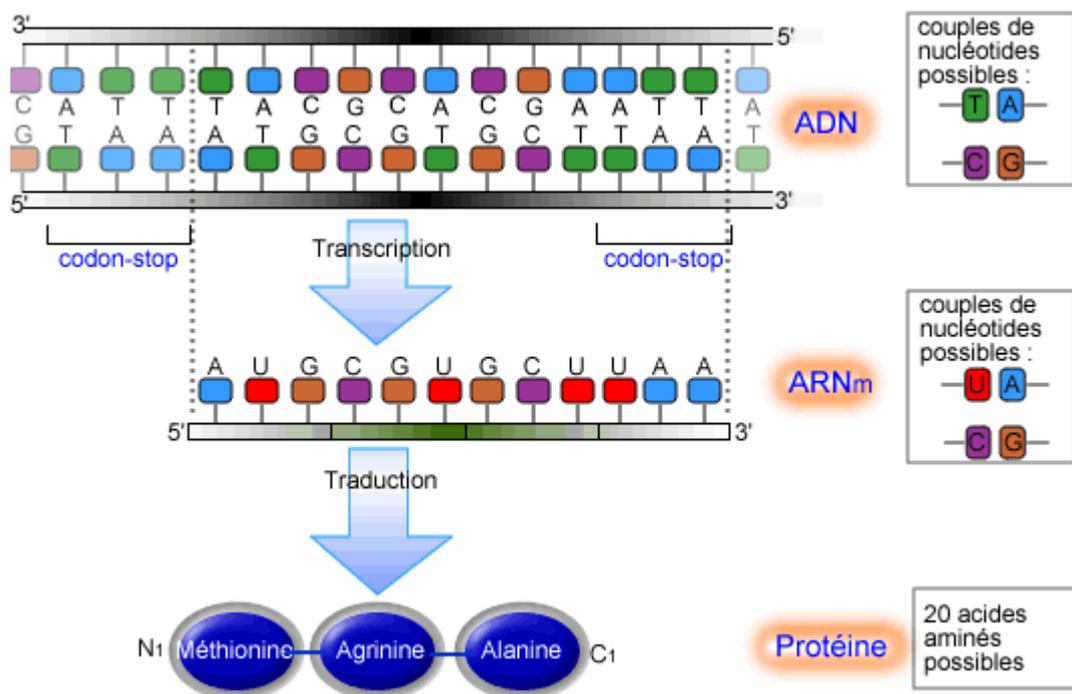


Figure 6 : procédé général de synthèse des protéines⁴

⁴ <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/fr/f/f3/Prot%C3%A9ines.png>

I.2.2.d.1 Transcription de l'ADN

La première étape de la synthèse des protéines est la transcription d'un gène de l'ADN en une molécule d'ARN messager (acide ribonucléique messager).

L'ADN est une molécule constituée d'une succession de nucléotides. Le repérage des gènes le long de la molécule d'ADN va se faire de la même façon que celui du repérage des fichiers sur une bande magnétique : des marquages consistant en un ordre particulier de nucléotides vont indiquer le début du gène. Ces marques spéciales sont appelées *séquences consensus*, il ne s'agit en effet pas de séquences exactes mais de séquences approchées d'une séquence moyenne et différentes seulement par quelques paires de bases. Les deux paires utilisées pour repérer le début d'un gène sont les boîtes CAAT et TATA, du nom des nucléotides formant le cœur de la séquence moyenne. Elles sont situées dans une zone précédant le gène appelée *promoteur* car elle initie la transcription du gène.

La première étape de transcription est la reconnaissance du gène à transcrire. Cette étape fait intervenir des mécanismes variés qui dépendent de la protéine à transcrire, mais qui tous reposent sur le principe d'une protéine spécifique du ou des gènes à transcrire, qui se fixe en un endroit précis de l'ADN, situé dans le promoteur. Cette protéine va servir de point d'ancrage au système RNA synthétase, cette phase n'ayant lieu naturellement que si les deux boîtes CAAT et TATA sont présentes. Ce complexe va parcourir les deux brins, puis assembler les bases azotées en se servant du brin complémentaire comme matrice pour aboutir à la molécule d'ARN. Derrière elle, les deux brins se rassemblent et l'ADN se réenroule. Quand la RNA synthétase rencontre le site de transmission de gène, elle se sépare de l'ADN, et l'ARN est libre de la chaîne d'ADN.

Chez les procaryotes, l'ARN peut être utilisé directement. La traduction va d'ailleurs commencer avant même que la transcription soit achevée. Chez les eucaryotes en revanche, l'ARN n'est pas directement utilisable il doit subir une maturation. Les gènes des eucaryotes ne sont pas des séquences d'ADN codantes continues du début à la fin du gène, mais constituées de morceaux de séquences codantes (les exons) séparées par des zones non codantes (les introns). Pour obtenir une molécule d'ARN fonctionnelle, il faut donc tout d'abord enlever les introns et relier les exons les uns aux autres. Cette phase s'appelle l'épissage et met en jeu des mécanismes encore peu clairs. Un gène unique permet donc de synthétiser plusieurs protéines selon les exons conservés dans l'ARN_m. Par ailleurs, l'ARN est précédé d'une coiffe moléculaire en position 5' et se termine par une queue polyadénylée; ces modifications ont

pour but de le protéger d'une dégradation trop rapide dans le cytoplasme. L'ARNm va maintenant pouvoir être exporté du noyau vers le cytoplasme via les pores nucléaires pour la phase suivante de synthèse protéique : la traduction.

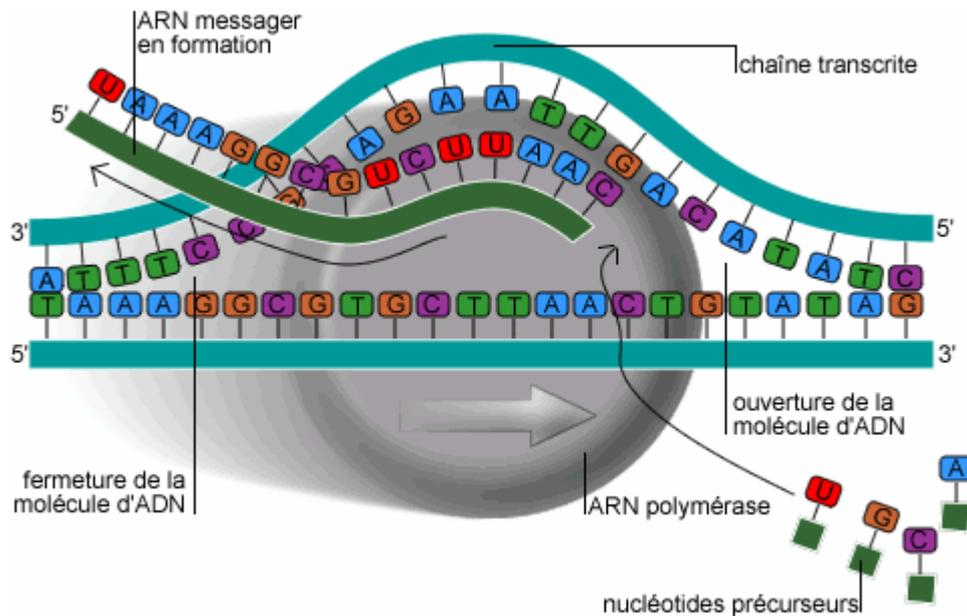


Figure 7 : Processus de transcription de l'ADN⁵

I.2.2.d.2 La traduction de l'ARNm

Une fois que le brin d'ARN_m a atteint le cytoplasme, où a lieu la traduction, il se fixe à un ribosome qui va assembler une séquence d'acides aminés selon les instructions du code génétique : chaque codon (groupe de trois nucléotides de l'ARNm) correspond à un acide aminé, sauf trois codons, appelés codons-stop, qui provoquent l'arrêt de la transcription.

Le ribosome va parcourir le brin d'ARNm codon par codon et va, par l'intermédiaire d'un ARN de transfert (ARN_t), ajouter un acide aminé à la protéine en cours de fabrication selon le codon lu. Une fois le codon-stop atteint, la protéine est complète : le ribosome se détache de la protéine et du brin d'ARNm, et la protéine est libérée dans l'organisme.

Dès que la chaîne d'acides aminés est terminée, elle se détache du ribosome qui est alors disponible pour une nouvelle synthèse. S'entame alors le transport des protéines, qui les mène hors de la cellule et dans le système sanguin.

⁵ <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/fr/a/a6/TranscriptionARN.png>

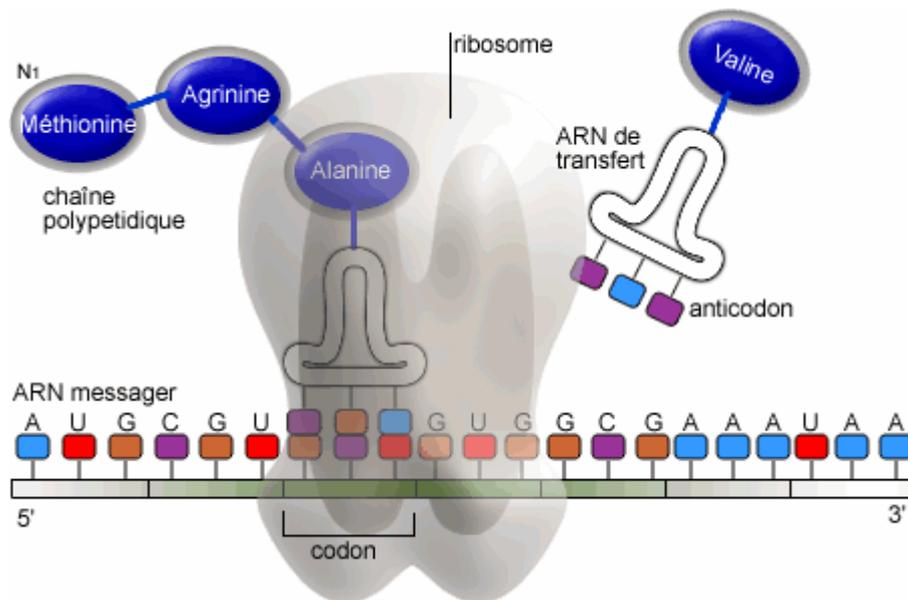


Figure 8 : Processus de traduction de l'ARN en protéine⁶

I.3 La prolifération des cellules

Les cellules eucaryotes ont deux grands modes de fonctionnement au cours de leur vie : soit elles se divisent, soit elles ne se divisent pas, on dit alors qu'elles sont quiescentes. Le stade de la division cellulaire est appelé la mitose, le stade quiescent est l'interphase.

La mitose est divisée en plusieurs phases de durée constante d'une division à l'autre (mais pas entre elles) sauf dans des cas particuliers et se succédant dans un ordre précis : la prophase, la prométaphase, la métaphase, l'anaphase et la télophase. Il existe une phase supplémentaire qui suit ces cinq là et correspond à la division du cytoplasme : la cytokynèse. Les progrès techniques ont permis de diviser la phase G en trois phases nommées G1, S et G2. Les phases S et G2 ont des durées constantes, mais la phase G1 a une durée variable de quelques minutes chez les cellules en division rapide à des décennies comme pour les neurones qui ont arrêté de se diviser.

La succession des phases G1, S, G2, M constitue ce que l'on appelle le cycle cellulaire. Il est habituellement représenté par un cercle. Ce cercle donne l'ordre de succession des phases, mais sans aucune indication sur la durée réelle de chacune, ce paramètre dépendant du type

⁶ <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/fr/0/03/TraductionProt.png>

cellulaire. Conventionnellement, ce cycle débute au début de la phase M, mais les mécanismes qui vont déclencher la division cellulaire se produisent en fin de phase G1 (figure 9).

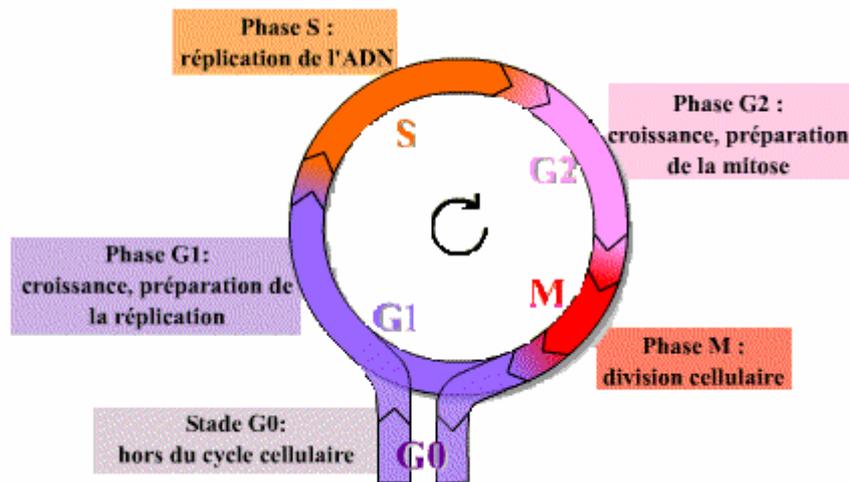


Figure 9 : Cycle cellulaire⁷

La phase G1 : C'est pendant cette phase que se déroulent les principales actions qui permettent de définir un type cellulaire et que la cellule prend la morphologie caractéristique de son type. Les phénomènes qui s'y déroulent sont fort nombreux et dépendent de la cellule, mais c'est durant cette période que se déroule la croissance de la cellule. Quand elle atteint sa taille nominale, la cellule peut prendre trois décisions différentes : rester dans cet état indéfiniment, entrer en mitose ou mourir.

La phase S : C'est la phase pendant laquelle la cellule duplique son ADN.

La phase G2 : Cette phase est intermédiaire entre la synthèse d'ADN et la mitose. Elle s'accompagne de la synthèse de différentes protéines et de leur déphosphorylation et phosphorylation. Elle s'achève avec le début de la mitose.

La mitose : Elle est constituée de deux phénomènes distincts, la caryocynèse ou division du noyau et la cytokynèse ou division du cytoplasme. En général, la cytokynèse suit la caryocynèse. Cette dernière est constituée de 5 étapes successives : la prophase, la prométaphase, la métaphase, l'anaphase et la télophase (figure 10).

⁷ <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/index.htm>

- Prophase : les chromosomes se condensent, les centrosomes s'éloignent l'un de l'autre et le fuseau mitotique se forme, puis l'enveloppe nucléaire disparaît.
- Prométaphase : les chromatides-soeurs de chaque chromosome sont capturées par des microtubules des pôles opposés au niveau de leur kinétochore.
- Métaphase : l'attachement bipolaire des chromosomes, par leurs kinétochores, est terminé. Ils sont tous situés dans le plan équatorial de la cellule.
- Anaphase : les deux chromatides-soeurs de chaque chromosome se séparent. Chaque chromatide devient ainsi un chromosome "fils" indépendant. Un lot de chromatides migre vers un pôle, pendant que l'autre lot (portant la même information génétique) migre vers l'autre pôle.
- Télaphase : les enveloppes nucléaires se reforment autour des deux lots de chromosomes, et la cytotéière, processus long et complexe, permet d'obtenir deux nouvelles cellules distinctes.

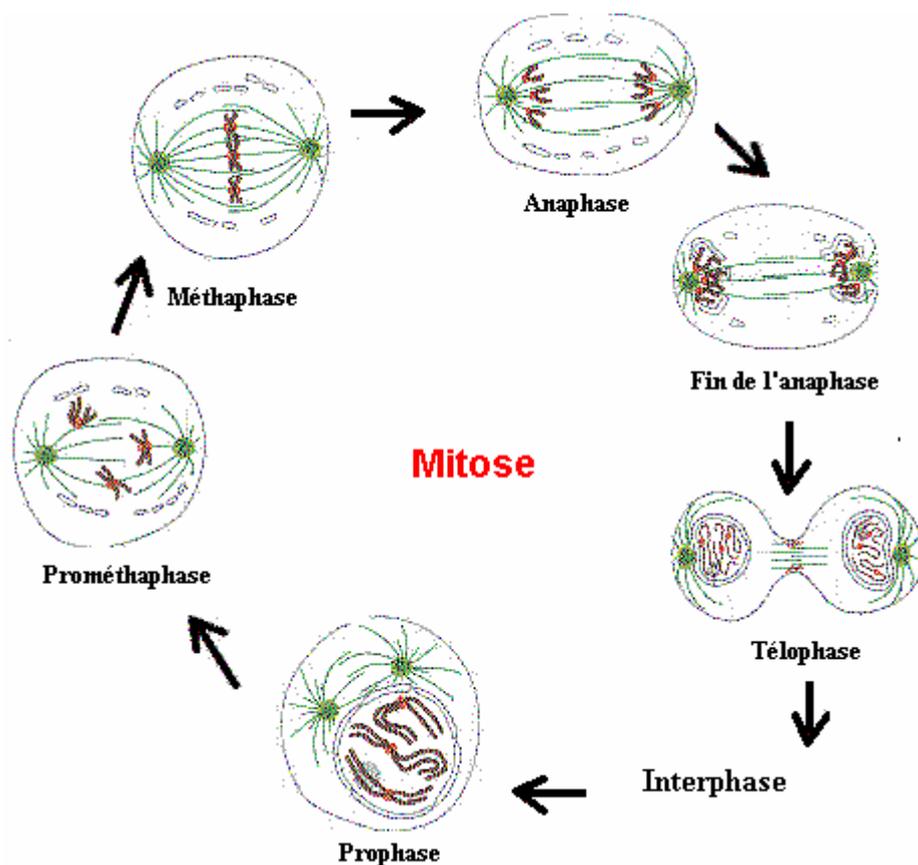


Figure 10 : La mitose⁸

⁸ <http://www.virtual.epm.br/cursos/biomol/ciclo/gif/ciclo.gif>

I.4 Différences entre cellule normale et maligne

On sait actuellement que les cellules normales sont spécialisées pour remplir des fonctions bien définies, tandis que la cellule cancéreuse s'est spécialisée dans une seule fonction qui est sa propre reproduction et a plus ou moins oublié toutes les autres. Ainsi toutes les cellules cancéreuses, quelle que soit leur provenance, se ressemblent et croissent plus rapidement que les cellules normales.

I.4.1 La cellule normale

La croissance et le développement de millions de cellules sont essentiels au bon fonctionnement des organes et des tissus du corps. Les cellules normales appartenant à un même groupe sont de dimension et forme semblables. Elles se multiplient constamment selon des rythmes différents qui sont propres à chaque groupe.

Ce processus, appelé « division cellulaire », peut s'illustrer comme suit : une cellule-mère se divise et produit deux cellules-filles qui lui sont identiques ; ces deux cellules identiques se divisent à nouveau et donnent quatre cellules-filles, et ainsi de suite.

I.4.2 La cellule cancéreuse

Normalement, le corps humain est pourvu d'un mécanisme qui le protège d'une multiplication excessive de cellules. Mais, pour des raisons encore inconnues, certaines cellules se modifient et commencent à se multiplier d'une façon désordonnée et anarchique. Ces cellules sont à l'origine de la tumeur maligne ou cancer. Elles ne parviennent pas à maturité, ont des formes ou des dimensions irrégulières et se multiplient plus rapidement que les cellules normales. Elles envahissent les tissus avoisinants et les organes situés à proximité, et nuisent ainsi à leur bon fonctionnement. La cellule cancéreuse échappe aux lois qui lui assignent dans l'organisme une place bien définie et un rôle spécifique.

Le cancer peut apparaître dans n'importe quel organe ou tissu du corps humain ; d'habitude, une tumeur cancéreuse porte le nom de la partie du corps où elle est apparue en premier : un cancer du poumon, du sein... Mais cette désignation ne tient pas compte de la complexité de l'organisme humain et des formes diverses qu'adopte le cancer. Une classification plus précise se fait à partir du type de tissu cellulaire affecté par la maladie.

Des cellules cancéreuses primaires se détachent parfois de leur lieu d'origine, passent dans la circulation sanguine ou lymphatique et vont se loger ailleurs (os, poumons ...). Ces

groupements de cellules qui se multiplient dans les tissus ou des organes éloignés sont appelés des métastases. Cette évolution dépend de l'agressivité biologique d'un cancer et peut avoir lieu rapidement ou se produire très lentement, et même ralentir ou s'arrêter momentanément. Le rythme d'évolution d'un cancer sera un facteur déterminant dans le choix du traitement approprié.

I.5 Les approches thérapeutiques

La stratégie thérapeutique est définie comme le choix et la coordination de plusieurs techniques de traitement pour donner au malade atteint de cancer les meilleures chances de guérir avec le minimum d'inconvénients esthétiques et fonctionnels.

I.5.1 La chirurgie

Parmi les chirurgies utilisées, on peut citer :

La chirurgie totale : elle a pour but d'enlever en totalité la tumeur ou l'organe où elle s'est développée. Elle peut s'appliquer à la tumeur primitive ou à une métastase. A chaque situation correspond un geste chirurgical adapté. Parfois, l'exérèse totale est facilitée par un autre traitement (chimiothérapie et/ou radiothérapie). D'autres fois, au contraire, c'est la réduction du volume tumoral par un geste chirurgical qui peut faciliter l'action de la radiothérapie ou de la chimiothérapie.

La chirurgie partielle : elle s'adresse aux patients dont le cancer est très étendu localement. L'exérèse totale de la tumeur n'est pas possible mais cette chirurgie permet d'éviter les complications telles que compressions, et les hémorragies. Le but de cette chirurgie est d'améliorer le confort du patient.

I.5.2 La radiothérapie

La radiothérapie est un traitement local pendant lequel des rayons sont délivrés sur une zone précise en préservant le plus possible les tissus sains. Mais ces derniers sont également lésés, provoquant alors des complications. Il faut donc trouver les doses suffisantes pour détruire la tumeur sans altérer les tissus sains environnants.

I.5.3 La chimiothérapie

Les traitements par chimiothérapie consistent à injecter, le plus souvent par voie intraveineuse, des substances chimiques. Ils s'utilisent en particulier dans le cas de métastases ou de cancers non localisés, comme ceux qui atteignent les globules blancs. Le but de la chimiothérapie est de ralentir l'évolution de la prolifération des cellules tumorales. Les médicaments employés tuent les cellules en agissant sur l'ADN, sur l'ARN ou sur les protéines des cellules, pour bloquer certaines étapes de la division cellulaire.

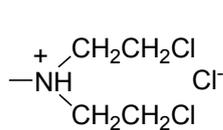
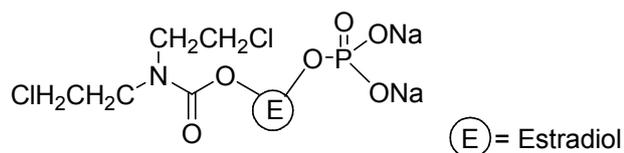
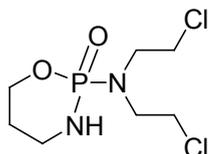
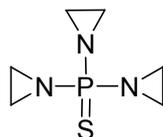
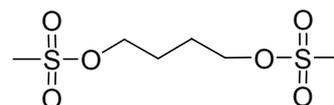
L'ensemble des molécules anticancéreuses peut être divisé en cinq groupes suivant leur mode d'action.

I.5.3.a Les agents alkylants⁹

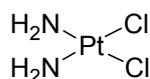
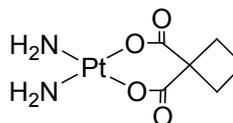
Ces composés créent un lien chimique fort avec les bases de l'ADN. Lors de la division cellulaire, le dédoublement des deux brins d'ADN devient difficile, et surtout, la transcription s'arrête au niveau de l'agent alkylant. Ces molécules entraînent le suicide de la cellule.

On distingue des agents alkylants mono-fonctionnels c'est-à-dire qui ne créent qu'un seul lien chimique avec l'ADN. Les amines chlorées (chlorméthine **250** (Caryolisine®)), les amides chlorés (estramustine **251** (Estracyt®)), les phosphamides (cyclophosphamide **252**), les éthylèneimines (Thiotepa® **253**) et les esters sulfoniques (busulfan **254** (Misulban®)) font partie de cette catégorie (figure 11).

⁹ Kirkiacharian, S. *Guide de Chimie Thérapeutique*, Ellipses : Paris, **1996**, 519-550.

Chloréthine **250**Estramustine **251**Cyclophosphamide **252**Thiotepea **253**Busulfan **254****Figure 11**

Il existe aussi des agents alkylants bi-fonctionnels comme les dérivés du platine, par exemple le cisplatine **255** (Cisplatyl®) et le carboplatine **256** (Paraplatine®) (figure 12).

Cisplatine **255**Carboplatine **256****Figure 12**

I.5.3.b Les agents intercalants⁹

Ce sont des substances polycycliques planes qui s'intercalent au sein de deux paires de bases de la double hélice d'ADN. Ces molécules se lient à l'ADN et bloquent sa synthèse. Il existe deux types d'agents intercalants : les composés tricycliques comme l'amsacrine **257** (Amsidine®) et les composés tétracycliques comme les antracyclines **258** (figure 13).

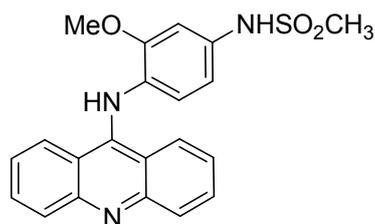
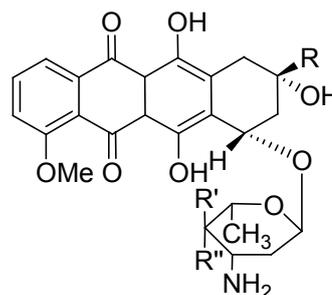
Amsacrine **257**Antracycline **258** : structure générale

Figure 13

I.5.3.c Les antimétabolites⁹

Ce sont des composés qui se substituent au métabolite naturel du fait de leur analogie structurale. Ils interfèrent avec la biosynthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines ainsi qu'avec la biosynthèse des nucléosides naturels. Les analogues de nucléosides sont des antimétabolites.

Parmi ces composés, nous pouvons citer les antagonistes de l'acide folique (méthotrexate **259**) et des nucléosides naturels (le 5-FU **260**, la cytarabine **261** (Aracytine®) ou la cladribine **262** (Leustatine®) (figure 14).

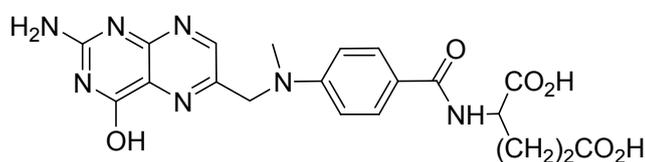
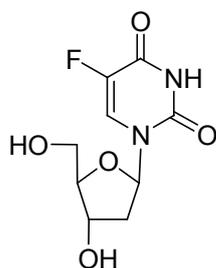
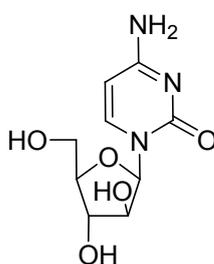
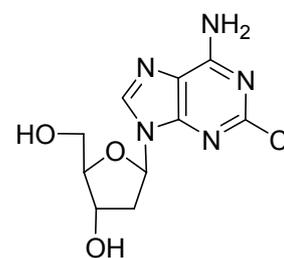
Méthotrexate **259**5-FU **260**Cytarabine **261**Cladribine **262**

Figure 14

I.5.3.d Les antimitotiques⁹

Les agents antimitotiques bloquent la division cellulaire au moment où les cellules commencent à se diviser. Ces molécules ont pour cible la tubuline. Cette protéine se polymérise en fibres tubulaires microscopiques appelées microtubules. Ces microtubules sont les principaux constituants du fuseau mitotique, qui contribue à la séparation des chromosomes, au cours de la mitose.

Les agents antimitotiques peuvent être classés en deux catégories : les agents inhibant la polymérisation de la tubuline en microtubules (colchicine **263**, vinblastine **264** (Velbe®)) et les agents stabilisant les microtubules (paclitaxel **265** (Taxol®), docétaxel **266** (Taxotere®))¹⁰ (figure 15).

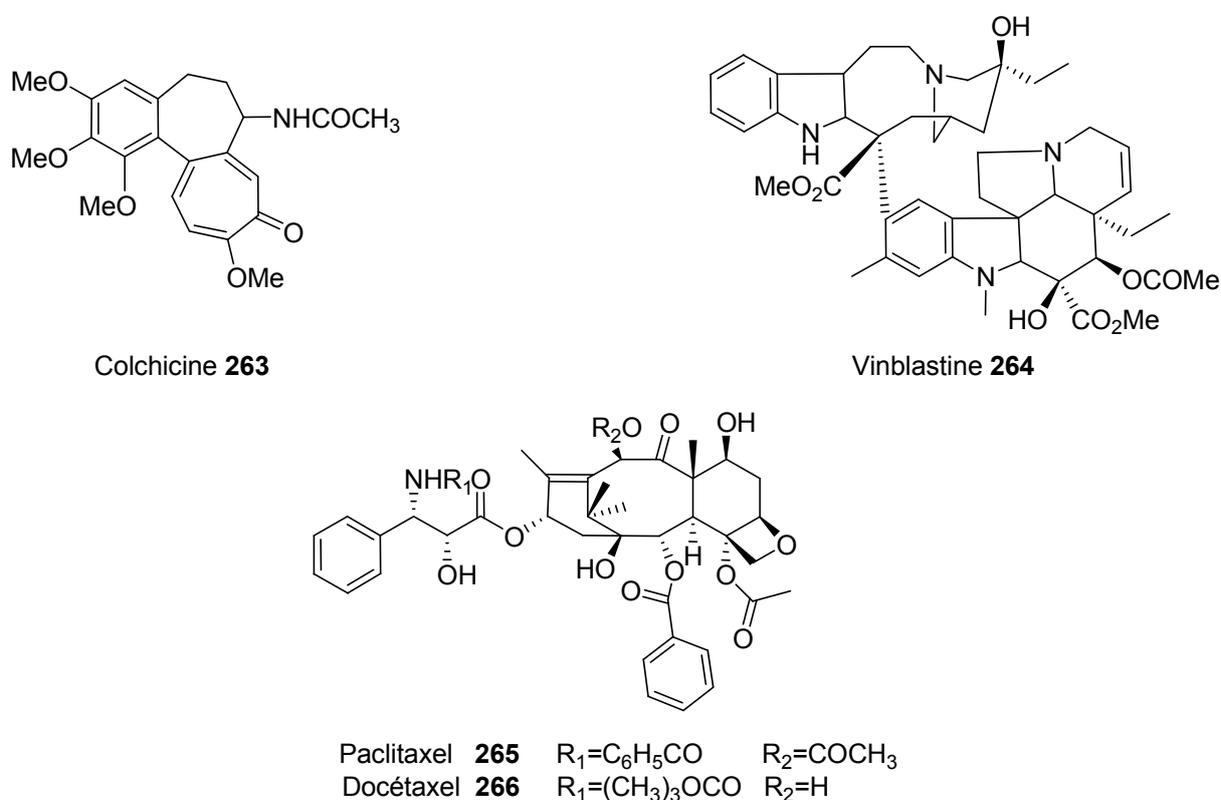


Figure 15

I.5.3.e Les inhibiteurs de la topoisomérase I et II⁹

Les topoisomérases I et II sont des enzymes indispensables pour la réplication de l'ADN qui ne pourrait se dupliquer seul du fait de sa topologie. La topoisomérase I permet le clivage d'un brin d'ADN au niveau de la liaison phosphodiester, puis assure sa religation.

¹⁰ Potier, P. *L'actualité chimique* **1995**, 1, 5-9.

L'inhibition de cette enzyme empêche l'étape de religation. La coupure ainsi maintenue de l'ADN interrompt le cycle de la division cellulaire et conduit à sa mort. Un exemple de ces inhibiteurs est l'irinocétan **267** (figure 16).

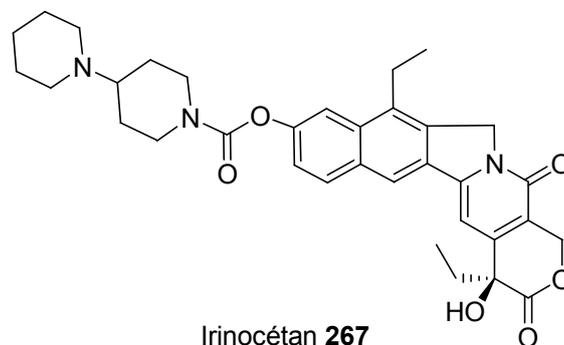


Figure 16

Malgré l'évolution rapide des stratégies pour diminuer ces effets secondaires, la chimiothérapie se heurte à un autre problème : les tumeurs résistent aux agents anticancéreux qui devaient les tuer.¹¹ Certaines tumeurs résistent aux drogues immédiatement tandis que d'autres développent une résistance après des traitements répétés.

I.5.4 L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est utilisée pour lutter contre un certain type de cancers qui utilisent les hormones pour se développer. Elle a pour but d'empêcher les cellules cancéreuses de capter et d'utiliser les hormones dont elles ont besoin.

Ce traitement inclut des médicaments dont l'action consiste à stopper la production de certaines hormones et à modifier leur fonctionnement. L'hormonothérapie peut parfois nécessiter un acte chirurgical destiné à retirer les organes, tels les ovaires ou les testicules, qui fabriquent des hormones.

I.5.5 La greffe de moelle

Cette méthode est principalement utilisée pour traiter les leucémies aiguës. Elle consiste, dans un premier temps, à détruire totalement les cellules sanguines du patient par chimiothérapie suivie d'une irradiation. Puis, dans un second temps, les cellules d'un donneur,

¹¹ Hellman, S.; Vokes, E. *Pour la Science* **1996**, 229, 86-92.

proches de celles du receveur, afin d'éviter un rejet, sont injectées par voie intraveineuse. Ces cellules saines se fixent dans la moelle osseuse et se multiplient rapidement.

I.5.6 L'immunothérapie

L'immunothérapie est une méthode de traitement destinée à modifier les moyens de défense naturels de l'organisme, soit par injection de sérum ou d'immunoglobuline qui apporte les anticorps spécifiques (immunothérapie passive), soit par la vaccinothérapie qui suscite la production de ces anticorps (immunothérapie active).

Dans le traitement contre le cancer, elle a pour but de venir en aide au système immunitaire pour non seulement combattre la maladie mais aussi pour protéger le corps contre certains effets secondaires provoqués par les traitements.

I.5.7 La thérapie génique¹²

La thérapie génique consiste en l'introduction dans une cellule d'une séquence d'information génétique (ADN ou ARN) permettant au sein de cette cellule, soit la synthèse d'une protéine, soit une modification spécifique de l'expression du programme génétique. Au sens large ainsi défini, la thérapie génique inclut ce que l'on appelle ribozymes et oligonucléotides antisens et anti-gènes. Si la thérapie génique a déjà ses applications cliniques (maladies héréditaires), le traitement des cancers utilisant le transfert de séquences nucléotidiques en est encore au stade de l'évaluation et loin de toute application clinique courante. Les données actuelles ne permettent pour l'instant de concevoir cette approche que comme un traitement complémentaire aux traitements classiques (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie).

Il est cependant indispensable d'en connaître les fondements théoriques et pratiques : la thérapie génique n'est qu'une méthode mais ses différentes modalités renvoient à des connaissances fondamentales de la biologie des cancers (oncogènes, anti-oncogènes...)

Les perspectives offertes par cette méthode de traitement sont théoriquement illimitées. Si les résultats obtenus dans des modèles animaux et ceux des premiers essais phases I/II chez

¹² Lacave, R. *Médecine thérapeutique* 2002, 8, 77-81.

l'homme sont modestes, ils vont évoluer avec l'accroissement des connaissances de biologie fondamentale des cancers et des progrès des techniques de transfert de gènes.

Parmi les stratégies employées, on peut citer :

I.5.7.a La stratégie antisens

La stratégie antisens utilise un court fragment synthétique d'acide nucléique, dont la séquence lui permet de s'apparier spécifiquement à un ARN messager (ARNm) cible et d'en bloquer la traduction. Il a été découvert récemment que cette inhibition ne relevait pas d'une simple interaction physique entre l'oligonucléotide et le brin d'ARNm mais qu'elle résultait de plusieurs mécanismes complexes, comme l'activation de la ribonucléase H, l'arrêt de l'assemblage du ribosome au début de la traduction, le changement conformationnel de l'ARNm induit par la fixation de l'oligonucléotide et le blocage de l'épissage de l'ARN pré-messager.

Les oligonucléotides développés ces dernières années sont des fragments d'acide nucléique modifiés d'une très grande spécificité d'action : certains peuvent inhiber la traduction d'un ARNm dont la mutation ne porte que sur une seule paire de bases. La stratégie la plus courante consiste à synthétiser un oligonucléotide dans lequel l'atome d'oxygène d'un groupement phosphate a été remplacé par un soufre afin de former un groupement phosphorothioate, lequel est un très bon activateur de la ribonucléase H. Il est ensuite possible de construire toutes sortes d'oligonucléotides chimères contenant d'un côté un groupement phosphorothioate et de l'autre un enchaînement particulier de nucléotides qui servent à stabiliser le complexe ARNm/ ribonucléase H.

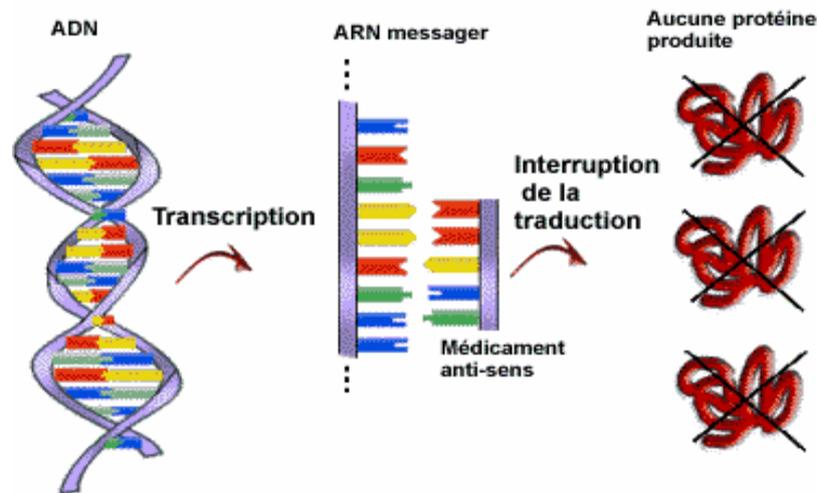


Figure 17 : La stratégie antisens ¹³

I.5.7.b La stratégie anti-gène

A ne pas confondre avec le terme "antigène" couramment employé en immunologie, cette stratégie tente d'interférer avec le gène ciblé afin de le bloquer, de l'exprimer ou de le modifier en employant un oligonucléotide dont la séquence définit la spécificité d'action.

Dans cette stratégie, le ciblage est réalisé au moyen de la formation d'une triple-hélice d'ADN par appariement d'un troisième brin sur l'ADN en double brin classique. Dans ce cas, sur les bases (Adénine, Thymine, Guanine et Cytosine) composant l'ADN apparié en double brin par l'intermédiaire de liaisons hydrogène "Watson-Crick" (symbolisées par un \cdot) au nombre de deux (paire A·T) ou trois (paire G·C) s'établissent des liaisons hydrogènes supplémentaires sur les bases du brin purique dans le grand sillon, permettant la formation d'une troisième hélice. Les liaisons hydrogènes alors formées sont appelées liaisons "Hoogsteen" et sont toujours au nombre de deux (symbolisées par un \times).

Seule une séquence "oligopurique", c'est à dire formée d'une succession de Guanines (G) et d'Adénines (A), est compatible avec une triple-hélice stable; les séquences alternant bases puriques et bases pyrimidiques de la double hélice défavorisent cette formation. Les bases sont donc empilées trois par trois selon plusieurs combinaisons possibles indiquées dans la figure 18 qui représente les triplets C·G×G, C·G×C⁺, et T·A×T formant un troisième brin parallèle au brin purique, ou T·A×A, C·G×G et T·A×T formant un troisième brin antiparallèle au brin purique. Les C⁺ indiquent que la cytosine engagée dans la liaison Hoogsteen doit

¹³ <http://strategis.ic.gc.ca/pics/tc/antisens.gif>

posséder un proton supplémentaire afin d'établir la deuxième liaison hydrogène. Cette particularité indique donc une dépendance du pH pour les troisièmes brins contenant des cytosines. Les conditions de formation de cette triple-hélice reposent cependant sur un certain nombre de critères qui dictent le choix de la séquence du troisième brin sur les séquences ciblées.

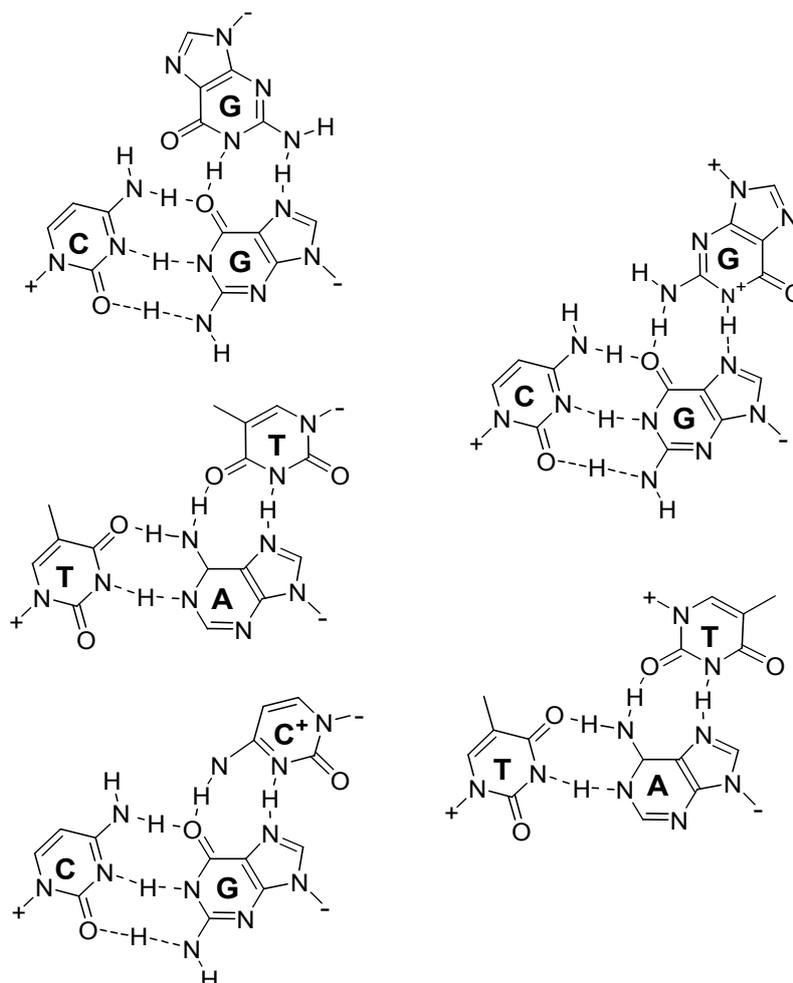


Figure 18 : Différentes formations de triplets de bases en configuration Hoogsteen à gauche et Hoogsteen inversé à droite. La base du troisième brin d'ADN est celle du dessus et son orientation est symbolisée par une + ou un -.

Dans ce chapitre, nous avons présenté le rôle crucial que jouent les analogues de nucléosides dans la lutte contre les pathologies virales (VIH, HSV, VHB) et dans la chimiothérapie anticancéreuse. Malgré tout, un certain nombre de problèmes (toxicité, faible sélectivité, chimiorésistance) persistent et il est important de concevoir et proposer de nouvelles structures biologiquement intéressantes.

Mes travaux de thèse, présentés dans la suite ce manuscrit, s'inscrivent dans cette démarche : tenter de synthétiser une molécule encore plus active, plus sélective et moins toxique.

Chapitre II :

Synthèse de diènes-1,3 azotés

II.1 Introduction

Pour accéder aux composés cyclohexéniques azotés en utilisant des réactions de Diels-Alder à demande électronique normale, nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la synthèse de différents composés diéniques-1,3 azotés. La présence d'un atome d'azote sur l'adduit cyclohexénique devrait permettre de construire les bases azotées.

Nous avons envisagé deux voies de synthèse courtes et sélectives pour accéder aux diènes-1,3 azotés de configuration (*E,E*) favorables aux réactions de Diels-Alder, à partir du lactame **1**. La première met en œuvre la protection de l'atome d'azote de ce dernier suivie d'une ouverture électrocyclique en diène. La deuxième voie est une ouverture du lactame conduisant à un diène à groupe amino libre suivie de la protection de l'atome d'azote, selon les schémas rétrosynthétiques suivants (schéma 1).

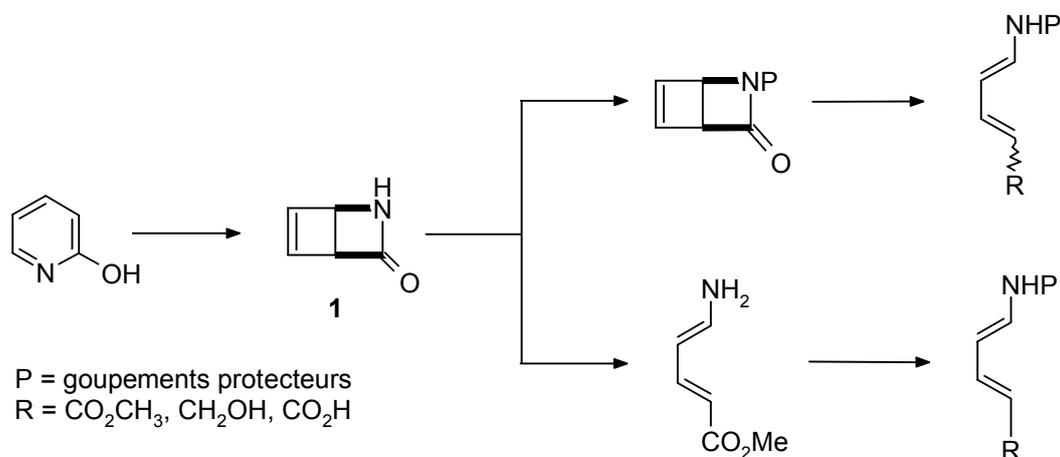


Schéma 1

II.2 Etude bibliographique

II.2.1 Préparation des diénamides

De nombreuses approches ont été citées dans la littérature pour la synthèse des diènes *N*-acylés¹⁴ (amides ou carbamates) qui permettent de régénérer plus facilement la fonction amide, nécessaire à la construction des bases azotées. Parmi les méthodologies qui ont été développées, on peut citer : l'acylation d'imines, le réarrangement d'imidates, les réarrangements de Curtius ou d'Hofmann, la réaction d'élimination ou d'ouverture électrocyclique de cyclobutènes, l'anionisation et substitution à partir d' α -carbamidosulfones, des transformations à partir d'une cétone β -alkoxy α -éthylénique, la condensation de certains composés azotés avec un aldéhyde, et la réaction de couplage croisé.

II.2.1.1 Par acylation d'imines

Oppolzer et coll.¹⁵ ont acylé les vinylimines **101** obtenues par condensation entre un aldéhyde α -éthylénique et une amine (schéma 2). La première méthode d'acylation met en œuvre une base forte telle que l'anion sodé du DMSO et un chlorure d'acide. Une méthode plus douce utilisant un chlorure d'acide en présence d'une amine tertiaire a également été décrite¹⁶.

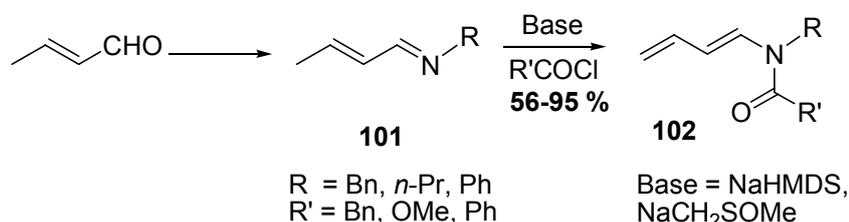


Schéma 2

¹⁴ Campbell, A. L.; Lentz, G. R. *Synthesis* **1987**, 421-452.

¹⁵ Oppolzer, W.; Fröstl, W. *Helv. Chim. Acta.* **1975**, 58, 587-589.

¹⁶ Oppolzer, W.; Bieber, L.; Francotte, E. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 4537-4540.

II.2.1.2 Par réarrangement d'imidates

Overman et coll.¹⁷ ont observé le réarrangement de l'imidate **104** en diénamide **105** par chauffage (schéma 3). Le dérivé **104** a été obtenu par addition de l'alcool **103** sur le trichloroacétonitrile.

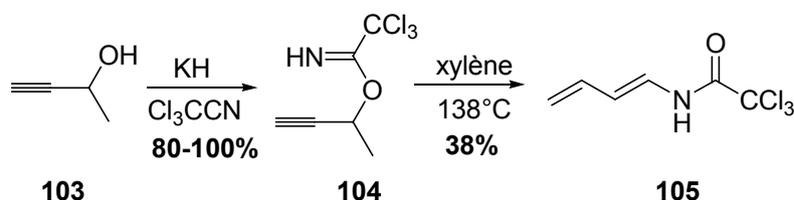
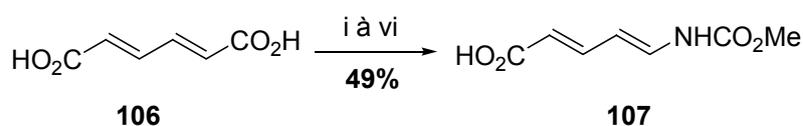


Schéma 3

II.2.1.3 Par réarrangements de Curtius ou d'Hofmann

Schudo et coll.¹⁸ ont préparé le diène carbamate **107** par un réarrangement de l'amide issu de l'acide *trans,trans*-muconique **106** en six étapes avec un rendement global de 49% (schéma 4).



i) H₂SO₄, MeOH, reflux ii) KOH, MeOH / H₂O, reflux
iii) SOCl₂, 60°C iv) NaN₃, acétone v) xylène, reflux vi) MeOH

Schéma 4

Mochalin et coll.¹⁹ ont utilisé, pour leur part, une dégradation d'Hofmann pour transformer les amides **108** en carbamates **109** avec des rendements compris entre 64 et 87% (schéma 5).

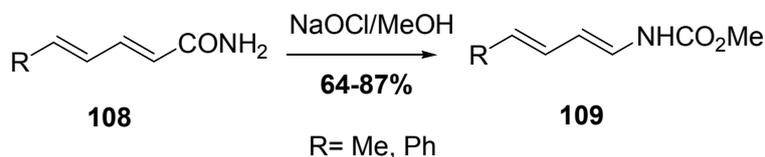


Schéma 5

¹⁷ Overman, L. E.; Clizbe, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2352-2354.

¹⁸ Shimasaki, H.; Kagechika, H.; Fukasawa, H.; Kawachi, E.; Schudo, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 100-107.

¹⁹ Mochalin, V. B.; Varpakhovskaya, I. S.; Beletskaya, O. P. *Zh. Org. Khim.* **1974**, *10*, 1547, *Chem. Abstr.* **1974**, *81*, 104938.

II.2.1.4 Par élimination

Cette approche implique une réaction entre une vinyldimine **110** et le phosgène conduisant à une énamine chlorée **111**.²⁰ L'élimination d'acide chlorhydrique, réalisée thermiquement, fournit le diène **112** avec un rendement de 64 % (schéma 6).

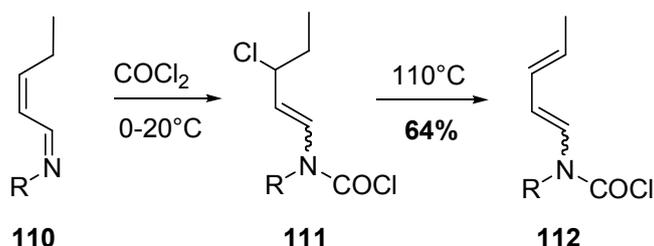


Schéma 6

II.2.1.5 Par ouverture électrocyclique

Contrairement aux méthodes précédentes qui engendrent des diènes (*E,E*), dans notre laboratoire, Gourdel-Martin et *al.*²¹ ont montré que l'ouverture thermique de cyclobutènes-1,2-*cis*-disubstitués portant un atome d'azote conduit de façon spécifique à un seul diène (*Z,E*). Après une heure de chauffage à 60°C dans le chloroforme deutérié, le cyclobutène **113** se transforme en diène **114** exclusivement, avec un rendement de 50% (schéma 7).

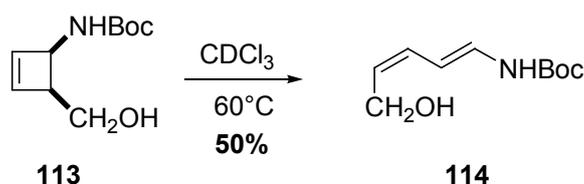


Schéma 7

II.2.1.6 Par anionisation et substitution à partir d' α -carbamidosulfones

Uguen et coll.²² ont préparé les diénamides **117** par élimination basique des sulfones **116** avec des rendements compris entre 33 et 68%. Ces sulfones ont été obtenues par déprotonation puis alkylation des α -carbamidosulfones **115**, avec des rendements compris entre 60 et 80% (schéma 8).

²⁰ Kiefer, H. *Synthesis* **1972**, 39.

²¹ (a) Gourdel-Martin, M.-E. *Thèse de Doctorat*, Université du Maine, Le Mans, **1996**; (b) Gourdel-Martin, M.-E.; Huet, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7745-7748.

²² Berthon, L.; Uguen, D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3975-3976.

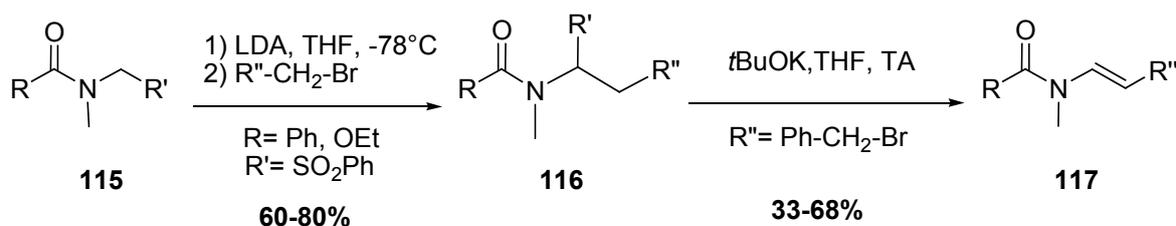


Schéma 8

II.2.1.7 A partir d'une cétone β-alkoxy α-éthylénique

Rawal et coll.²³ ont préparé les aminosilyloxydiènes **120** par déprotonation du composé **119** avec le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDS) suivie d'un piégeage de l'énolate formé avec le *tert*-butyldiméthylchlorosilane (TBSCl), avec un bon rendement (schéma 9).

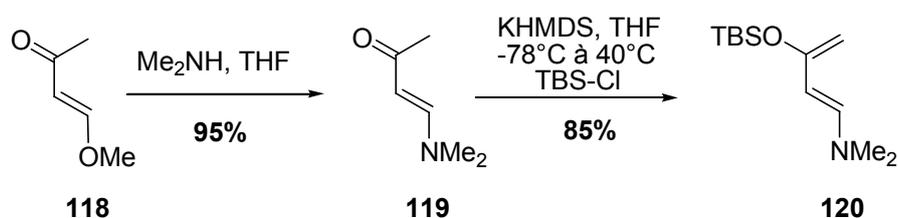


Schéma 9

II.2.1.8 Par condensation de composés azotés avec un aldéhyde

Defoin et coll.²⁴ ont préparé les *N*-diényl-γ-lactames **122** par condensation dans le toluène des esters L-pyroglytamiques **121** avec le crotonaldéhyde, avec des rendements compris entre 40 et 60% (schéma 10).

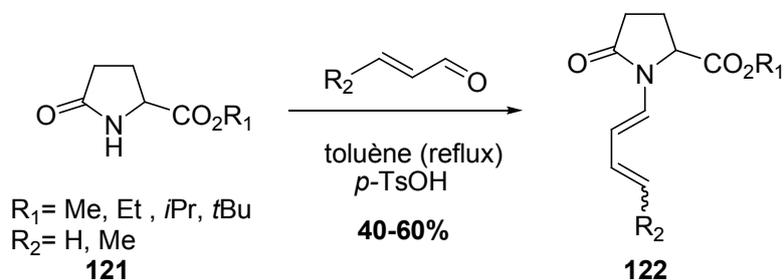


Schéma 10

²³ Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5252-5253.

²⁴ Behr, J.-B.; Defoin, A.; Pires, J.; Strith, J.; Macko, L.; Zehnder, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3283-3302.

Stevenson et coll.²⁵ ont préparé l'imine **125** par condensation de la (*S*)-(-)- α -méthylbenzylamine **124** avec le crotonaldéhyde **123**. Le diénamide chiral **126** a été obtenu à partir du composé **125** en présence de chlorure de pivaloyle au reflux du benzène avec un rendement de 82% (schéma 11).

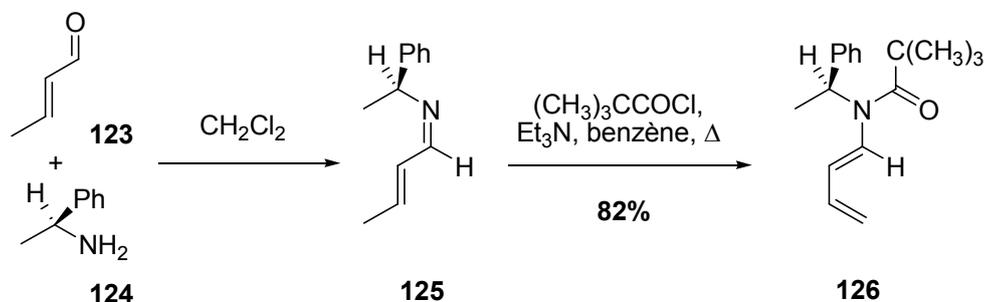


Schéma 11

Smith et coll.²⁶ ont préparé les diènes **129** par condensation d'aldéhydes insaturés **128** sur des lactames **127** en présence de *p*-TsOH au reflux du toluène avec des rendements compris entre 20 et 66% (schéma 12).

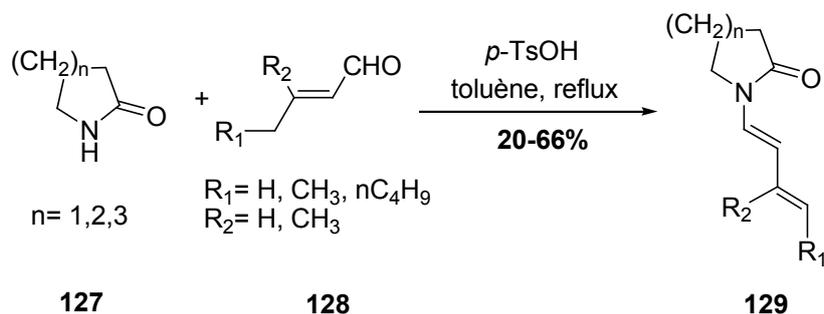


Schéma 12

II.2.1.9 Par couplage croisé

Barluenga et coll.²⁷ ont traité la *N*-(2-bromoallyl)-*N*-méthylaniline **130** avec *t*BuLi à -78°C, en présence de chlorure de méthylzirconocène pour accéder au zirconocyclopropène **131**. Le diène **132** a été obtenu par couplage croisé entre le complexe **131** et le bromure de vinyle, avec un rendement de 57% (schéma 13).

²⁵ McAlonan, H.; Murphy, J. P.; Nieuwenhuyzen, M.; Reynolds, K.; Sarma, P. K. S.; Stevenson, P. J.; Thompson, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **2002**, 69-79.

²⁶ Zezza, C. A.; Smith, M. B. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1161-1167.

²⁷ Barluenga, J.; Fernandez, M. A.; Aznar, F.; Valdez, C. *Chem. Comm.* **2004**, 1400-1401.

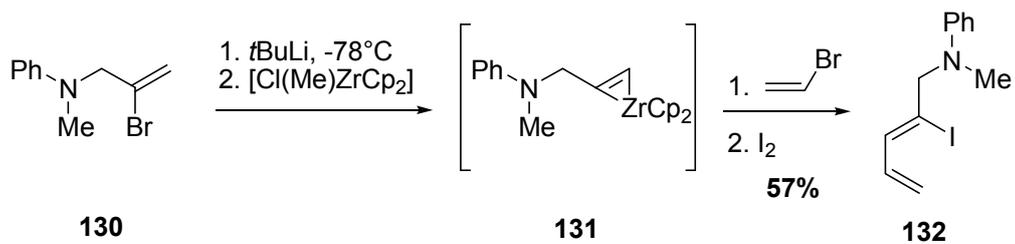


Schéma 13

II.3 Nos travaux

II.3.1 Obtention des lactames

Le lactame bicyclique **1** est le composé clé dans notre synthèse pour accéder aux diènes-1,3 azotés.

Nous avons synthétisé le lactame **1** dans les conditions décrites par Dilling²⁸ par fermeture électrocyclique de la pyridin-2-one par voie photochimique (schéma 14). Cette méthode a l'avantage d'utiliser un réactif peu coûteux et de s'effectuer à température ambiante dans l'eau. Néanmoins, Dilling l'a décrite en milieu dilué (10^{-3} M) car le rendement de la réaction dépend de la concentration. En effet, à une concentration de 10^{-3} M, le rendement est de 88% il chute rapidement si on augmente la concentration. Dans notre laboratoire, Gauvry et *al.*²⁹ ont trouvé un bon compromis entre le rendement et la quantité de lactame recueillie. Le meilleur résultat a été obtenu en partant de 3,95 g de pyridin-2-one et à la concentration de $4,1 \cdot 10^{-2}$ M. On obtient alors une quantité de lactame recueilli de 1,9 g (48%).

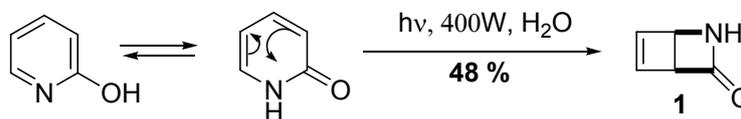


Schéma 14

Nous avons ensuite protégé l'atome d'azote de la fonction lactame sous différentes formes.

Le lactame cyclobuténique **1** a été protégé sous sa forme Boc dans les conditions classiques pour conduire au composé **2** avec un rendement quantitatif (schéma 15).

²⁸ Dilling, W. L. *Org. Photochem. Synth.* **1976**, 2, 5-6.

²⁹ (a) Gauvry, N. *Thèse de Doctorat*, Université du Maine, Le Mans, **1999**; (b) Gauvry, N.; Huet, F. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 583-588.

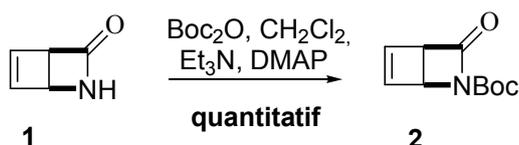


Schéma 15

Le lactame *N*-acétyl-2-aza-*cis*-bicyclo[2.2.0]hex-5-én-3-one **3** a été préparé à partir du lactame **1** en présence d'anhydride acétique, et d'hydroxyde de potassium dans le THF à -78°C avec un rendement de 57% (schéma 16).

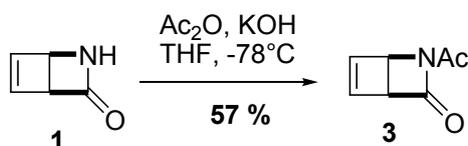


Schéma 16

Au sein de notre équipe, Guillaume³⁰ a mis au point la préparation du lactame **4** en utilisant la triéthylamine, et l'anhydride *p*-toluènesulfonique à 0°C dans le dichlorométhane avec un rendement de 64% (schéma 17).

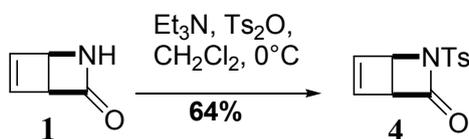


Schéma 17

Nous avons également protégé la fonction amide du lactame **1** avec un groupement benzyle par action du bromure de benzyle dans du THF en présence d'hydroxyde de potassium. Le lactame **5** a été obtenu avec un rendement de 78% (schéma 18).

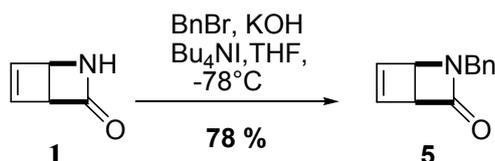


Schéma 18

³⁰ Guillaume, S. *Thèse de Doctorat*, Université du Maine, Le Mans, 2002

Nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse de 3 familles de diènes-1,3 azotés : les alcools, acides et esters diéniques à partir de ces différents lactames par ouverture électrocyclique.

II.3.2 Obtention des diènes-1,3 azotés monoprotégés

II.3.2.1 Préparation d'alcools diéniques par réduction de lactames

La réduction du composé **2**²⁹ par le borohydrure de sodium dans le méthanol à -20°C a conduit à un mélange du cyclobutène **6** et du diène (*Z,E*) **7**, issu de l'ouverture du cyclobutène, dans un rapport 1:1, non séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice (schéma 19).

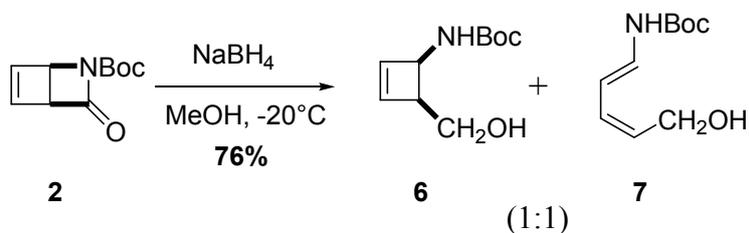


Schéma 19

Par chauffage pendant dix minutes au reflux du toluène, le mélange cyclobutène **6**/diène **7** conduit uniquement au diène **7** (schéma 20).

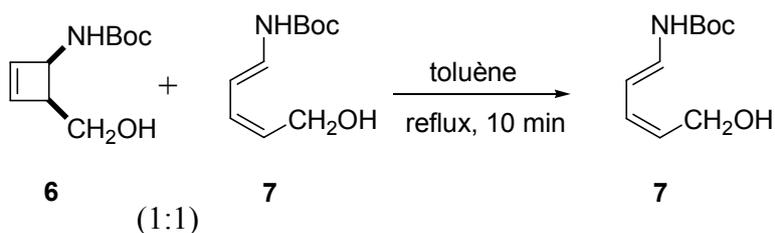
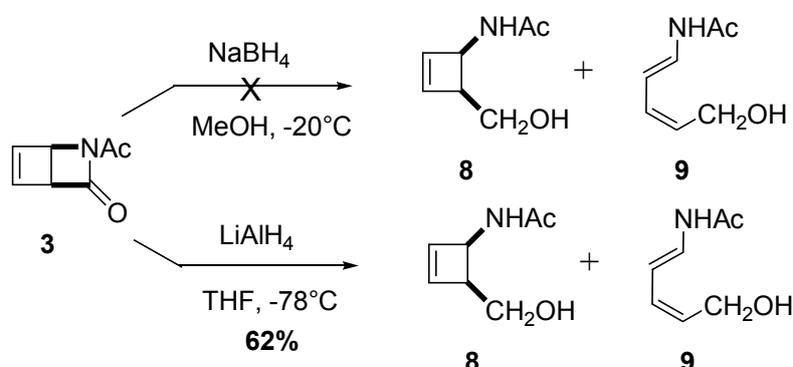


Schéma 20

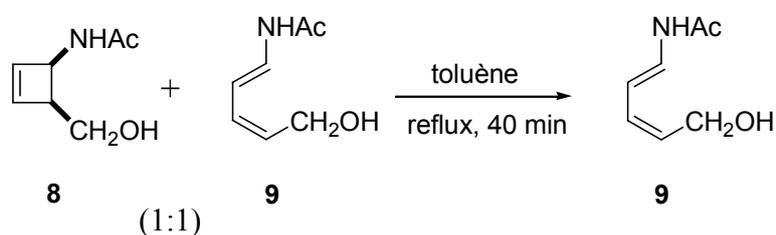
Lors d'un chauffage prolongé, un autre composé se forme. Il pourrait s'agir du diène (*E,E*) plus stable thermodynamiquement, résultant de l'isomérisation du composé **7**.

La réduction du composé **3** par le borohydrure de sodium dans le méthanol n'a pas conduit au mélange attendu mais au composé de départ. Avec le tétrahydroaluminat de lithium

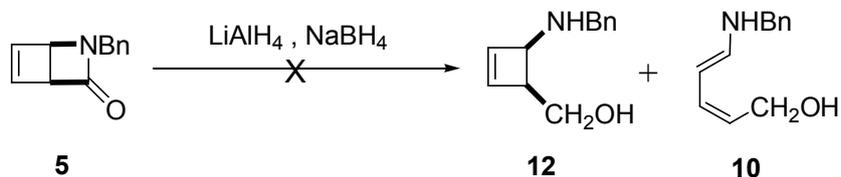
dans le THF à -78°C la réduction a conduit à deux produits **8** et **9**, non séparables par chromatographie sur gel de silice, en proportion 1:1, avec un rendement de 62% (schéma 21).



Au reflux du toluène pendant 40 minutes, le diène **9** a été obtenu seul. Lors d'un chauffage prolongé nous avons remarqué la dégradation des produits **8** et **9** (schéma 22).



Différents essais d'ouverture du lactame benzylé **5** ont été effectués par réduction. Ils n'ont pas conduit aux composés **12** et/ou **10** attendu mais au composé de départ (schéma 23, tableau 1).



| Conditions | Temps | Température | Résultats |
|----------------------------------|----------|-------------|-------------------|
| NaBH ₄ (3 éq), MeOH | 1 h | -20°C | Composé de départ |
| NaBH ₄ (4,5 éq), MeOH | une nuit | 0°C | Composé de départ |
| LiAlH ₄ (3 éq), THF | une nuit | reflux | Dégradation |

Tableau 1 : Essais de réduction du lactame benzylé **5**

II.3.2.2 Préparation d'acides diéniques par ouverture de lactames

L'ouverture du lactame **2**²⁹ par l'hydroxyde de lithium dans un mélange THF-eau a conduit à l'acide diénique (*Z,E*) **24** avec un rendement de 88% (schéma 24).

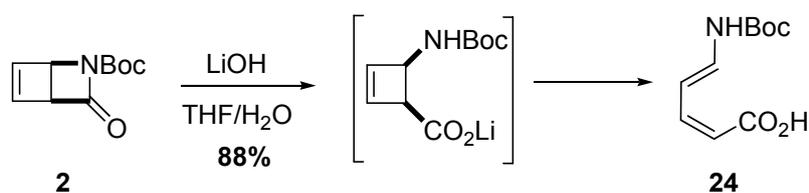


Schéma 24

Nous avons également effectué l'ouverture du lactame **3** dans les mêmes conditions que précédemment. Cette réaction a conduit au diène (*Z,E*) **26** avec un rendement de 81% (schéma 25).

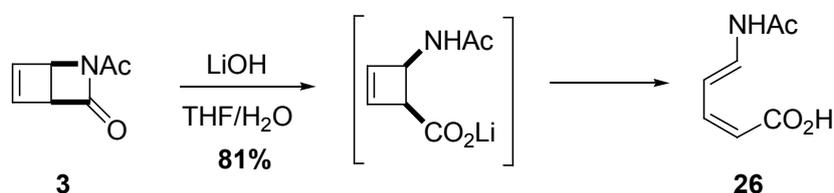


Schéma 25

II.3.2.3 Préparation d'esters diéniques par méthanolyse de lactames

Au laboratoire, Gauvry et *al.*²⁹ ont effectué la méthanolyse du lactame **2** par action du méthanol en présence d'hydroxyde de lithium. Le diène (*E,E*) **13** a été obtenu avec un bon rendement de 80% (schéma 26).

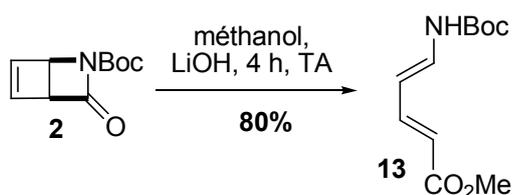


Schéma 26

Compte tenu de ce bon résultat, nous avons utilisé les mêmes conditions pour tenter d'accéder à d'autres diènes de configuration (*E,E*).

Dans un premier temps, la méthanolyse du lactame acétylé **3** dans les mêmes conditions n'a pas conduit au diène (*E,E*). Cependant, nous avons obtenu le diène (*E,Z*) **16** avec un rendement de 90% (schéma 27).

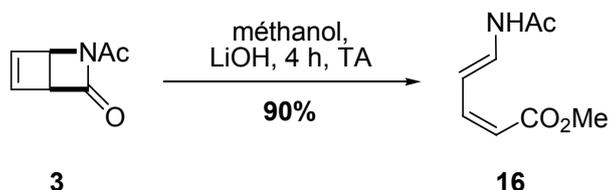


Schéma 27

Le chauffage de l'isomère **16** dans le méthanol en présence de la lithine pendant 48 heures a conduit à un mélange des deux isomères (*E,Z*) **16** et (*E,E*) **15** dans un rapport 4:1 (schéma 28).

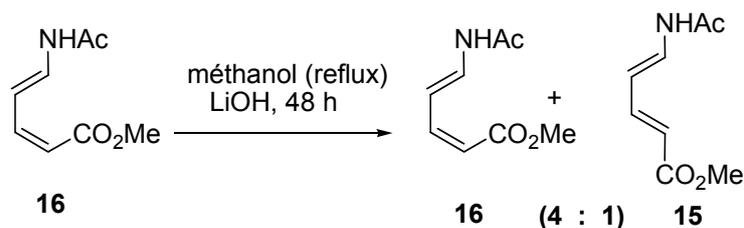


Schéma 28

Le diène benzylé **18** a été obtenu à partir du lactame **5** dans les mêmes conditions que précédemment avec un rendement de 94% (schéma 29).

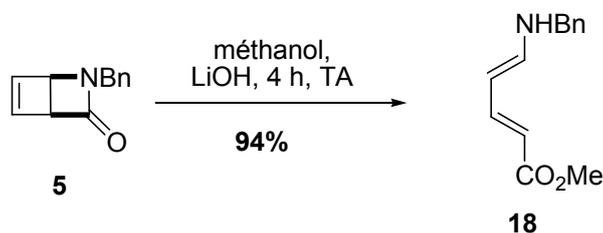


Schéma 29

L'ouverture du lactame **4** a été tentée dans les mêmes conditions. Le diène attendu **23** n'a pas été obtenu, mais une dégradation du composé de départ s'est produite (schéma 30).

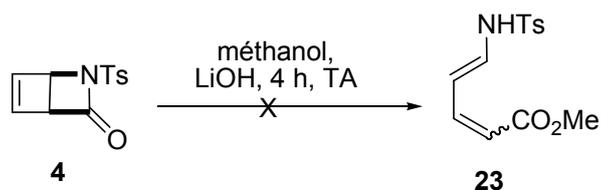


Schéma 30

Nous avons également essayé d'ouvrir le lactame **1** non protégé en diène, dans les mêmes conditions. Nous avons obtenu le diène (*E,E*) **14** avec un rendement de 99%. Il doit être conservé à 0°C et être utilisé assez rapidement car il se dégrade (schéma 31).

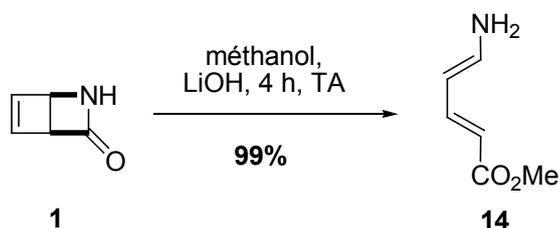


Schéma 31

A partir de ce diène, la protection de l'azote peut conduire à de nouveaux diènes de configuration (*E,E*).

II.3.2.4 Par protection de l'aminodiène 14

Nous avons protégé la fonction amino du diène **14** sous forme d'acétamide par action de l'anhydride acétique en présence de triéthylamine et de 4-diméthylaminopyridine dans le dichlorométhane. Le diène **15** de configuration (*E,E*) isomère du diène **16** a été obtenu avec un rendement de 57% (schéma 32).

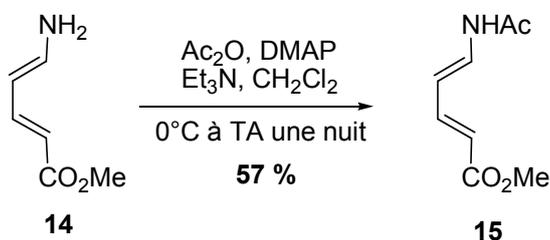
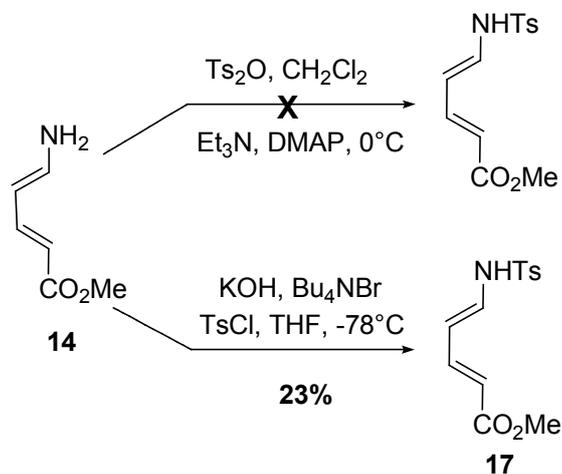


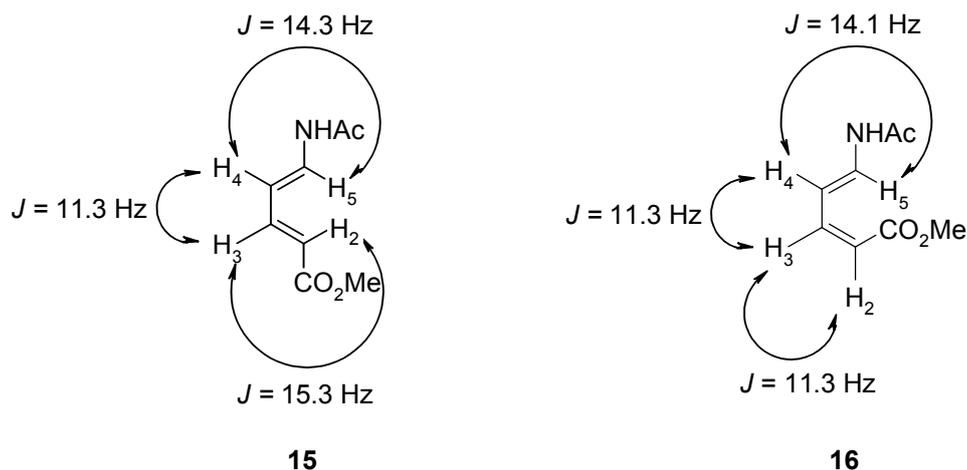
Schéma 32

L'utilisation des conditions classiques de tosylation (ex : Ts_2O , DMAP, Et_3N) n'a pas permis d'isoler le composé **17**. Par contre, en présence de chlorure de tosyloyle, de Bu_4NBr , et de KOH dans le THF, le diène **17** a été obtenu avec un rendement faible non optimisé de 23%. Ce produit n'a pas pu être purifié par chromatographie sur gel de silice (schéma 33).



II.3.2.5 Preuves de structure

La structure des diènes obtenus a été confirmée par la mesure des constantes de couplage en RMN ^1H et par des mesures des effets NOE (figure 19).



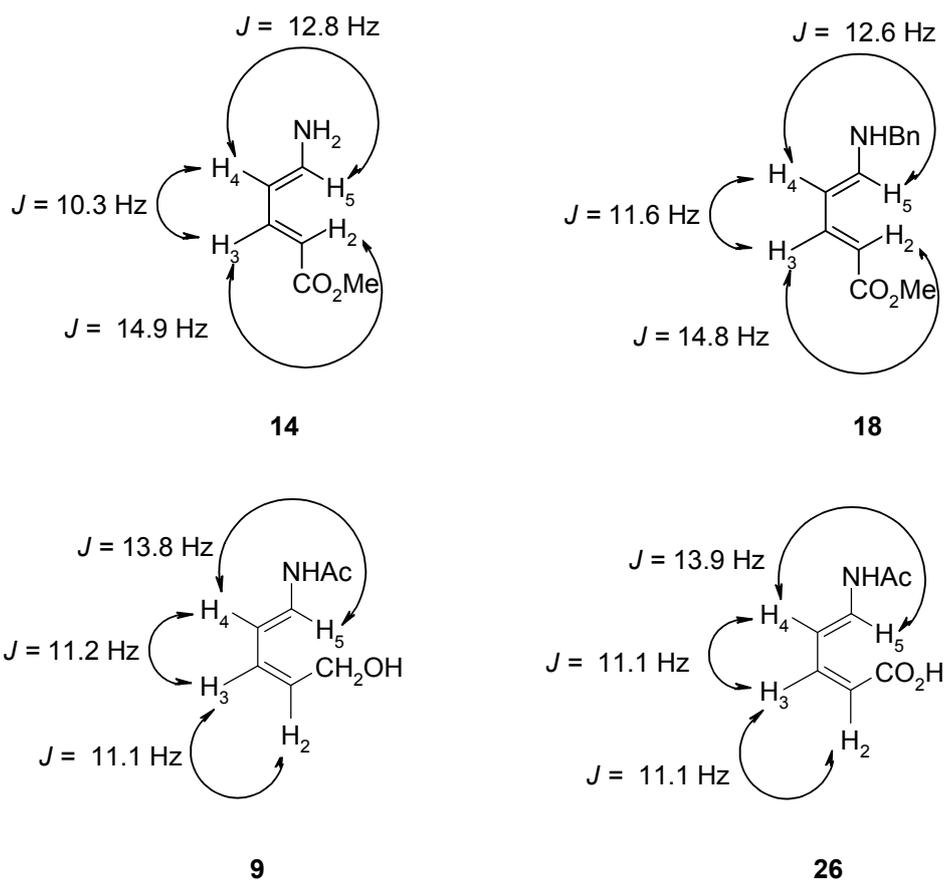


Figure 19

Pour la double liaison entre C-2 et C-3, les constantes de l'ordre de 11 Hz sont attribuées à des configurations *cis* et celles de 14 Hz et 15 Hz à une relation *trans*. La constante de 12 Hz environ, mesurée entre H-4 et H-5, est trop faible pour être attribuée catégoriquement à une constante *trans*. La mesure des effets NOE nous a permis de confirmer ces configurations (figure 20).



Figure 20

II.3.2.6 Isomérisation cyclobutène/diène

II.3.2.6.a Généralités

L'isomérisation thermique³¹ d'un certain nombre de dérivés cyclobuténiques en diènes 1,3 a été signalée pour la première fois au début des années 1950. L'importante tension de cycle fait que certains composés cyclobuténiques simples sont plus instables thermodynamiquement que ceux à chaîne ouverte.

Des règles ont été élaborées.

- ◆ Les règles de Woodward et Hoffmann rationalisent l'ouverture des cyclobutènes et la géométrie du produit.
- ◆ Les travaux de Houk rationalisent le niveau de stabilité thermique et la torquosélectivité.

A) Les règles de Woodward et Hoffmann

L'ouverture électrocyclique d'un cyclobutène en diène-1,3 est contrôlée par le principe de conservation de la symétrie des orbitales. Les règles de Woodward et Hoffman³² indiquent que le processus permis thermiquement est conrotatoire. Les règles de symétrie permettent deux modes de rotation, qui peuvent s'effectuer l'un dans le sens des aiguilles d'une montre (clockwise), et l'autre dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (counterclockwise). Ceci implique que, dans le cas de cyclobutènes *cis*-disubstitués non symétriques comme **A**, deux diènes-1,3 de géométrie (*Z,E*) peuvent se former (schéma 34).

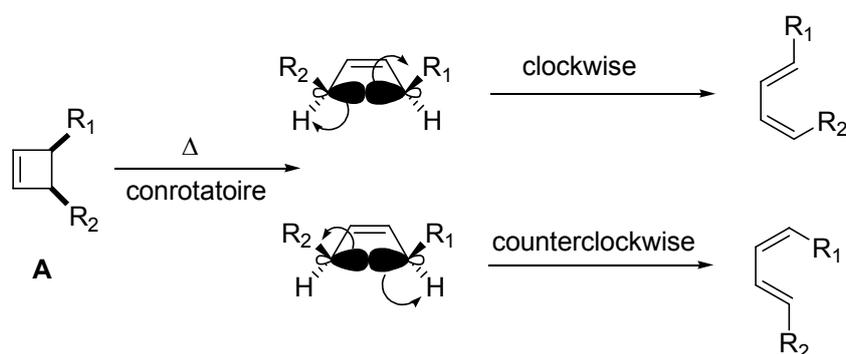


Schéma 34

³¹ (a) Marvell, E. N. *Thermal Electrocyclic Reaction*, Academic Press, New York, **1980**, 124-213. (b) Durst, T.; Breaux, L. *Comprehensive Organic Chemistry*, Torst, B. M.; Flemming, I.; Paquette, L. A. Ed., Pergamon Press : Oxford, **1991**, 5, 675-697.

³² Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 781-853.

Pour un cyclobutène *trans*-disubstitué non symétrique, le diène obtenu a une géométrie (*E,E*). Le diène de géométrie (*Z,Z*) n'est jamais obtenu car son obtention impliquerait des gênes stériques entre les deux substituants, dans l'état de transition.

B) Les travaux de Houk

Afin de mieux comprendre les réactions péricycliques, d'en prédire le déroulement et les caractéristiques, Houk et coll.³³ ont utilisé des méthodes de calcul d'orbitales moléculaires "ab initio" qui sont des calculs de mécanique quantique dans lesquels l'équation de Schrödinger a subi des approximations. Ces calculs permettent l'accès aux énergies (énergie d'activation,...), aux géométries, et aux caractéristiques électroniques des structures (états) de transition. Ces données sont d'une grande importance pour comprendre les interactions entre la structure de transition et son environnement. Ces calculs révèlent également les formes et les énergies des orbitales frontières (HOMO/HO et LUMO/BV), qui peuvent être utilisées qualitativement pour établir les interactions de ces orbitales avec celles des substituants et pour prévoir les effets de ces derniers.

II.3.2.6.b Contrôle stéréochimique dans l'ouverture : effets des substituants

Dérivés cyclobuténiques 3-substitués

La rotation d'un substituant en position 3 sur le cyclobutène vers l'intérieur du système π dans la structure diénique est qualifiée de rotation « inward ». A l'inverse, la rotation vers l'extérieur du système π est appelée « outward » (schéma 35).

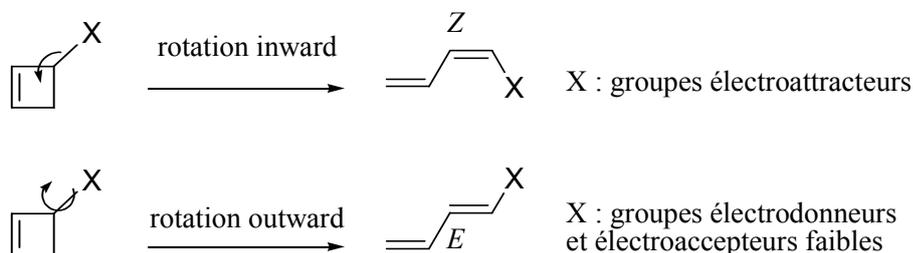


Schéma 35

La rotation outward est généralement préférée à la rotation inward. Cependant, différents exemples ont révélé que l'effet stérique n'était pas le principal facteur de contrôle de

³³ Houk, K. N.; Evanseck, J. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 682-708.

la sélectivité de l'ouverture conrotatoire des dérivés cyclobuténiques. Ce sont des calculs "ab initio" et la théorie des interactions avec les orbitales frontières qui ont permis de rationaliser les résultats observés et de prédire l'effet de tout nouveau substituant.

Houk et coll.³⁴ principalement, ont mis en évidence que le contrôle de l'ouverture thermique conrotatoire de cyclobutènes 3-substitués était principalement sous la dépendance des effets électroniques des substituants. La figure 21 résume la théorie qui a été développée en examinant les interactions entre les orbitales frontières moléculaires de la structure de transition du cyclobutène et une orbitale à 2 électrons (π ou non liante) d'un substituant électrodonneur^{34a-c}. Les principaux arguments avancés sont les suivants :

- Au cours d'une rotation outward, l'orbitale π d'un substituant donneur est principalement en interaction avec l'extrémité C³ en rotation. Dans le cas de la HOMO, la stabilisation de l'état de transition par recouvrement avec l'orbitale en C³, conduit à un abaissement de l'énergie d'activation.
- Lors d'une rotation inward, l'orbitale du substituant donneur est en interaction avec les extrémités C³ et C⁴. Le recouvrement de l'orbitale du substituant avec l'orbitale σ HOMO se traduit par un accroissement de l'énergie d'activation.

De cette analyse, il apparaît qu'en présence d'un substituant électrodonneur l'énergie d'activation est plus élevée pour une rotation inward que pour une rotation outward, cette dernière est alors favorisée. Plus le substituant est électrodonneur et plus cette tendance est forte.

³⁴ (a) Kirmse, W.; Rodans, N. G.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7989-7991. (b) Rondan, N. G.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2099-2111. (c) Rudolf, K.; Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3708-3710. (d) Houk, K. N.; Spellmeyer, D. C.; Jefford, C. W.; Rimbault, C. G.; Wang, Y.; Miller, R. D. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2125-2127. (e) Buda, A. B.; Niwayama, S.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 883-886. (f) Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2264-2266. (g) Jefford, C. W.; Wang, Y.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 856-858. (h) Niwayama, S.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 883-886. (i) Niwayama, S.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1251-1254. (j) Niwayama, S.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 527-530. (k) Niwayama, S.; Wang, Y.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6201-6204.

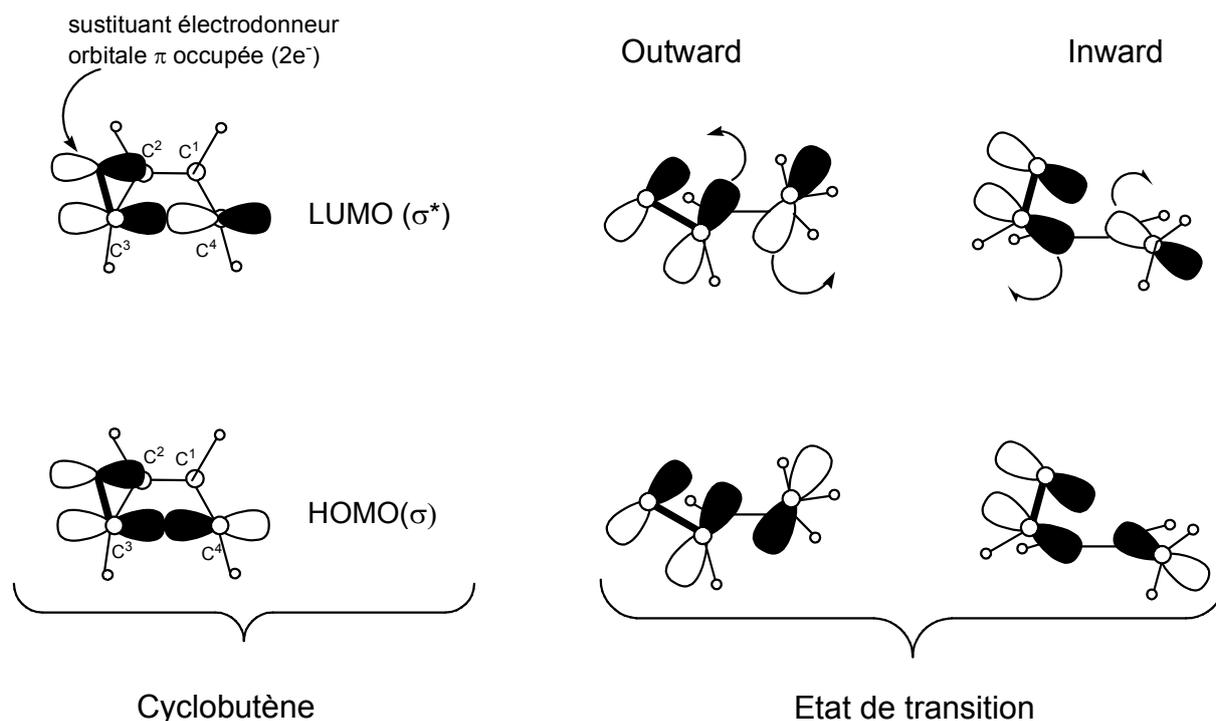


Figure 21 Interactions orbitales dans les structures de transition lors des rotations outward et inward d'un substituant possédant une orbitale π occupée.

Un substituant électroaccepteur, possédant une orbitale vacante (π^*) faiblement liante est capable de créer une interaction stabilisante à 2 électrons avec la HOMO (σ) de la structure de transition. Cette stabilisation est plus grande quand le substituant tourne dans le sens inward, car le recouvrement de la HOMO est plus important pour une structure de transition inward que pour une structure outward.

L'étude des interactions orbitales a permis de prévoir une préférence de rotation selon la nature électronique du substituant. Houk et coll.^{34b} ont alors introduit le terme de « torquosélectivité » pour décrire la stéréosélectivité relative à la direction de torsion préférentielle dans les processus électrocycliques. L'influence des effets électroniques peut se résumer de la manière suivante :

- Les substituants électrodonneurs et moyennement électroaccepteurs conduisent de préférence à la rotation outward. Plus le substituant est électrodonneur, et plus la tendance à la rotation outward augmente.
- Inversement, les substituants fortement électroaccepteurs conduisent de préférence à la rotation inward.

Dérivés cyclobuténiques cis-3,4-disubstitués

Dans le cas des cyclobutènes *cis*-3,4-disubstitués, l'interprétation est rendue plus compliquée, du fait de l'interaction entre les deux substituants au cours de l'ouverture. En tenant compte de ce qui a été vu précédemment, la stéréosélectivité dépend non seulement des effets électroniques, mais aussi des effets stériques.

Sur la base de divers résultats expérimentaux, Wallace et coll.³⁵ ont mis en évidence que l'ouverture des cyclobutène *cis*-3,4-disubstitués (schéma 36, tableau 2) était en majorité influencée par les effets électroniques des substituants, et à un degré moindre par leur encombrement stérique. La stéréosélectivité de l'ouverture s'est révélée importante quand les deux substituants en position allylique ont des préférences de rotation complémentaires (ex 6 et 7 : CHO/CH₂OH, Et). Ils ont d'autre part comparé la tendance à la rotation inward de quelques groupements électroattracteurs, et ont observé que l'ordre de préférence pour cette rotation inward était le suivant : COCl > CO₂H > CO₂Me.

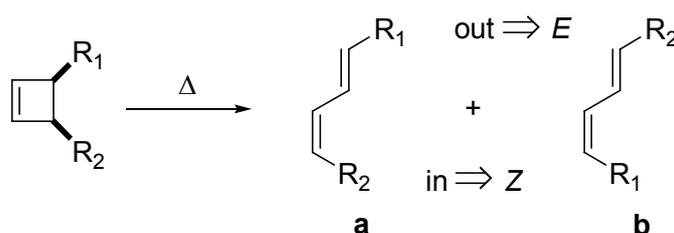


Schéma 36

| Entrée | R ₁ | R ₂ | Conditions | a | b |
|--------|---|-----------------------------|--|--------------------|---|
| 1 | CO ₂ C ₄ H ₉ | CO ₂ H | Me ₂ SO (110°C, 1,2h) ClCH ₂ CH ₂ Cl (83°C, 17h) | 50 / 50 75 / 25 | |
| 2 | CO ₂ Me | CO ₂ H | Toluène (110°C, 1h) | 67 / 33 | |
| 3 | CO ₂ (2-Naphtyl) | CO ₂ H | ClCH ₂ CH ₂ Cl (83°C, 10h) | 50 / 50 | |
| 4 | CO ₂ Me | COCl | Toluène (110°C, 1h) | 80 / 20 | |
| 5 | CO ₂ Me | CO ₂ (2-Naphtyl) | Toluène (110°C, 2h) | 85 / 15 | |
| 6 | CHO | CH ₂ OPMB | CH ₂ Cl ₂ (20°C, 30 min) THF (20°C, 30 min) | 5 / 95 5 / 95 | |
| 7 | CHO | Et | CH ₂ Cl ₂ (20°C, 30 min) | 5 / 95 | |

Tableau 2

³⁵ (a) Binns, F.; Hayes, R.; Ingham, S.; Saengchantara, S. T.; Turner, R. W.; Wallace, T. W. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 515-530; (b) Hayes, R.; Ingham, S.; Saengchantara, S. T.; W.; Wallace, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *35*, 2953-2954.

Comme nous l'avons signalé déjà, au sein de notre équipe, Gourdel-Martin²¹ a constaté que, lorsque l'un des substituants du cyclobutène est un groupement azoté, seul le diène (*Z,E*) est obtenu (schéma 37).

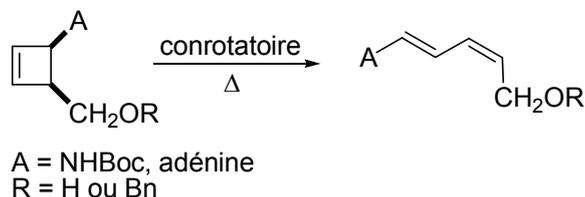


Schéma 37

II.3.2.6.c Application à l'interprétation de nos résultats

Dans notre équipe Gourdel-Martin et al²¹ ont montré que des groupements azotés fortement électrodonneurs, avaient une forte tendance à conduire à une ouverture outward, et donc favorisaient la formation d'une double liaison de géométrie *E*. Ces observations étaient en accord avec les prédictions de Houk et coll.³⁴

Dans le cas de notre étude, nous pouvons voir que la formation des alcools **7**, **9** et des acides diéniques **24**, **26** (*E,Z*) obtenus sont bien en accord à la fois avec les règles de Woodward-Hoffmann et les prédictions de Houk. En effet, nous avons remarqué la formation de diènes de configuration (*Z,E*) et le groupe amino a bien une forte tendance à la rotation outward. Les groupements hydroxyméthyles et acides carboxyliques ont une préférence pour une rotation inward, et conduisent à une géométrie *Z*. Cependant, la formation des esters diéniques a conduit à deux isomères (*Z,E*) et (*E,E*).

Cette obtention de composé (*E,E*) peut s'expliquer de deux façons. En milieu basique, les cyclobutènes intermédiaires peuvent s'épimériser pour conduire aux dérivés *trans* **11**, qui par ouverture électrocyclique conduiraient au diène (*E,E*). La deuxième hypothèse que nous privilégions serait la formation préalable des diènes attendus (*Z,E*), qui s'isomériseraient ensuite en diènes (*E,E*) (schéma 38).

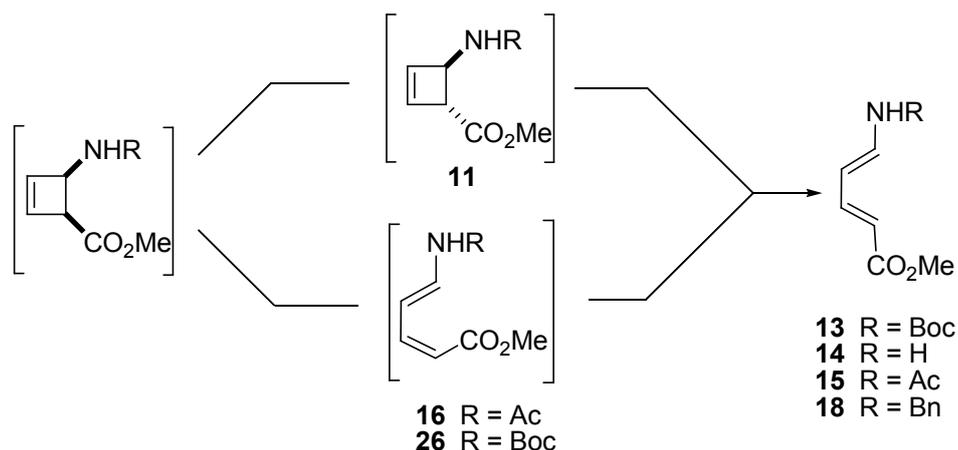


Schéma 38

Dans le cas du lactame Boc **2**, différents composés diéniques ont été obtenus par ouverture. Nous avons remarqué que l'ouverture en milieu basique a permis l'isomérisation vers le composé le plus stable (*E,E*). Cette isomérisation pourrait s'expliquer par le passage par un intermédiaire zwitterionique, ou de l'anion correspondant après le déplacement d'un proton dans ce milieu basique.

Lors de précédents travaux dans notre équipe, le composé **25** obtenu en milieu neutre s'est isomérisé en milieu basique.

Par contre l'isomérisation de l'alcool diénique **7** ne s'est pas produite, ce résultat est en accord avec l'absence du caractère "push-pull" de ce diène (schéma 39).

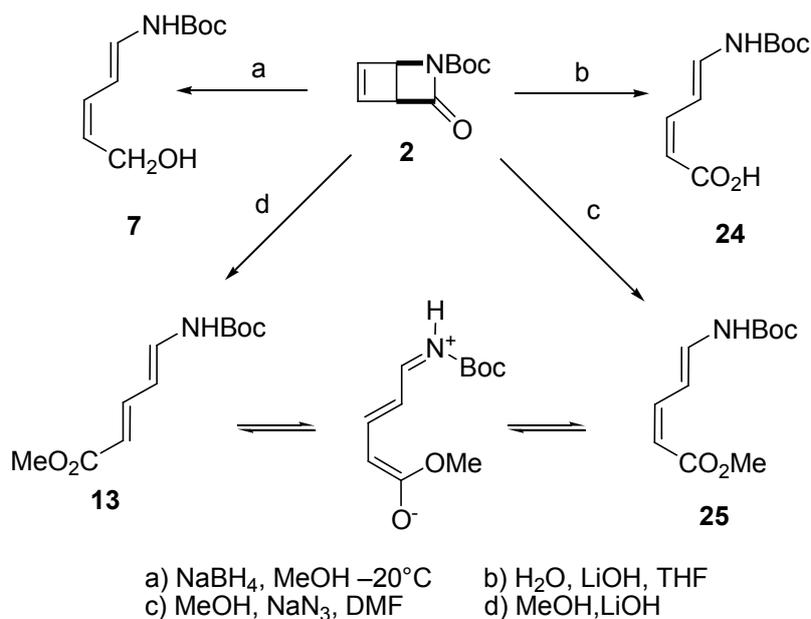


Schéma 39

L'obtention des diènes **14** et **18** de configuration (*E,E*) peut être expliquée par l'isomérisation des diènes (*Z,E*) correspondants après ouverture de leurs lactames respectifs. Le caractère "push-pull" de ces deux composés ainsi que la présence d'une base favorise l'isomérisation.

Par contre, lors de l'ouverture du lactame acétylé **3** nous avons observé l'apparition du diène **16** de configuration (*E,Z*). Cependant une agitation du diène **16** en présence de lithine dans le méthanol au reflux pendant 48 heures a conduit à un mélange des deux isomères (*Z,E*) et (*E,E*) dans un rapport de 4:1. Ce résultat est en accord avec la deuxième hypothèse. La présence du groupement acétyle rendrait plus difficile l'isomérisation du diène (*Z,E*) en raison de l'atténuation du caractère "Push-pull" (schéma 38).

Quant à l'isomérisation du diène acide **24** elle ne s'est pas produite. Ce résultat est cohérent avec la meilleure stabilité de l'isomère (*2Z,3E*) du monoester diacide diénique et la préférence de la position (*2Z*) du groupement COOH dans les dérivés (*2E,2E*)³⁶ (schéma 40).

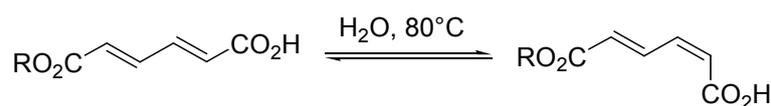


Schéma 40

II.3.3 Obtention des diènes-1,3 azotés diprotégés

Nous avons envisagé la synthèse d'autres diènes doublement protégés en introduisant un deuxième groupement protecteur sur la fonction amine.

II.3.3.1 A partir du diène acétylé **15**

Nous avons, dans un premier temps, choisi le diène acétylé **15** pour protéger une deuxième fois la fonction amine.

Avec le groupement Boc dans les conditions classiques de protection (Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂), le composé attendu **20** a été obtenu avec un rendement de 64% (schéma 41).

³⁶ Jaroszewski, J. W.; Grossen, P.; Mohr, P.; Tamm, C. *Helv. Chim. Acta.* **1986**, *69*, 718-725.

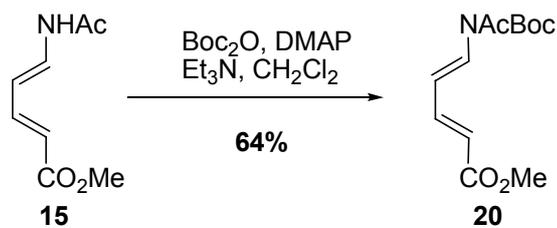


Schéma 41

La deuxième protection du diène **15** avec un groupement acétyle a été également envisagée par l'action de l'anhydride acétique en présence de triéthylamine et de 4-diméthylaminopyridine dans le dichlorométhane. Le diène diacétylé **19** a été obtenu avec un rendement de 60% (schéma 42).

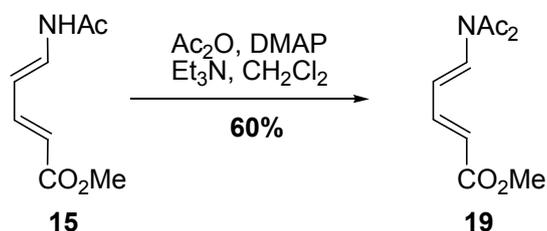


Schéma 42

Nous avons également obtenu le diène **22** par action de l'anhydride *p*-toluènesulfonique sur le diène **15** en présence de DMAP et de bromure de tétrabutylammonium dans le THF à -78°C, avec un rendement brut de 80%. Ce produit n'a pas pu être purifié par chromatographie sur gel de silice (schéma 43).

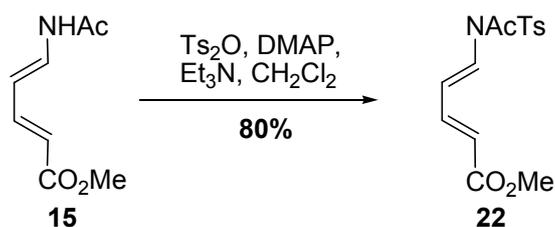


Schéma 43

II.3.3.2 A partir du diène benzylé **18**

Dans un deuxième temps nous avons tenté de protéger le diène benzylé **18**. Cependant, quelles que soient les conditions opératoires, l'introduction d'un deuxième groupement acétyle ou benzyle sur la fonction azotée a échoué (schéma 44, tableau 3).

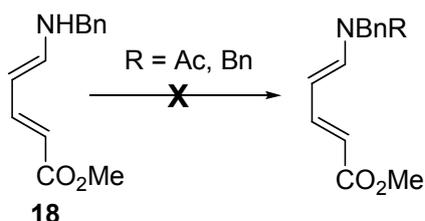


Schéma 44

| | Conditions | Temps | Température |
|--------|---|--------|-------------|
| R = Ac | AcCl, Bu ₄ NBr, KOH, THF | 1 nuit | -78°C |
| R = Ac | AcCl, NaH, DMF | 16 h | 0°C |
| R = Ac | Ac ₂ O, DMAP, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ | 1 nuit | TA |
| R = Ac | Ac ₂ O, Bu ₄ NBr, KOH, THF | 1 nuit | -78°C |
| R = Ac | Ac ₂ O, Pyridine | 24 h | TA |
| R = Bn | BnBr, Bu ₄ NI, KOH, THF | 1 nuit | -78°C |

Tableau 3 : Essais d'introduction d'un deuxième groupement acétyle ou benzyle

Nous avons aussi tenté de tosyler ce diène par action du chlorure de tosyloyle en présence d'hydroxyde de potassium et de bromure de tétrabutylammonium dans le THF à -78 °C. Le composé souhaité **21** a été obtenu après chromatographie avec un rendement non optimisé de 20 % (schéma 45).

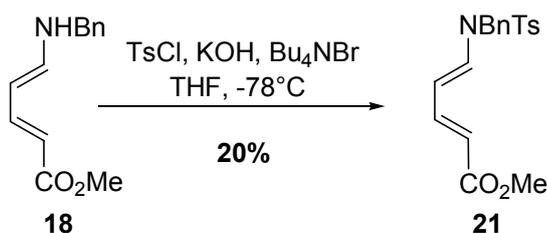
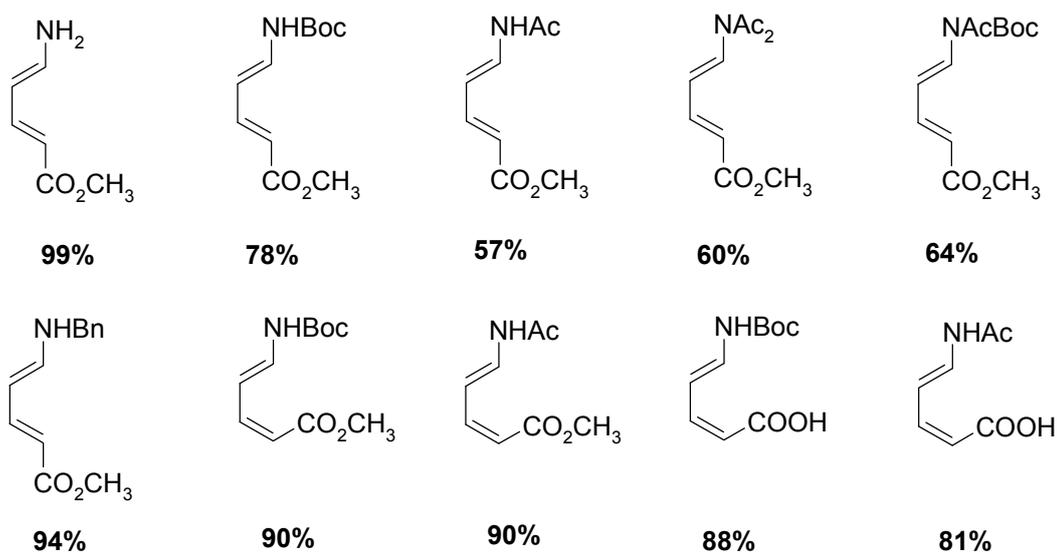


Schéma 45

II.4 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons préparé de nouveaux lactames bicycliques par protection de la fonction amide du lactame **1** obtenu par voie photochimique.

De nouveaux diènes-1,3 azotés de configuration (*E,E*) et (*E,Z*) ont été synthétisés par deux voies de synthèse courtes et sélectives à partir des lactames. La première voie est une ouverture électrocyclique du lactame suivie d'une protection du groupe amino libre, elle conduit à des diènes-1,3 azotés de configuration (*E,E*). La deuxième consiste en la protection du groupe amino libre de la partie lactame suivie de l'ouverture de celui-ci en milieu basique. Suivant la nature du groupement protecteur, des diènes de configuration (*E,Z*) ou (*E,E*) sont obtenus. Les rendements des ouvertures sont globalement bons.



Les nouveaux diènes obtenus ont ensuite été engagés dans des réactions de cycloadditions [4+2] afin d'obtenir de nouveaux composés cyclohexéniques.

Chapitre III :

Synthèse de nouveaux composés cyclohexéniques azotés

III.1 Introduction

La troisième partie de notre étude concerne la synthèse de composés cyclohexéniques **V** et **VI** porteurs d'une fonction azotée (figure 22).

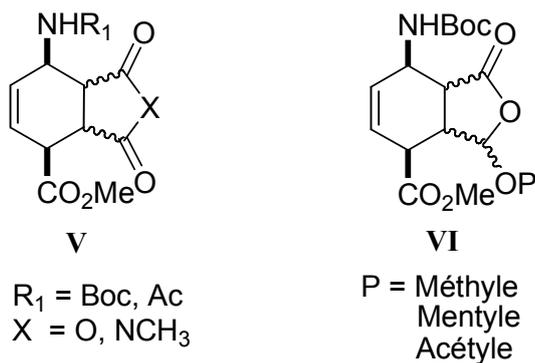


Figure 22

Ces composés sont des précurseurs d'aminocyclohexitols et d'analogues de nucléosides cyclohexéniques **II** et cyclohexaniques pontés **I**.

La stratégie de synthèse consiste en une réaction de cycloaddition [4+2] thermique entre les diènes-1,3 azotés que nous avons obtenus et des diénophiles **133** chiraux ou racémiques (schéma 46).

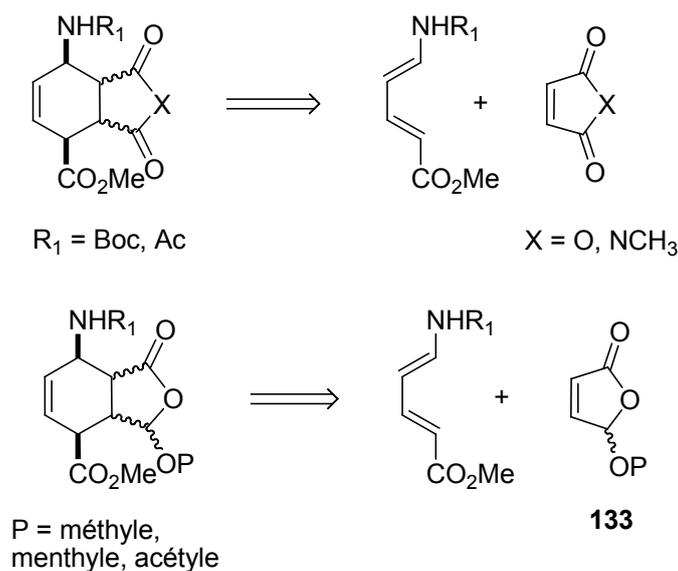


Schéma 46

L'utilisation des diénophiles **133** a pour objectif l'accès à des composés cyclohexéniques fonctionnels. Le diénophile chiral pourrait conduire aux composés cyclohexéniques chiraux fonctionnels ainsi qu'à des triols chiraux précurseurs d'analogues de nucléosides.

III.2 Etude bibliographique

La littérature concernant les composés cyclohexéniques est très riche. Cependant, nous avons orienté notre étude bibliographique sur la préparation des composés cyclohexéniques utilisant des réactions de Diels-Alder entre des diènes conjugués acycliques 1,4-disubstitués portant un atome d'azote et l'anhydride maléique, le *N*-méthylmaléimide ou des composés lactoniques **133**.

III.2.1 Préparation des composés cyclohexéniques à partir des diènes conjugués acycliques 1,4-disubstitués portant un atome d'azote.

III.2.1.1 Avec l'anhydride maléique

Oppolzer et coll.¹⁶ ont effectué une cycloaddition entre l'anhydride maléique et le diène **102** au reflux du benzène. Un mélange de deux diastéréoisomères a été obtenu avec un rendement de 89% pour le composé *endo* **134** et 5% pour le composé *exo* **135** (schéma 47).

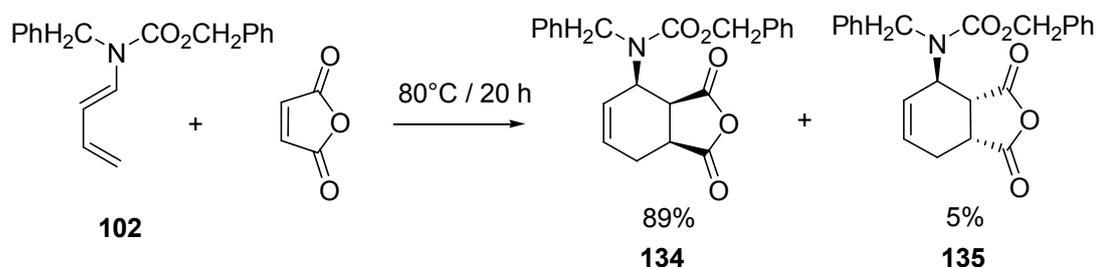


Schéma 47

Overman et coll.³⁷ ont chauffé le (trichloroacétamido)-1,3 diène **105** en présence d'anhydride maléique au reflux du benzène et ont obtenu le composé cyclohexénique **136** avec un rendement de 74% et une *endo*-sélectivité totale (schéma 48).

³⁷ Overman, E. L.; Freerks, R. L.; Petty, C. B.; Clizbe, L. A.; Ono, R. K.; Taylor, C. F.; Jessup, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2816-2822.

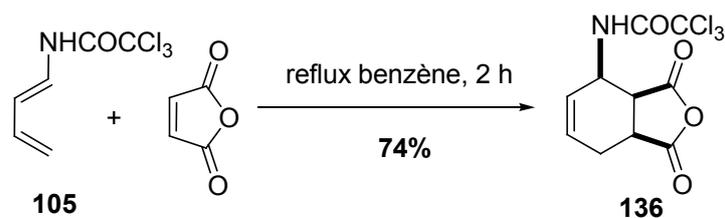


Schéma 48

Des cycloadditions [4+2] entre l'anhydride maléique et les *N*-diényllactames **129** ont permis à Smith et coll.²⁶ de synthétiser les cycloadduits **137** avec des rendements compris entre 50 et 70% et une préférence pour l'adduit *endo* (schéma 49, tableau 4).

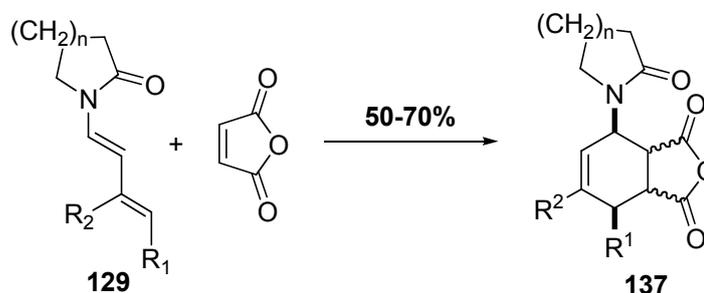


Schéma 49

| | R ₁ | R ₂ | Solvant | <i>endo/exo</i> | Rdt (%) |
|-------|----------------|-----------------|---------|-----------------|---------|
| n = 1 | H | H | Toluène | 70/30 | 70 |
| n = 1 | H | CH ₃ | Toluène | 82/18 | 50 |
| n = 2 | H | H | EtOH aq | 79/21 | 67 |
| n = 2 | H | CH ₃ | Toluène | 78/22 | 64 |
| n = 3 | H | H | EtOH aq | 74/26 | 67 |
| n = 3 | H | CH ₃ | EtOH aq | 60/40 | 55 |

Tableau 4

Cette même équipe a également décrit la synthèse des composés cyclohexéniques **139a** et **139b** à partir des *N*-diényllactames **138a** et **138b** au reflux du benzène avec des rendements respectifs de 73 et 76%³⁸ (schéma 50).

³⁸ Menezes, R. F.; Zezza, C. A.; Sheu, J.; Smith, M. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3295-3298.

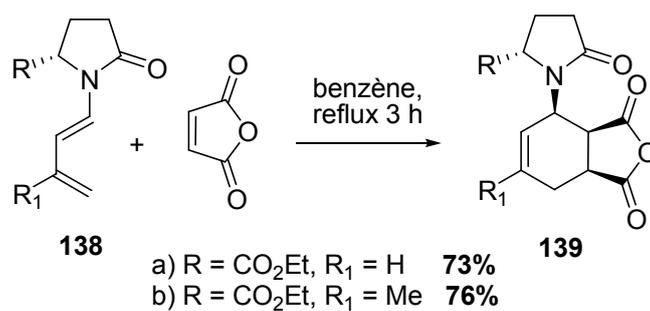


Schéma 50

III.2.1.2 Avec des diénophiles lactoniques 133

A notre connaissance, aucune réaction de cycloaddition [4+2] entre des diènes conjugués acycliques 1,4 disubstitués portant un atome d'azote et des diénophiles lactoniques **133** n'a été décrite dans la littérature.

III.3 Nos travaux

Les diénophiles lactoniques n'étant pas commerciaux nous nous sommes d'abord intéressés à leur synthèse.

III.3.1 Préparation des diénophiles

Nous avons préparé la 2-hydroxy-2(5H)-furanone **27** à partir du 2-furfuraldéhyde dans du méthanol sous O₂ par voie photochimique par une méthode décrite par Paquette et coll..³⁹ Ces auteurs ont utilisé une lampe de 600 W pendant 20 heures de réaction. Ne disposant pas de lampe de cette puissance, nous avons effectué la réaction avec une lampe de 400W pendant 30 heures. Le meilleur résultat a été obtenu avec un rendement de 86 % (schéma 51).

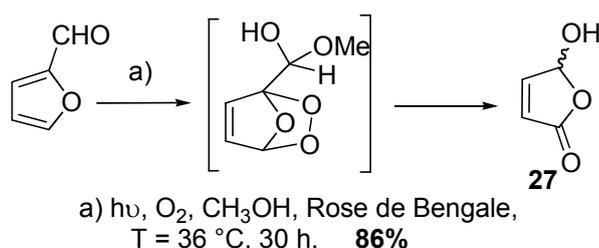


Schéma 51

Une acétylation du composé **27** a été effectuée dans la pyridine en présence d'anhydride acétique avec un bon rendement de 70 % (schéma 52).

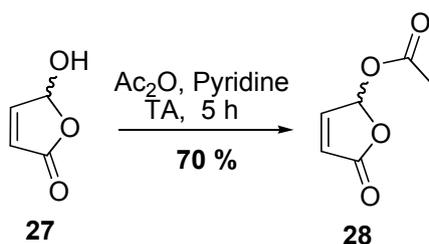


Schéma 52

La protection de l'alcool par le di-*tert*-butyl pyrocarbonate dans le THF a été réalisée pour préparer le composé **29** avec un rendement de 67%⁴⁰ (schéma 53).

³⁹ Moradei, O. M.; Paquette, L. A. *Organic Syntheses* **2003**, *80*, 66-74.

⁴⁰ Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *10*, 3090-3100.

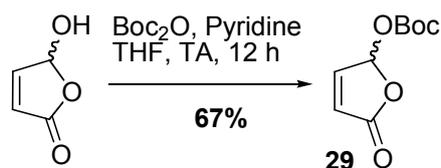


Schéma 53

Au reflux du méthanol pendant 3 jours le composé **27** a conduit au diénophile **30** avec un rendement de 73%⁴¹ (schéma 54).

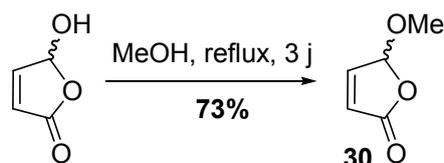


Schéma 54

Afin de préparer des composés chiraux non racémiques nous avons synthétisé un mélange de deux diastéréoisomères **31** et **32** à partir de la 5-hydroxy-2(5H)-furanone **27** en présence d'acide D-(+)-camphre sulfonique, et du D-(+)-menthol au reflux du benzène. Ces composés ont été obtenus dans un rapport 1:1 au bout de 3 heures et avec un rendement de 89%. Les deux diastéréoisomères ont été séparés par recristallisation dans l'éther de pétrole. Une épimérisation du composé **32** en présence d'acide D-(+)-camphre sulfonique au reflux pendant 19 heures, suivie d'une recristallisation dans l'éther de pétrole, a conduit à la 5-(D-mentyloxy)-2(5H)-furanone **31** avec un rendement global de 41%⁴² (schéma 55).

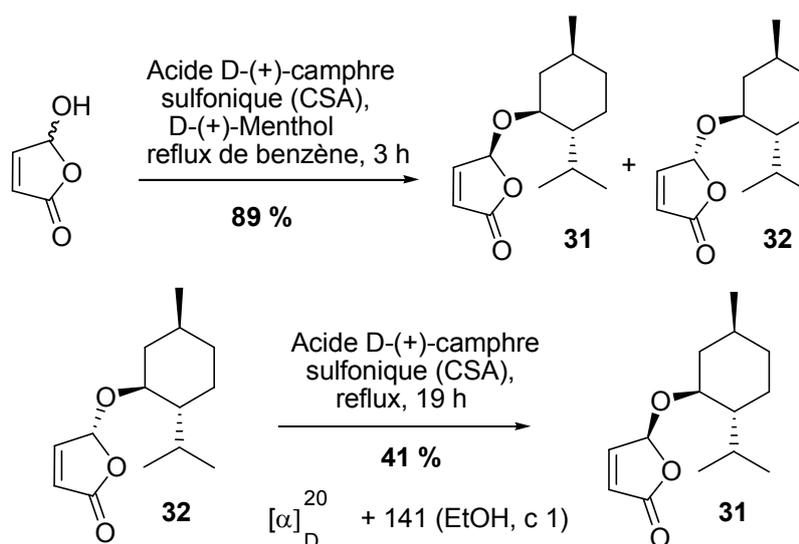


Schéma 55

⁴¹ De Jong, J. C.; Van Bolhuis, F.; Fringa, B. L. *Tetrahedron : Asym.* **1991**, *12*, 1247-1262.

⁴² Fringa, B. L.; De Lange, B.; De Jong, J. C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2471-2475.

III.3.2 Préparation des composés cyclohexéniques azotés

Nous avons ensuite engagé les diènes-1,3 azotés et les diénophiles racémiques et chiraux dans des réactions de cycloaddition [4+2].

III.3.2.1 A partir des diènes (*E,E*)

III.3.2.1.a Avec l'anhydride maléique

Le premier essai de préparation du cycloadduit **33** a été effectué dans notre équipe²⁹ entre le diène Boc **13** et l'anhydride maléique au reflux du chloroforme. Le cycloadduit **33** a été obtenu avec un rendement de 92% et une *endo*-sélectivité totale (schéma 56).

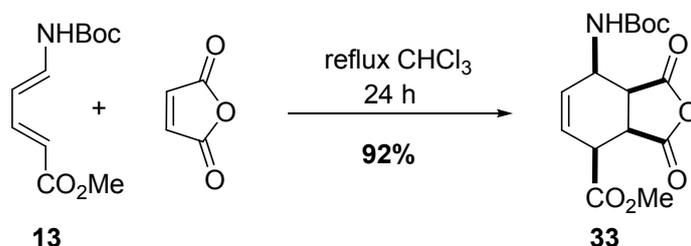


Schéma 56

Dans les mêmes conditions, le diène acétylé **15** a conduit à un mélange des deux diastéréoisomères *endo/exo* dans un rapport 72:28 avec un rendement de 84% (schéma 57).

Différents essais ont montré que le rapport *endo/exo* au cours de cette réaction dépend fortement du temps de réaction (tableau 5).

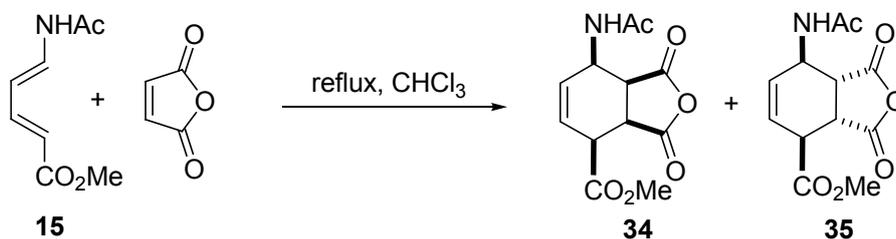


Schéma 57

| Diène 15 (éq) | Anhydride (éq) | Solvant | Temps (heures) | <i>Endo/exo</i> | Rendements (%) |
|------------------------------------|------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| 1 | 1,2 | CHCl_3 | 24 | 72/28 | 84 |
| 1 | 1,2 | CHCl_3 | 40 | 40/60 | 84 |
| 1 | 1,2 | CHCl_3 | 60 | 0/100 | 81 |
| 1 | 1,2 | CHCl_3 | 10 | 86/14 | 76 |
| 1 | 1,2 | CHCl_3 | 8 | 92/8 | 84 |
| 1 | 1,2 | CHCl_3 | 6 | 100/0 | 83 |

Tableau 5

Six heures de réaction au reflux de chloroforme ont conduit à l'adduit *endo* **34** avec un rendement de 83%. Un chauffage de 60 heures a fourni l'adduit *exo* **35** uniquement avec un rendement de 81%.

Nous avons ensuite tenté la cycloaddition en utilisant le diène diprotégé **20**.

La première tentative par chauffage au reflux du chloroforme pendant 24 heures n'a pas conduit à l'adduit attendu. Nous avons alors effectué d'autres essais en changeant le solvant et le temps de réaction sans plus de réussite (schéma 58, tableau 6).

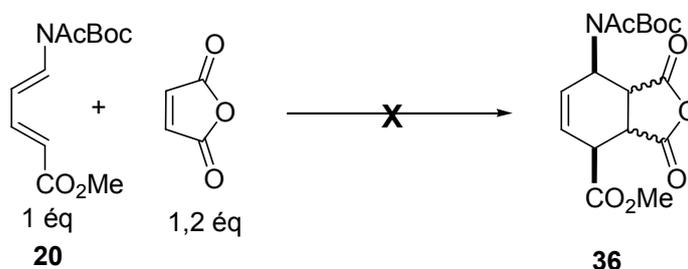


Schéma 58

| Solvants | Temps (heures) | Température ($^{\circ}\text{C}$) | Résultats |
|-----------------|----------------|------------------------------------|--------------------|
| CHCl_3 | 14 | 65 | Composés de départ |
| CHCl_3 | 24 | 65 | Composés de départ |
| Toluène | 14 | 110 | Composés de départ |
| Toluène | 24 | 110 (TS) | Composés de départ |
| Toluène | 40 | 110 (TS) | Composés de départ |

Tableau 6

L'encombrement stérique peut peut-être expliquer cette absence de réactivité.

Le diène benzylé **18** peu stable a été engagé immédiatement dans une réaction de cycloaddition avec l'anhydride maléique au reflux du chloroforme pendant 14 heures. Le composé désiré n'a pas été obtenu mais une dégradation des composés de départ a été observée, probablement due à la faible stabilité du diène (schéma 59).

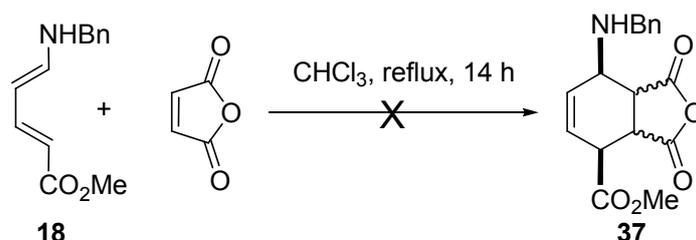


Schéma 59

III.3.2.1.b Avec le *N*-méthylmaléimide

Nous avons engagé le *N*-méthylmaléimide dans une réaction de cycloaddition avec le diène Boc **13** au reflux du toluène pendant 24 heures. L'adduit **38** a été obtenu avec un bon rendement de 92% et une *endo*-sélectivité totale (schéma 60).

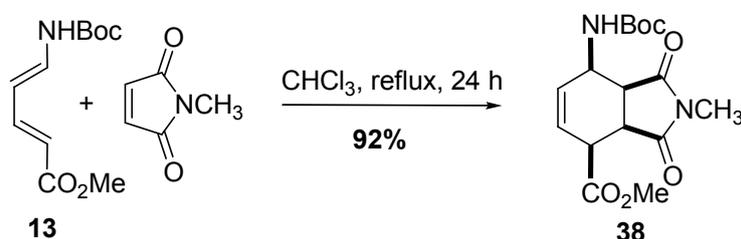


Schéma 60

III.3.2.1.c Avec les diénophiles 133

Dans un premier temps, les diénophiles lactoniques **133** ont été utilisés dans des cycloadditions [4+2] avec le diène **13**.

Des réactions avec la 5-acétyloxyfuranone **28** dans différentes conditions (solvants, température et temps de réaction) ont été effectuées (tableau 7). Le meilleur résultat a été obtenu en utilisant un équivalent du diène **13** par rapport au diénophile **28**, dans un tube scellé (TS) en présence de toluène pendant 3 jours. Un seul cycloadduit a été obtenu avec un rendement de 79% (schéma 61).

| Diène 13 (éq) | Diénoophile 35 (éq) | Temps | Solvant reflux | Observation |
|----------------------|----------------------------|------------|---------------------|---------------------------|
| 1.0 | 1.2 | 24 h | CHCl ₃ | Composés de départ |
| 1.0 | 1.2 | 24 h | Toluène | Composés de départ |
| 1.0 | 1.2 | 40 h | Toluène (TS) | Apparition du cycloadduit |
| 1.0 | 1.0 | 3 j | Toluène (TS) | 79 % |
| 1.5 | 1.0 | 3 j | Xylène (TS) | Dégradation |

Tableau 7

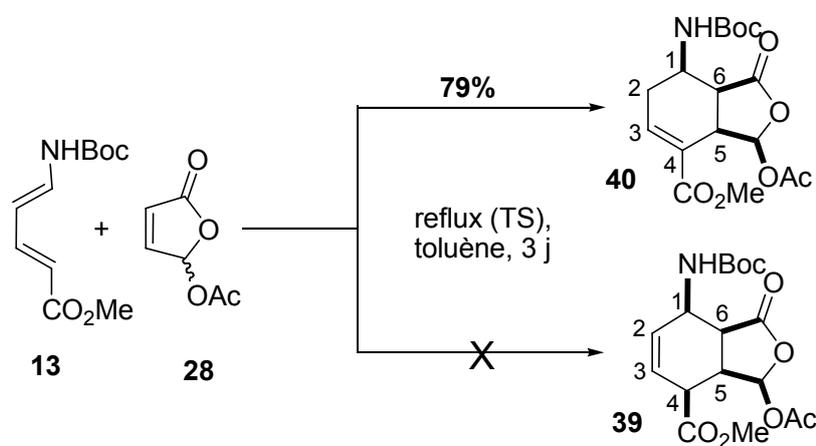
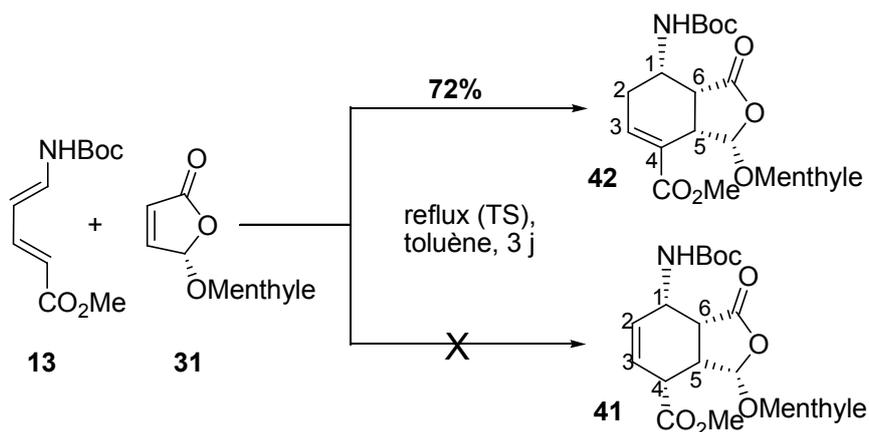


Schéma 61

Nous avons remarqué que cette réaction était totalement *endo* et régiosélective. Elle conduit au composé **40** et non au composé **39**, probablement par suite d'une isomérisation en produit à double liaison conjuguée avec le groupe carbonyle de l'ester et donc plus stable.

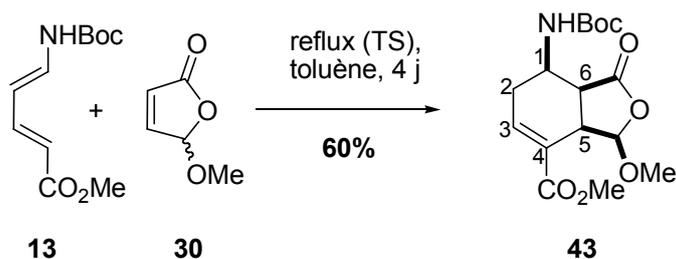
Pour pouvoir accéder à des produits non racémiques, la cycloaddition entre la 5-(D-mentyloxy)-2(5H)-furanone **31** et le diène **13** a alors été effectuée. Elle a conduit au composé **42** par chauffage dans un tube scellé en présence de toluène pendant 3 jours avec un rendement de 72% et une *endo*- et régiosélectivité totales (schéma 62, tableau 8). La formation de l'adduit **41** n'a pas été observée.



| Diène (ég) | Diénoophile (ég) | Temps | Solvant (reflux) | Rendement |
|------------|------------------|------------|---------------------|-------------|
| 1.0 | 1.1 | 7 j | CH ₃ Cl | 52 % |
| 1.1 | 1.0 | 3 j | Toluène | 47 % |
| 1.0 | 1.2 | 3 j | Toluène (TS) | 62 % |
| 1.0 | 1.0 | 3 j | Toluène (TS) | 72 % |

Tableau 8

La cycloaddition avec la 5-(méthoxy)-2(5H)-furanone **30** a été effectuée dans un tube scellé à 110°C pendant 4 jours pour conduire au composé **43** avec un rendement de 60% (schéma 63).



Un essai de cycloaddition a été effectué entre le diène **13** et la 5-hydroxy-2(5H)-furanone **27** sans succès (schéma 64).

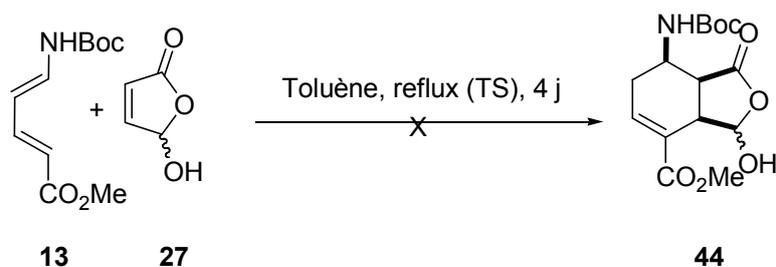


Schéma 64

Cet échec est certainement dû à la faible réactivité du diénophile au cours de réactions [4+2] thermiques.

Un seul essai de cycloaddition entre le diène **15** et la 5-(acétyloxy)-2(5H)-furanone **28** a été réalisé dans les mêmes conditions que précédemment. Les deux composés **45** et **46** ont été obtenus dans un rapport 1:1, avec un rendement de 69%. Ils n'ont pas pu être séparés par chromatographie sur gel de silice (schéma 65).

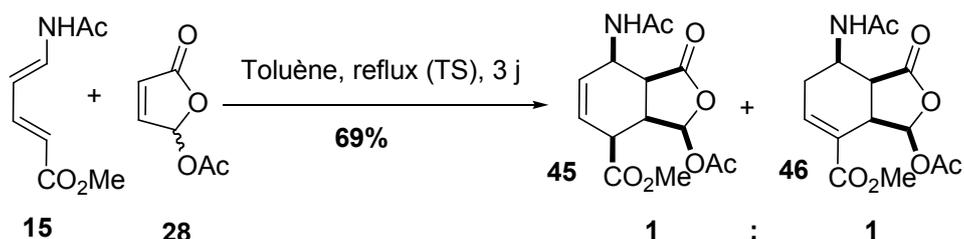


Schéma 65

L'obtention des adduits avec la double liaison en position 2, et non pas en position 3, nous a surpris par le fait que cette conjugaison avec le groupe carbonyle du groupement ester ne se produit pas dans le cas des cycloadduits obtenus à partir de l'anhydride maléique.

Plusieurs essais ont été effectués sur le composé **33** pour tenter de faire basculer la double liaison en position 3, mais sans succès.

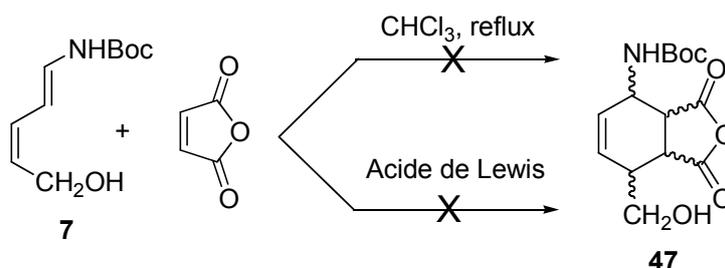
Nous n'avons pas d'explication concernant cette différence de résultats entre ces deux catégories de cycloadduits. Cependant, la présence d'une fonction de type accepteur de Michael dans les cycloadduits de type lactonique est très intéressante, et nous a conduits à envisager une nouvelle stratégie de synthèse plus courte pour l'obtention des dérivés pontés de type **I**, la formation du pont hydroxy par cyclisation intramoléculaire via une addition 1,4.

III.3.2.2 A partir des diènes (*Z,E*)

Nous avons engagé quelques diènes (*Z,E*) dans des réactions de cycloaddition [4+2] avec l'anhydride maléique.

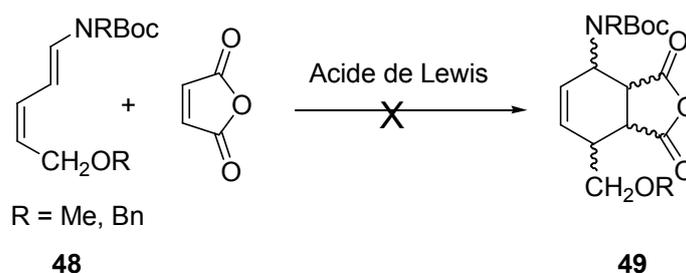
III.3.2.2.a Avec l'alcool diénique 7

Dans notre équipe, Gauvry²⁹ a testé les possibilités de réactions de cycloaddition [4+2]. L'alcool diénique 7 de configuration (*Z,E*) qui semblait devoir réagir plutôt en demande électronique normale a d'abord été mis à réagir à chaud avec l'anhydride maléique. Les premières tentatives de réaction n'ont pas conduit à l'adduit attendu 47. La faible stabilité thermique du diène explique probablement cette absence de réactivité. D'autres essais ont été effectués en employant différents acides de Lewis (AlCl_3 , ZnCl_2 , SnCl_4 ...), comme catalyseurs, sans plus de réussite (schéma 66).



III.3.2.2.b Avec le diène 48

Le composé diénique²⁹ 48 a été engagé sous sa forme protégée dans une réaction de cycloaddition avec l'anhydride maléique en présence d'un acide de Lewis à basse température. Le composé désiré n'a pas été obtenu. Ce résultat est peut-être dû à l'encombrement stérique du diène 47 qui le rend moins réactif (schéma 67).



III.3.2.2.c Avec l'ester diénique 16

Pour notre part, nous avons engagé le diène acétylé **16** de configuration (*Z,E*) dans une réaction de cycloaddition avec l'anhydride maléique. Malgré les différents essais effectués en faisant varier le temps de réaction, la température et en opérant éventuellement en tube scellé, le composé attendu n'a pas été obtenu, mais nous avons récupéré les composés de départ (schéma 68).

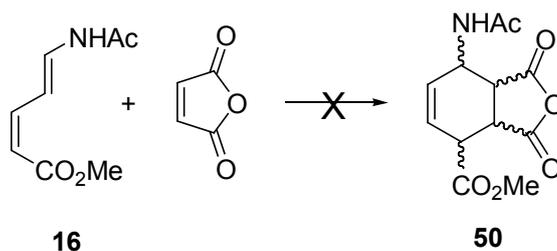


Schéma 68

Dans ces conditions aucune cycloaddition n'a donc été observée.

III.3.3 Preuves de structure

III.3.3.1 Le composé 38

La structure du dérivé **38** a été déterminée par diverses expériences classiques de RMN (^1H , ^{13}C , corrélations $^1\text{H}/^1\text{H}$ et $^1\text{H}/^{13}\text{C}$) ainsi que par étude des constantes de couplage en RMN ^1H . Les signaux des protons ont pu être attribués grâce à des expériences de découplages sélectifs. Une analyse conformationnelle est nécessaire pour établir l'endo- ou l'exosélectivité de la cycloaddition. Les composés bicycliques tels que **38** adoptent une conformation bateau concave ou convexe comme l'ont constaté plusieurs équipes⁹². Les quatre conformations possibles (deux par isomère) sont représentées sur la figure 23.

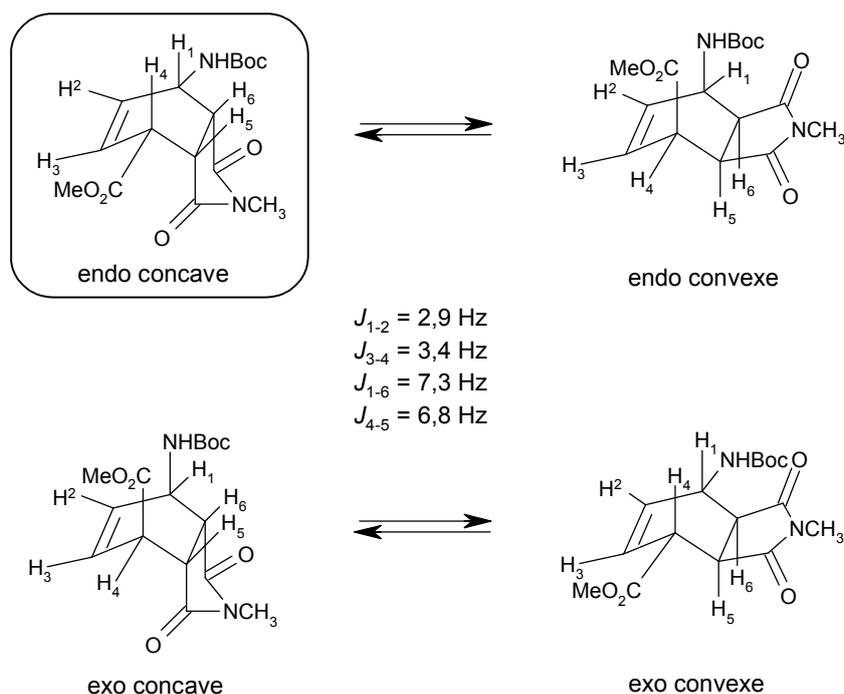


Figure 23

- Les constantes de couplage J_{1-2} et J_{3-4} de l'ordre de 3 Hz, caractérisent plutôt une position pseudo-axiale des protons H-1 et H-4. Elles seraient plus grandes pour des protons pseudo-équatoriaux.
- Les constantes J_{1-6} et J_{4-5} de 7,3 et 6,8 Hz sont trop faibles pour correspondre à des relations *trans*-diaxiales.

Une expérience RMN **HMBC** a été effectuée. Elle permet d'éliminer les corrélations $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ directes (1J) et de mettre en évidence les corrélations $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ longue distance (2J et 3J). Cette expérience confirme la régiosélectivité en faveur du composé **38**. En effet on peut noter le couplage scalaire entre le proton **H-3** et les carbones **C-1** et **C-5**, ainsi que le couplage entre le proton **H-6** et le carbone **C-2** (figure 24).

La corrélation NOESY phasée confirme que le composé **38** est bien l'isomère *endo* (figure 25).

En effet, l'interaction spatiale entre le proton **H-1** et les protons **H-4** et **H-6**, ainsi que l'interaction entre le proton **H-6** et les protons **H-5** et **H-1**, nous a permis de confirmer la préférence pour la structure *endo*.

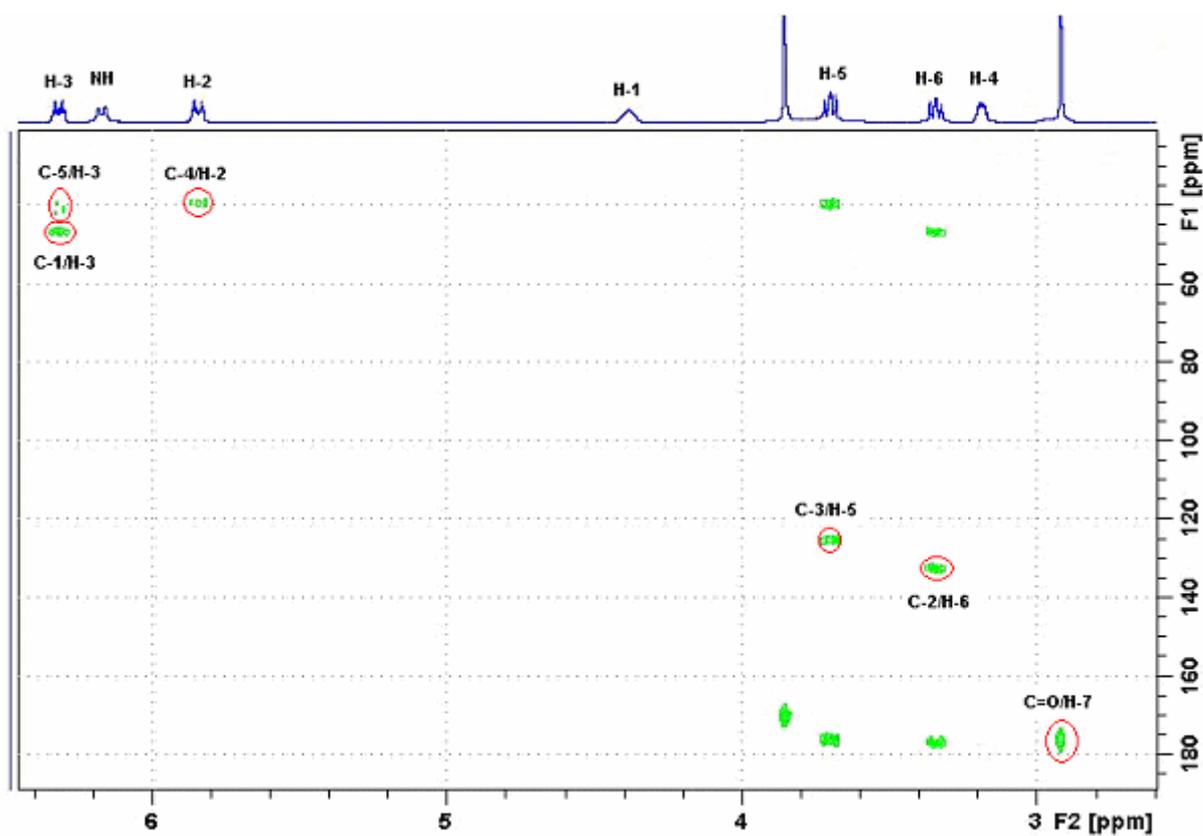


Figure 24 Spectre HMBC du composé 38

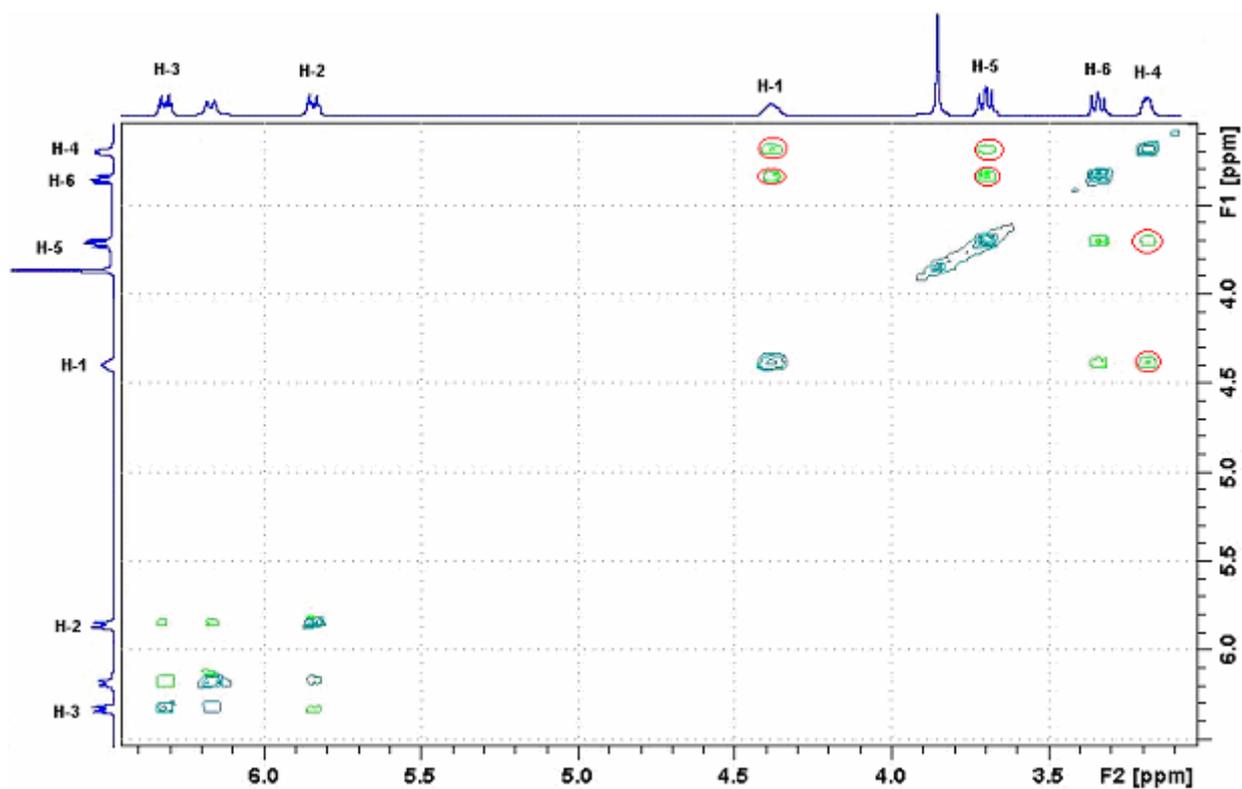


Figure 25 Spectre NOESY phasé du composé 38

III.3.3.2 Les composés 34 et 35

Les diverses expériences classiques de RMN (^1H , ^{13}C , corrélations $^1\text{H}/^1\text{H}$ et $^1\text{H}/^{13}\text{C}$) ont été effectuées pour déterminer la structure du composé **34**. La corrélation **NOESY** phasée, nous a permis de confirmer la configuration *endo*. En effet, les interactions spatiales entre **H-1** et les protons **H-4** et **H-6**, ainsi que les interactions entre le protons **H-5** et les protons **H-6** et **H-4** prouvent la structure *endo* (figures 26 et 27).

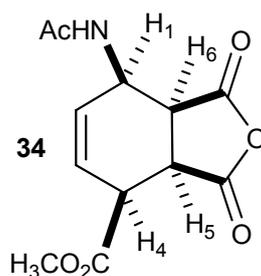


Figure 26

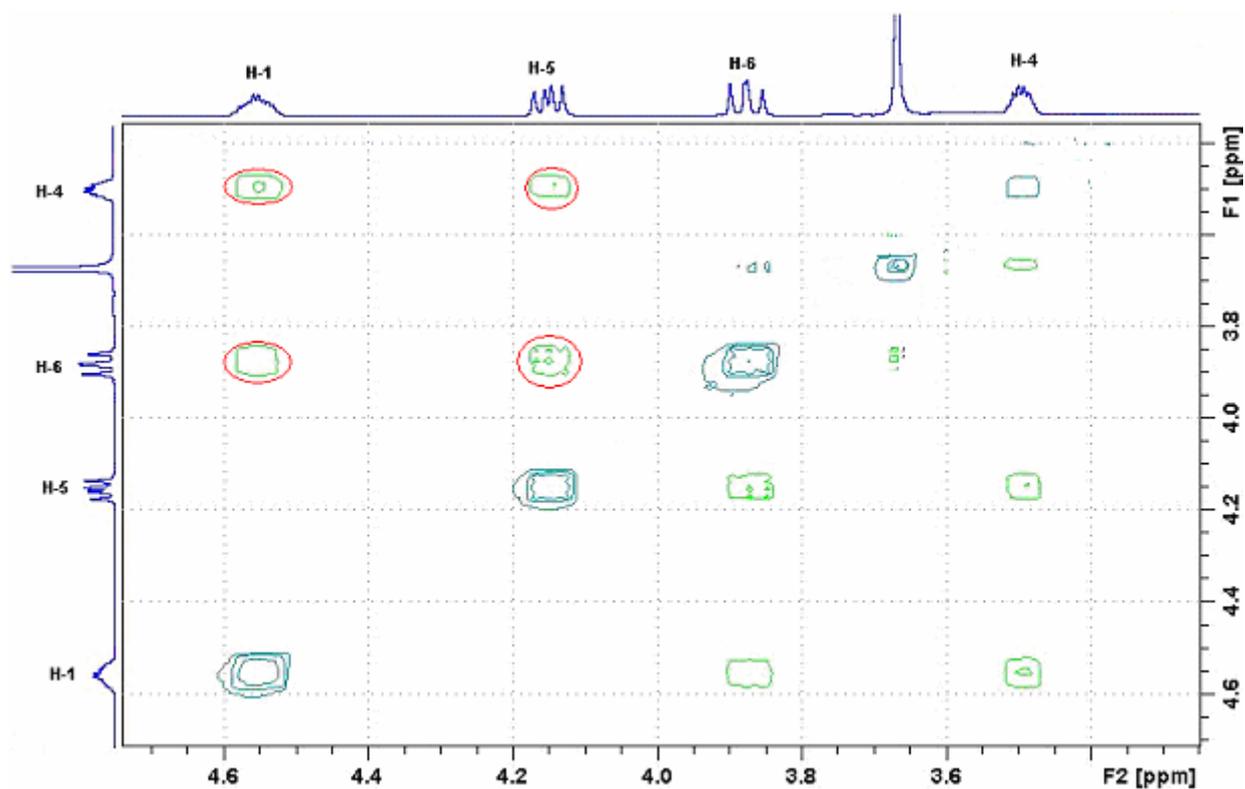


Figure 27 Spectre NOESY phasé du composé 34

En ce qui concerne le composé **35**, nous avons suivi la même démarche. Le spectre **NOESY** phasé montre des tâches de corrélation entre les protons **H-1** et **H-4** ainsi qu'entre les

protons **H-6** et **H-5**. Par contre, aucune interaction spatiale entre le proton **H-1** et les protons **H-5** ou **H-6** n'a été observée. Ces résultats sont en accord avec une structure *exo* pour le composé **35** (figures 28 et 29).

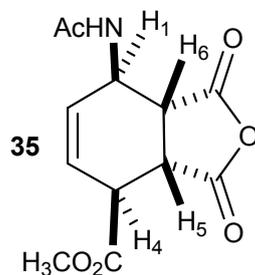


Figure 28

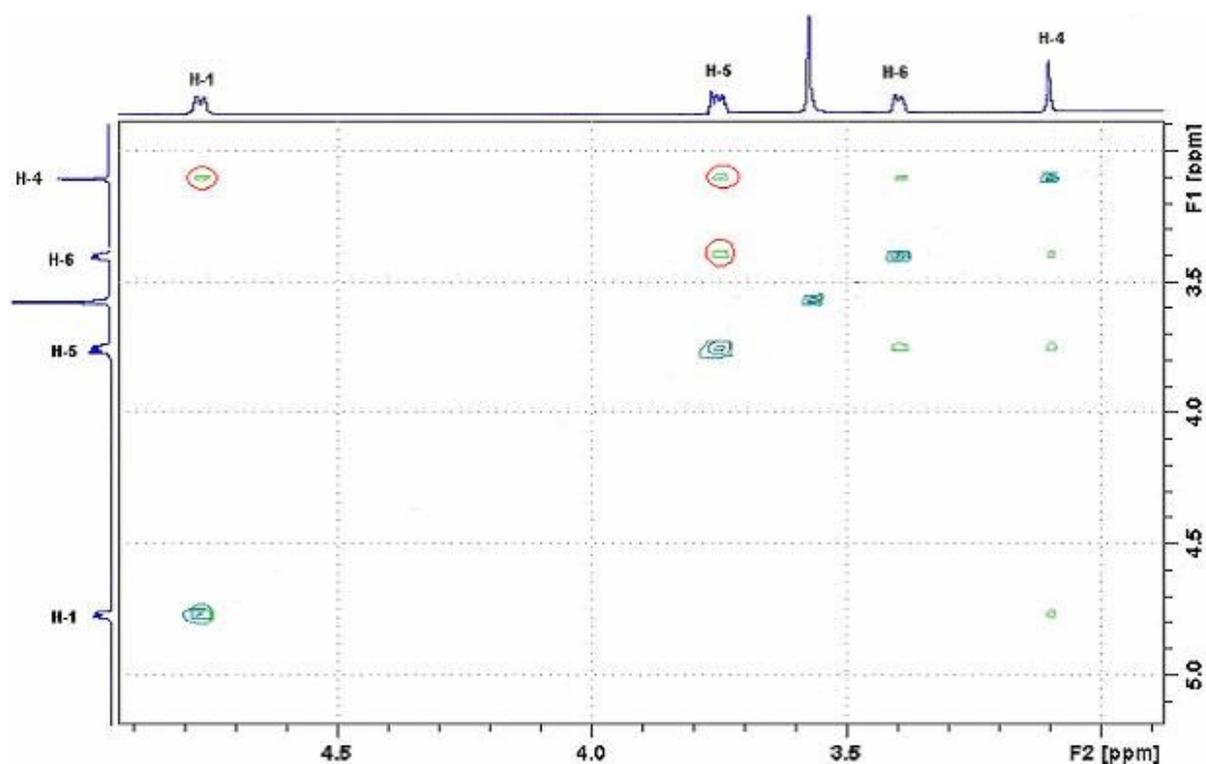


Figure 29 Spectre NOESY phasé du composé **35**

III.3.3.4 Le composé **40**

La régiosélectivité associée à la réaction de cycloaddition entre le diène Boc **13** et la lactone acétylée **28** a été prouvée par des expériences de découplages sélectifs en RMN ^1H . En effet, le proton **H-1**, facilement repéré par irradiation du **NH**, peut permettre l'attribution des autres protons du cyclohexène.

Une expérience RMN de type **HMBC** a été effectuée pour mettre en évidence les corrélations $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ à longue distance (3J). Ainsi, après avoir attribué aisément les signaux caractéristiques des carbones et des protons de la structure, elle a montré un couplage scalaire 3J entre le proton **H-7** et les carbones **C-6** et **C-4**, ainsi que les carbonyles **C-9** et **OCOME**. Ceci confirme la structure de **40** (figures 30 et 31).

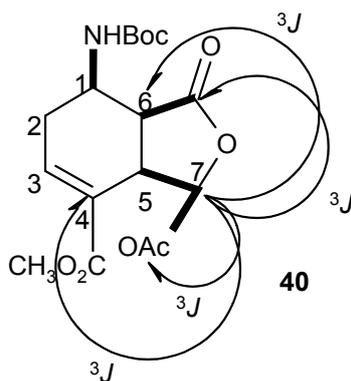
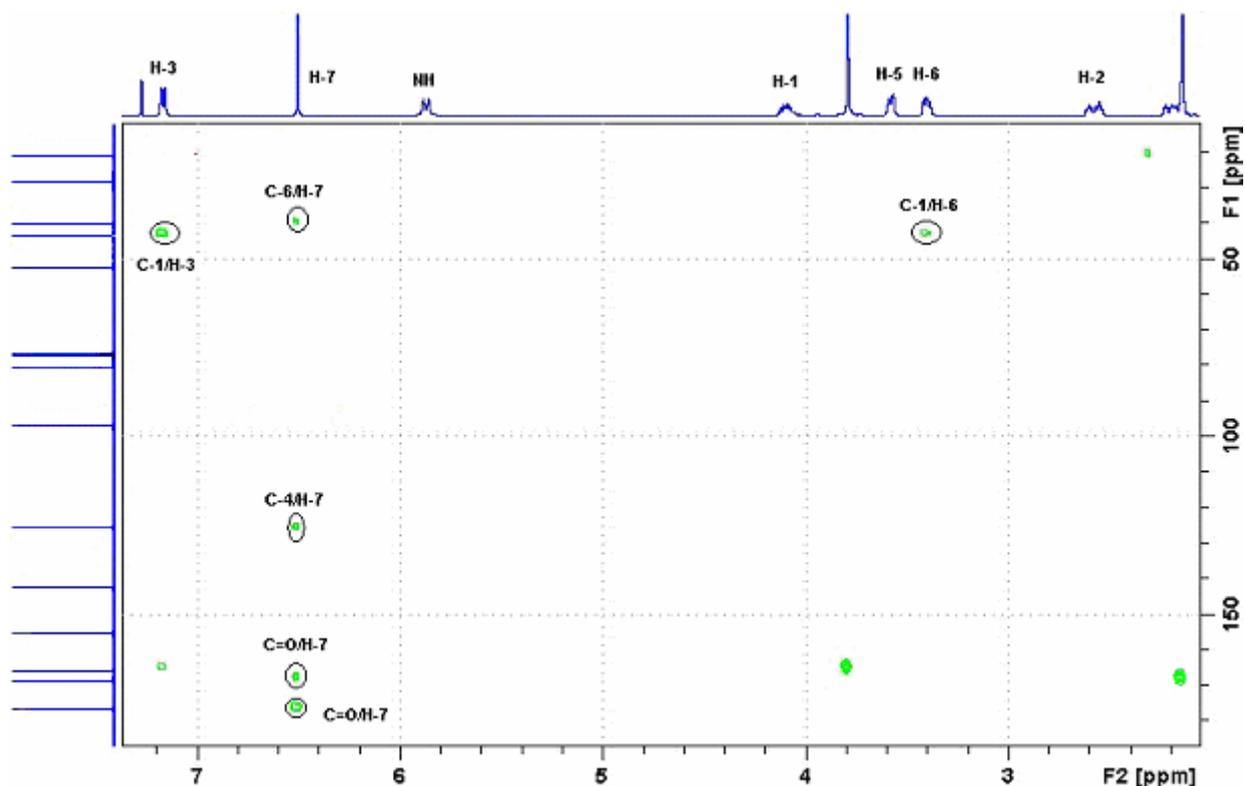


Figure 30

Figure 31 Spectre **HMBC** du composé **40**

III.3.3.3 Le composé 42

Diverses expériences classiques de RMN (^1H , ^{13}C , corrélations $^1\text{H}/^1\text{H}$ et $^1\text{H}/^{13}\text{C}$) ont été effectuées pour déterminer la structure du composé **42**. L'*endo*-sélectivité a été attribuée par une expérience NOESY phasée. Des tâches de corrélation entre le proton **H-7** et **H-5** ainsi qu'entre le proton **H-6** et les protons **H-1** et **H-5** sont observées. Ce résultat montre que les protons **H-1**, **H-6** et **H-5** sont du même côté du plan (figures 32 et 33).

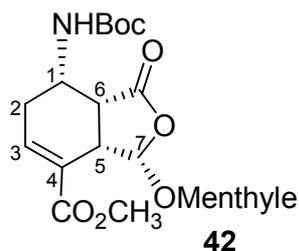


Figure 32

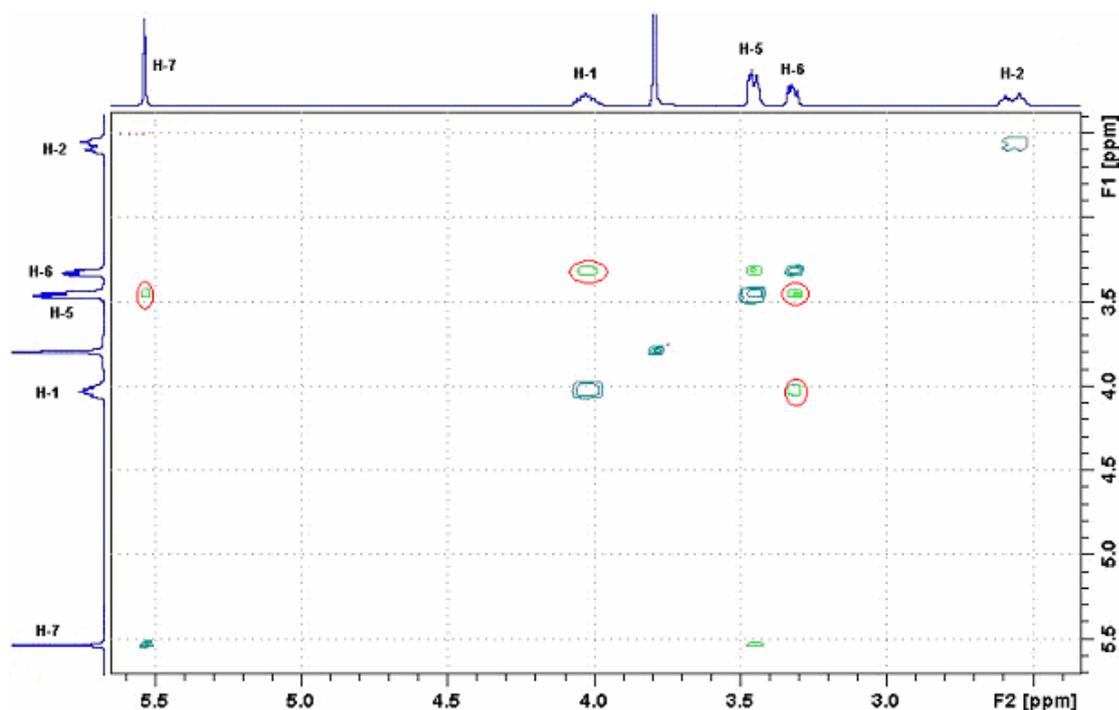


Figure 33 Spectre NOESY phasé du composé 42

III.4 Conclusion

Nous avons mis au point une méthode de préparation de composés cyclohexéniques azotés avec de très bonnes régio- et stéréosélectivités. Cette méthode consiste en une réaction de cycloaddition [4+2] thermique, entre les diènes-1,3 azotés et les diénophiles symétriques ou chiraux.

L'utilisation des diénophiles commerciaux nous a permis d'accéder à des composés cyclohexéniques avec la double liaison non conjuguée. Des essais ont été effectués pour la faire basculer en position 3, sans succès.

La préparation des diénophiles **133** nous a permis d'accéder à des composés cyclohexéniques avec une *endo*- et régiosélectivité totale ainsi qu'une stéréosélectivité totale très intéressants pour la suite de notre synthèse.

La stratégie utilisée ainsi que les tentatives de préparation des composés cyclohexéniques et cyclohexaniques pontés seront abordées dans le dernier chapitre.

Chapitre IV:

Vers la synthèse de nouveaux analogues de nucléosides cyclohexaniques et cyclohexéniques

IV.1 Introduction

Plusieurs équipes s'intéressent depuis longtemps aux nucléosides et surtout aux analogues de nucléosides qui possèdent un large éventail de propriétés biologiques.^{43b}

En effet, les modifications portées sur la structure des nucléosides naturels ont conduit à la découverte de molécules ayant une activité thérapeutique. Les propriétés de ces composés sont variables: anticancéreuses ou antivirales. Parmi les composés de cette série on peut notamment mentionner la 3'-azido-3'-désoxythymidine (AZT) qui a une activité anti-VIH et l'acyclovir qui a une activité anti herpétique.

Pour notre part nous avons envisagé la synthèse de nouveaux analogues de nucléosides cyclohexaniques contraints **I** et cyclohexéniques en série optiquement active **II** selon le schéma rétrosynthétique suivant (schéma 69).

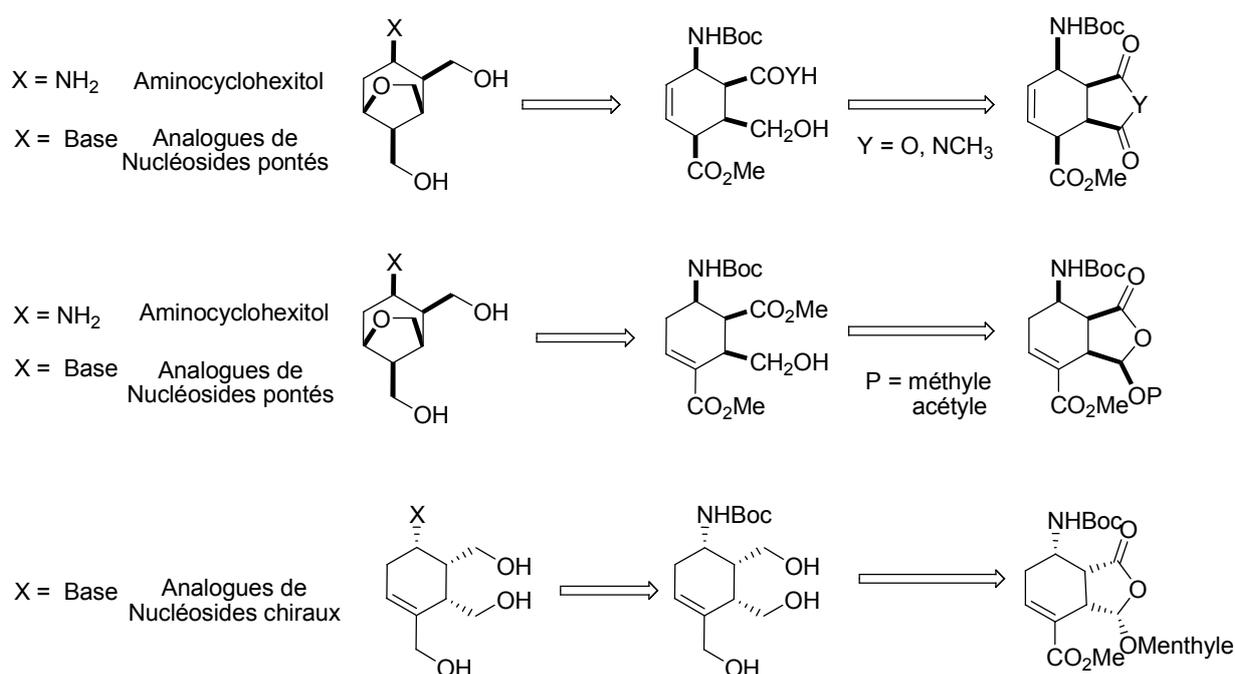


Schéma 69

⁴³ Kirkiacharian, S. *Guide de la chimie Thérapeutique*, Ellipses : Paris, 1996, pp 519-550.

IV.2 Etude bibliographique

Plusieurs exemples ont été décrits dans la littérature concernant la sélectivité de l'ouverture des composés lactoniques, et des anhydrides. Cependant, nous avons focalisé notre étude sur des composés cycliques dont l'ouverture conduirait à des hydroxyesters.

IV.2.1 L'obtention de composés cycliques fonctionnels par ouverture de lactones, de phtalimides et d'anhydrides

IV.2.1.1 Ouverture d'une partie lactonique

L'adduit lactonique **141** a été obtenu par hydrolyse du composé menthylé **140** en présence d'acide chlorhydrique dans un mélange eau/acétone avec un rendement de 90%. La réduction du composé **142** avec NaBH₄ dans un mélange eau/THF a fourni l'acide-alcool **142** avec un rendement de 63%⁴⁴ (schéma 70).

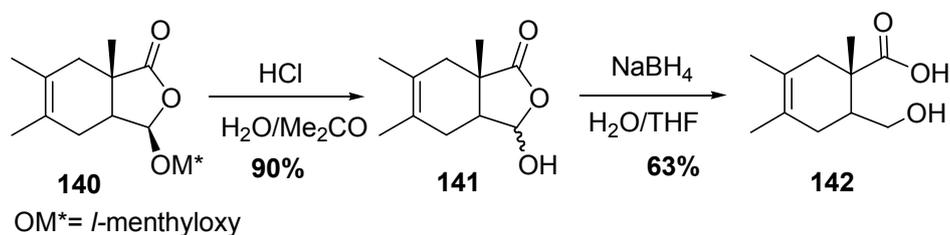
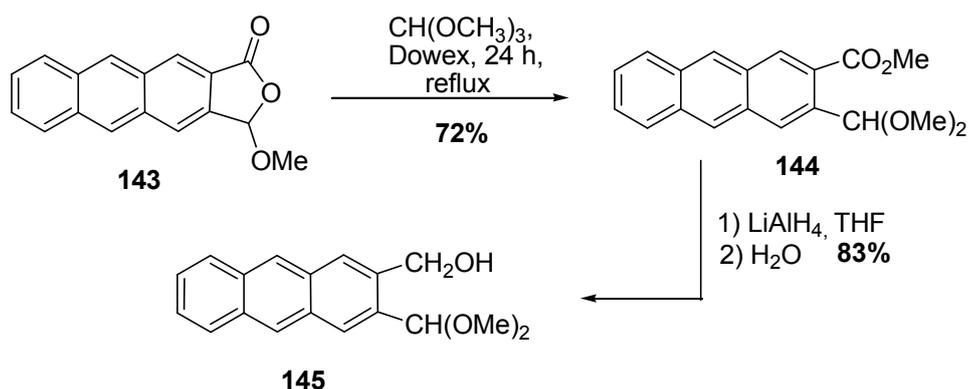


Schéma 70

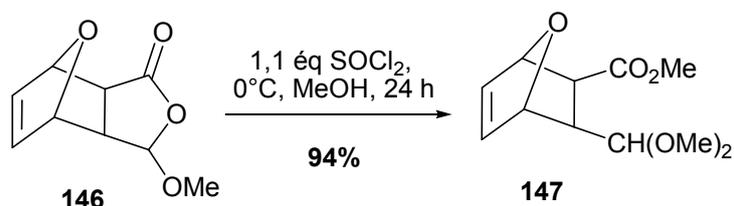
L'alcool acétal **145** a été préparé en deux étapes à partir du composé lactonique **143**, par action du triméthylorthoformiate dans le méthanol, suivie d'une réduction, avec un rendement global de 60%⁴⁵ (schéma 71).

⁴⁴ Jong, J. C.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7239-7240.

⁴⁵ Tu, N. P. W.; Dibble, P. W. *Synthesis* **1996**, 77-81.

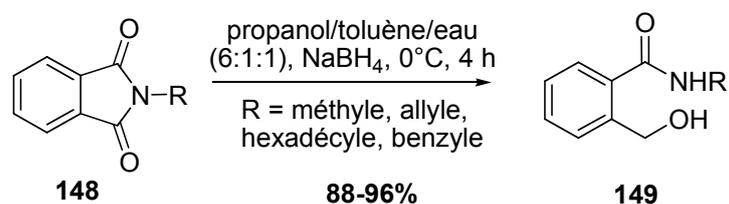


Vogel et coll.⁴⁶ ont préparé le diméthylacétal-ester **147** à partir du composé lactonique **146** en présence de chlorure de thionyle dans le méthanol, avec un rendement de 94% (schéma 72).



IV.2.1.2 Ouverture de *N*-alkylphthalimides

Massing et coll.⁴⁷ ont préparé les *N*-alkylbenzamides **149** par réduction des *N*-alkylphthalimides **148** en présence de NaBH₄ à 0°C, avec des rendements compris entre 88 et 96% (schéma 73).



Un mélange de deux composés, le 3-hydroxyphthalimidine **151** et le *N*-alkylbenzamide **152**⁴⁸, a été obtenu par réduction des *N*-alkylphthalimides **150** en présence de NaBH₄ dans le méthanol (schéma 74, tableau 9).

⁴⁶ Ferrari, T. ; Vogel, P. *Synlett* **1991**, 233-234.

⁴⁷ Fichert, T.; Massing, U. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5017-5018.

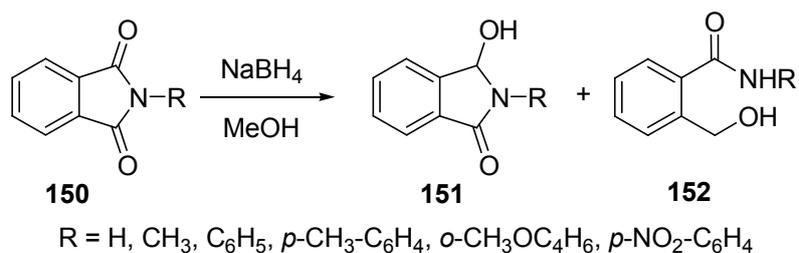


Schéma 74

| R | Température (°C) | Temps (heures) | Rendement (%) | |
|--|------------------|----------------|---------------|------------|
| | | | 151 | 152 |
| H | 25-30 | 14 | / | 45 |
| CH ₃ | 25-30 | 7 | 56 | / |
| C ₆ H ₅ | 25-30 | 7 | 23 | 50 |
| C ₆ H ₅ | 50-53 | 5 | 16 | 45 |
| C ₆ H ₅ | reflux | 5 | / | 40 |
| <i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ | 25-30 | 10 | 40 | 37 |
| <i>o</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ | 25-30 | 8 | 27 | 40 |
| <i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ | 25-30 | 8 | 81 | / |

Tableau 9

IV.2.1.3 Ouverture d'anhydrides

Plusieurs méthodes d'ouverture d'anhydrides cycliques ont été décrites dans la littérature. Cependant, dans cette partie nous n'en exposerons que quelques unes.

L'ouverture des anhydrides **153** en présence d'acides de Lewis a été décrite par Sabitha et coll.⁴⁹ L'éthérate de trifluorure de bore (BF₃.Et₂O) a donné les meilleurs résultats avec des rendements compris entre 80 et 98% (schéma 75, tableau 10).

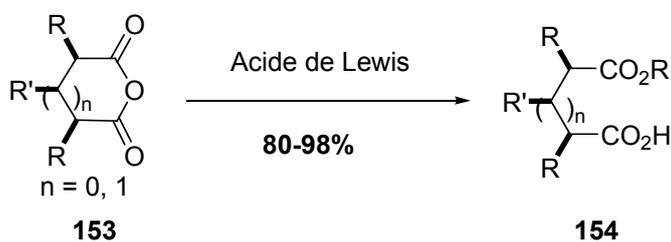


Schéma 75

⁴⁸ Horii, Z.; Iwata, C.; Tamura, Y. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2273-2276.

⁴⁹ Sabitha, G.; Srividya, R.; Yadav, J. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4015-4018.

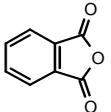
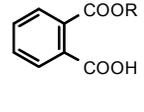
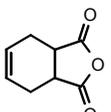
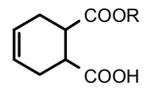
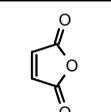
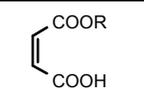
| entrée | Anhydride | hémiester | ROH | BF ₃ .Et ₂ O | | AlCl ₃ | | FeCl ₃ | |
|--------|---|---|--------------|------------------------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|
| | | | | Temps (min) | Rdt (%) | Temps (min) | Rdt (%) | Temps (min) | Rdt (%) |
| 1 |  |  | MeOH EtOH | 0.5 | 95 | 1 | 78 | 10 | 68 |
| | | | | 0.75 | 93 | 3 | 73 | 15 | 60 |
| 2 |  |  | MeOH EtOH | 0.5 | 98 | 1 | 92 | 12 | 68 |
| | | | | 0.5 | 90 | 2 | 83 | 15 | 59 |
| 3 |  |  | MeOH EtOH | 0.5 | 89 | 1 | 70 | 10 | 56 |
| | | | | 0.5 | 86 | 2 | 63 | 15 | 49 |

Tableau 10

L'adduit **157** a été obtenu avec un rendement de 89% à partir d'une cycloaddition [4+2] entre le diène **155** et l'anhydride maléique suivie d'une méthanolyse régiosélective⁵⁰ (schéma 76).

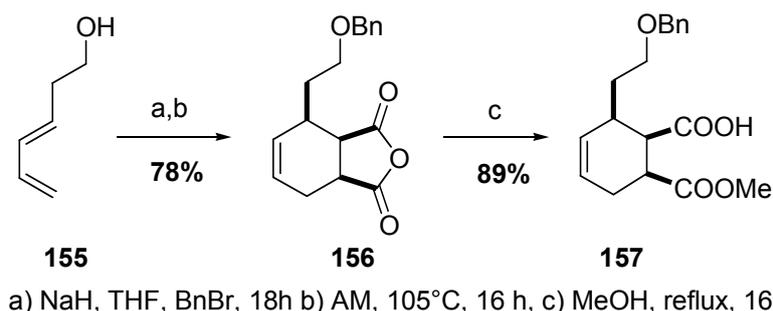


Schéma 76

On peut également citer quelques travaux décrivant les méthodes d'accès à des composés chiraux comme ceux de Bernardi et *al.*⁵¹ Ces auteurs ont traité l'anhydride tétrahydrophtalique **158** dans le méthanol à -50°C en présence de 1,1 éq de quinine ou quinidine respectivement. La réaction conduit au (1*S*,2*R*) monoacide **159** (e.e. 90%) ou à l'énantiomère (1*R*,2*S*) **160** (e.e. 93%) avec des rendements de 98% et 95% (schéma 77).

⁵⁰ Du, X.; Chu, H. V.; Kwon, O. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1923-1926.

⁵¹ Bernardi, A.; Arosio, D.; Dellavecchia, D.; Micheli, F. *Tetrahedron : Asym.* **1999**, *10*, 3403-3407.

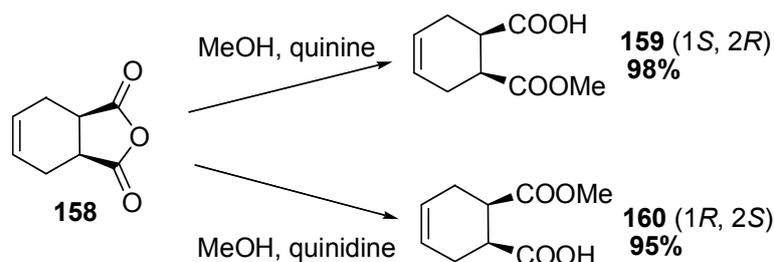


Schéma 77

Bolm et coll.⁵² ont utilisé également la quinine ou la quinidine pour accéder à des hémiesters **162** ou **163**, respectivement, à partir des anhydrides **161** en présence d'alcool benzylique, avec des excès énantiomériques compris entre 88 et 97% pour le composé (1*S*,2*R*) et des excès énantiomériques entre 90 et 99% pour le composé (1*R*,2*S*) (schéma 78).

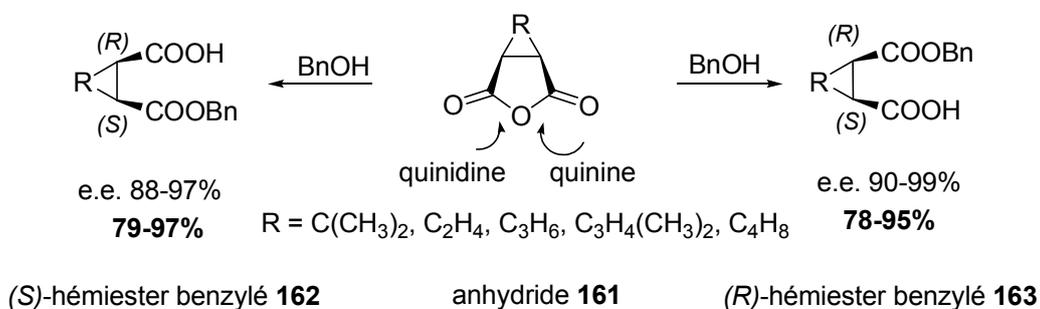


Schéma 78

Dans notre équipe, l'hydrolyse enzymatique²¹ de l'anhydride **164** par l'éthanol catalysée par la lipase de *Pseudomonas Fluorescens* (PFL) a été étudiée. Cette réaction a conduit à un faible excès énantiomérique (schéma 79).

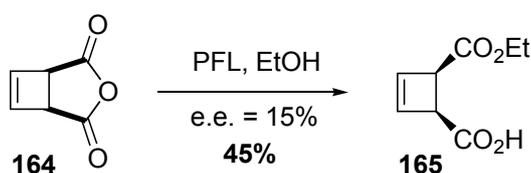


Schéma 79

⁵² Bolm, C.; Schiffers, I.; Atodiresei, I.; Hackenberger, C. P. R. *Tetrahedron : Asym.* **2003**, *14*, 3455-3467.

Une seconde étude a été menée pour conduire à une ouverture diastéréosélective de l'anhydride **164** *méso* par différents alcools énantiopurs ((-)-menthol, (-)-pantolactone, (+) mandélate de benzyle).⁵³

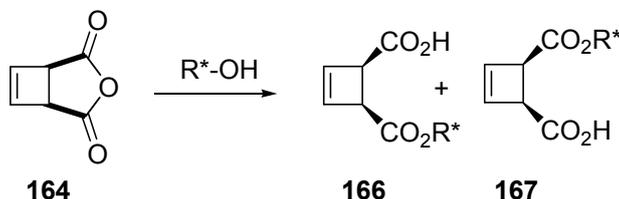


Schéma 80

Différents conditions ont été testées : DMAP au reflux du dichlorométhane, *n* BuLi / -78°C, *n*BuLi/ HMPA / -78°C. Le meilleur résultat a été obtenu en utilisant la pantolactone à -78°C en présence de *n*BuLi/ HMPA. La réaction a conduit à un rendement de 61% (ed = 93,7%).⁵³

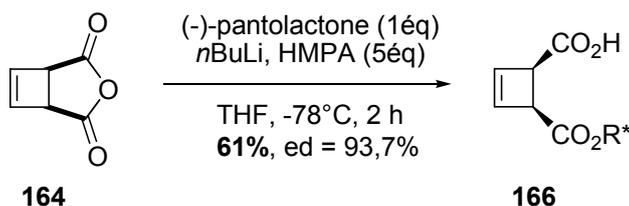


Schéma 81

⁵³ Gourdel-Martin, M.-E.; Comoy, C.; Huet, F. *Tetrahedron : Asym.* **1999**, *10*, 403-404.

IV.2.2 Les analogues de nucléosides cyclohexéniques et cyclohexaniques

IV.2.2.1 Analogues cyclohexéniques

Plusieurs équipes ont préparé des homologues de nucléosides cyclohexéniques tels que **168**⁵⁴, **169**⁵⁵, **170**⁵⁶, **171**⁵⁷ (figure 34). La 6-chloropurine **169** a présenté une toxicité importante contre les cellules tumorales de souris P388.

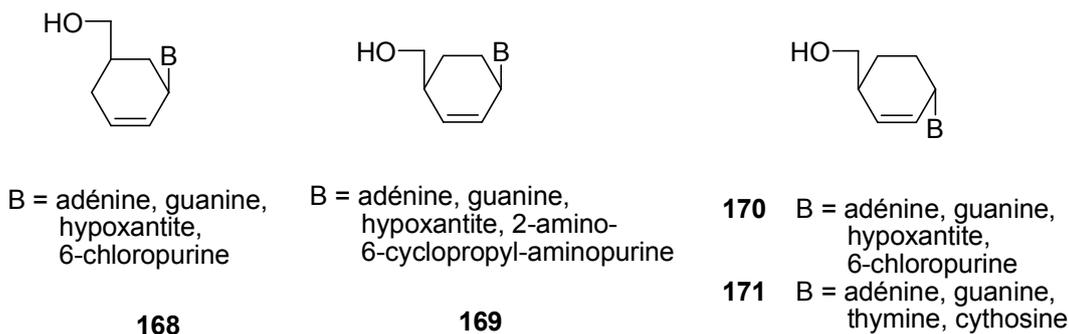


Figure 34

D'autres analogues monohydroxylés **172**, **173**, et **174**, ont été décrits par Arango et al.⁵⁸ mais se sont révélés inactifs contre le VIH in vitro (figure 35)

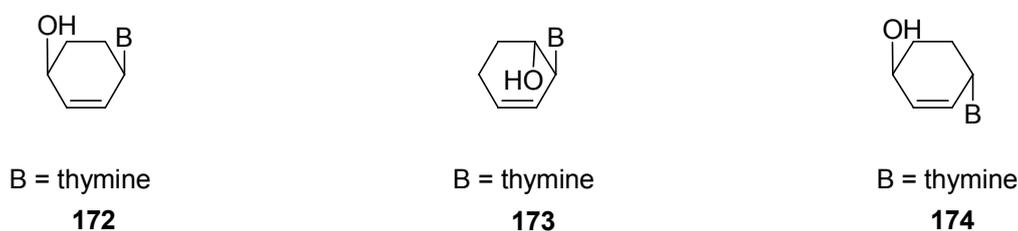


Figure 35

Des dérivés porteurs d'un groupe hydroxyle supplémentaire **175**⁵⁹, **176**⁶⁰, **177**⁶¹, **178**⁶², **179**⁶¹, **180**⁶³ et **181**⁶² ont également été synthétisés (figure 36).

⁵⁴ Konkel, M. J.; Vince, R. *Nucléosides & Nucleotides* **1995**, *14*, 2061-2077.

⁵⁵ Konkel, M. J.; Vince, R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 799-808.

⁵⁶ Konkel, M. J.; Vince, R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8969-8978.

⁵⁷ Barral, K.; Courcambeck, J.; Pepe, G.; Balzarini, J.; Neyts, J.; De Clercq, E.; Camplo, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 450-456.

⁵⁸ Arango, J. H.; Geer, A.; Rodriguez, J.; Young, P. E.; Scheiner, P. *Nucléosides & Nucleotides* **1993**, *12*, 773-784.

⁵⁹ Rosenquit, A.; Kvarnström, I.; Classon, B.; Samuelsson, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6282-6288.

⁶⁰ Wang, J.; Herdewijn, P. *XIII International Round Table « Nucleosides, Nucleotides and their Biological Applications »* – Montpellier (France), **6-10 Septembre 1998**

⁶¹ Ramesh, K.; Wolfe, M. S.; Lee, Y.; Vander Velde, D.; Borchardt, R. T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5861-5868.

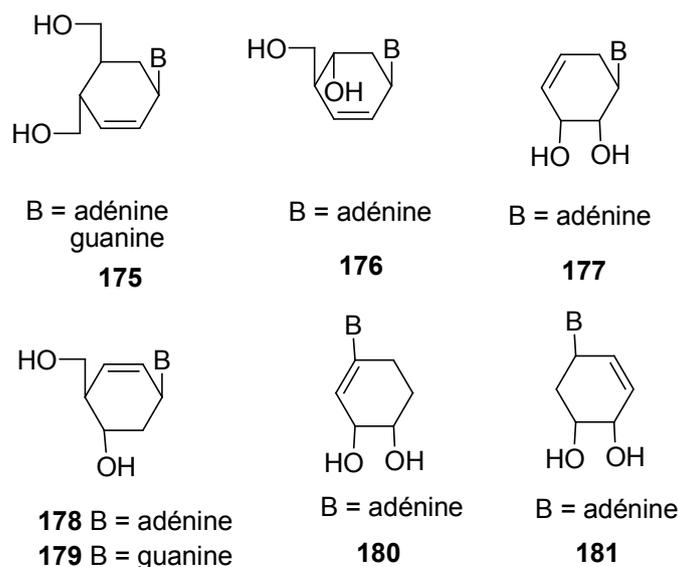


Figure 36

Les analogues trihydroxylés **182**⁶² et **204**⁶⁴ ont été synthétisés (figure 37).

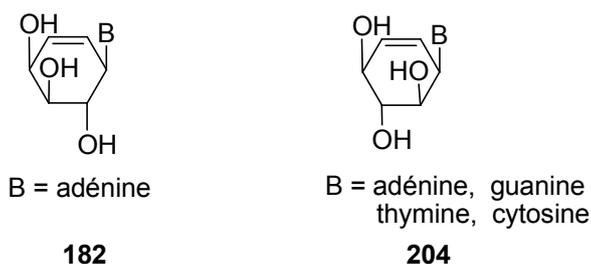


Figure 37

IV.2.2.2 Analogues cyclohexaniques

Différents analogues monohydroxylés **183**⁶⁵, **184**⁶⁴, **185**⁶⁶, **186**^{67,68}, **187**⁶⁷, **188**⁶⁹, **189**⁷⁰ ont été préparés (figure 38).

⁶² Hendrix, C.; Rosemeyer, H.; Verheggen, I.; Seela, F.; Van Aerschot, A.; Herdewijn, P. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 110; Wang, J.; Herdewijn, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8595-8602.

⁶³ Herdewijn, P.; De Clercq, E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, *11*, 1591-1597.

⁶⁴ Wang, J.; Vina, D.; Busson, R.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4499-4505.

⁶⁵ Schaeffer, H. J.; Weimar, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 197-201.

⁶⁶ Asthon, W.T.; Meurer, L. C.; Tolman, R. L.; Karkas, J. D.; Liou, R.; Perry, H. C.; Czelusniak, S. M.; Klein, R. *Nucleosides & Nucleotides* **1989**, *8*, 1157

⁶⁷ Halazy, S.; Kenny, M.; Dulworth, J.; Eggenpiller, A. *Nucleoside & Nucleotides* **1992**, *11*, 1595-1606.

⁶⁸ Viña, D.; Santana, L.; Uriarte, E.; Terán, C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 473-478.

⁶⁹ Barral, K.; Courcambeck, J.; Pepe, G.; Balzarini, J.; Neyts, J.; De Clercq, E.; Camplo, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 450-456.

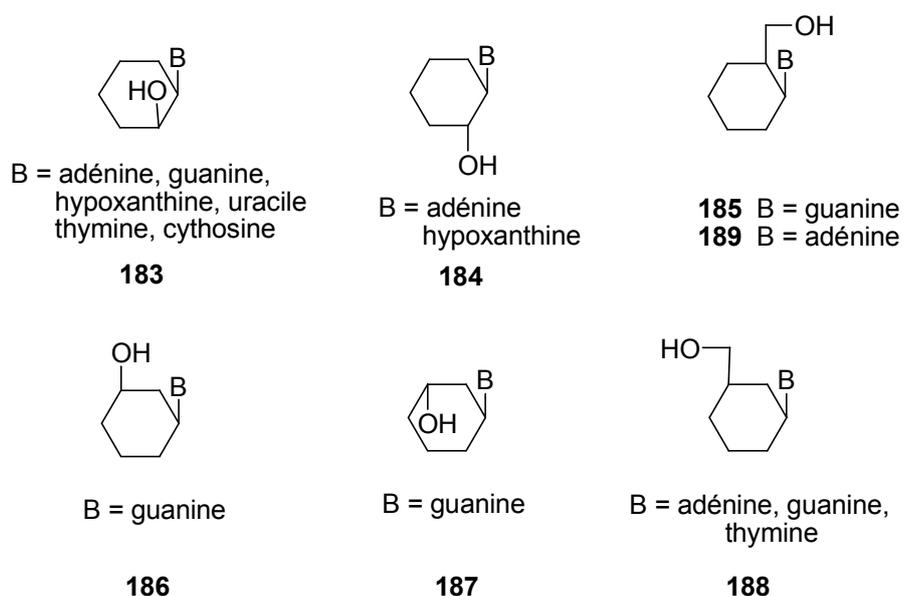


Figure 38

De nombreuses équipes ont également entrepris la synthèse d'analogues dihydroxylés tels que **190**⁷¹, **191**⁶¹, **192**⁵⁹, **193**⁷², **194**⁶¹, **195**⁵⁹ et **196**⁷³ (figure 39).

⁷⁰ González-Díaz, H.; Cruz-Monteagudo, M.; Viña, D.; Santana, L.; Uriarte, E.; De Clercq, E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *6*, 1651-1657.

⁷¹ Maurinsh, Y.; Schraml, J.; De Winter, H.; Blaton, N.; Peeters, O.; Lescrinier, E.; Rozenski, J.; Van Aerschot, A.; De Clercq, E.; Busson, R.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2861-2871.

⁷² Calvani, F.; Macchia, M.; Rosselo, A. Gismondo, M. R.; Drago, L.; Fassina, M.C.; Cisternino, M.; Domiano, P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1995**, *5*, 2567-2572.

⁷³ Mikhailov, S. N.; Blaton, N.; Rozenski, J.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Herdewijn, P. *Nucleoside & Nucleotides* **1996**, *15*, 867-878.

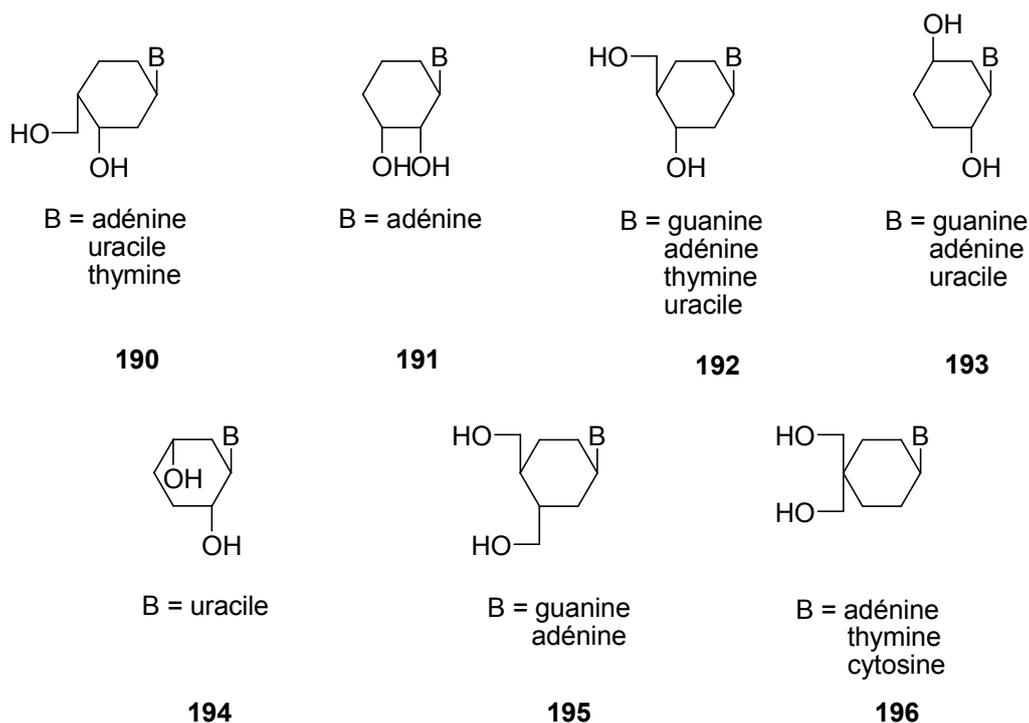


Figure 39

Concernant les tests biologiques, les nucléosides uraciles **193** et **194** ont présenté une activité contre le cytomégalovirus et les virus de l'herpès HSV-1 et HSV-2, in vitro.

Le dérivé trihydroxylé **197**^{67,35} ainsi qu'un analogue sans hydroxyle **198**⁷⁴ ont été synthétisés (figure 40). L'analogue **198** inhibe une enzyme de prolifération cellulaire lui conférant une potentielle activité antitumorale.



Figure 40

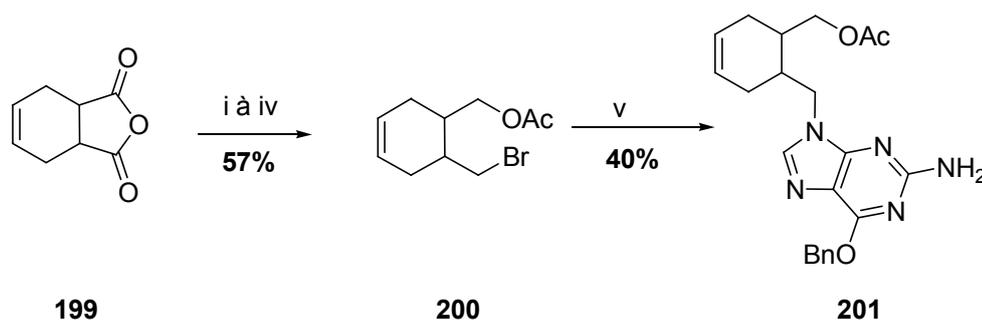
⁷⁴ Young, R. C.; Jones, M.; Milliner, k. J.; Rana, K. K.; Ward, J. G. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2073-2080.

IV.2.3 Les approches utilisées pour l'obtention des nucléosides cyclohexéniques et cyclohexaniques

Trois approches principales ont été décrites dans la littérature, permettant l'accès à des nucléosides cyclohexéniques et cyclohexaniques. L'utilisation de synthons cyclohexéniques, l'aménagement du 1,3-cyclohexadiène ou la cycloaddition de Diels-Alder. Les bases nucléiques sont introduites par une substitution allylique catalysée par un complexe de palladium, par la construction de la base, ou par une réaction de Mitsunobu.

IV.2.3.1 A partir de synthons cyclohexéniques

Von Langen et coll.⁷⁵ ont préparé l'analogue cyclohexénique **201** en cinq étapes à partir de l'anhydride phtalique **199** (schéma 82).



i) LiAlH_4 , THF ii) AcCl , pyridine iii) PPL, tampon pH=7 iv) CBr_4 , PPh_3 , CH_2Cl_2
v) 2-amino-6-benzyloxypurine, NaH , DMF

Schéma 82

La synthèse du nucléoside cyclohexénique **203** a été décrite par Ramesh et *al.*⁶¹ Elle repose sur une addition nucléophile de la base sur une fonction époxyde **202**, catalysée ou non par un complexe de palladium, avec un rendement de 45% (schéma 83).

⁷⁵ Von Langen, D. J.; Tolman, R. L. *Tetrahedron : Asym.* **1997**, *8*, 677-681.

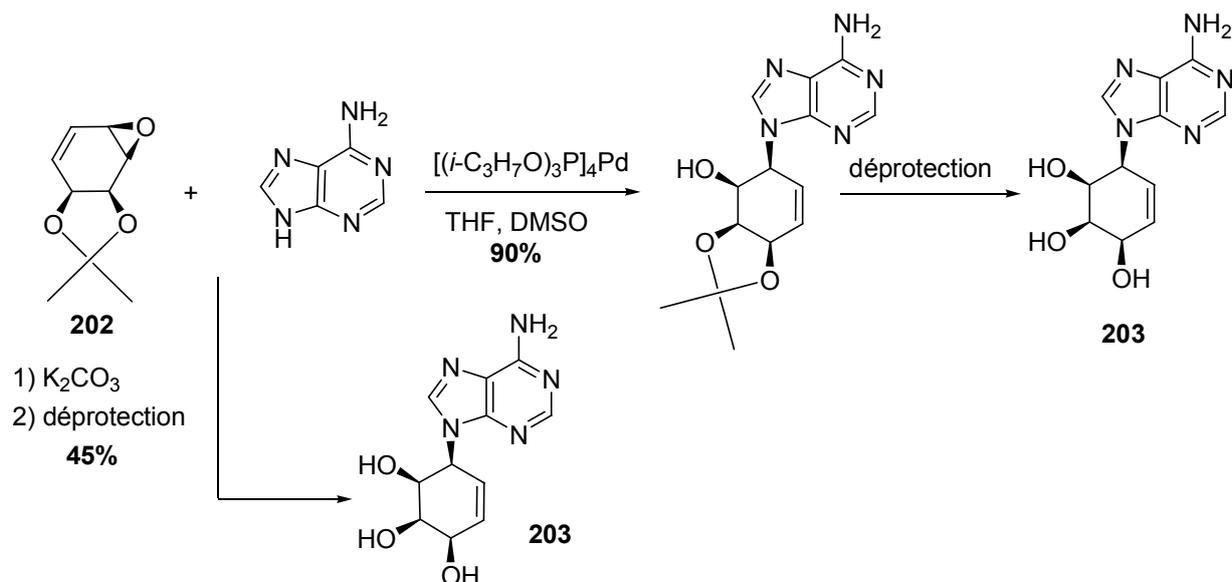
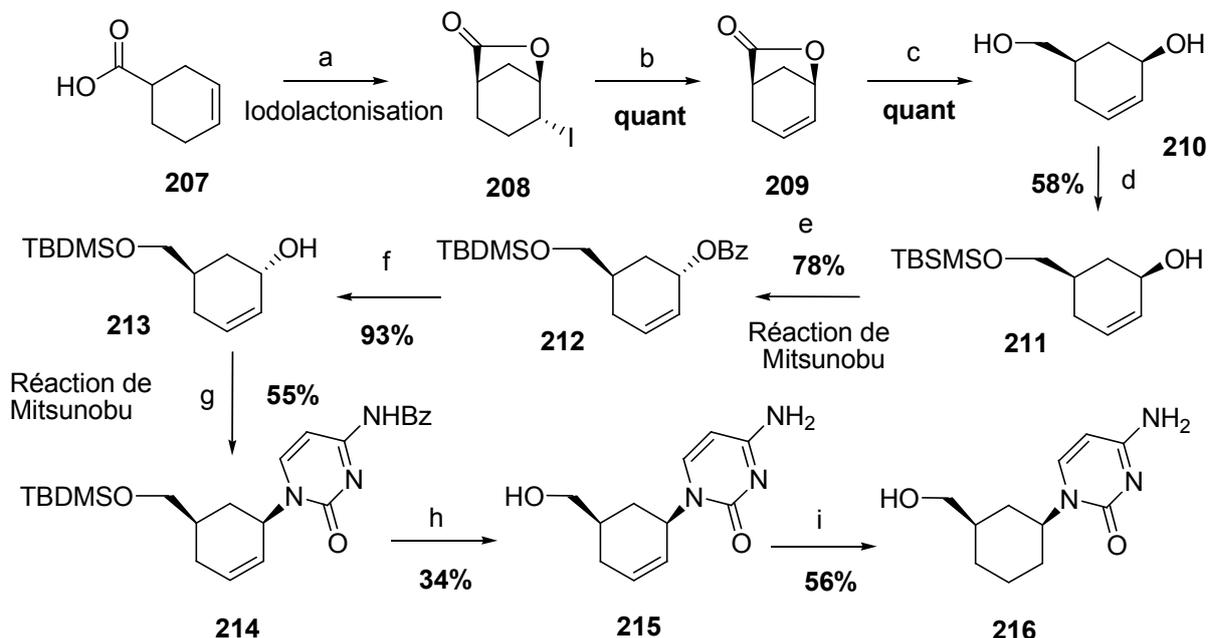


Schéma 83

La synthèse de nucléosides cyclohexéniques et cyclohexaniques à partir de l'acide **207** a été décrite par Camplo et coll.⁷⁶ La réaction de Mitsunobu a été utilisée, permettant l'introduction directe de la base pyrimidique (schéma 84).



a) $NaHCO_3$ aq, KI/I_2 aq; b) DBU, toluène, reflux, 10 h; c) $LiAlH_4$, THF, TA, 2 h; d) TBDMSCl, imidazole, DMF, TA, 5 h; e) DEAD, PPh_3 , $BzOH$, THF, TA, 5 h; f) $NH_3/MeOH$, $NaOH$ 2N, TA, 3 h; g) *N*⁴-Benzoylcytosine, DEAD, PPh_3 , THF, TA, 18 h; h) TBAF, THF, 3 h, $NH_3/MeOH$, 20 h; i) 10% Pd/C, H_2 , EtOAc, 24 h.

Schéma 84

⁷⁶ Barral, K.; Halfon, P.; Pèpe, G.; Camplo, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 81-84.

Konkel et *al.*⁵⁵ ont construit l'adénine en trois étapes à partir du composé **217**, avec un rendement global de 40% (schéma 85).

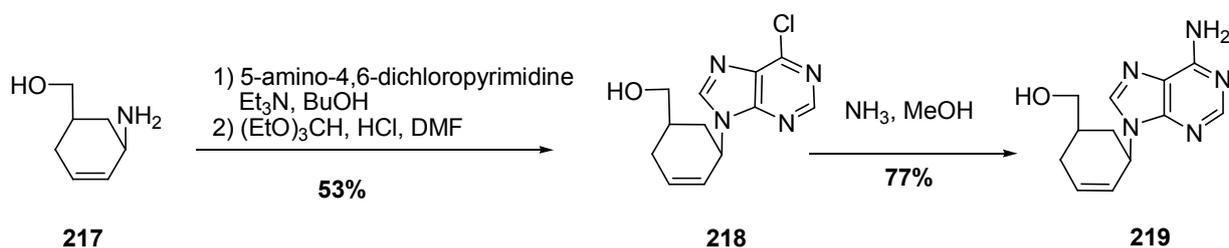
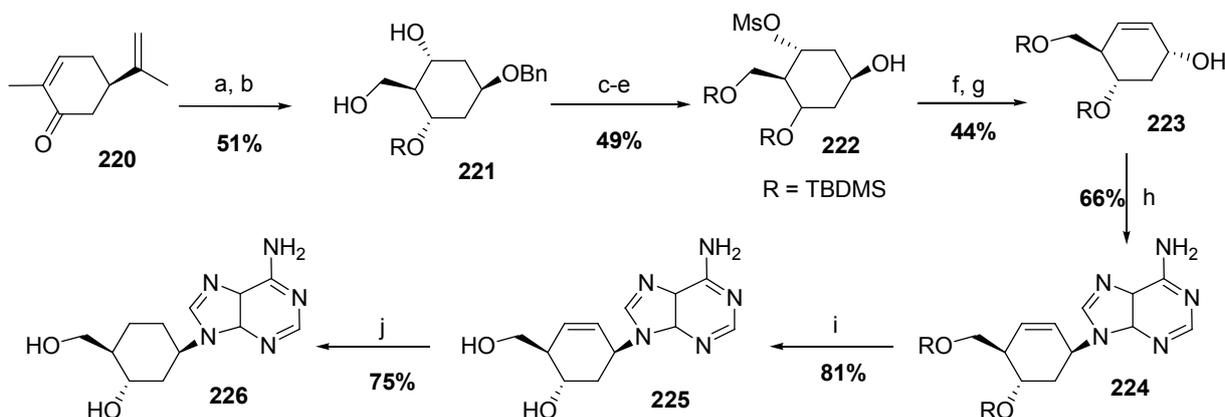


Schéma 85

Herdewijn et coll.^{77,78} ont décrit une synthèse du nucléoside cyclohexénique **225** et du nucléoside cyclohexanique **226** en utilisant la R(-)-carvone comme composé de départ, et une réaction de Mitsunobu pour introduire l'adénine.



a) LiTMP, Et₂AlCl; b) 9-BBN, THF; c) TBDMSCl (1,2 éq), imidazole (2 éq), DMF, TA; d) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C; e) Pd-C (10%) HCOONH₄, MeOH, reflux; f) MnO₂, CH₂Cl₂, TA; g) NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH, 0°C - TA; h) adénine, DEAD, PPh₃, dioxane; i) TFA/H₂O, TA; j) Pd-C (10%), H₂, MeOH, TA.

Schéma 86

IV.2.3.2 Par aménagement du 1,3-cyclohexadiène

Arango et *al.*⁵⁸ ont couplé la thymine avec l'époxyde allylique **228** dérivé du 1,3-cyclohexadiène **227**, avec un rendement de 35% (schéma 87).

⁷⁷ Wang, J.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7820-7827.

⁷⁸ Wang, J.; Froeyen, M.; Hendrix, C.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Herdewijn, P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 736.

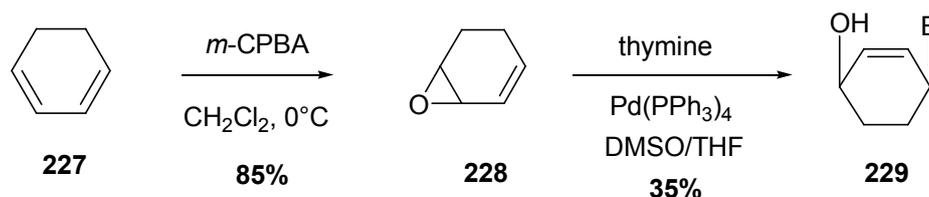
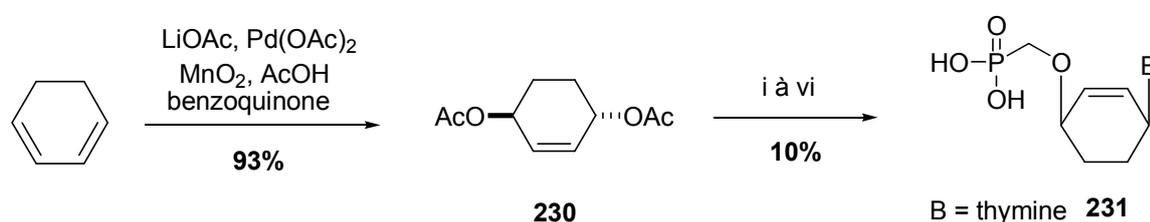


Schéma 87

La diacétoxylation du 1,3-cyclohexadiène catalysée par l'acétate de palladium a également été réalisée avec un rendement de 93%. Le diacétate **230** a permis à Herdewijn et coll.⁷⁹ d'accéder à l'analogue **231** avec un rendement global de 10% en 6 étapes (schéma 88).



i) NaOH (2M), MeOH, reflux ii) Ph₃CCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂ iii) (iPr)₂P(O)CH₂OTs, NaH, DMF puis AcOH iv) benzoylthymine, PPh₃, DEAD, dioxane v) NH₃/MeOH vi) TMSBr, DMF

Schéma 88

La base nucléique peut être introduite aussi par une addition de Michael. Cette méthode a été décrite par l'équipe de Herdewijn⁷⁰ en utilisant l'ester **232** comme précurseur (schéma 89).

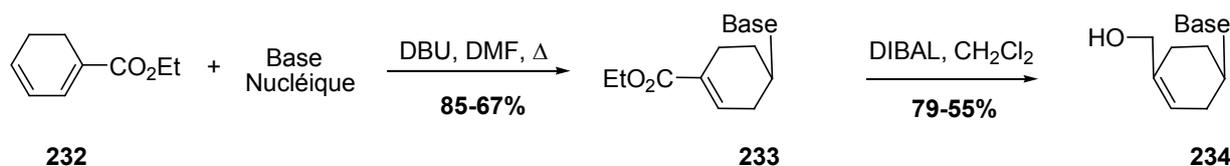
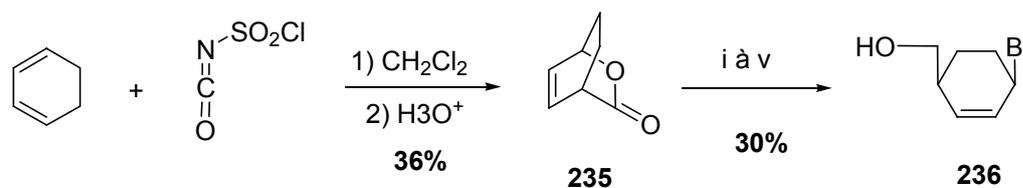


Schéma 89

IV.2.3.3 Par réaction de Diels-Alder

Vince et coll.⁵⁵ ont réalisé une cycloaddition entre le 1,3-cyclohexadiène et l'isocyanate de chlorosulfonyle pour accéder au composé **235**. L'analogue cyclohexénique **236** a été obtenu après 5 étapes à partir de l'adduit **235**, avec un rendement global de 30% (schéma 90).

⁷⁹ Pérez-Pérez, M. J.; Rozenski, J.; Busson, R.; Herdewijn P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1531-1537.



i) LiAlH_4 , Et_2O ii) $(\text{MeOCO})_2$, DMAP, THF iii) 2-amino-6-chloropurine, NaH, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMF, 60°C
 iv) NaOH 0,25N, 50°C v) NaOH 0,33N

Schéma 90

Pour leur part, Samuelsson et coll.⁵⁹ ont synthétisé les analogues de nucléosides **238** à partir du dérivé cyclohexénique **237**. Ce dernier a été obtenu par réaction de Diels-Alder entre le 3-sulfolène et le fumarate de diméthyle, avec un rendement compris entre 66 et 73% (schéma 91).

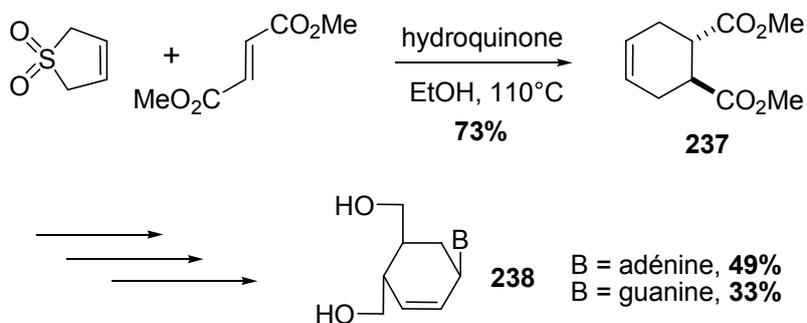
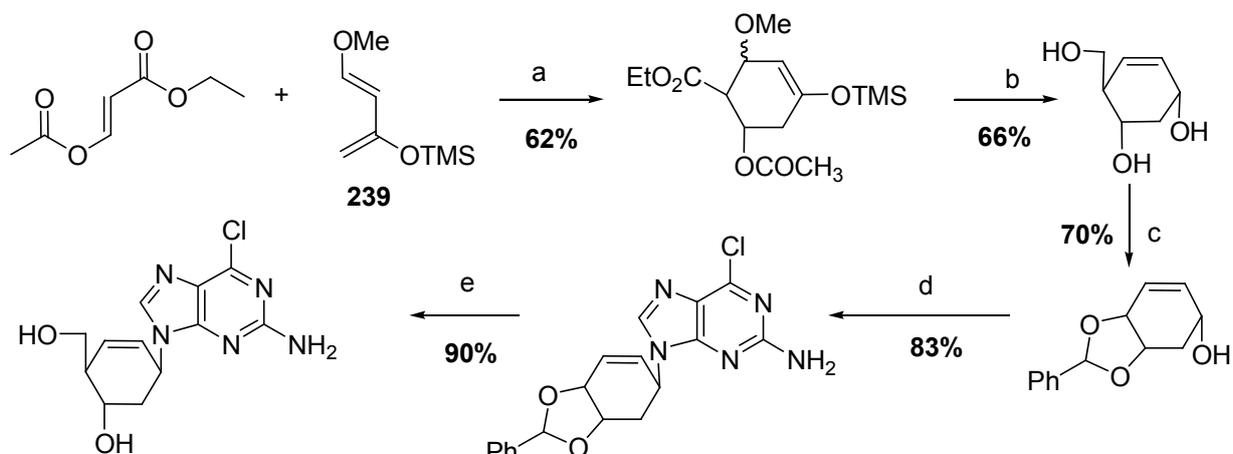


Schéma 91

Une autre approche utilisée par l'équipe de Herdewijn^{80a} pour la synthèse des nucléosides cyclohexéniques, repose sur deux étapes clés : une réaction de Diels-Alder utilisant le diène de Danishefsky^{80b} **239** et la réaction de Mitsunobu pour introduire la base purique ou pyrimidique (schéma 92).

⁸⁰ (a) Wang, J.; Morral, J.; Hendrix, C.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8478-8482. (b) Danishefsky, S.; DeNinno, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *15*.



a) 180°C, 1,5 h; b) LiAlH₄, THF, 0°C; c) PhCH(OMe)₂, PTSA, 1,4-dioxane, TA, 24 h;
 d) MnO₂, CH₂Cl₂, TA, 21 h; e) NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH, TA, 2 h

Schéma 92

La même équipe⁶⁴, en utilisant une réaction de Diels-Alder entre le furane et l'acide acrylique suivie d'une réaction de Mitsunobu pour introduire les bases puriques et pyrimidiques, a obtenu les analogues de nucléosides **240** après 12 étapes, avec des rendements globaux compris entre 0,4 et 2%. Seul le composé **240c** a montré une activité antivirale contre le virus d'herpès de type I (schéma 93).

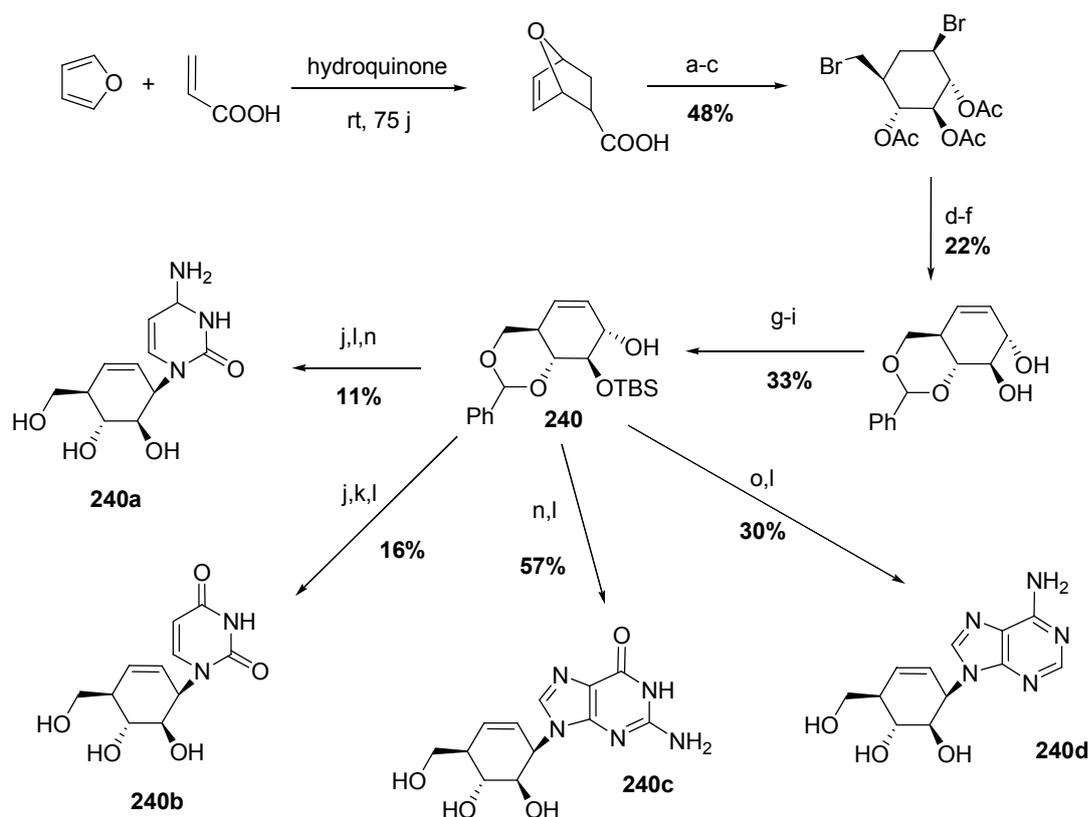


Schéma 93

Enfin, les nucléosides cyclohexéniques ont fait l'objet récemment de travaux au laboratoire^{29b}. La stratégie de synthèse mise au point a la particularité d'introduire l'atome d'azote très tôt dans la séquence et repose sur deux étapes clés : l'obtention du diène (*E,E*) et la réaction de Diels-Alder (schéma 94).

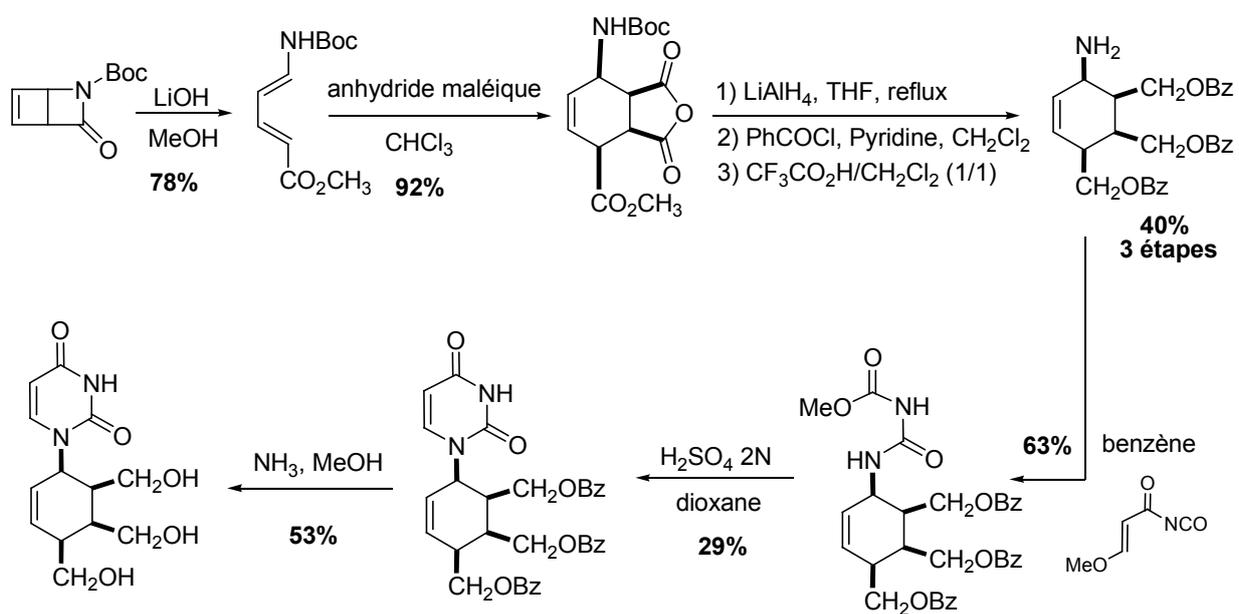


Schéma 94

Après ce bref examen des différentes méthodes d'ouverture ainsi que de la préparation des analogues de nucléosides cyclohexéniques et cyclohexaniques, nous allons aborder notre approche vers la synthèse des nucléosides cyclohexaniques **I** et cyclohexéniques chiraux **II**.

IV.3 Nos travaux

IV.3.1 L'ouverture des cycloadduits obtenus

La première étape de la synthèse des nucléosides contraints est l'ouverture régiosélective des adduits de cycloaddition dans le but d'obtenir une fonction alcool libre.

IV.3.1.1 A partir du composé 40

L'ouverture régiosélective du cycloadduit acétylé **40** a été envisagée pour préparer l'ester acétal **51**. Dans les conditions décrites par Dibble⁴⁵, au reflux du méthanol en présence de triméthylorthoformiate, et de résine Dowex 50W-X8, aucune ouverture n'a été observée.

D'autres tentatives, notamment en modifiant le nombre d'équivalents de triméthylorthoformiate, le temps de réaction et les catalyseurs, ne nous ont pas permis d'ouvrir le cycle lactonique (schéma 95, tableau 11).

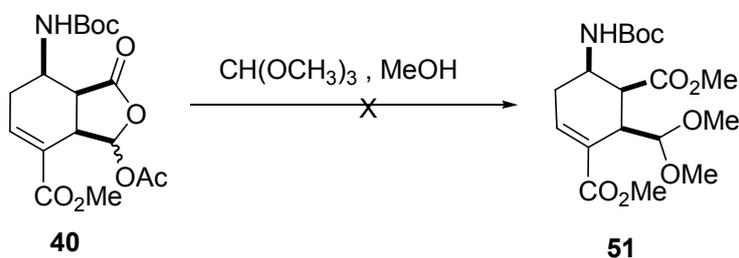


Schéma 95

| CH(OCH ₃) ₃ (ég) | Dowex | TsOH | PPTS | Temps (heures) | Observations |
|---|-------|------|------|----------------|-------------------|
| 5 | cat | / | / | 48 | dégradation |
| 4 | cat | / | / | 48 | dégradation |
| 6 | cat | / | / | 24 | composé de départ |
| 6 | cat | / | / | 48 | dégradation |
| 4 | / | cat | / | 24 | composé de départ |
| 4 | / | cat | / | 48 | dégradation |
| 5 | / | / | cat | 12 | composé de départ |
| 5 | / | / | cat | 24 | dégradation |

Tableau 11

Nous avons remarqué, dès que nous augmentons le temps de réaction, une dégradation du composé de départ.

Face à ces résultats, nous avons changé les conditions d'ouverture et nous nous sommes tournés vers les conditions décrites par Vogel et coll.⁴⁶ qui utilisent un traitement par du méthanol à 0°C en présence de chlorure de thionyle pendant 24 heures. Malheureusement, aucune ouverture n'a été observée. D'autres essais d'ouverture de la partie lactonique ont été effectués afin de tenter d'obtenir le cycloadduit attendu. Cependant, l'adduit **51** n'a pas été obtenu lors de ces différentes réactions (schéma 96, tableau 12).

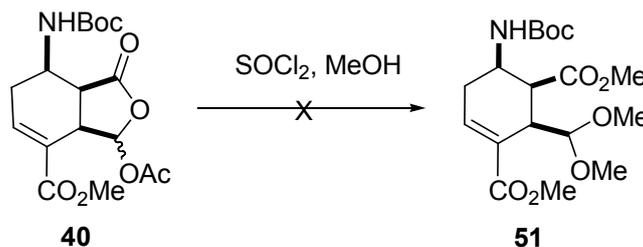


Schéma 96

| SOCl ₂ (ég) | Temps | Observations |
|------------------------|----------|-------------------|
| 1,1 | 2 heures | dégradation |
| 1,1 | 1 heure | dégradation |
| 1,1 | 40 min | dégradation |
| 1,0 | 30 min | composé de départ |
| 1,0 | 1 heure | dégradation |

Tableau 12

Face à ces résultats, nous avons envisagé l'ouverture du composé méthoxylé **43** dans les conditions précédentes.

IV.3.1.2 A partir du composé **43**

Vogel, ainsi que Dibble, ont utilisé des composés lactoniques méthylés pour préparer des ester acétals. Nous avons alors envisagé l'ouverture régiosélective du composé **43**. Après plusieurs essais, dans les conditions utilisées par ces auteurs, nous n'avons observé aucune ouverture de la partie lactonique (schéma 97, tableau 13).

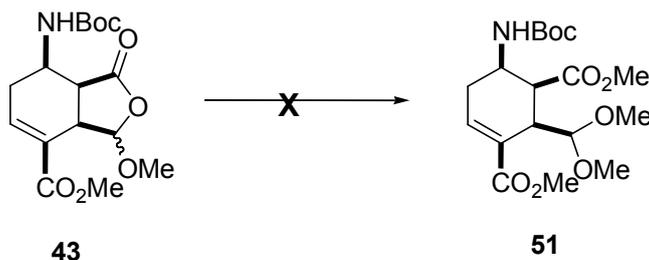


Schéma 97

| CH(OCH ₃) ₃ | Dowex | solvant | SOCl ₂ | Temps | Température | Observations |
|------------------------------------|-------|---------|-------------------|--------|-------------|-----------------------|
| 6 éq | cat | MeOH | / | 12 h | reflux | composé de départ |
| 6 éq | cat | MeOH | / | 24 h | reflux | composé non identifié |
| / | / | MeOH | 1,1 éq | 24 h | 17°C | composé de départ |
| / | / | MeOH | 1,1 éq | 30 min | 35°C | dégradation |

Tableau 13

Dans l'attente de trouver les meilleures conditions pour ouvrir ces composés lactoniques, une deuxième voie a été envisagée en parallèle à partir des cycloadduits anhydrides.

IV.3.1.3 A partir du composé 38

Afin de préparer l'alcool **52**, nous avons tenté de réduire le composé **38** dans les conditions décrites par Massing et coll.⁴⁷ à l'aide de NaBH₄ dans un mélange de (propanol/toluène/eau) à 0°C. Dans ces conditions opératoires, nous n'avons pas obtenu le composé **52**. D'autres essais ont été effectués, mais sans succès (schéma 98, tableau 14).

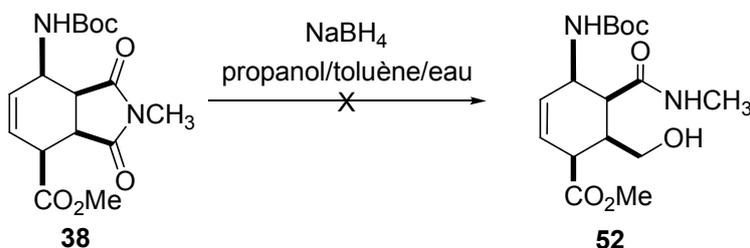


Schéma 98

Nous avons utilisé d'autres conditions avec l'espoir qu'elles conduiraient principalement à un seul héli-ester.

Ainsi nous avons utilisé l'éthérate de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) à température ambiante pendant 30 minutes dans les conditions décrites par Sabitha et coll.⁴⁹ Malheureusement, cette voie ne nous a pas permis d'accéder de façon très majoritaire à un des deux héliesters. Un mélange des deux composés a été observé dans un rapport 3:1 en faveur du composé **53**, et avec un rendement de 56% (schéma 101).

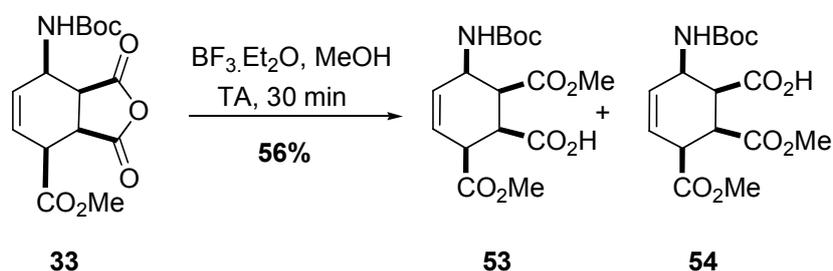


Schéma 101

Dans le but d'accéder à des composés en série optiquement active, nous avons envisagé le traitement des anhydrides en présence de quinine dans un mélange de toluène, CCl_4 et méthanol à -50°C pendant 24 heures. Un mélange des deux composés a été obtenu avec un rendement de 54% et dans un rapport 3:2 en faveur de **53** (schéma 102). Cependant, la séparation de ces deux composés étant difficile nous n'avons pas pu déterminer les excès énantiomériques.

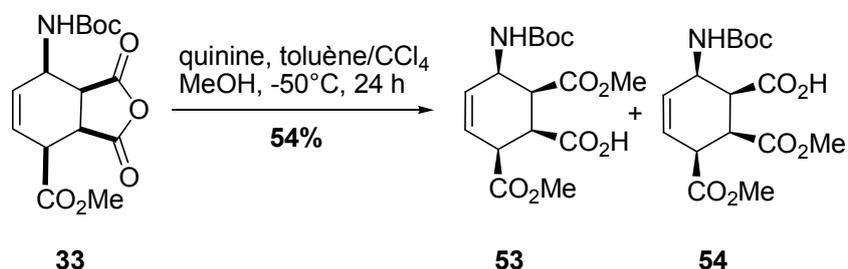


Schéma 102

La réduction de la fonction acide avec le borane dans le THF à 0°C pendant 3 heures a été réalisée⁸¹. Cette réaction a conduit à l'alcool **55** souhaité avec un rendement de 49% (schéma 103).

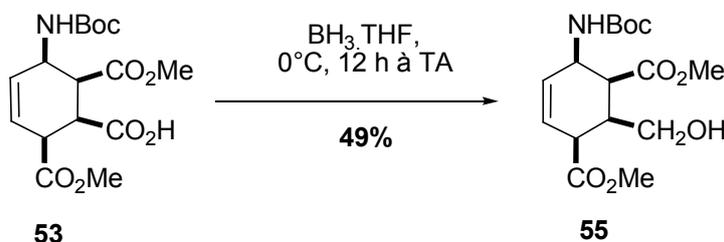


Schéma 103

Une autre tentative a été envisagée dans les conditions décrites par Guingant⁸² à -20°C en présence de BH₃.SMe₂ pendant 12 heures. L'essai réalisé a conduit à un produit non identifié (schéma 104).

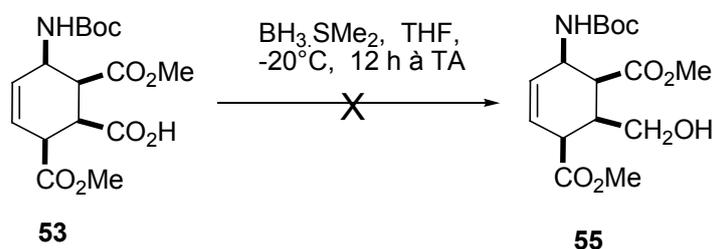


Schéma 104

Nous avons alors tenté la réduction dans les conditions décrites Kwon⁸³ en deux étapes, par action du chloroformiate d'éthyle et de *N*-méthylmorpholine à -10°C suivie de réduction par le borohydrure de sodium dans un mélange THF/méthanol pendant 4 heures. Nous avons ainsi obtenu le composé **55** avec un rendement non optimisé de 51% (schéma 105).

⁸¹ Borzilleri, R. M.; Weinreb, S. M.; Parvez, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10905-10913

⁸² Archambaud, S.; Aphécette-Julienne, K.; Guingant, A. *Synlett* **2005**, *1*, 139-143.

⁸³ Du, X.; Chu, H.V.; Kwon, O. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1923-1926.

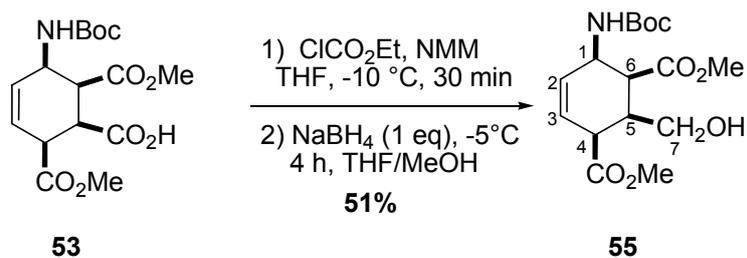


Schéma 105

Dans les mêmes conditions, la réduction du composé **54** a conduit à l'alcool **56** avec un rendement de 49%. Cette méthode n'a pas été optimisée (schéma 106).

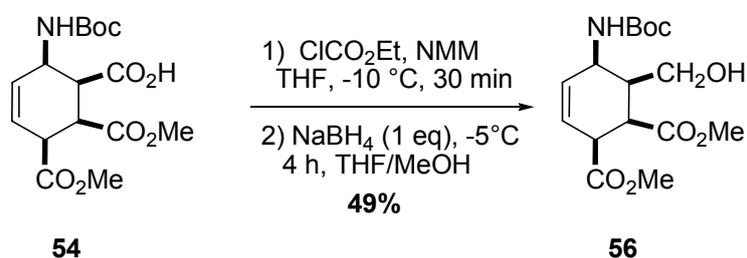


Schéma 106

La structure du composé **55**, a été déterminée par des expériences RMN (spectres ^1H , ^{13}C , corrélations $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ et $^1\text{H}/^1\text{H}$). En effet nous avons remarqué que les protons H-7 sont corrélés avec le proton H-5. Une fois cette attribution faite, nous avons attribué la structure des acides **53** et **54**. D'autres expériences seront effectuées par la suite notamment des mesures des effets NOE, des expériences NOESY phasées, ainsi que des corrélations HMBC pour confirmer de manière encore plus sûre la structure de ces composés.

IV.3.2 Vers la synthèse d'analogues de nucléosides cyclohexaniques pontés

La synthèse d'analogues de nucléosides cyclohexaniques pontés a été envisagée par cyclisation intramoléculaire entre la fonction alcool primaire et la double liaison du cycle.

Une seule tentative d'établissement du pont anhydro a été effectuée sans succès dans les conditions décrites par White⁸⁴ en utilisant le *N*-bromosuccinimide (NBS) dans le THF à température ambiante (schéma 107).

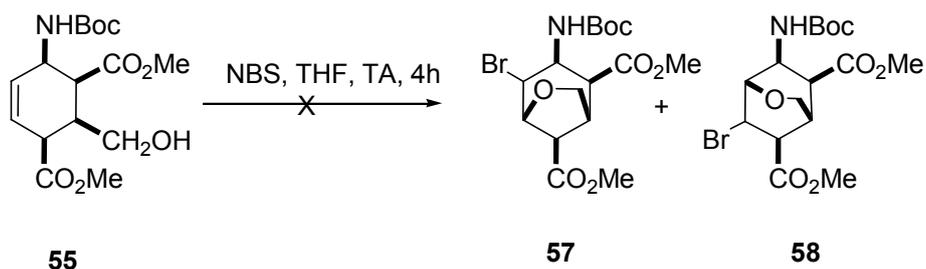


Schéma 107

Une fois cette cyclisation mise au point, l'analogue cyclohexénique ponté souhaité **64**, pourra être obtenu selon le schéma réactionnel suivant (schéma 108). L'introduction de l'adénine se fera par construction dans les conditions décrites par Harnden et coll.⁸⁵ à partir de l'amine **61** et de la formamidopyridine **60** que nous avons préparée.

⁸⁴ White, J. D.; Choi, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2373-2376.

⁸⁵ Harnden, M. R.; Wyatt, P. G.; Boyd, M. R.; Sutton, D. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 187-196.

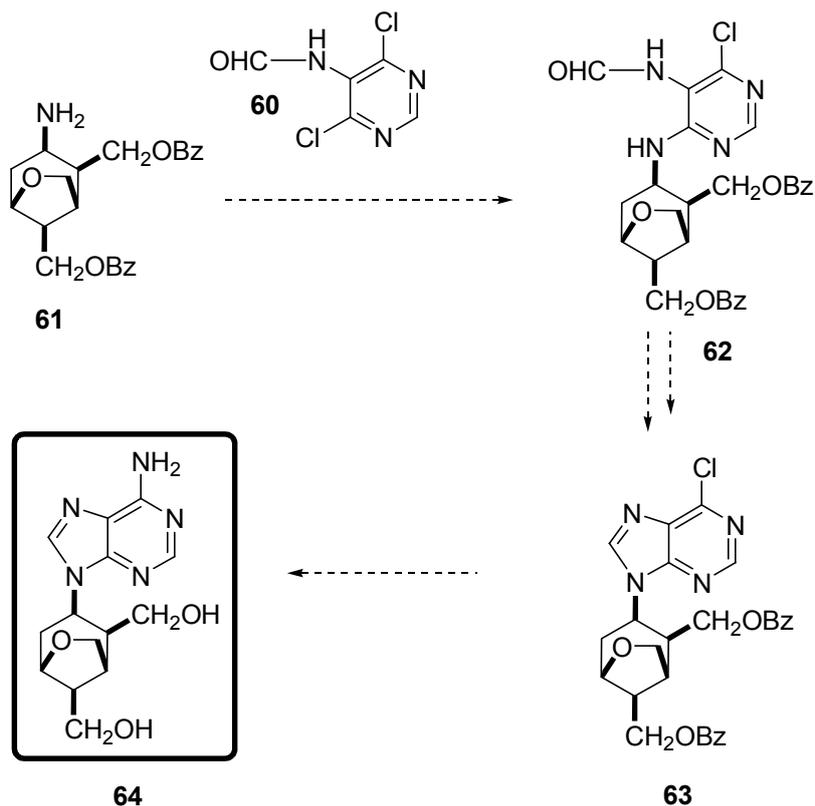


Schéma 108

IV.3.3 Vers la synthèse d'analogues de nucléosides cyclohexéniques chiraux

La séquence réactionnelle vers la préparation des analogues de nucléosides chiraux de type II, consisterait tout d'abord en un aménagement du composé cyclohexénique 42 pour former la cyclohexénylamine 65 (schéma 109).

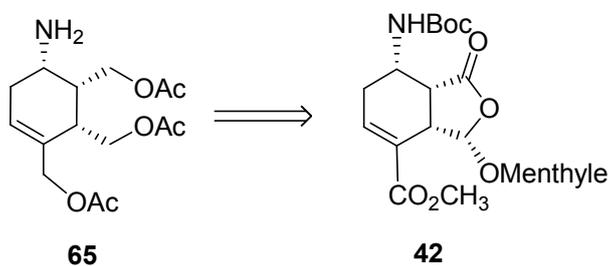


Schéma 109

Afin de préparer le triol cyclohexénique chiral 66, nous avons repris les travaux effectués précédemment au laboratoire. Ceux-ci ont permis la préparation d'un triol par réduction de l'anhydride 33 avec un rendement de 78% (schéma 110).

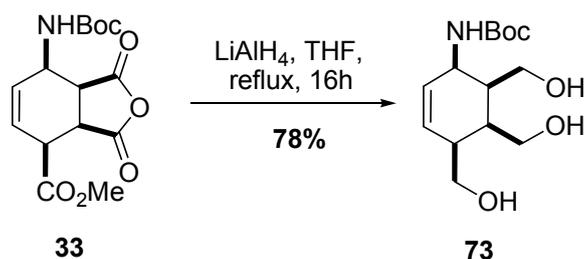


Schéma 110

La réduction du composé **42**, a été effectuée en présence d'hydrure de lithium et d'aluminium au reflux du THF pendant 24 heures. Dans ces conditions, nous avons obtenu plusieurs produits difficilement séparables par chromatographie sur gel de silice.

Face à ce problème de purification, d'autres conditions réactionnelles ont été utilisées notamment l'emploi de NaBH_4 dans le THF pendant 24 heures, malheureusement sans succès. L'utilisation de différentes proportions de LiAlH_4 à différentes températures, a conduit à des mélanges de produits (tableau 15).

| Entrée | Hydruire (éq) | Solvant | Température | Temps | Observations |
|-----------------|-------------------------------|---------|--------------|-------|---------------------|
| 1 | NaBH_4 (3) | THF | 0°C à TA | 24 h | produit de départ |
| 2 | LiAlH_4 (3) | THF | 0°C à reflux | 24 h | mélange de produits |
| 3 | LiAlH_4 (1M)/THF (3) | THF | 0°C à TA | 24 h | mélange de produits |
| 4 ⁸⁶ | LiAlH_4 (4) | THF | 0°C à reflux | 16 h | mélange de produits |

Tableau 15

Devant ces problèmes de séparation, nous avons effectué la réduction dans les conditions décrites par Feringa et coll.⁸⁷ en utilisant 3 équivalents de LiAlH_4 à 0°C sous agitation pendant 16 heures à température ambiante. Après filtration, le résidu est repris dans l'eau. L'extraction avec de l'hexane nous a permis de récupérer dans la phase organique le composé **67** et le menthol **68** et dans la phase aqueuse un mélange de deux produits, le triol **66** attendu ainsi qu'un autre produit non identifié.

⁸⁶ Van Oeveren, A.; Johan, F.; Jansen, G. A.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5999-6007

⁸⁷ Feringa, B. L.; De Lange, B.; De Jong, J. C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2471-2475.

Malgré toutes les difficultés de purification rencontrées, nous avons obtenu le triol **66** avec un rendement modeste de 35% (schéma 111).

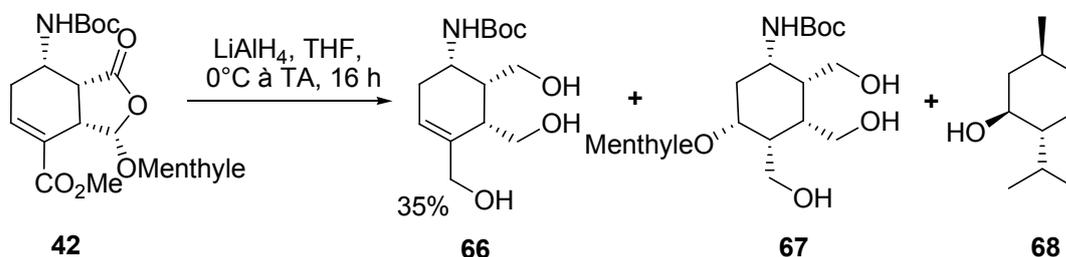


Schéma 111

Le composé **67** a vraisemblablement été obtenu par addition de Michael du menthol sur la double liaison conjuguée, avant la réduction de l'ester.

Le faible rendement de la réaction est probablement dû aux difficultés de solubilisation des triols même par extraction continue solide-liquide au moyen d'un Soxhlet, ainsi qu'aux difficultés de purification par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Le triol obtenu a été converti en triacétate **66** en présence d'anhydride acétique dans la pyridine pendant une nuit à température ambiante. Nous avons été confrontés à des difficultés dans la purification de ce produit par chromatographie sur gel de silice (schéma 112).

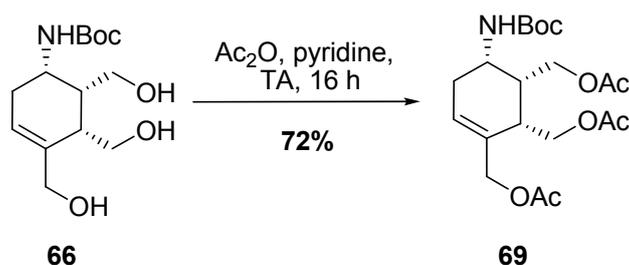


Schéma 112

L'amine libre attendue **65** pourrait être régénérée à partir du dérivé **69** (schéma 113).

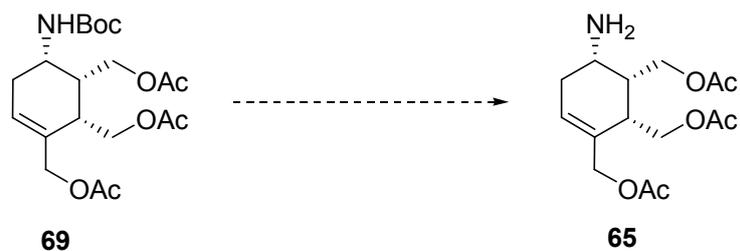


Schéma 113

Un nouvel analogue de nucléoside **71** pourrait être obtenu par la construction de la thymine en deux étapes par couplage entre l'isocyanate **72** que nous avons obtenu dans les conditions décrites par Shaw et Warrener⁸⁸, et l'amine **65** (schéma 114)

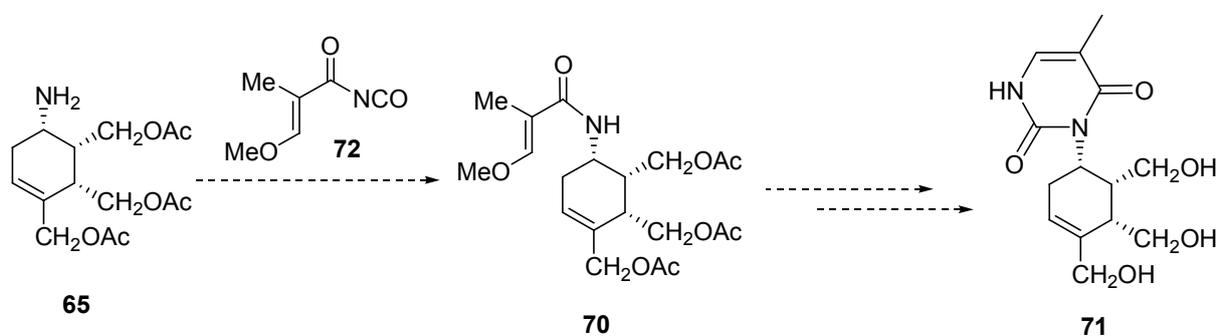


Schéma 114

La deuxième base que nous envisagerons de construire à partir de l'amine **65** est l'adénine pour conduire à l'analogue **72** (schéma 115).

⁸⁸ Shaw, G.; Warrener, R. N. *J. Chem. Soc.* **1958**, 153-161.

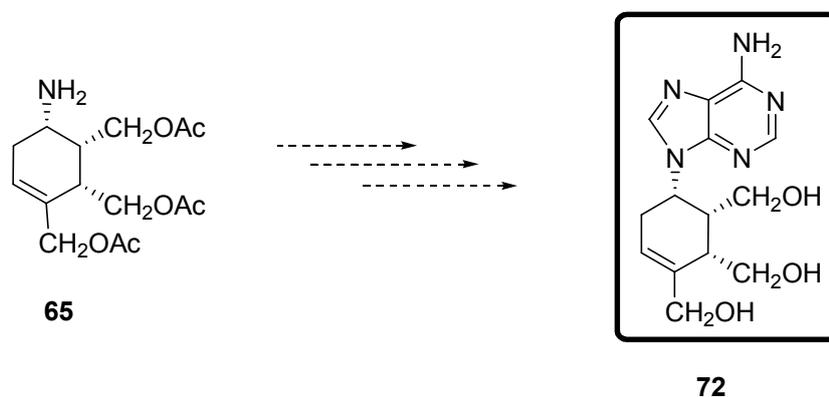


Schéma 115

IV.4 Conclusion

Dans ce chapitre, des essais ont été effectués pour ouvrir régiosélectivement les composés cyclohexéniques lactoniques, malheureusement sans succès.

Nous avons préparé un précurseur cyclohexénique fonctionnel à partir des cycloadduits anhydrides qui devraient permettre par la suite d'accéder à des composés cyclohexéniques pontés par cyclisation intramoléculaire.

Le triol **66** précurseur des dérivés cyclohexénique chiraux, a été obtenu en série optiquement active.

Une fois ces deux synthèses optimisées, nous pourrions accéder à des composés cyclohexéniques et cyclohexaniques pontés et chiraux par construction de bases nucléiques pyrimidiques et puriques.

Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons préparé de nouveaux diènes-1,3 azotés, leur utilisation dans des réactions de Diels-Alder nous a permis d'accéder à de nouveaux composés cyclohexéniques. La synthèse de nouveaux analogues de nucléosides cyclohexéniques et cyclohexaniques a été entamée.

Dans un premier temps, nous avons décrit brièvement les approches chimiothérapeutiques utilisées aujourd'hui dans le traitement du cancer. Nous avons mis en évidence la place importante qu'occupent les analogues de nucléosides dans les thérapies antivirale et anticancéreuse. Malgré leur rôle crucial, l'efficacité de ces molécules peut être limitée par des problèmes de faible sélectivité, de toxicité et de chimiorésistance.

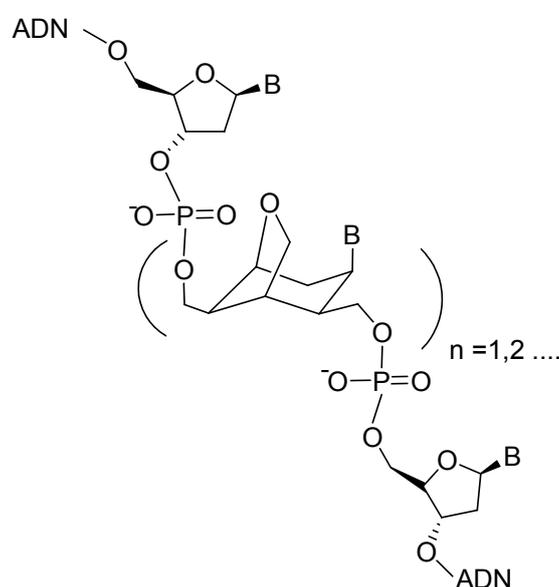
Dans un second temps, nous avons préparé les lactames bicycliques **1**, composés clé dans notre synthèse pour accéder aux diènes. L'ouverture électrocyclique de ces lactames nous a permis d'accéder à des diènes-1,3 azotés par deux voies de synthèse courtes et sélectives. La première voie est une ouverture électrocyclique du lactame suivie d'une protection du groupe amino libre, elle conduit à des diènes-1,3 azotés de configuration (*E,E*). La deuxième consiste en la protection du groupe amino libre de la partie lactame suivie de l'ouverture de celui-ci en milieu basique. Suivant la nature du groupement protecteur, des diènes de configuration (*E,Z*) ou (*E,E*) sont obtenus. Les rendements des ouvertures sont globalement bons.

La synthèse de nouveaux composés cyclohexéniques azotés **V** et **VI**, précurseurs d'aminocyclohexitols et d'analogues de nucléosides cyclohexaniques pontés, a été décrite dans le troisième chapitre. La stratégie de synthèse retenue a la particularité d'introduire l'atome d'azote tôt dans la séquence et repose sur une réaction de Diels-Alder entre les diènes azotés et des diénophiles racémiques et chiraux **133**. Cette réaction s'effectue généralement avec une bonne stéréo et régiosélectivité. De nombreuses expériences de corrélation $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ à longue distance, des découplages sélectifs ^1H , des mesures d'effets NOE, des expériences NOESY phasées, et des corrélations HMBC, nous ont permis de déterminer la structure des composés.

Enfin, dans une dernière partie, nous avons abordé les approches vers la synthèse de nouveaux analogues de nucléosides cyclohexéniques chiraux et cyclohexaniques pontés. Nous avons préparé des cyclohexènes *cis*-trisubstitués par ouverture de la partie anhydride du

composé **33**. Nous avons également abordé la réduction de l'adduit **42** pour accéder au composé triol chiral **66** qui est un précurseur très intéressant pour la suite de la synthèse en vue d'obtenir les analogues de nucléosides chiraux.

Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction, les nucléosides cyclohexaniques et cyclohexéniques sont une famille potentielle de composés antiviraux (monomères) mais surtout antisens (et/ou anti-gènes) sous forme de polymères, dont l'intérêt a été relevé ces dernières années par Herdewijn et coll.⁶² L'introduction d'un pont anhydro devrait accroître la rigidité conformationnelle des oligomères et optimiser les propriétés d'hybridation observées.



Dans cet objectif, les produits seront intégrés à une séquence oligonucléotidique à l'aide d'un synthétiseur par l'équipe du Dr Rachid Benhida de l'Université de Nice. L'activité des oligonucléotides obtenus sera ensuite évaluée.

Partie expérimentale

Généralités

Les réactions nécessitant des conditions anhydres sont effectuées dans des pièces de verrerie séchées à l'étuve puis refroidies sous atmosphère inerte (azote ou argon sec).

Les solvants organiques sont distillés sur sodium/benzophénone pour le THF, sur hydrure de calcium pour les solvants chlorés, l'acétonitrile et le DMF et sur potasse pour la triéthylamine et la pyridine, selon les méthodes décrites.⁸⁹

L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince (plaques de gel de silice 60F-254 sur polymère) et les révélateurs employés sont l'UV, la vanilline, et le permanganate de potassium.

Les purifications par chromatographie sur colonne ont été effectuées sur gel de silice de type Kieselgel 60 (230-400 mesh – Merck).

Les points de fusion ont été déterminés sur un microscope à platine chauffante Reichert ou Leica et ne sont pas corrigés.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un micro-polarimètre Perkin-Elmer

243 :
$$[\alpha]_D^{t^{\circ}C} = \frac{\alpha \text{ obs}}{c \times l}$$

α obs : rotation observée en millidegré

c : concentration en g/dL

l : longueur de la cellule en cm

Les spectres infra-rouge (IR) ont été réalisés sur film et enregistrés au moyen d'un spectromètre Genesis (Matteson) à transformée de Fourier. Pour les solides, les spectres IR ont été réalisés sur un appareil Nicolet Avatar 370 DTGS en mode ATR. Les valeurs des bandes d'absorption les plus caractéristiques sont données en cm^{-1} .

⁸⁹ Perrin, D. D. ; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd ed. Pergamon : Berlin, 1988.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du proton ^1H (400 MHz) et du carbone ^{13}C (100,6 MHz) ont été enregistrés sur un appareil Bruker Avance AC 400. Le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence interne. Les déplacements chimiques (δ) sont indiqués en parties par million (ppm). Les constantes de couplage (J) sont exprimées en hertz (Hz) et la multiplicité des signaux est décrite comme suit : singulet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), multiplet (m) et singulet élargi (s large).

Les analyses élémentaires ont été effectuées au service de microanalyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN, CNRS) de Gif-sur-Yvette.

Les spectres de masse haute résolution ont été effectués au Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (CRMPO) à l'Université de Rennes I sur les spectromètres Varian Matt 311 et ZabSpec TOF Micromass.

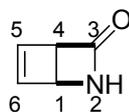
Partie expérimentale - Chapitre II

2-Aza-cis-bicyclo[2.2.0]hex-5-én-3-one **1**

Le lactame cyclobutéinique **1** est préparé selon les conditions décrites par Dilling²⁸.

La source de radiations ultraviolettes est la partie centrale d'une lampe à vapeur de mercure Mazda de 400W. Cette lampe est située dans un cylindre à double enveloppe réfrigéré par une circulation d'eau. Ce cylindre est placé au centre d'un réacteur de 3 L.

Une solution de pyridin-2-one (3,95 g, 41,51 mmol) dans 2,9 L d'eau est irradiée à température ambiante sous atmosphère d'azote pendant 62 h à l'aide d'une lampe à vapeur de mercure Mazda de 400W. L'eau est ensuite évaporée sous pression réduite. Le résidu est repris dans du THF (20 mL) et la solution est filtrée. Après évaporation du filtrat, le solide jaune est sublimé (75°C sous 0,1 mm Hg) pour donner le composé **1** (1,9 g, 19,91 mmol, 48%) sous forme de cristaux blancs.



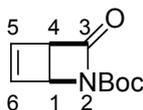
C₅H₅NO
M = 95,10
Cristaux blancs
F = 67-68°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 6,65 (dd, 1H, H-6, $J_{6-5} = J_{6-1} = 2,5$ Hz); 6,54 (dd, 1H, H-5, $J_{5-6} = 2,5$ Hz et $J_{5-4} = 1,0$ Hz); 6,35 (s large, 1H, NH); 4,44 (dd, 1H, H-1, $J_{1-4} = J_{1-6} = 2,5$ Hz); 4,17 (m, 1H, H-4, $J_{4-1} = 2,5$ Hz, $J_{4-5} = 1,0$ Hz).

N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-aza-cis-bicyclo[2.2.0]hex-5-én-3-one **2**²⁹

A une solution du lactame cyclobutéinique **1** (1,05 g, 11,01 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (22 mL), sous atmosphère d'azote et refroidie à 0°C, sont additionnés la triéthylamine (1 mL, 7,12 mmol), la diméthylaminopyridine (0,84 g, 6,83 mmol) et le pyrocarbonate de di-*tert*-butyle (3,04 g, 13,94 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures. Du dichlorométhane (8 mL) est ajouté et la solution est lavée avec une solution de HCl 1N glacée (2×8 mL), avec de l'eau

jusqu'à pH neutre et avec une solution saturée de NaCl (2×8 mL). La phase organique est ensuite séchée sur MgSO₄, puis concentrée sous pression réduite pour conduire à la *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-aza-*cis*-bicyclo[2.2.0]hex-5-én-3-one **2** (2,16 g, 11,01 mmol, quantitatif) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle pour la suite.



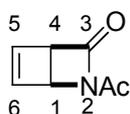
C₁₀H₁₃NO₃
M = 195,21
Huile jaune

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 6,65 (dd, 1H, H-5, $J_{5-6} = 2,5$ Hz et $J_{5-4} = 1,5$ Hz); 6,60 (ddd, 1H, H-6, $J_{6-5} = J_{6-1} = 2,5$ Hz et $J_{6-4} = 1,0$ Hz); 4,65 (dd, 1H, H-1, $J_{1-4} = 2,7$ Hz et $J_{1-6} = 2,5$ Hz); 4,15 (ddd, 1H, H-4, $J_{4-1} = 2,7$ Hz et $J_{4-5} = 1,5$ Hz et $J_{4-6} = 1,0$ Hz); 1,46 (s, 9H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) 165,9 (C=O); 149,0 (C=O); 141,7 (C-5 ou C-6); 140,3 (C-6 ou C-5); 83,0 (C(CH₃)₃); 56,8 (C-1 ou C-4); 52,5 (C-4 ou C-1); 27,8 ((CH₃)₃).

N-Acétyl-2-aza-*cis*-bicyclo[2.2.0]hex-5-én-3-one **3**

A une solution du lactame cyclobuténiq **1** (300 mg, 3,15 mmol) dans du THF anhydre (15 mL), sous atmosphère d'azote et refroidie à -78°C, sont additionnés l'anhydride acétique (0,45 mL, 4,76 mmol) et l'hydroxyde de potassium (285 mg, 5,07 mmol). Le mélange réactionnel est agité une nuit en laissant remonter la température jusqu'à l'ambiante. Une solution de HCl 1N (3 mL) est ajoutée et le THF est ensuite évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris avec du dichlorométhane (10 mL). La phase organique est lavée avec de l'eau (2×3 mL) et avec une solution saturée de NaCl (2×3 mL), séchée sur MgSO₄ et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane/AcOEt : 7/3) pour conduire au composé **3** (246 mg, 1,80 mmol, 57%) sous la forme d'une huile incolore.



C₇H₇NO₂
M = 137,14
Huile incolore
R_f = 0,42

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 6,66 (dd, 1H, H-5, $J_{5,6} = 2,7$ Hz et $J_{5,4} = 1,0$ Hz); 6,57 (ddd, 1H, H-6, $J_{6,5} = J_{6,1} = 2,7$ Hz et $J_{6,4} = 1,2$ Hz); 4,75 (dd, 1H, H-1, $J_{1,6} = 2,7$ Hz et $J_{1,4} = 2,2$ Hz); 4,20 (m, 1H, H-4, $J_{4,1} = 2,2$ Hz et $J_{4,5} = 1,0$ Hz); 2,36 (s, 3H, Ac).

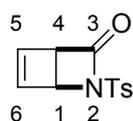
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) 168,7 (C=O); 166,7 (C=O); 142,3 (C-5 ou C-6); 140,3 (C-6 ou C-5); 56,7 (C-1 ou C-4); 51,9 (C-4 ou C-1); 23,1 (COCH_3).

IR (KBr, cm^{-1}) 3014; 1702 (C=O); 1544 (C=C); 1310; 1109 (C-O); 1044 (C-O).

SMHR (IE) Calculé pour $[(\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2) - \text{CH}_2\text{CO}]^+$: 95,0371, Trouvé : 95,0374.

***N*-Tosyl-2-aza-*cis*-bicyclo[2.2.0]hex-5-én-3-one 4³⁰**

A une solution du lactame cyclobuténique **1** (580 mg, 6,10 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (23 mL), sous atmosphère d'azote et refroidie à 0°C, sont additionnés la triéthylamine (1,3 mL, 9,42 mmol) et l'anhydride *p*-toluènesulfonique (2,25 g, 6,90 mmol). Le mélange réactionnel est agité 3 heures. Du dichlorométhane (10 mL) est alors ajouté et la phase organique est lavée avec une solution de HCl 1N glacée (5 mL), avec de l'eau jusqu'à pH neutre puis une solution saturée de NaCl (2×3 mL), séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane/AcOEt : 8/2) pour conduire au composé **4** (979 mg, 3,93 mmol, 64%) sous la forme d'une poudre blanche.



$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NSO}_3$
 M = 249,29
 Poudre blanche
 F = 106-108°C
 $R_f = 0,22$

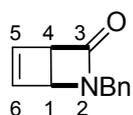
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 7,84 (d, 2H, H arom, $J = 8,6$ Hz); 7,34 (d, 2H, H arom, $J = 8,6$ Hz); 6,41 (dd, 1H, H-5, $J_{5,6} = 2,5$ Hz et $J_{5,4} = 1,2$ Hz); 6,36 (m, 1H, H-6, $J_{6,1} = 3,0$ Hz, $J_{6,5} =$

2,5 Hz et $J_{6-4} = 1,0$ Hz); 4,74 (dd, 1H, H-1, $J_{1-6} = 3,0$ Hz et $J_{1-4} = 2,2$ Hz); 4,26 (m, 1H, H-4, $J_{4-1} = 2,2$ Hz, $J_{4-5} = 1,2$ Hz et $J_{4-6} = 1,0$ Hz); 2,45 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) 164,5 (C-3); 145,3 (C quat arom); 141,2 (C-5 ou C-6); 138,1 (C-6 ou C-5); 134,9 (C quat arom); 129,9 (CH arom); 127,5 (CH arom); 57,9 (C-1 ou C-4); 55,1 (C-4 ou C-1); 21,6 (CH₃).

N- Benzyl-2-aza-cis-bicyclo[2.2.0]hex-5-én-3-one **5**

Le lactame **1** (100 mg, 1,05 mmol) est mis en solution dans 8 mL de THF anhydre et refroidi à -78°C sous courant d'azote. Le bromure de benzyle (217 mg, 1,26 mmol), l'hydroxyde de potassium (95 mg, 1,26 mmol) et le bromure de tétrabutylammonium (40 mg, 0,11 mmol) sont ajoutés au milieu réactionnel. La solution est agitée pendant une nuit en laissant remonter la température jusqu'à l'ambiante. Une solution de HCl 1N est ajoutée (2 mL) et le THF est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec de l'eau (2×5 mL) puis avec une solution saturée de NaCl (2×5 mL) séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt : 6/4) pour donner la *N*-benzyl-2-aza-cis-bicyclo[2.2.0]hex-5-én-3-one **5** (151 mg, 0,81 mmol, 78%) sous forme d'une huile orange.



C₁₂H₁₁NO
M = 185,23
Huile orange
R_f = 0,36

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 7,27-7,37 (m, 3H, H arom); 7,22-7,26 (m, 2H, H arom); 6,44 (dd, 1H, H-5, $J_{5-6} = 2,5$ Hz et $J_{5-4} = 1,9$ Hz); 6,13 (ddd, 1H, H-6, $J_{6-5} = J_{6-1} = 2,5$ Hz et $J_{6-4} = 1,9$ Hz); 4,33 (m, 2H, H-7 (système AB), $J = 14,7$ Hz); 4,20 (dd, 1H, H-1, $J_{1-6} = 2,5$ Hz et $J_{1-4} = 1,9$ Hz); 4,16 (m, 1H, H-4).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) 169,5 (C=O); 141,2 (C-5 ou C-6); 138,8 (C-6 ou C-5); 134,9 (C arom); 128,7 (C arom); 128,3 (C arom); 127,8 (C arom); 57,7 (CH_2); 53,8 (C-1 ou C-4); 47,6 (C-4 ou C-1).

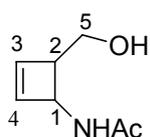
IR (film, cm^{-1}) 3022; 1742 (C=O); 1597 (C=C arom); 1455 (C=C arom); 1455; 1274; 1134 (C-O).

SMHR (IE) Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$ (M^+) : 185,0841, Trouvé : 185,0846

cis*-N-Acétyl-(2-hydroxyméthylcyclobut-3-ényl)amine **8** et (2*Z*,4*E*)-5-acétylamino-penta-2,4-diéno **9*

A une suspension d'hydrure de lithium et aluminium (295 mg, 2,15 mmol) dans le THF anhydre (10 mL) sous azote et refroidie à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, est additionnée une solution du composé **3** (295 mg, 2,15 mmol) dans le THF anhydre (4 mL). La solution est agitée jusqu'à $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Une solution de KOH 2M (2,5 mL) est ajoutée en laissant remonter la température jusqu'à l'ambiante, ensuite les sels sont filtrés et rincés avec de l'éther (5 mL) et du dichlorométhane (5 mL). Les solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans du dichlorométhane (5 mL), séchés sur MgSO_4 et le solvant est concentré sous pression réduite. Un mélange de *cis*-N-acétyl-(2-hydroxyméthylcyclobut-3-ényl)amine **8** et de (2*Z*,4*E*)-5-acétylamino-penta-2,4-diéno **9** dans un rapport 1:1 est ainsi obtenu (188 mg, 1,33 mmol, 62%). Par chauffage au reflux du toluène pendant 40 minutes le composé cyclobuténique **8** s'ouvre entièrement en diène **9** sous la forme d'une poudre blanche.

➤ *cis*-N-Acétyl-(2-hydroxyméthylcyclobut-3-ényl)amine **8**

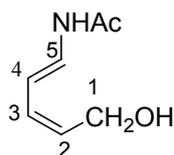


$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$
 $M = 141,14$
Poudre blanche

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 6,82 (s large, 1H, NH); 6,13 (dd, 1H, H-4, $J_{4-3} = 2,9$ Hz et $J_{4-1} = 1,0$ Hz); 6,11 (dd, 1H, H-3, $J_{3-4} = 2,9$ Hz et $J_{3-2} = 1,0$ Hz); 4,93 (ddd, 1H, H-1, $J_{1-\text{NH}} = 9,8$ Hz, $J_{1-2} = 3,9$ Hz et $J_{1-4} = 1,0$ Hz); 3,74 (m, 2H, H-5); 3,33 (m, 1H, H-2, $J_{2-1} = 3,9$ Hz); 2,85 (s large, 1H, OH); 2,02 (s, 3H, Ac).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) 172,0 (C=O); 139,3 (C-3); 139,0 (C-4); 61,9 (C-5); 53,5 (C-1); 52,1 (C-2); 24,0 (CH_3).

➤ (2Z,4E)-5-Acétylamino-penta-2,4-diéno $\mathbf{9}$



$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$
 $M = 141,17$
 Poudre blanche
 $F = 120-122^\circ\text{C}$

RMN ^1H (CD_3OD) δ (ppm) 6,91 (d, 1H, H-5, $J_{5-4} = 13,8$ Hz); 6,16 (dd, 1H, H-4, $J_{3-4} = 11,2$ Hz et $J_{3-2} = 11,1$ Hz); 6,03 (dd, 1H, H-3, $J_{4-5} = 13,8$ Hz et $J_{4-3} = 11,2$ Hz); 5,44 (m, 1H, H-2); 4,24 (m, 2H, H-1, $J_{1-2} = 6,8$ Hz); 2,00 (s, 3H, CH_3).

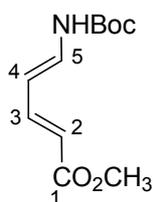
RMN ^{13}C (CD_3OD) δ (ppm) 172,2 (C=O); 130,7 (C-3); 130,0 (C-2); 129,8 (C-5); 111,4 (C-4); 60,5 (C-1); 24,2 (CH_3).

IR (KBr , cm^{-1}) 3310-3100 (NH, OH); 1670 (C=O); 1614 (C=C); 1529; 1380 (C=O).

| | | |
|------------------------------|--|-----------------------------|
| Analyse élémentaire : | Calculée pour $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$: | C; 59,56; H; 7,85; N; 9,92. |
| | Trouvée : | C; 59,21; H; 7,65; N; 9,68. |

(2E,4E)-5-(tert-Butoxycarbonylamino)penta-2,4-diénoate de méthyle 13

A une solution de *N*-tert-butoxycarbonyl-2-aza-*cis*-bicyclo[2.2.0]hex-5-én-3-one **2** (300 mg, 1,53 mmol) dans 15 mL de méthanol anhydre, est additionnée la lithine (110 mg, 4,58 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à température ambiante, puis le méthanol est éliminé sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle (10 mL) et lavé avec de l'eau, jusqu'à ce que le pH soit neutre, puis avec une solution saturée de NaCl (2×4 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous pression réduite pour conduire au (2E,4E)-5-(tert-butoxycarbonylamino)penta-2,4-diénoate de méthyle **13** sous forme de cristaux jaunes (280 mg, 1,23 mmol, 80%).



C₁₁H₁₇NO₄
 M = 227,26
 Cristaux jaunes
 F = 123-125°C

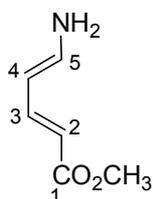
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 7,29 (dd, 1H, H-3, $J_{3-2} = 15,2$ Hz et $J_{3-4} = 11,8$ Hz); 7,05 (dd, 1H, H-5, $J_{5-4} = J_{5-NH} = 11,8$ Hz); 6,62 (d, 1H, NH, $J_{NH-5} = 11,8$ Hz); 5,73 (dd, 1H, H-4, $J_{4-3} = J_{4-5} = 11,8$ Hz); 5,71 (d, 1H, H-2, $J_{2-3} = 15,2$ Hz); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 1,49 (s, 9H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) 167,9 (C=O); 152,0 (C=O); 144,2 (C-3); 135,0 (C-5); 115,8 (C-2); 107,6 (C-4); 81,7 (C(CH₃)₃); 51,3 (CO₂CH₃); 28,1 (C(CH₃)₃).

(2E,4E)-5-Amino-penta-2,4-diénoate de méthyle 14

A une solution de 2-aza-bicyclo[2.2.0]hex-5-én-3-one **1** (630 mg, 6,62 mmol) dans du méthanol anhydre (40 mL), sous atmosphère d'azote, est additionnée la lithine (549 mg, 22,9 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures. Le méthanol est éliminé sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle (10 mL) puis lavé avec de l'eau (2×3 mL) et une solution saturée de NaCl (2×3 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée sous pression réduite. Le (2E,4E)-5-amino-

penta-2,4-diénoate de méthyle **14** et ainsi obtenu sous forme d'une huile jaune (840 mg, 6,60 mmol, 99%). Ce produit peu stable doit être utilisé immédiatement dans l'étape suivante. Son dérivé acétylé **15** a conduit à une analyse élémentaire satisfaisante.



$C_6H_9NO_2$
 $M = 127,14$
 Huile jaune

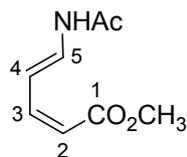
RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7,30 (m, 1H, H-2, $J_{2-3} = 14,9$ Hz); 6,70 (dt, 1H, H-5, $J_{5-4} = 12,8$ Hz, $J_{5-NH_2} = 10,3$ Hz); 5,49 (m, 1H, H-3, $J_{3-2} = 14,9$ Hz et $J_{3-4} = 10,3$ Hz); 5,46 (m, 1H, H-4, $J_{4-5} = 12,8$ Hz, $J_{4-3} = 10,3$ Hz); 4,18 (m, 2H, NH_2 , $J_{NH_2-5} = 10,3$ Hz); 3,69 (s, 3H, OCH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 169,0 (C=O); 146,8 (C-3); 144,5 (C-5); 109,1 (C-2); 101,7 (C-4); 51,0 (CO_2CH_3).

IR (film, cm^{-1}) 3352 (NH); 1683 (C=O); 1578; 1433; 1250; 1128 (C-O).

(2E,4E)-5-Acétylamino-penta-2,4-diénoate de méthyle **15**

Le 5-amino-penta-2,4-diénoate de méthyle **14** (110 mg, 0,86 mmol) est mis en solution dans du dichlorométhane anhydre (2 mL) et refroidi à 0°C sous courant d'azote. La triéthylamine (0,03 mL, 0,43 mmol), l'anhydride acétique (0,15 mL, 1,5 mmol), et la DMAP (52 mg, 0,43 mmol) sont ajoutés dans le milieu réactionnel. La solution est agitée pendant une nuit à température ambiante. Du dichlorométhane (3 mL) est introduit dans le mélange. La phase organique est lavée avec une solution de HCl 1N (2×1 mL), puis avec de l'eau, et une solution saturée de NaCl (2×1 mL). Cette phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt : 1/1) pour conduire au (2E,4E)-5-acétylamino-penta-2,4-diénoate de méthyle **15** (83 mg, 0,49 mmol, 57%) sous forme d'une poudre jaune.



$C_8H_{11}NO_3$
 M = 169,18
 Huile jaune

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) 8,32 (d, 1H, NH, $J_{NH-5} = 10,3$ Hz); 7,33 (dd, 1H, H-5, $J_{5-4} = 14,2$ Hz et $J_{5-NH} = 10,3$ Hz); 7,18 (dd, 1H, H-4, $J_{4-5} = 14,2$ Hz, $J_{4-3} = 11,3$ Hz); 6,63 (dd, 1H, H-3, $J_{3-4} = J_{3-2} = 11,3$ Hz); 5,57 (d, 1H, H-2, $J_{2-3} = 11,3$ Hz); 3,71 (s, 3H, OCH_3); 2,12 (s, 3H, Ac).

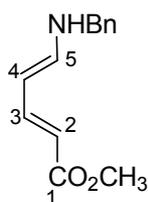
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 168,1 (C=O); 167,8 (C=O); 144,1 (C-3); 133,8 (C-5); 113,7 (C-2); 109,2 (C-4); 51,1 (CO_2CH_3); 23,3 ($COCH_3$).

IR (film, cm^{-1}) 3352 (NH); 1683 (C=O); 1578; 1433 (C=C); 1250; 1128 (C-O).

Analyse élémentaire : Calculée pour: $C_8H_{11}NO_3, 0,1H_2O$ C; 56,20; H; 6,60; N; 8,19
 Trouvée : C; 55,91; H; 6,63; N; 8,19

(2E,4E)-5-Benzylamino-penta-2,4-diénoate de méthyle **18**

La *N*-benzyl-2-aza-cis-bicyclo[2.2.0]hex-5-én-3-one **5** (400 mg, 2,18 mmol) est mise en solution dans du méthanol anhydre (20 mL) sous courant d'azote. La lithine (156 mg, 6,53 mmol) est ajoutée au milieu réactionnel. La solution est agitée pendant 4 heures à température ambiante. Le méthanol est éliminé sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle (15 mL) puis lavé avec de l'eau (2×4 mL) et une solution saturée de NaCl (2×4 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous pression réduite. Le (2E,4E)-5-(benzylamino)penta-2,4-diénoate de méthyle **18** est ainsi obtenu sous forme d'un solide orange (444 mg, 2,04 mmol, 94%) utilisé tel quel pour la suite.



$C_{13}H_{15}NO_2$
 $M = 217,27$
 Solide orange
 $F = 72-74^{\circ}C$

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7,41-7,27 (m, 6H, 5H arom et H-3); 6,80 (dd, 1H, H-5, $J_{5-4} = 12,6$ Hz et $J_{5-NH} = 7,6$ Hz); 5,48 (dd, 1H, H-4, $J_{4-5} = 14,8$ Hz et $J_{4-3} = 11,6$ Hz); 5,35 (d, 1H, H-2, $J_{2-3} = 12,6$ Hz); 4,46 (s large, 1H, NH); 4,23 (m, 2H, CH_2 benzyle (système AB), $J = 5,5$ Hz); 3,68 (s, 3H, CH_3).

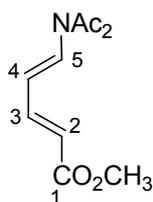
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 169,1 (C=O); 147,5 (C-3); 146,3 (C arom); 137,5 (C-5); 128,5 (C arom); 127,7 (C arom); 127,5 (C arom); 108,0 (C-2); 97,8 (C-4); 50,8 (CH_2 benzyle); 48,5 (CO_2CH_3).

IR (film, cm^{-1}) 3362 (NH); 3029; 2947; 1732 (C=O); 1681 (C=O); 1615 (C=C arom); 1455 (C=C arom); 1252; 1238; 1133 (C-O).

SMHR (IE) Calculé pour $C_{13}H_{15}NO_2$ (M^+) : 217,1102, Trouvé : 217,1101

(2E,4E)-5-Diacétylamino-penta-2,4-diénoate de méthyle 19

Le (2E,4E)-5-acétylamino-penta-2,4-diénoate de méthyle **15** (35 mg, 0,20 mmol) est mis en solution dans du dichlorométhane anhydre (2 mL) et refroidi à $0^{\circ}C$ sous courant d'azote. La triéthylamine (0,013 mL, 0,10 mmol), l'anhydride acétique (0,024 mL, 0,24 mmol), et la DMAP (13 mg, 0,10 mmol) sont ajoutés dans le milieu réactionnel. La solution est agitée pendant 4 heures à température ambiante. Du dichlorométhane (1 mL) est introduit dans le mélange. La phase organique est lavée avec une solution de HCl 1N (1 mL), puis avec de l'eau, et une solution saturée de NaCl (1 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt : 6/4) pour conduire au (2E,4E)-5-diacétylamino-penta-2,4-diénoate de méthyle **19** (25 mg, 0,11 mmol, 60%) sous forme d'une poudre jaune.



$C_{10}H_{13}NO_4$
 $M = 211,22$
 Poudre Jaune
 $F = 59-61^{\circ}C$
 $R_f = 0,28$

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7,36 (dd, 1H, H-3, $J_{3-2} = 15,2$ Hz et $J_{3-4} = 11,2$ Hz); 6,84 (d, 1H, H-5, $J_{5-4} = 14,0$ Hz); 6,19 (dd, 1H, H-4, $J_{4-5} = 14,0$ Hz et $J_{4-3} = 11,2$ Hz); 5,96 (d, 1H, H-2, $J_{2-3} = 15,2$ Hz); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 2,39 (s, 6H, Ac_2).

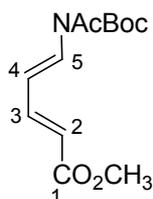
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 168,1 (C=O); 167,8 (C=O); 143,9 (C-3); 133,1 (C-5); 117,5 (C-2), 110,2 (C-4); 51,5 (CO_2CH_3); 23,3 (CH_3, Ac_2).

IR (film, cm^{-1}) 1708 (C=O); 1633 (C=O); 1556 (C=C); 1427; 1367; 1323; 1139 (C-O).

| | | |
|------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Analyse élémentaire : | Calculée pour: $C_{10}H_{13}NO_4$ | C; 56,87; H; 6,20; N; 6,63 |
| | Trouvée : | C; 56,52; H; 6,04; N; 6,41 |

(2E,4E)-5-(Acétyl-*tert*-butoxycarbonyl-amino)-penta-2,4-diénoate de méthyle **20**

A une solution de (2E,4E)-5-acétylamino-penta-2,4-diénoate de méthyle **15** (40 mg, 0,23 mmol) dans du dichlorométhane (2 mL) refroidie à $0^{\circ}C$ sous atmosphère d'azote, sont ajoutés successivement la triéthylamine (0,015 mL, 0,15 mmol), le pyrocarbonate de di-*tert*-butyle (63 mg, 0,29 mmol) et la DMAP (18,3 mg, 0,15 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 16 heures à température ambiante. Du dichlorométhane (2 mL) est alors ajouté et la phase organique est lavée avec une solution de HCl 1N (3 mL), de l'eau (2x2 mL) et une solution saturée de NaCl (2x2 mL). La phase organique est ensuite séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane/ $AcOEt$: 7/3) pour donner le (2E,4E)-5-(acétyl-*tert*-butoxycarbonyl-amino)-penta-2,4-diénoate de méthyle **20** (41 mg, 0,14 mmol, 64%) sous la forme d'une poudre blanche.



$C_{13}H_{19}NO_5$
 M = 269,30
 Poudre blanche
 F = 84-86°C
 R_f = 0,48

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 7,31 (dd, 1H, H-3, $J_{3-2} = 15,2$ Hz et $J_{3-4} = 11,3$ Hz); 7,04 (d, 1H, H-5, $J_{5-4} = 14,2$ Hz); 6,40 (dd, 1H, H-4, $J_{4-5} = 14,2$ Hz et $J_{4-3} = 11,3$ Hz); 5,88 (d, 1H, H-2, $J_{2-3} = 15,2$ Hz); 3,74 (s, 3H, CH₃); 2,44 (s, 3H, Ac); 1,57 (s, 9H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) 171,0 (C=O); 167,3 (C=O); 151,6 (C=O); 143,4 (C-3); 132,9 (C-5); 120,0 (C-2); 118,7 (C-4); 85,2 (C(CH₃)₃); 51,5 (CO₂CH₃); 27,8 (C(CH₃)₃); 26,0 (CH₃).

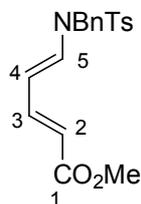
IR (film, cm⁻¹) 2978; 1752 (C=O); 1712 (C=O); 1681 (C=O); 1629 (C=C); 1460; 1371; 1332; 1220; 1143 (C-O).

| | | |
|------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Analyse élémentaire : | Calculée pour: $C_{13}H_{19}NO_5$ | C; 57,98; H; 7,11; N; 5,20 |
| | Trouvée : | C; 57,94; H; 7,03; N; 4,94 |

(2E,4E)-5-(Benzyl-tosyl-amino)penta-2,4-diénoate de méthyle 21

Le (2E,4E)-5-(benzylamino)penta-2,4-diénoate de méthyle **18** (44 mg, 0,20 mmol) est mis en solution dans du THF anhydre (5 mL) et refroidi à -78°C sous courant d'azote. Le chlorure de tosyloxy (45 mg, 0,23 mmol), le bromure de tétrabutylammonium (10 mg, 0,03 mmol) et l'hydroxyde de potassium (18 mg, 0,32 mmol) sont ajoutés au milieu réactionnel. La réaction est agitée pendant une nuit en laissant la température remonter jusqu'à l'ambiante. 3 mL de HCl 1N sont ajoutés, puis le THF est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans du dichlorométhane (10 mL) puis lavé avec de l'eau (2×5 mL) et une solution saturée de NaCl (2×5 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄ et évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/AcOEt : 8/2) pour

donner le (2*E*,4*E*)-5-(benzyl-tosyl-amino)penta-2,4-diénoate de méthyle **21** (16 mg, 0,04 mmol, 20%) sous forme d'une huile jaune.



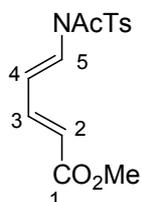
$C_{20}H_{21}NO_4$
 M = 371,46
 Huile jaune
 $R_f = 0,45$

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) 7,65-7,56 (m, 2H, H arom) ; 7,36-7,06 (m, 9H, 7H arom, H-5, H-3) ; 5,58 (d, 1H, H-2, $J_{2,3} = 15,1$ Hz) ; 5,41 (dd, 1H, H-4, $J_{4,5} = 13,9$ Hz et $J_{4,3} = 11,1$ Hz) ; 4,60 (s, 2H, CH_2) ; 3,68 (s, 3H, OCH_3) ; 2,43 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 167,6 (C=O) ; 143,7 (C-3) ; 136,8 (C-5) ; 134,5 (C arom) ; 131,5 (C arom) ; 130,4 (C arom) ; 130,2 (C aroma) ; 129,7 (C arom) ; 128,8 (C arom) ; 128,7 (C arom) ; 127,9 (C arom) ; 117,0 (C-2) ; 108,9 (C-4) ; 51,3 (CH_2) ; 49,6 (OCH_3) ; 21,6 (CH_3).

(2*E*,4*E*)-5-(Acétyl-tosyl-amino)penta-2,4-diénoate de méthyle **22**

Le 5-acétylamino-penta-2,4-diénoate de méthyle **14** (50 mg, 0,29 mmol) est mis en solution dans du dichlorométhane anhydre (2 mL), cette solution est refroidie à 0°C sous courant d'azote. La triéthylamine (0,02 mL, 0,14 mmol), l'anhydride *p*-toluènesulfonique (120 mg, 0,36 mmol), et la DMAP (18 mg, 0,14 mmol) sont ajoutés au milieu réactionnel. La solution est agitée pendant une nuit à température ambiante. Du dichlorométhane (5 mL) est introduit dans le mélange. La phase organique est lavée avec une solution de HCl 1N (2×2 mL), puis avec de l'eau, et une solution saturée de NaCl (2×2 mL). Cette phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous pression réduite pour conduire au composé **22** (78 mg, 0,23 mmol, 80%) sous forme d'une huile jaune.

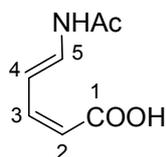


$C_{16}H_{19}NO_5S$
 M = 337,40
 Huile jaune

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 7,81 (m, 2H, H arom); 7,41(m, 2H, H arom); 7,34-7,16 (m, 2H, H-5, H-3); 5,91 (dd, 1H, H-4, $J_{4-5} = 13,6$ Hz et $J_{4-3} = 11,6$ Hz); 5,69 (d, 1H, H-2, $J_{2-3} = 15,1$ Hz); 3,68 (s, 3H, OCH_3) ; 2,43 (s, 3H, CH_3); 2,09 (s, 3H, CH_3).

Acide (2Z,4E)-5-acétylaminopenta-2,4-diéniq ue 26

A une solution de *N*-acétyl-2-aza-*cis*-bicyclo[2.2.0]hex-5-én-3-one **3** (50 mg, 0,36 mmol) dans un mélange de THF (2 mL) et d'eau (1,5 mL), est ajoutée la lithine (26 mg, 1,09 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 heures, puis le THF est éliminé sous pression réduite. La phase aqueuse est acidifiée par de l'acide acétique glacial jusqu'à pH=4, puis extraite à l'acétate d'éthyle (3x3 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl (3 mL), puis séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le solide jaunâtre obtenu est purifié par recristallisation dans le méthanol pour conduire à l'acide (2Z,4E)-5-acétylaminopenta-2,4-diéniq ue **26** (45 mg, 0,29 mmol, 81%) sous forme de poudre jaune.



$\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_3$
 $M=155,15$
 Poudre jaune
 $F=183-185^\circ\text{C}$

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,97 (s, 1H, OH); 10,50 (d, 1H, NH, $J_{\text{NH}-5} = 10,7$ Hz); 7,26 (d, 1H, H-5, $J_{5-4} = 13,9$ Hz); 7,09 (dd, 1H, H-4, $J_{3-4} = 11,2$ Hz et $J_{3-2} = 11,1$ Hz); 6,70 (dd, 1H, H-3, $J_{3-4} = J_{3-2} = 11,1$ Hz); 5,37 (d, 1H, H-2, $J_{2-3} = 11,1$ Hz); 1,95 (s, 3H, Ac).

RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ 173,2 (C=O); 173,1 (C=O); 149,7 (C-3); 140,1 (C-5); 118,5 (C-2); 113,5 (C-4); 27,9 (CH_3).

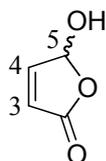
IR (KBr, cm^{-1}) 3279 (NH); 1683 (C=O); 1604 (C=O); 1515; 1213; 994.

| | | |
|------------------------------|--|----------------------------|
| Analyse élémentaire : | Calculée pour: $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_3$ | C; 54,19; H; 5,85; N; 9,03 |
| | Trouvée : | C; 54,17; H; 6,26; N; 8,41 |

Partie expérimentale - Chapitre III

5-Hydroxy-2(5H)-furanone **27**³⁹

A une solution de 2-furfuraldéhyde (80 mL, 960 mmol) dans du méthanol anhydre (600 mL) est additionné le rose de Bengale (1,9 g, 1,86 mmol). Le mélange réactionnel est irradié sous oxygène à $T = 36^{\circ}\text{C}$ pendant 30 heures à l'aide de la partie centrale d'une lampe à vapeur de mercure Mazda de 400W. Cette lampe est située dans un cylindre à double enveloppe réfrigéré par une circulation d'eau. Le méthanol est ensuite évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans 80 mL du chloroforme et l'ensemble est refroidi à -30°C pendant une nuit. Le solide orange qui se forme est filtré et lavé avec 70 mL de chloroforme pour donner le composé **27** (82 g, 660 mmol, 86%) sous forme de poudre jaune : $F=52^{\circ}\text{C}$. Litt.⁹⁰ : $F=49-53^{\circ}\text{C}$.



$\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_3$
 $M=100,07$
Poudre jaune
 $F=52^{\circ}\text{C}$

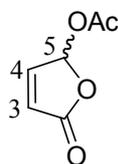
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 7,31 (dd, 1H, H-4, $J_{4-5} = 5,8$ Hz et $J_{4-3} = 1,2$ Hz), 6,25 (m, 1H, H-5), 6,21 (d, 1H, H-3, $J_{3-5} = 5,8$ Hz et $J_{3-4} = 1,2$ Hz), 5,51 (s large, 1H, OH).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) 172,0 (C=O); 152,4 (C-4); 127,5 (C-3); 99,4 (C-5).

5-Acétyleoxy-2(5H)-furanone **28**

A une solution de 5-hydroxy-2(5H)-furanone **27** (1,9 g, 19 mmol) dans 4 mL de pyridine est additionné de l'anhydride acétique (2,15 g, 21 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 heures. La phase organique est lavée avec une solution de HCl 1N (10 mL), puis avec de l'eau (3×3 mL), et une solution saturée de NaCl (3×3 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 et concentrées sous

pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt/cyclohexane : 4/6) pour conduire à la 5-acétyloxy-2(5H)-furanone **28** (1,9 g, 13,3 mmol, 70%) sous forme d'une huile jaune pâle.



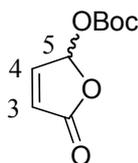
C₆H₆O₄
M=142,11
Huile jaune pâle
R_f = 0.29

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 7,33 (dd, 1H, H-4, J_{4,5} = 5,4 Hz et J_{4,3} = 1,4 Hz), 7,00 (m, 1H, H-5), 6,32 (dd, 1H, H-3, J_{3,5} = 5,4 Hz et J_{3,4} = 1,4 Hz), 2,17 (s, 3H, Ac).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) 169,6 (C=O); 168,9 (C=O); 149,7 (C-4); 125,1 (C-3); 93,8 (C-5); 20,6 (CH₃).

5-*tert*-Butoxycarbonyloxy-2(5H)-furanone **29**⁴⁰

A une solution de 5-hydroxy-2(5H)-furanone **27** (2,5 g, 24,9 mmol) dans du THF (50 mL) est ajouté le pyrocarbonate de di-*tert*-butyle (6,54 g, 30,0 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 heures. De l'éther diéthylique est ajouté (50 mL), la phase organique est lavée avec une solution de Na₂SO₄ (2×25 mL), puis avec une solution saturée de NaCl (2×25 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt/cyclohexane : 4/6) pour conduire au composé **29** (3,4 g, 16,9 mmol, 67%) sous la forme d'un solide marron : F=92-94°C. Litt.⁴⁰ : F=96-97°C.



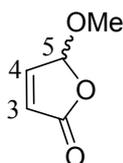
C₉H₁₂O₅
M=200,19
Solide marron
R_f = 0,55
F=92-94°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 7,31 (dd, 1H, H-4, J_{4,5} = 4,3 Hz et J_{4,3} = 1,4 Hz), 6,85 (m, 1H, H-5), 6,31 (dd, 1H, H-3, J_{3,5} = 4,3 Hz et J_{3,4} = 1,4 Hz), 1,53 (s, 9H, *t*Bu).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) 165,4 (C=O); 151,0 (C=O); 149,2 (C-4); 125,3 (C-3); 95,9 (C-5); 85,1 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)$); 27,5 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)$).

5-Méthoxy-2(5H)-furanone **30**⁴¹

Une solution de 5-hydroxy-2(5H)-furanone **27** (1,0 g, 10 mmol) dans 5 mL de méthanol est portée au reflux pendant 3 jours. Le méthanol est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt/cyclohexane : 4/6) pour conduire au composé **30** (0,83 g, 7,29 mmol, 73%) sous la forme d'une huile jaune pâle.



$\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_3$
 $M=114,10$
 Huile jaune pâle
 $R_f = 0.41$

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 7,22 (dd, 1H, H-4, $J_{4-5} = 4,4$ Hz et $J_{4-3} = 1,2$ Hz), 6,25 (dd, 1H, H-5, $J_{5-4} = 4,4$ Hz et $J_{5-3} = 1,2$ Hz), 5,87 (t, 1H, H-3, $J_{3-4} = J_{3-5} = 1,2$ Hz), 3,58 (s, 3H, OCH_3).

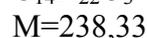
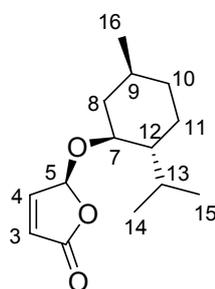
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) 170,4 (C=O); 150,0 (C-4); 124,6 (C-3); 104,1 (C-5); 56,9 (CH_3).

5-(D-Mentyloxy)-2(5H)-furanone **31**⁴²

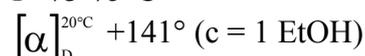
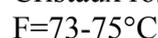
A une solution de 5-hydroxy-2(5H)-furanone **27** (37 g, 370 mmol) dans du benzène (190 mL) sont ajoutés le D-(+)-menthol (52 g, 330 mmol) et de l'acide D-(+)-camphre sulfonique (4 g, 170 mmol). Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 2 heures. Une solution saturée de NaHCO_3 (100 mL) est additionnée à 0°C. Le mélange est agité pendant 1h30 à température ambiante. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl saturée (70 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite pour conduire à un mélange 1:1 de deux diastéréoisomères **31** et **32** sous forme d'une huile rouge. Le mélange est cristallisé dans l'éther de pétrole à -18°C pour

conduire à la 5-(D-mentyloxy)-2(5H)-furanone **31** (17,6 g, 74 mmol, 20%) sous forme de cristaux roses.

Le résidu est dissous dans du benzène (50 mL) et concentré sous pression réduite. Le solide obtenu est dissous dans du CH₂Cl₂ (150 mL) et traité avec d'acide D-(+)-camphre sulfonique (2 g, 85 mmol), le mélange est porté au reflux pendant 19 heures. A 0°C, une solution saturée de NaHCO₃ est ajoutée, et le mélange réactionnel est agité pendant 2h à température ambiante. La phase organique est lavée avec 50 mL d'eau et séchée sur MgSO₄ puis concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est recristallisé dans l'éther de pétrole à -18°C pour conduire à la 5-(D-mentyloxy)-2(5H)-furanone (34,3 g, 144 mmol, 38%) sous forme de cristaux roses : F=73-75°C. Litt.⁹¹ : F=76-77°C.



Cristaux roses



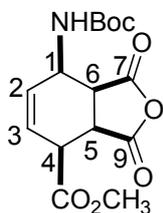
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 7,17 (dd, 1H, H-4, $J_{4-5} = 4,4$ Hz et $J_{4-3} = 1,2$ Hz), 6,20 (dd, 1H, H-5, $J_{5-4} = 4,4$ Hz et $J_{5-3} = 1,0$ Hz), 6,08 (dd, 1H, H-3, $J_{3-4} = 1,2$ Hz et $J_{3-5} = 1,0$ Hz), 3,65 (dd, 1H, menthyle, $J = 10,4$ Hz et $J = 4,1$ Hz), 2,23-2,04 (m, 2H, menthyle), 1,74-1,62 (m, 2H, menthyle), 1,48-0,78 (m, 12H, menthyle).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) 170,7 (C=O); 150,9 (C-4); 124,7 (C-3); 100,4 (C-5); 79,1 (C-7); 47,7 (C-12); 40,3 (C-8); 34,2 (C-10); 31,4 (C-9); 25,3 (C-13); 23,1 (C-11); 22,2 (C-14); 20,8 (C-15); 15,7 (C-16).

***cis*-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-*cis*-4-méthoxycarbonyl-8-oxa-*cis*-bicyclo[4.3.0]non-2-én-7,9-dione **33**²⁹**

Un mélange de (2*E*,4*E*)-5-(*tert*-butoxycarbonylamino)penta-2,4-diénoate de méthyle **13** (1,90 g, 8,36 mmol) et d'anhydride maléique recristallisé (0,48 g, 4,90 mmol) en solution dans du chloroforme anhydre (50 mL) sous atmosphère d'azote, est chauffé à reflux pendant 24 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu solide est

recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle/toluène (1:1) pour conduire à l'adduit *endo* du composé **33** (2,50 g, 7,68 mmol, 92%) sous forme de cristaux jaunes.



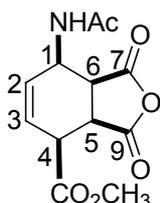
C₁₅H₁₉NO₇
M=325,31
Cristaux jaunes
F=177-179°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 6,45 (ddd, 1H, H-3, $J_{3-2} = 9,7$ Hz et $J_{3-4} = J_{3-1} = 2,7$ Hz); 5,95 (ddd, 1H, H-2, $J_{2-3} = 9,7$ Hz et $J_{2-4} = J_{2-1} = 2,6$ Hz); 5,63 (d, 1H, HN, $J_{\text{NH-1}} = 10,5$ Hz); 4,46 (m, 1H, H-1); 3,98 (dd, 1H, H-5, $J_{5-6} = 10,0$ Hz et $J_{5-4} = 6,3$ Hz); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 3,71 (dd, 1H, H-6, $J_{6-5} = 10,0$ Hz et $J_{6-1} = 7,1$ Hz); 3,25 (m, 1H, H-4, $J_{4-5} = 6,3$ Hz, $J_{4-3} = 2,7$ Hz et $J_{4-2} = 2,6$ Hz); 1,48 (s, 9H, C(CH₃)₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) 170,8 (C=O); 170,6 (C=O); 169,5 (C=O); 155,2 (C=O); 132,3 (C-2); 127,0 (C-3); 80,6 (C(CH₃)₃); 52,8 (CO₂CH₃); 46,5 (C-1); 43,2 (C-6); 42,5 (C-5); 39,6 (C-4); 28,3 (C(CH₃)₃).

cis-2-Acétylamino-*cis*-4-méthoxycarbonyl-8-oxa-*cis*-bicyclo[4.3.0]non-3-én-7,9-dione **34**

Un mélange de (2*E*,4*E*)-5-acétylamino-penta-2,4-diénoate de méthyle **15** (88 mg, 0,52 mmol) et d'anhydride maléique recristallisé (56 mg, 0,57 mmol) en solution dans 3 mL de chloroforme anhydre sous atmosphère d'azote, est chauffé à reflux pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu solide est recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle/toluène (1:1) pour conduire à l'adduit *endo* de la *cis*-2-acétylamino-*cis*-4-méthoxycarbonyl-8-oxa-*cis*-bicyclo[4.3.0]non-3-én-7,9-dione **34** (114 mg, 0,42 mmol, 83%) sous forme de cristaux jaunes.



C₁₂H₁₃NO₆
M=267,24
cristaux jaunes
F=158-160°C

RMN ^1H (Acétone D_6) δ (ppm) 7,67 (d, 1H, HN, $J_{\text{NH-1}} = 8,4$ Hz); 6,48 (dt, 1H, H-3, $J_{3-2} = 9,7$ Hz et $J_{3-4} = 3,4$ et $J_{3-1} = 3,1$ Hz); 5,94 (dt, 1H, H-2, $J_{2-3} = 9,7$ Hz et $J_{2-1} = 3,1$ Hz et $J_{2-4} = 3,0$ Hz); 4,67 (m, 1H, H-1); 4,28 (dd, 1H, H-5, $J_{5-6} = 10,1$ Hz et $J_{5-4} = 6,5$ Hz); 3,99 (dd, 1H, H-6, $J_{6-5} = 10,1$ Hz et $J_{6-1} = 8,2$ Hz); 3,86 (s, 3H, OCH_3); 3,62 (m, 1H, H-4); 1,97 (s, 3H, COCH_3).

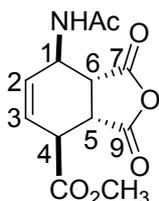
RMN ^{13}C (Acétone D_6) δ (ppm) 173,1 (C=O); 171,3 (C=O); 170,8 (C=O); 170,3 (C=O); 131,8 (C-2); 128,4 (C-3); 52,6 (CO_2CH_3); 46,5 (C-1); 44,1 (C-6); 43,8 (C-5); 40,2 (C-4); 22,8 ($(\text{CH}_3)_3$).

IR (KBr, cm^{-1}) 3258 (NH); 1777 (C=O); 1727 (C=O); 1651 (C=O); 1567; 1438; 1248; 1207; 1050; 944.

| | | |
|------------------------------|--|----------------------------|
| Analyse élémentaire : | Calculée pour: $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_3$ | C; 53,93; H; 4,90; N; 5,24 |
| | Trouvée : | C; 53,68; H; 4,63; N; 5,16 |

cis-2-Acétylamino-*cis*-4-méthoxycarbonyl-8-oxa-*trans*-bicyclo[4.3.0]non-3-én-7,9-dione 35

Un mélange de (2*E*,4*E*)-5-acétylamino-penta-2,4-diénoate de méthyle **15** (88 mg, 0,52 mmol) et d'anhydride maléique recristallisé (56 mg, 0,57 mmol) en solution dans du chloroforme anhydre (3 mL) sous atmosphère d'azote, est chauffé à reflux pendant 60 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu solide est recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle/toluène (1:1) pour conduire à l'adduit *exo* de la *cis*-2-acétylamino-*cis*-4-méthoxycarbonyl-8-oxa-*trans*-bicyclo[4.3.0]non-3-én-7,9-dione **35** (112 mg, 0,41 mmol, 81%) sous forme de cristaux jaunes.



$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_6$
M=267,24
cristaux jaunes
F=159-161°C

RMN ^1H (Acétone D_6) δ (ppm) 6,55 (m, 1H, H-2, $J_{2-3} = 8,3$ Hz et $J_{2-1} = 5,8$ Hz); 5,90 (d, 1H, H-3, $J_{2-3} = 8,3$ Hz); 4,89 (m, 1H, H-1); 3,87 (m, 1H, H-5, $J_{5-6} = 5,0$ Hz et $J_{5-3} = 2,4$ Hz); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 3,52 (m, 1H, H-6); 3,06 (s, 1H, H-4); 2,40 (s, 3H, Ac).

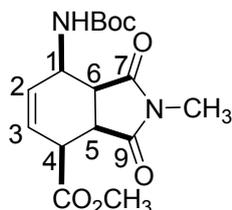
RMN ^{13}C (Acétone D_6) δ (ppm) 174,6 (C=O); 171,6 (C=O); 170,1 (C=O); 169,6 (C=O); 131,6 (C-2); 125,7 (C-3); 52,8 (CO_2CH_3); 52,6 (C-1); 47,9 (C-6); 46,5 (C-5); 44,7 (C-4); 24,5 (COCH_3).

IR (KBr, cm^{-1}) 3260 (NH); 1774 (C=O); 1726 (C=O); 1640 (C=O); 1555; 1437; 1435; 1207; 1049; 944.

Analyse élémentaire : (en cours)

cis*-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-*cis*-4-méthoxycarbonyl-8-*N*-méthyle-*cis*-bicyclo[4.3.0]non-3-én-7,9-dione **38*

Un mélange de (2*E*,4*E*)-5-(*tert*-butoxycarbonylamino)penta-2,4-diénoate de méthyle **13** (244 mg, 1,06 mmol) et de *N*-méthylmaléimide (114 mg, 1,16 mmol) en solution dans 5 mL de chloroforme anhydre sous atmosphère d'azote, est chauffé à reflux pendant 24 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu solide est recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle/toluène (1:1) pour conduire au composé *endo* de la *cis*-2-*tert*-butoxycarbonylamino-*cis*-4-méthoxycarbonyl-8-*N*-méthyle-*cis*-bicyclo[4.3.0]non-3-én-7,9-dione **38** (333 mg, 0,98 mmol, 92%) sous forme d'une poudre jaune.



$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$
 M=338,36
 Poudre jaune
 F = 100-102°C

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 6,31 (dt, 1H, H-3, $J_{3-2} = 9,3$ Hz et $J_{3-4} = J_{3-1} = 3,4$ Hz); 6,17 (d, 1H, HN, $J_{\text{NH-1}} = 8,3$ Hz); 5,84 (dt, 1H, H-2, $J_{2-3} = 9,3$ Hz et $J_{2-4} = J_{2-1} = 2,9$ Hz); 4,38 (m, 1H, H-

1); 3,85 (s, 3H, OCH₃); 3,70 (dd, 1H, H-5, $J_{5-6} = 8,3$ Hz et $J_{5-4} = 6,8$ Hz); 3,35 (dd, 1H, H-6, $J_{6-5} = 8,3$ Hz et $J_{6-1} = 7,3$ Hz); 3,19 (m, 1H, H-4); 2,91 (s, 3H, CH₃); 1,47 (s, 9H, C(CH₃)₃).

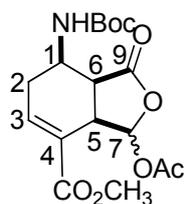
RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) 177,5 (C=O); 176,3 (C=O); 170,5 (C=O); 155,5 (C=O); 133,0 (C-2); 125,8 (C-3); 80,1 (C(CH₃)₃); 52,4 (CO₂CCH₃); 47,3 (C-1); 41,9 (C-6); 41,7 (C-5); 39,8 (C-4); 28,3 (C(CH₃)₃); 24,9 (NCH₃).

IR (KBr, cm⁻¹) 3360 (NH); 1979 (C=O); 1683 (C=O); 1536; 1505; 1435; 1240; 1162; 1059.

SMHR (IE) (en cours)

cis*-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-acétyloxycarbonyl-8-oxa-*cis*-bicyclo[4.3.0]non-4-én-7-acétyloxy-9-one **40*

Un mélange de (2*E*,4*E*)-5-(*tert*-butoxycarbonylamino)penta-2,4-diénoate de méthyle **13** (314 mg, 1,38 mmol) et de 5-acétyloxy-2(5H)-furanone **28** (196 mg, 1,38 mmol) en solution dans 3 mL de toluène anhydre est chauffé à 110 °C dans un tube scellé pendant 3 jours. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane/AcOEt : 1/1) pour conduire au composé **40** (402 mg, 1,09 mmol, 79%) sous la forme d'une poudre blanche.



C₁₇H₂₃NO₈
 M=369,37
 Poudre blanche
 F = 133-135°C
 R_f = 0,57

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 7,16 (m, 1H, H-3, $J_{3-2} = 6,8$ Hz et $J_{3-2'} = 1,5$ Hz); 6,50 (s, 1H, H-7); 5,87 (d, 1H, HN, $J_{NH-1} = 9,8$ Hz); 4,09 (m, 1H, H-1); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 3,58 (m, 1H, H-5, $J_{5-6} = 7,8$ Hz, $J_{5-3} = 4,8$ Hz et $J_{5-2'} = 1,7$ Hz); 3,40 (dd, 1H, H-6, $J_{6-5} = 7,8$ Hz et $J_{6-1} = 4,5$ Hz); 2,58 (m, 1H, H-2, $J_{2-3} = 6,8$ Hz $J_{2-2'} = 5,3$ Hz et $J_{2-5} = 1,7$ Hz); 2,21 (m, 1H, H-2'); 2,14 (s, 3H, Ac); 1,45 (s, 9H, C(CH₃)₃).

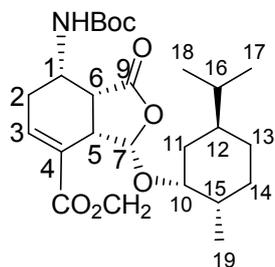
RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) 176,4 (C=O); 168,3 (C=O); 165,3 (C=O); 155,2 (C=O); 142,3 (C-3); 125,6 (C-4); 96,3 (C-7); 79,9 (C(CH₃)₃); 52,5 (CO₂CCH₃); 43,2 (C-5); 43,3 (C-1); 39,9 (C-6); 28,6 (C-2); 28,3 (C(CH₃)₃); 20,7 (COCH₃).

IR (KBr, cm⁻¹) 3374 (NH); 1769 (C=O); 1693 (C=O); 1514; 1251; 1434; 1363; 1160 (C-O); 1092 (C-O); 1059; 924.

SMHR (IE) (en cours)

cis*-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-(*d*-menthyloxy)carbonyl-8-oxa-*cis*-bicyclo[4.3.0]non-4-én-7-menthyloxy-9-one **42*

Un mélange de (2*E*,4*E*)-5-(*tert*-butoxycarbonylamino)penta-2,4-diénoate de méthyle **13** (190 mg, 0,83 mmol) et la 5-(*D*-menthyloxy)-2(5*H*)-furanone **31** (200 mg, 0,83 mmol) en solution dans 3 mL de toluène anhydre est chauffé à 110 °C dans un tube scellé pendant 3 jours. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt/CH₂Cl₂: 1/1) suivie d'une recristallisation dans l'éther de pétrole pour conduire au composé **42** (278 mg, 0,59 mmol, 72%) sous la forme d'une poudre blanche.



C₂₅H₃₉NO₇
 M=465,59
 Poudre blanche
 F = 152-154°C
 R_f = 0,84
 [α]_D^{20°C} +85° (c = 1 EtOH)

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm)) 7,11 (m, 1H, H-3, J₃₋₂ = 6,5 Hz, J_{3-2'} = 1,5 Hz); 6,05 (d, 1H, HN, J_{NH-1} = 9,6 Hz); 5,53 (s, 1H, H-7); 4,02 (m, 1H, H-1); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 3,45 (m, 2H, H-5 et H-10); 3,32 (m, 1H, H-6); 2,56 (m, 1H, H-2, J₂₋₃ = 6,5 Hz J_{2-2'} = 5,3 Hz); 2,22-2,08 (m, 2H,

menthyle); 2,03 (m, 1H, H-2'); 1,72-1,59 (m, 3H, menthyle); 1,40-1,22 (m, 2H, menthyle); 1,45 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,04-0,97 (m, 2H, menthyle); 0,95 (d, 3H, menthyle, $J = 6,5$ Hz); 0,89 (d, 3H, menthyle, $J = 6,5$ Hz); 0,76 (d, 3H, menthyle, $J = 6,8$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) 177,7 (C=O); 165,6 (C=O); 155,2 (C=O); 141,7 (C-3); 126,3 (C-4); 103,2 (C-7); 79,7 (C(CH₃)₃); 52,0 (CO₂C(CH₃)); 47,6 (C-10); 44,7 (C-5); 43,5 (C-1); 40,8 (C-6); 39,5 (C-11); 34,2 (C-13); 31,3 (C-12); 28,9 (C-2); 28,3 (C(CH₃)₃); 25,5 (C-15); 23,0 (C-14); 22,2 (C-16); 20,8 (CH(C(CH₃)₂)); 15,9 (C-19).

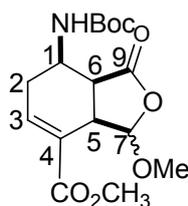
IR (KBr, cm⁻¹) 3408 (NH); 2951 (C=O); 1763 (C=O); 1710 (C=O); 1497; 1366; 1161(C-O); 1091(C-O); 1061(C-O); 1012; 907.

Analyse élémentaire :

| | |
|--|----------------------------|
| Calculée pour: C ₂₅ H ₃₉ NO ₇ | C; 64,49; H; 8,44; N; 3,01 |
| Trouvée : | C; 64,29; H; 8,75; N; 2,97 |

cis*-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-méthyloxycarbonyl-8-oxa-*cis*-bicyclo[4.3.0]non-4-én-7-méthoxy-9-one **43*

Un mélange de (2*E*,4*E*)-5-(*tert*-butoxycarbonylamino)penta-2,4-diénoate de méthyle **13** (1 g, 4,40 mmol) et de 5-méthoxy-2(5H)-furanone **30** (505 mg, 4,40 mmol) en solution dans 5 mL de toluène anhydre est chauffé à 110 °C dans un tube scellé pendant 4 jours. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt/cyclohexane: 4/6) pour conduire au composé **43** (902 mg, 2,64 mmol, 60%) sous la forme d'une poudre blanche.



C₁₆H₂₃NO₇
 M=341,36
 Poudre blanche
 F = 107-109°C
 R_f = 0,46

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 7,12 (m, 1H, H-3, $J_{3-2} = 6,5$ Hz et $J_{3-2'} = 1,7$ Hz); 5,98 (d, 1H, HN, $J_{\text{NH-1}} = 9,6$ Hz); 5,24 (s, 1H, H-7); 4,03 (m, 1H, H-1); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 3,50 (m, 4H, OCH_3 et H-5); 3,32 (m, 1H, H-6); 2,56 (m, 1H, H-2, $J_{2-3} = 6,5$ Hz $J_{2-2'} = 5,8$ Hz); 2,16 (m, 1H, H-2'); 1,45 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) 177,6 (C=O); 167,8 (C=O); 165,6 (C=O); 141,8 (C-3); 126,1 (C-4); 107,3 (C-7); 79,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 56,7 (OCH_3); 52,1 (CO_2CH_3); 44,4 (C-5); 43,5 (C-1); 40,3 (C-6); 28,8 (C-2); 28,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

IR (KBr, cm^{-1}) 3375 (NH); 2972 (C=O); 1796 (C=O); 1694 (C=O); 1515; 1313; 1237; 1167 (C-O); 1091 (C-O); 1062 (C-O); 923; 780.

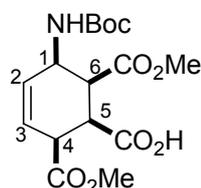
| | | |
|------------------------------|--|----------------------------|
| Analyse élémentaire : | Calculée pour: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_7$ | C; 56,30; H; 6,79; N; 4,10 |
| | Trouvée : | C; 56,08; H; 6,66; N; 3,99 |

Partie expérimentale - Chapitre IV

***N*-tert-Butoxycarbonylamino-(4,6-diméthylloxycarbonyl-5-hydroxycarbonyl-cyclohex-2-ényl)amine 53 et *N*-tert-butoxycarbonylamino-(4,5-diméthylloxycarbonyl-6-hydroxycarbonyl-cyclohex-2-ényl)amine 54**

Un mélange de (2*E*,4*E*)-5-(*tert*-butoxycarbonylamino)penta-2,4-diénoate de méthyle **13** (220 mg, 0,96 mmol) et d'anhydride maléique recristallisé (95 mg, 0,98 mmol) dans un mélange de chloroforme anhydre (3 mL) et de méthanol (3 mL) est chauffé à 100°C en tube scellé pendant 14 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite pour conduire à un mélange des deux composés **53** et **54** avec un rendement (266 mg, 0,74 mmol, 77%) dans un rapport 1:1. Ces deux composés sont séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt / hexane : 3/7).

- *N*-tert-Butoxycarbonylamino-(4,6-diméthylloxycarbonyl-5-hydroxycarbonyl-cyclohex-2-ényl)amine **53**

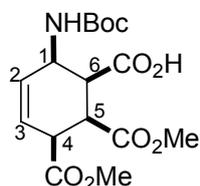


C₁₆H₂₃NO₈
M=357,36
Huile incolore
R_f = 0,23

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 5,96 (ddd, 1H, H-3, *J*₃₋₂ = 10,1 Hz, *J*₃₋₄ = 3,5 Hz et *J*₃₋₁ = 2,6 Hz); 5,79 (ddd, 1H, H-2, *J*₂₋₃ = 10,1 Hz, *J*₂₋₁ = 2,6 Hz et *J*₂₋₄ = 2,2 Hz); 5,75 (d, 1H, HN, *J*_{NH-1} = 5,3 Hz); 4,63 (m, 1H, H-1); 3,76 (s, 3H, OCH₃); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 3,98 (m, 1H, H-4); 3,44-3,31 (m, 2H, H-6 et H-5) 1,43 (s, 9H, C(CH₃)₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) 173,6 (C=O); 173,3 (C=O); 171,4 (C=O); 155,8 (C=O); 129,7 (C-2); 123,2 (C-3); 79,9 (C(CH₃)₃); 52,4 (CO₂C_H); 52,1 (CO₂C_H); 45,4 (C-1); 43,8 (C-6); 42,5 (C-5); 40,7 (C-4); 28,3 (C(CH₃)₃).

- *N-tert*-Butoxycarbonylamino-(4,5-diméthylloxycarbonyl-6-hydroxycarbonyl-cyclohex-2-ényl)amine **54**



$C_{16}H_{23}NO_8$
 $M=357,36$
 $R_f=0,24$

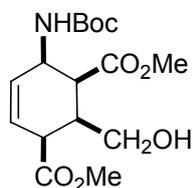
RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) 5,73 (m, 1H, H-3); 5,69 (m, 1H, H-2); 5,61 (d, 1H, HN, $J_{NH-1} = 9,6$ Hz); 4,67 (m, 1H, H-1); 3,74 (s, 3H, OCH_3); 3,69 (s, 3H, OCH_3); 3,66-3,58 (m, 2H, H-4 et H-5); 3,47 (dd, 1H, H-6, $J_{6-5} = 5,5$ Hz et $J_{6-1} = 3,5$ Hz) 1,45 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 176,3 (C=O); 172,3 (C=O); 171,7 (C=O); 155,4 (C=O); 130,8 (C-2); 124,7 (C-3); 80,0 ($C(CH_3)_3$); 52,6 (CO_2CH_3); 52,1 (CO_2CH_3); 47,7 (C-1); 44,2 (C-5); 42,4 (C-6); 42,0 (C-4); 28,3 ($C(CH_3)_3$).

N-tert*-Butoxycarbonylamino-(4,6-diméthylloxycarbonyl-5-hydroxyméthyl-cyclohex-2-ényl)amine **55*

A une solution de l'acide **53** (270 mg, 0,75 mmol) dans 5 mL de chloroforme, refroidie à $-10^\circ C$, sont ajoutées goutte à goutte, le chloroformiate d'éthyle (72 μL , 0,75 mmol) et de *N*-méthylmorpholine (83 μL , 0,75 mmol). Après 10 min d'agitation le mélange réactionnel est filtré sur gel de silice et rincé avec de l'éther (4 \times 5 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est repris dans 5 mL de THF, à $-5^\circ C$ est additionné le borhydrure de sodium (57 mg, 1,5 mmol) et 10 mL de MeOH goutte à goutte pendant 30 min. Après une agitation de 2 heures, on ajoute une solution aqueuse de NH_4Cl (2mL). La phase aqueuse est acidifiée par de l'acide chlorhydrique (1N) jusqu'à pH=7, puis extraite à l'acétate d'éthyle (3 \times 10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl (3 mL), puis séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur

colonne de gel de silice (hexane /AcOEt : 8/2) pour donner l'alcool **55** (132 mg, 0,38 mmol, 51%) sous forme d'une huile incolore.



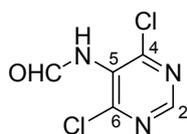
$C_{16}H_{25}NO_7$
 $M=343,38$
 Huile incolore

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) 5,78 (ddd, 1H, H-3, $J_{3-2} = 9,9$ Hz, $J_{3-4} = 2,5$ Hz et $J_{3-1} = 2,2$ Hz); 5,65 (ddd, 1H, H-2, $J_{2-3} = 9,9$ Hz, $J_{2-1} = 2,1$ Hz et $J_{2-4} = 1,6$ Hz); 5,06 (d, 1H, HN, $J_{NH-1} = 8,0$ Hz); 4,57 (m, 1H, H-1); 3,76-3,70 (m, 8H, H-2, 2 OCH_3); 3,40 (m, 1H, H-4); 3,28-3,16 (m, 1H, H-6); 2,67-2,54 (m, 1H, H-5); 1,44 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) 173,7 (C=O); 173,6 (C=O); 171,2 (C=O); 156,1 (C=O); 129,4 (C-2); 126,1 (C-3); 63,8 ($\underline{C}(CH_3)_3$); 52,3 ($CO_2\underline{C}H_3$); 51,8 ($CO_2\underline{C}H_3$); 45,6 (C-1); 44,2 (C-6); 42,8 (C-5); 39,8 (C-4); 28,3 ($\underline{C}H_3$).

5-Formamido-4,6-dichloropyrimidine **60**⁸⁵

A une solution de 5-amino-4,6-dichloropyrimidine (500 mg, 3,05 mmol) dans 6 mL d'acide formique, refroidie à 0°C, est additionné goutte à goutte l'anhydride acétique (2,4 mL). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures, concentré sous pression réduite et coévaporé avec du toluène (3×5 mL). La 5-formamido-4,6-dichloropyrimidine **60** (550 mg, 2,90 mmol, 95%) est obtenue sous forme d'un solide blanc cassé.

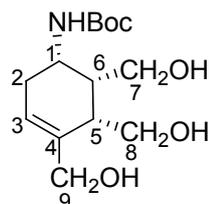


$C_5H_3N_3OCl_2$
 $M=192,00$
 Solide blanc cassé
 $F= 123-125^\circ C$

RMN 1H ($DMSO-d_6$) δ (ppm) 10,52 (s large, 1H, NH); 8,87 (s, 1H, CHO); 8,36 (s, 1H, H-2).

***N*-tert-Butoxycarbonyl[cis-4,cis-5,cis-6-tris(hydroxyméthyl)cyclohex-3-ényl]amine 66**

A une suspension de LiAlH_4 (245 mg, 6,46 mmol) dans 50 mL de THF anhydre, refroidie à 0°C sous atmosphère d'azote, est additionnée goutte à goutte une solution de l'adduit **42** (1,00 g, 2,15 mmol) dans 10 mL de THF. Après une heure d'agitation à 0°C , l'agitation est poursuivie à TA pendant une nuit. 2 mL d'eau sont ajoutés à TA, puis les sels sont filtrés et rincés avec du THF (3×10 mL) et de l'éther (3×10 mL). Les filtrats réunis sont concentrés sous pression réduite. Le résidu est dissous dans l'eau et extrait avec de l'hexane (3×50 mL). La phase aqueuse obtenue est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans du dichlorométhane (50 mL), la phase organique est séchée sur MgSO_4 et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt/hexane : 8/2) pour conduire au triol **66** (464 mg, 2,61 mmol, 35%) sous la forme d'une huile incolore.



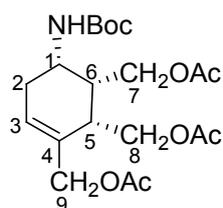
$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_5$
 $M=287,35$
 huile incolore

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 5,89 (s, 1H, HN); 5,80 (m, 1H, H-3); 4,16-3,66 (m, 10H, H-7, H-8, H-9, 3OH, H-1); 2,61 (m, 1H, H-6); 2,44-2,31 (m, 1H, H-2); 2,28-2,19 (m, 1H, H-5); 2,10-1,98 (m, 1H, H-2'); 1,43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) 156,5 (C=O); 136,2 (C-4); 126,7 (C-3); 79,4 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 66,0 (C-9); 60,4 (C-8); 60,2 (C-7); 45,9 (C-1); 42,4 (C-5); 41,3 (C-6); 30,7 (C-5); 28,4 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$).

***N*-tert-Butoxycarbonyl[cis-4,cis-5,cis-6-tris(acétyloxyméthyl)cyclohex-3-ényl]amine 69**

A une solution de l'adduit **66** (40 mg, 0,13 mmol) dans 1 mL de pyridine, sont ajoutés la DMAP (5 mg, 0,01 mmol) et l'anhydride acétique (2 mL). La solution est agitée pendant 24 heures à température ambiante. La pyridine est éliminée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane/AcOEt : 8/2) pour conduire au composé **69** (31 mg, 0,07 mmol, 72%) sous forme d'une huile incolore.

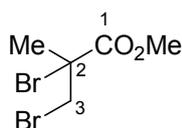


$C_{20}H_{31}NO_8$
 $M=413,47$
 Huile incolore

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) 5,87 (m, 1H, H-3); 5,50 (d, 1H, HN, $J_{NH-1} = 9,9$ Hz); 4,52 (m, 2H, H-9); 4,45-3,90 (m, 5H H-7, H-8, H-1); 2,84 (m, 1H, H-6 ou H-5); 2,58-2,29 (m, 3H, H-5 ou H-6, H-2, H-2'); 2,11 (s, 3H, OAc); 2,07 (s, 3H, OAc); 2,05 (s, 3H, OAc); 1,43 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

2,3-Dibromo-2méthylpropanoate de méthyle **74**⁸⁸

A une solution de méthacrylate de méthyle (3,88 g, 38,80 mmol) dans 10 mL de chloroforme, refroidie à 0°C, est ajoutée goutte à goutte une solution de brome (2 mL, 38,80 mmol) dans 4 mL de chloroforme. Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 2 heures, puis à température ambiante pendant 2 heures. Une distillation sous pression atmosphérique puis sous pression réduite fournit le 2,3-dibromo-2méthylpropanoate de méthyle **74** (9,11 g, 34,92 mmol, 90%) sous forme de liquide incolore.



$C_5H_8O_2Br_2$
 $M=259,9$
 Liquide incolore

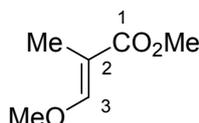
RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) 4,25 (d, 1H, H-2, $J_{2-3} = 10,0$ Hz); 3,84 (s, 3H, OCH_3); 3,74 (d, 2H, H-3, $J_{3-2} = 10,0$ Hz); 2,05 (s, 3H, CH_3).

IR (KBr, cm^{-1}) 2950; 2850; 1710 (C=O); 1654 (C=C); 1436; 1389; 1297; 1120.

3-Méthoxyméthacrylate de méthyle **75**⁸⁸

A une solution de méthylate de sodium préparée à partir de sodium (1,60 g, 69,56 mmol) et 20 mL de méthanol, au reflux, est ajoutée une solution de **74** (9,00 g, 34,60 mmol)

dans 10 mL de méthanol à une vitesse suffisante pour maintenir le reflux. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 heures, et le bromure de sodium formé est éliminé par filtration. La solution est concentrée sous pression réduite jusqu'à mi-volume, filtrée à nouveau puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'eau (10 mL) et extrait à l'éther (3×15 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de NaCl (10 mL), puis séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est chauffé à 170°C en présence d'hydrogénosulfate de potassium dans un ballon surmonté d'un appareil de microdistillation, jusqu'à ce que le méthanol soit entièrement éliminé. Le résidu est ensuite distillé sous pression réduite (45 mmHg) pour conduire au 3-méthoxyméthacrylate de méthyle **75** (2,80 g, 21,5 mmol, 46%) sous forme de liquide incolore.



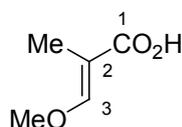
C₆H₁₀O₃
M=130,1
Liquide incolore

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 7,28 (s, 1H, H-3); 3,85 (s, 3H, OCH₃); 3,71 (s, 3H, OCH₃), 1,72 (s, 3H, CH₃).

IR (KBr, cm⁻¹) 3629 (OH); 2953; 1700 (C=O); 1663 (C=C); 1448; 1389; 1259; 1140 (C-O).

Acide 3-méthoxyméthacrylique **76**⁸⁸

Une solution aqueuse de NaOH 2N (15 mL) et l'ester **75** (2,70 g, 20,70 mmol) est chauffée à 70°C pendant 4 heures. Une solution de HCl 2N est ajoutée à température ambiante, jusqu'à pH=2, puis la suspension est filtrée pour donner l'acide 3-méthoxyméthacrylique **76** (2,17 g, 18,63 mmol, 90%) sous forme de cristaux blancs : F=104-106°C. Litt.⁸⁸ : F=106°C.



C₅H₈O₃
M=116,11
Cristaux blancs
F=104-106°C

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 11,73 (s large, 1H, OH); 7,30 (s large, 1H, H-3); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 1,72 (s, 3H, CH_3).

Bibliographie

1. Statistiques extraites du Plan Gouvernemental contre le Cancer, Ministère de la Santé, avril **2003**.
2. http://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/6/63/Biological_cell.png
3. <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/fr/6/6a/StructuredelADN.png>
4. <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/fr/f/f3/Prot%C3%A9ines.png>
5. <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/fr/a/a6/TranscriptionARN.png>
6. <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/fr/0/03/TraductionProt.png>
7. <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/index.htm>
8. <http://www.virtual.epm.br/cursos/biomol/ciclo/gif/ciclo.gif>
9. Kirkiacharian, S. *Guide de Chimie Thérapeutique*, Ellipses : Paris, **1996**, 519-550.
10. Potier, P. *L'actualité chimique* **1995**, 1, 5-9.
11. Hellman, S.; Vokes, E. *Pour la Science*. **1996**, 229, 86-92.
12. Lacave, R. *Médecine thérapeutique* **2002**, 8, 77-81.
13. <http://strategis.ic.gc.ca/pics/tc/antisens.gif>
14. Campbell, A. L.; Lentz, G. R. *Synthesis* **1987**, 421-452.
15. Oppolzer, W.; Fröstl, W. *Helv. Chim. Acta*. **1975**, 58, 587-589.
16. Oppolzer, W.; Bieber, L.; Francotte, E. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 4537-4540.
17. Overman, L. E.; Clizbe, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2352-2354.
18. Shimasaki, H.; Kagechika, H.; Fukasawa, H.; Kawachi, E.; Schudo, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 100-107.
19. Mochalin, V. B.; Varpakhovskaya, I. S.; Beletskaya, O. P. *Zh. Org. Khim.* **1974**, 10, 1547, *Chem. Abstr.* **1974**, 81, 104938.
20. Kiefer, H. *Synthesis* **1972**, 39.
21. (a) Gourdel-Martin, M.-E. *Thèse de Doctorat*, Université du Maine, Le Mans, **1996**; (b) Gourdel-Martin, M.-E.; Huet, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7745-7748.
22. Berthon, L.; Uguen, D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3975-3976.
23. Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5252-5253.
24. Behr, J.-B.; Defoin, A.; Pires, J.; Strith, J.; Macko, L.; Zehnder, M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 3283-3302.
25. McAlonan, H.; Murphy, J. P.; Nieuwenhuyzen, M.; Reynolds, K.; Sarma, P. K. S.; Stevenson, P. J.; Thompson, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **2002**, 69-79.
26. Zezza, C. A.; Smith, M. B. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1161-1167.

27. Barluenga, J.; Fernandez, M. A.; Aznar, F.; Valdez, C. *Chem. Comm.* **2004**, 1400-1401.
28. Dilling, W. L. *Org. Photochem. Synth.* **1976**, 2, 5-6.
29. (a) Gauvry, N. *Thèse de Doctorat*, Université du Maine, Le Mans, **1999**; (b) Gauvry, N.; Huet, F. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 583-588.
30. Guillarme, S. *Thèse de Doctorat*, Université du Maine, Le Mans, **2002**.
31. (a) Marvell, E. N. *Thermal Electrocyclic Reaction*, Academic Press, New York, **1980**, 124-213. (b) Durst, T.; Breau, L. *Cyclobutene Ring Opening Reactions*, in *Comprehensive Organic Synthesis*, Torst, B. M.; Flemming, I.; Paquette, L. A. Eds, Pergamon Press : Oxford, **1991**, 5, 675-697.
32. Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 781-853.
33. Houk, K. N.; Evanseck, J. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 682-708.
34. (a) Kirmse, W.; Rodans, N. G.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7989-7991. (b) Rondan, N. G.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2099-2111. (c) Rudolf, K.; Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3708-3710. (d) Houk, K. N.; Spellmeyer, D. C.; Jefford, C. W.; Rimbault, C. G.; Wang, Y.; Miller, R. D. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2125-2127. (e) Buda, A. B.; Niwayama, S.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 883-886. (f) Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2264-2266. (g) Jefford, C. W.; Wang, Y.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 856-858. (h) Niwayama, S.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 883-886. (i) Niwayama, S.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1251-1254. (j) Niwayama, S.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 527-530. (k) Niwayama, S.; Wang, Y.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6201-6204.
35. (a) Binns, F.; Hayes, R.; Ingham, S.; Saengchantara, S. T.; Turner, R. W.; Wallace, T. W. *Tetrahedron* **1992**, 48, 515-530; (b) Hayes, R.; Ingham, S.; Saengchantara, S. T.; W.; Wallace, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 35, 2953-2954.
36. Jaroszewski, J. W.; Grossen, P.; Mohr, P.; Tamm, C. *Helv. Chim. Acta.* **1986**, 69, 718-725.
37. Overman, E. L.; Freerks, R. L.; Petty, C. B.; Clizbe, L. A.; Ono, R. K.; Taylor, C. F.; Jessup, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2816-2822.
38. Menezes, R. F.; Zezza, C. A.; Sheu, J.; Smith, M. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3295-3298.
39. Moradei, O. M.; Paquette, L. A. *Organic Syntheses* **2003**, 80, 66-74.
40. Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3090-3100.
41. De Jong, J. C.; Van Bolhuis, F.; Fringa, B. L. *Tetrahedron : Asym.* **1991**, 12, 1247-1262.

42. Fringa, B. L.; De Lange, B.; De Jong, J. C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2471-2475.
43. Kirkiacharian, S. *Guide de la chimie Thérapeutique*, Ellipses : Paris, **1996**, pp 519-550.
44. Jong, J. C.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7239-7240.
45. Tu, N. P. W.; Dibble, P. W. *Synthesis* **1996**, 77-81.
46. Ferrari, T.; Vogel, P. *Synlett* **1991**, 233-234.
47. Fichert, T.; Massing, U. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5017-5018.
48. Horii, Z.; Iwata, C.; Tamura, Y. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2273-2276.
49. Sabitha, G.; Srividya, R.; Yadav, J. S. *Tetraherdon* **1999**, *55*, 4015-4018.
50. Du, X.; Chu, H. V.; Kwon, O. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1923-1926.
51. Bernardi, A.; Arosio, D.; Dellavecchia, D.; Micheli, F. *Tetraherdon : Asym.* **1999**, *10*, 3403-3407.
52. Bolm, C.; Schiffers, I.; Atodiresei, I.; Hackenberger, C. P. R. *Tetraherdon : Asym.* **2003**, *14*, 3455-3467.
53. Gourdel-Martin, M.-E.; Comoy, C.; Huet, F. *Tetrahedron : Asym.* **1999**, *10*, 403-404.
54. Konkell, M. J.; Vince, R. *Nucléosides & Nucleotides* **1995**, *14*, 2061-2077.
55. Konkell, M. J.; Vince, R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 799-808.
56. Konkell, M. J.; Vince, R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8969-8978.
57. Barral, K.; Courcambeck, J.; Pepe, G.; Balzarini, J.; Neyts, J.; De Clercq, E.; Camplo, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 450-456.
58. Arango, J. H.; Geer, A.; Rodriguez, J.; Young, P. E.; Scheiner, P. *Nucléosides & Nucleotides* **1993**, *12*, 773-784.
59. Rosenquit, A.; Kvarnström, I.; Classon, B.; Samuelsson, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6282-6288.
60. Wang, J.; Herdewijn, P. *XIII International Round Table « Nucleosides, Nucleotides and their Biological Applications » – Montpellier (France), 6-10 Septembre 1998*
61. Ramesh, K.; Wolfe, M. S.; Lee, Y.; Vander Velde, D.; Borchardt, R. T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5861-5868.
62. Hendrix, C.; Rosemeyer, H.; Verheggen, I.; Seela, F.; Van Aerschot, A.; Herdewijn, P. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 110; Wang, J.; Herdewijn, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8595-8602.
63. Herdewijn, P.; De Clercq, E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, *11*, 1591-1597.
64. Wang, J.; Vina, D.; Busson, R.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4499-4505.

65. Schaeffer, H. J.; Weimar, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 197-201.
66. Asthon, W.T.; Meurer, L. C.; Tolman, R. L.; Karkas, J. D.; Liou, R.; Perry, H. C.; Czelusniak, S. M.; Klein, R. *Nucleosides & Nucleotides* **1989**, *8*, 1157
67. Halazy, S.; Kenny, M.; Dulworth, J.; Eggenpiller, A. *Nucleoside & Nucleotides* **1992**, *11*, 1595-1606.
68. Viña, D.; Santana, L.; Uriarte, E.; Terán, C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 473-478.
69. Barral, K.; Courcambeck, J.; Pepe, G.; Balzarini, J.; Neyts, J.; De Clercq, E.; Camplo, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 450-456.
70. González-Díaz, H.; Cruz-Monteagudo, M.; Viña, D.; Santana, L.; Uriarte, E.; De Clercq, E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *6*, 1651-1657.
71. Maurinsh, Y.; Schraml, J.; De Winter, H.; Blaton, N.; Peeters, O.; Lescrinier, E.; Rozenski, J.; Van Aerschot, A.; De Clercq, E.; Busson, R.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2861-2871.
72. Calvani, F.; Macchia, M.; Rosselo, A. Gismondo, M. R.; Drago, L.; Fassina, M.C.; Cisternino, M.; Domiano, P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1995**, *5*, 2567-2572.
73. Mikhailov, S. N.; Blaton, N.; Rozenski, J.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Herdewijn, P. *Nucleoside & Nucleotides* **1996**, *15*, 867-878.
74. Young, R. C.; Jones, M.; Milliner, k. J.; Rana, K. K.; Ward, J. G. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2073-2080.
75. Von Langen, D. J.; Tolman, R. L. *Tetrahedron : Asym.* **1997**, *8*, 677-681.
76. Barral, K.; Halfon, P.; Pèpe, G.; Camplo, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 81-84.
77. Wang, J.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7820-7827.
78. Wang, J.; Froeyen, M.; Hendrix, C.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Herdewijn, P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 736.
79. Pérez-Pérez, M. J.; Rozenski, J.; Busson, R.; Herdewijn P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1531-1537.
80. (a) Wang, J.; Morral, J.; Hendrix, C.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8478-8482.
(b) Danishefsky, S.; DeNinno, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *15*.
81. Borzilleri, R. M.; Weinreb, S. M.; Parvez, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10905-10913
82. Archambaud, S.; Aphecetche-Julienne, K.; Guingant, A. *Synlett* **2005**, *1*, 139-143.
83. Du, X.; Chu, H.V.; Kwon, O. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1923-1926.

84. White, J. D.; Choi, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2373-2376.
85. Harnden, M. R.; Wyatt, P. G.; Boyd, M. R.; Sutton, D. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 187-196.
86. Van Oeveren, A.; Johan, F.; Jansen, G. A.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5999-6007.
87. Feringa, B. L.; De Lange, B.; De Jong, J. C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2471-2475.
88. Shaw, G.; Warrenner, R. N. *J. Chem. Soc.* **1958**, 153-161.
89. Perrin, D. D. ; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd ed. Pergamon : Berlin, **1988**.
90. Gollnick, K.; Griesbeck, A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2057-2068.
91. Feringa, B. L.; De Jong, J. C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1125-1127.
92. (a) Danishefsky, S.; Yan C. F.; Singh, R. K.; Gammill, R. B.; McCurry, P. M.; Fritsch, J. N.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7001-7008. (b) Maddaluno, J.; Gaonac'h, O.; Marcual, A.; Toupet, L.; Giessner-Prettre, C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5290-5306.

Résumé

Le travail effectué durant ces trois années a été axé sur une synthèse courte pour accéder à des analogues de nucléosides cyclohexéniques chiraux, pour lesquels la partie osidique serait remplacée par un motif cyclohexénique.

Dans le premier chapitre, nous avons décrit brièvement les approches chimiothérapeutiques utilisées aujourd'hui dans le traitement du cancer. Nous avons mis en évidence la place importante qu'occupent les analogues de nucléosides dans les thérapies antivirale et anticancéreuse et les raisons qui nous ont conduits à aborder la synthèse des analogues de nucléosides cyclohexéniques.

Dans le deuxième chapitre, est abordée la mise au point de deux voies de synthèse courtes et sélectives pour accéder aux diènes-1,3 azotés de configuration (*E,E*). Ceux ci ont été obtenus à partir d'un lactame. Après divers aménagement, des ouvertures électrocycliques ont conduit aux diènes souhaités.

La synthèse de nouveaux composés cyclohexéniques azotés est abordée dans le troisième chapitre. Les cycloadditions [4+2] thermiques entre les diènes-1,3 azotés et des diénophiles racémiques ou chiraux ont été effectuées. Les composés ainsi obtenus sont des précurseurs potentiels d'aminocyclohexitols et d'analogues de nucléosides. Les produits de cycloadditions ont été identifiés à l'aide d'une étude approfondie par RMN. De nombreuses expériences de corrélation $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ à longue distance, ainsi que des découplages sélectifs et des expériences NOESY phasées, nous ont permis de déterminer la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction.

Le dernier chapitre porte sur l'utilisation de certains composés cyclohexéniques chiraux pour l'obtention de nucléosides. Malgré les différentes difficultés rencontrées, nous avons préparé une amine cyclohexénique qui devrait permettre d'accéder aux composés souhaités. Ceux ci comporteront notamment des groupements fonctionnels et une double liaison ce qui devrait permettre d'effectuer des cyclisations intramoléculaire pour accéder à des nucléosides cyclohexaniques pontés.

Mots-clés :

Analogues de nucléosides
Lactame
Diels-Alder

Diène
Stéréosélectivité
Régiosélectivité

Abstract

The work carried out for these three years was devoted to a synthetic work in view of obtaining chiral nucleoside analogues with a cyclohexene moiety instead of the osidic part.

In the first chapter, we briefly examined the chemotherapeutic approaches used currently for cancer treatment. We specially pointed out the significant role of the nucleoside analogues in antiviral and anticancer therapies, and the reasons why we envisioned synthesizing cyclohexene nucleoside analogues.

In the second chapter we showed that several nitrogen 1,3-dienes were available by two short and selective ways. The starting material was a cyclobutene lactam and the preparations involved electrocyclic openings, and suitable modifications before or after this openings.

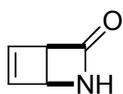
Synthesis of new nitrogen cyclohexene compounds is examined in the third chapter. Thermal [4+2] cycloadditions between nitrogen 1,3-dienes and racemic or enantiomerically enriched dienophiles were carried out. They led to precursors of aminocyclohexitols and nucleoside analogues. The products were identified by several NMR experiments including $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ long-range correlations, selective decouplings and Noesy correlations in the phase mode. Regioselectivities and stereoselectivities of the reactions were thus established.

The last chapter bears on using several chiral cyclohexene compounds to prepare nucleosides. In spite of the various difficulties that we encountered, we prepared a cyclohexene amine that should be an useful precursor. The presence of functional groups and of a double bond in this compound would make it possible to obtain bicyclo-cyclohexane nucleosides by intramolecular substitution.

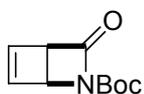
Key words:

Nucleosides analogues
Lactame
Diels-Alder

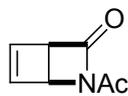
Diene
Stereoselectivity
Regioselectivity



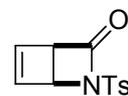
1, p. 110



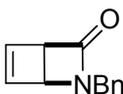
2, p. 110



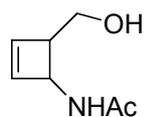
3, p. 111



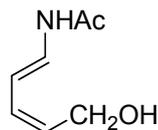
4, p. 112



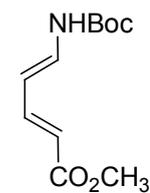
5, p. 113



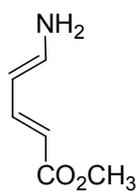
8, p. 114



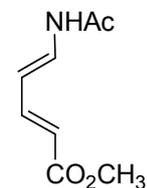
9, p. 115



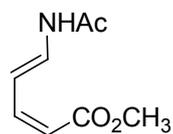
13, p. 116



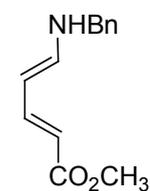
14, p. 116



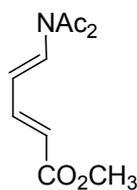
15, p. 117



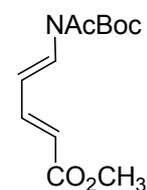
16, p. 118



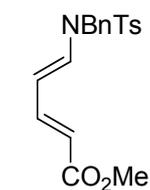
18, p. 119



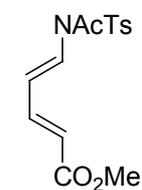
19, p. 120



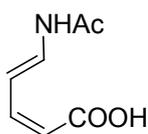
20, p. 121



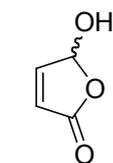
21, p. 122



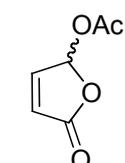
22, p. 123



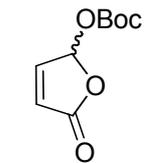
26, p. 124



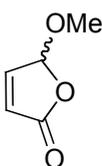
27, p. 126



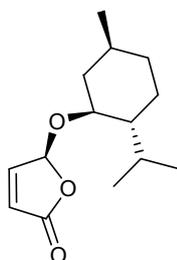
28, p. 126



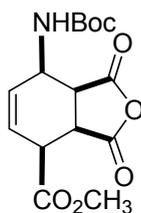
29, p. 127



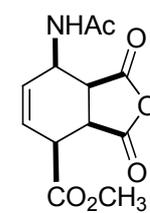
30, p. 128



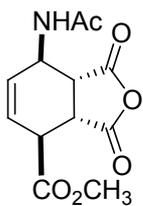
31, p.128



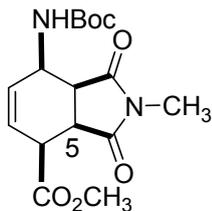
33, p. 129



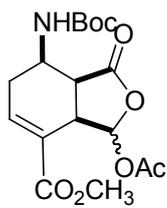
34, p. 130



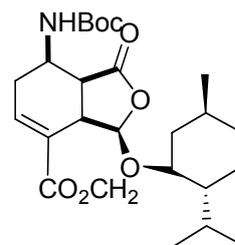
35, p. 131



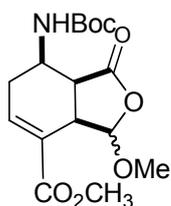
38, p. 132



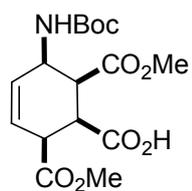
40, p. 133



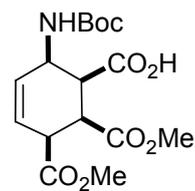
42, p. 134



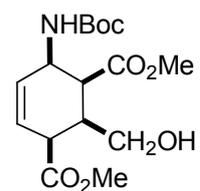
43, p. 135



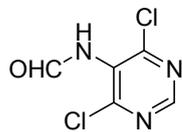
53, p. 137



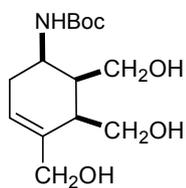
54, p. 137



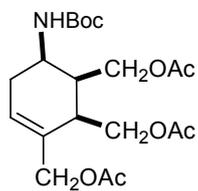
55, p. 138



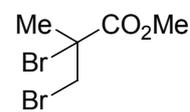
60, p. 139



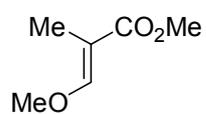
66, p. 140



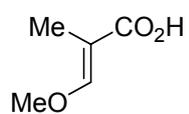
69, p. 140



74, p. 141



75, p. 142



76, p. 142