



# Synthèse de dicetals diamines et bis-dicetals diamines, homologues dioxygénés des cyclames et bicyclames à activité anti-virale

Radouane Affani

► **To cite this version:**

Radouane Affani. Synthèse de dicetals diamines et bis-dicetals diamines, homologues dioxygénés des cyclames et bicyclames à activité anti-virale. Chimie organique. Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, 2005. Français. <NNT : 2005CLF21628>. <tel-00685963>

**HAL Id: tel-00685963**

**<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00685963>**

Submitted on 11 Apr 2012

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

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

Numéro d'Ordre : D. U. 1628

**UNIVERSITE BLAISE PASCAL**  
(U. F. R. de Recherche Scientifique et Technique)  
**ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES FONDAMENTALES**  
N° : 472

**THESE**

Présentée pour obtenir le grade de

**DOCTEUR D'UNIVERSITE**  
(Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE BIOLOGIQUE)

Par

**Radouane AFFANI**  
Diplômé d'Etudes Supérieures Approfondies de Chimie

**SYNTHESE DE DICETALS DIAMINES ET BIS-DICETALS DIAMINES,  
HOMOLOGUES DIOXYGENES DES CYCLAMES ET BICYCLAMES  
A ACTIVITE ANTI-VIRALE**

Soutenue publiquement le 14 décembre 2005, devant la commission d'examen :

|               |                       |            |                        |
|---------------|-----------------------|------------|------------------------|
| Président :   | BOLTE Jean            | Professeur | Université Clermont II |
| Rapporteurs : | ROYER Jacques         | DR CNRS    | Université Paris V     |
|               | DENAT Franck          | Professeur | Université Dijon       |
| Examineurs :  | MADELMONT Jean-Claude | DR INSERM  | Université Clermont I  |
|               | AUZELOUX Philippe     | M.C.       | Université Clermont I  |
|               | DUGAT Denise          | CR CNRS    | Université Clermont II |

*Je dédie ce mémoire de thèse à*

*ma mère*

*mon père*

*mes frères et soeurs*

*ma famille et mes amis*

*pour leur soutien constant*

*avec toute ma reconnaissance*

*et tout mon amour*

## REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier Monsieur **Jean Bolte**, Professeur à l'Université Blaise Pascal et directeur du laboratoire SEESIB pour m'avoir accueilli dans son laboratoire.

Toute ma reconnaissance va à Madame **Denise DUGAT**, Chargée de Recherche au CNRS, qui m'a guidé et conseillé tout au long de ces recherches avec un intérêt permanent. Ses compétences et sa rigueur scientifique ont été pour moi une aide précieuse pour mener à bien ce travail. Qu'elle trouve ici le témoignage de ma respectueuse gratitude.

Je suis sensible à l'honneur que me font Monsieur **Jacques ROYER**, Directeur de Recherche à l'Université Paris V, et Monsieur **Franck DENAT**, Professeur à l'Université de Dijon, d'avoir accepté de juger ce travail et d'en être les rapporteurs. Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma gratitude.

Je tiens également à remercier Messieurs **Jean-Claude MADELMONT**, Directeur de recherche à l'INSERM à l'Université Clermont I, **Jean Bolte**, Professeur à l'Université Clermont II et **Philippe AUZELOUX**, Maître de conférences à l'Université Clermont I, de l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail en acceptant de participer au jury.

J'exprime ma vive reconnaissance à Monsieur **Philippe AUZELOUX**, qui a effectué l'étude de marquage au technétium et à Monsieur **Jaques GUYOT**, Maître de conférences, pour avoir mis ses compétences en modélisation moléculaire au service de ce travail.

Je remercie fortement Monsieur **Jean BOLTE** Madame **Anne-Marie DELORT** et madame **Marielle LEMAIRE** pour leur écoute, leurs conseils et leur gentillesse, ainsi que Madame **Michelle Prudhomme** pour m'avoir accueilli au sein de son équipe.

*Je voudrais également associer mes remerciements à Monsieur **Jean-Gabriel Gourcy** de m'avoir fourni en solvant et à Monsieur **Régis EGROT** pour la réalisation des spectres de RMN.*

*Je suis fortement reconnaissant à **Bertrand LEGERET** pour avoir réalisé de nombreux spectres de masse et à monsieur **Fabrice BALAIS** pour sa disponibilité et sa sympathie.*

*Des remerciements particuliers pour **Frank PELLESSIER** pour la réalisation des spectres de masse, pour son aide précieuse et pour son amitié. Un grand merci.*

*Je ne saurais oublier les étudiants que j'ai côtoyés au laboratoire et qui ont contribué à rendre la vie au laboratoire très agréable : Fadoua Bouchikfi, Amina Melhaoui, Nicolas Haroune, Régis Nouaille, Rabiaa Saadaoui, Marlène Goubert, Stéphanie Durand, Elisabeth Conchon, Hélène Henon, Lahssen El Bidi, Pierre Amato, Andrei Bunescu, Ahmatjan Tursun, samir Messaoudi et Mathieu sassatelli.*

*Mes pensées se tournent enfin vers tous les membres du laboratoire qui ont partagés ma vie quotidienne tout au long de ce périple et avec qui mes rapports furent aussi divers qu'enrichissants. Un grand merci à tous ceux qui ont su prendre le temps de me conseiller et de répondre à mes questions.*

# **SOMMAIRE**

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>Introduction</b> ..... | 1 |
|---------------------------|---|

## **Première partie**

|   |   |
|---|---|
| <b>Chapitre I : Rappel bibliographique sur la synthèse de polylactames macrocycliques</b> ..... | 6 |
|---|---|

|   |    |
|---|----|
| I- Synthèse de polylactames par création de fonctions amides .....                            | 6  |
| I - 1 - Macrocyclisation directe .....  | 6  |
| I - 2 - Macrocyclisation par étapes .....   | 10 |
| II - Synthèse de polylactames à partir des précurseurs incorporant des fonctions amides ..... | 14 |
| II - 1 - Dimérisation d'azapénames .....  | 14 |
| II - 2 - Formation de fonctions éthers .....  | 14 |
| II - 3 - Formation de fonctions lactones .....  | 15 |
| II - 4 - Formation de fonctions amines .....  | 15 |
| III - Conclusion .....  | 17 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Chapitre II : Synthèse des dicétals dilactames macrocycliques à 14 chaînons</b> ..... | 18 |
|--|----|

|  |    |
|--|----|
| I - Introduction .....   | 18 |
| I - 1 - Rappel des résultats antérieurs du laboratoire .....                               | 18 |
| I - 2 - Présentation de l'étude .....  | 20 |
| II - Résultats .....   | 20 |
| II - 1 - Préparation d'aminoalcool (phénylglycinol) .....                                  | 20 |
| II - 2 - Synthèse des hydroxyamidocétals .....   | 20 |
| II - 3 - Cyclisation des hydroxyamidoacétals ; Formation de dilactames à 14 chaînons ..... | 22 |
| II - Conclusion .....  | 28 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Chapitre III : Partie expérimentale</b> ..... | 29 |
|--|----|

|   |    |
|---|----|
| I - Indications générales .....                       | 29 |
| II - Préparation du <i>R</i> (-)-phénylglycinol ..... | 31 |
| III - Préparation des hydroxyamidocétals .....        | 32 |
| IV - Synthèse des dilactames .....                    | 37 |

## **Deuxième partie**

|   |    |
|---|----|
| <b>Chapitre I : Etude bibliographique</b> ..... | 49 |
|---|----|

|   |    |
|---|----|
| A - Réduction de fonctions amides et lactames ..... | 49 |
| I - Introduction .....                              | 49 |
| II - Réduction par les hydrures neutres .....       | 51 |
| II - 1 - Préparation .....                          | 51 |

|  |           |
|--|-----------|
| II -1- 1 - Hydrures de bore .....  | 51        |
| II - 1- 2 - Hydrures d'aluminium .....   | 52        |
| II - 2 - Caractéristiques de la réduction .....  | 53        |
| II - 2 - 1 - Réactivité des hydrures neutres vis-à-vis des amides .....                      | 53        |
| II - 2 - 2 - Mécanisme de réduction des amides par les hydrures neutres .....                | 53        |
| II - 2 - 3 - Stœchiométries .....  | 54        |
| II - 2 - 4 - Libération de l'amine .....   | 55        |
| II - 3 - Exemples de réduction par les hydrures neutres .....                                | 56        |
| II - 3 - 1 - Hydrures de bore (boranes) .....  | 56        |
| II - 3 - 2 - Hydrures d'aluminium neutres (alanes) .....                                     | 66        |
| II - 4 - Compatibilité des hydrures neutres avec les fonctions acétals .....                 | 68        |
| III - Réduction par les hydrures anioniques .....  | 70        |
| III - 1 - Préparation .....  | 70        |
| III - 1 - 1 - Hydrures d'aluminium .....   | 70        |
| III - 1 - 2 - Hydrures de bore .....   | 70        |
| III - 2 - Caractéristiques de la réduction .....   | 71        |
| III - 2 - 1 - Réactivité des hydrures anioniques vis-à-vis des amides .....                  | 71        |
| III - 2 - 2 - Mécanisme de réduction des amides par les hydrures anioniques .....            | 72        |
| III - 2 - 3 - Stœchiométries .....   | 73        |
| III - 2 - 4 - Libération de l'amine .....  | 73        |
| III - 3 - Exemples de réduction par les hydrures anioniques .....                            | 74        |
| III - 3 - 1 - Hydrures anioniques d'aluminium .....  | 74        |
| III - 3 - 2 - Hydrures anioniques de bore .....  | 79        |
| III - 4 - Compatibilité des hydrures anioniques avec les fonctions acétals .....             | 85        |
| IV - Conclusion .....  | 86        |
| B - Autres voies de synthèse de tétraamines macrocycliques .....                             | 87        |
| I - Cyclisation bimoléculaire directe .....  | 87        |
| II - Cyclisation intramoléculaire à haute dilution .....                                     | 89        |
| III - Cyclisation biomoléculaire avec effet template .....                                   | 89        |
| III - 1 - Effet template cationique .....  | 89        |
| III - 2 - Effet template organique .....   | 90        |
| IV - Conclusion .....  | 91        |
| <b>Chapitre II : Synthèse de dicétals diamines: homologues dioxygénés des cyclames .....</b> | <b>92</b> |
| I - Introduction .....   | 92        |

|   |     |
|---|-----|
| II - Tests de réduction de l'hydroxyamidoacétal phénylé 1 .....   | 95  |
| II - 1 - Agent réducteur BH <sub>3</sub> : Me <sub>2</sub> S (BMS) .....  | 96  |
| II - 2 - Agent réducteur iBu <sub>2</sub> AlH (DIBAH) .....   | 96  |
| II - 3 - Agent réducteur NaAlH <sub>2</sub> (OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe) <sub>2</sub> : (Red Al) .....    | 96  |
| II - 4 - Agent réducteur LiAlH <sub>4</sub> .....   | 96  |
| II - 5 - Conclusion .....   | 96  |
| III - Réduction des dicétals dilactames macrocycliques.....   | 97  |
| III - 1 - Réduction des dicétals dilactames phénylés <b>5b</b> et <b>5c</b> .....                                 | 97  |
| III - 1 - 1 - Agent réducteur NaAlH <sub>2</sub> (OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe) <sub>2</sub> : Red-Al ..... | 97  |
| III - 1 - 2 - Agent réducteur LiAlH <sub>4</sub> .....  | 98  |
| III - 1 - 2 - 1 - Réduction du diphenyl dicétal dilactame <i>cis</i> - OMe <b>5c</b> .....                        | 98  |
| III - 1 - 2 - 2 - Réduction du diphenyl dicétal dilactame <i>trans</i> -OMe <b>5b</b> .....                       | 102 |
| III - 1 - 2 - 3 - Discussion .....  | 103 |
| III - 2 - Réduction des dicétals dilactames méthylés <b>6b</b> et <b>6c</b> .....                                 | 104 |
| III - 2 - 1 - Réduction de diméthyl dicétal dilactame <i>trans</i> -OMe <b>6b</b> .....                           | 104 |
| III - 2 - 2 - Réduction du diméthyl dicétal dilactame <i>cis</i> -OMe <b>6c</b> .....                             | 106 |
| III - 2 - 3 - Discussion .....  | 107 |
| III - 3 - Réduction des dicétals dilactames 3,10-non substitués <b>8b</b> et <b>8c</b> .....                      | 108 |
| III - 4 - Conclusion.....   | 111 |
| IV - Caractéristiques spectroscopiques des dicétals amino-lactames et dicétals diamines .....                     | 112 |
| IV - 1 - Dicétals amino-lactames .....  | 113 |
| IV - 2 - Dicétals diamines .....  | 114 |
| V – Modélisation moléculaire et analyse conformationnelle des dicétals diamines .....                             | 115 |
| V - 1 - Modélisation moléculaire .....  | 115 |
| V - 2 - Confrontation des données de la modélisation moléculaire et de la RMN <sup>1</sup> H.....                 | 118 |
| V - 3 - Conclusion.....   | 119 |
| <b>Chapitre III : Partie expérimentale</b> .....  | 120 |
| I - Indications générales .....   | 120 |
| II - Réduction de l'hydroxyamidoacétal phénylé 1 .....  | 122 |
| III - Réduction des dicétals- dilactames .....  | 125 |
| <br><b>Troisième partie</b>   |     |
| <b>Introduction</b> .....   | 150 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Chapitre I : Etude bibliographique</b> .....                    | 154 |
| I - Technétium-99m .....   | 154 |
| I - 1 - Caractéristiques .....                                     | 154 |
| I - 2 - Préparation du technétium -99m .....                       | 154 |
| I - 3 - Chimie de coordination du technétium .....                 | 155 |
| I - 4 - Synthèse des cœurs oxo et nitruro-technétiés (TcV) .....   | 156 |
| II - Exemples de ligands du technétium (TcV) .....                 | 157 |
| II - 1 - Agents chélateurs ouverts : podants .....                 | 157 |
| II - 2 - Agents chélateurs : macrocycles .....                     | 158 |
| III - Conclusion .....   | 160 |
| <b>Chapitre II : Résultats</b> .....                               | 161 |
| I - Introduction .....   | 161 |
| II - Conditions de marquage .....                                  | 161 |
| III - Résultats obtenus .....                                      | 162 |
| IV - Discussion .....  | 163 |
| V - Conclusion, Perspectives .....                                 | 165 |
| <b>Chapitre III : Partie expérimentale</b> .....                   | 166 |
| I - Solutions de marquage .....                                    | 166 |
| II - Synthèse du cœur Tc≡N intermédiaire et ajustement du pH ..... | 166 |
| III - Echange de ligand .....                                      | 166 |

## Quatrième partie

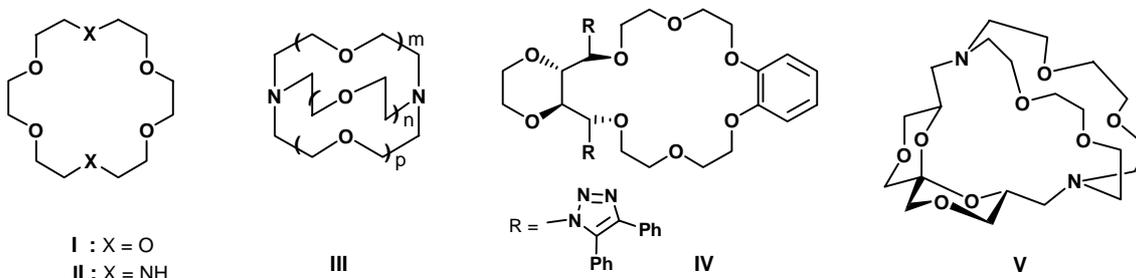
|   |     |
|---|-----|
| <b>Chapitre I : Etude bibliographique</b> .....                 | 168 |
| I - Introduction .....  | 168 |
| II - Cycle de réplication du VIH dans une cellule humaine ..... | 170 |
| II - 1 - Etude globale .....                                    | 170 |
| II - 2 - Etude plus spécifique de la phase d'entrée .....       | 171 |
| III - Médicaments antiviraux .....                              | 173 |
| III - 1 - Les inhibiteurs de la transcriptase inverse .....     | 173 |
| III - 2 - Inhibiteurs de la protéase .....                      | 176 |
| III - 3 - Inhibiteurs de l'intégrase .....                      | 177 |
| III - 4 - Inhibiteurs de la phase d'entrée .....                | 178 |
| III - 5 - Inhibiteurs de deux phases du cycle du virus .....    | 181 |

|   |            |
|---|------------|
| IV - Mode d'action des cyclames et bicyclames et de leurs complexes au début du cycle du virus.....     | 182        |
| IV - 1 - Mode d'action du bicyclame AMD 3100 .....  | 182        |
| IV - 2 - Mode d'action du complexe bicyclame - zinc (AMD 3479) .....                                    | 183        |
| V - Conclusion.....   | 184        |
| <b>Chapitre II : Synthèse de bis-dicétals diamines, homologues dioxygénés des bicyclames ....</b>       | <b>185</b> |
| I - Introduction.....   | 185        |
| II - Réaction de couplage des dicétals amino-lactames.....  | 186        |
| II - 1 - Réaction de couplage des dicétals amino-lactames phénylés <b>14b</b> et <b>14c</b> .....       | 186        |
| II - 1 - 1 - Réaction de couplage du dicétal amino-lactame phénylé <b>14c</b> .....                     | 186        |
| II - 1 - 2 - Réaction de couplage du dicétal amino-lactame phénylé <b>14b</b> .....                     | 187        |
| II - 2 - Réaction de couplage du dicétal amino-lactame méthylé <b>18b</b> .....                         | 188        |
| II - 3 - Réaction de couplage des dicétals amino-lactames non substitués <b>21b</b> et <b>21c</b> ..... | 189        |
| II - 3 - 1 - Réaction de couplage du dicétal amino-lactame non substitué <b>21b</b> .....               | 189        |
| II - 3 - 2 - Réaction de couplage du dicétal amino-lactame non substitué <b>21c</b> .....               | 190        |
| II - 4 - Conclusion.....  | 191        |
| III - Réaction de réduction des produits couplés .....  | 192        |
| III - 1 - Réaction de réduction du bis-dicétal amino-lactame méthylé <b>27b</b> .....                   | 192        |
| III - 2 - Réaction de réduction du bis-dicétal amino-lactame non substitué <b>29c</b> .....             | 193        |
| III - 3 - Essais de réduction du bis-dicétal amino-lactame phénylé <b>25b</b> .....                     | 194        |
| IV - Conclusion .....   | 195        |
| <b>Chapitre III : Partie expérimentale.....</b>   | <b>196</b> |
| I - Indications générales .....   | 196        |
| II - Synthèse des bis-dicétals-aminolactames.....   | 196        |
| III - Synthèse des bis-dicétals diamines .....  | 207        |
| <b>Conclusion générale.....</b>   | <b>210</b> |
| <b>Références bibliographiques .....</b>  | <b>212</b> |
| <b>Annexe.....</b>  | <b>231</b> |

# **INTRODUCTION**

Au cours des quatre dernières décennies, de nombreux travaux se sont attachés à la conception de macrocycles synthétiques dans le but d'accéder à des molécules biologiquement actives. On peut citer comme exemples :

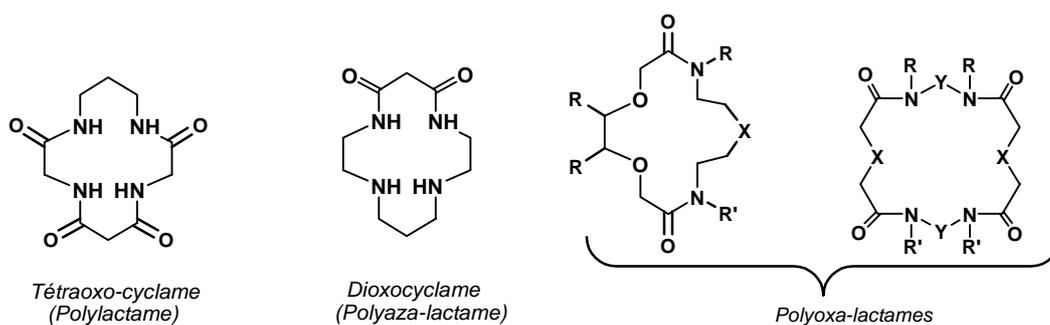
□ Les éthers couronnes **I**, aza-éthers couronnes **II** et cryptants **III** étudiés par Pedersen,<sup>[1]</sup> Cram,<sup>[2]</sup> et Lehn<sup>[3]</sup> (tous trois prix Nobel en 1987). Ces molécules sont d'excellents complexants d'alcalins et d'ions ammoniums. Certains composés chiraux permettent une complexation préférentielle de l'un des deux énantiomères d'ions ammoniums optiquement actifs ; tel est le cas notamment de l'éther couronne bisubstitué **IV** présenté par Joly & coll.<sup>[4]</sup> et du cryptant incorporant un motif spiroacétalique à géométrie hélicoïdale **V** publié dans notre laboratoire par Jeminet & coll.<sup>[5]</sup>



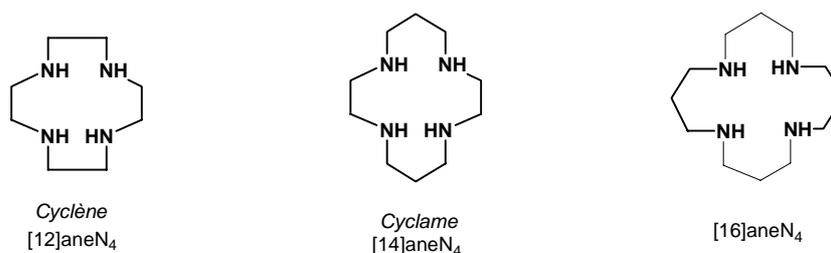
□ Les polylactames, polyaza-lactames et les polyoxa-lactames :

◆ Les deux premiers types de composés, étudiés notamment au cœur de cycles à 14 chaînons par Collins & coll.<sup>[6]</sup> d'une part, Kimura & coll.<sup>[7]</sup> et Burrows & coll.<sup>[8]</sup> d'autre part, sont des ligands de métaux de transition (Co, Cu, Ni). Parmi les complexes formés, le complexe dioxocyclame-Ni<sup>2+</sup> catalyse efficacement l'oxydation d'alcènes en époxydes.<sup>[8]</sup>

◆ Les polyoxa-lactames synthétisés entre autres par Petranek & coll.<sup>[9]</sup> et Cazaux & coll.<sup>[10]</sup> sont des intermédiaires synthétiques d'éthers couronnes, d'aza-éthers couronnes et de cryptants.<sup>[11]</sup> Ils présentent, par ailleurs, des activités spécifiques : ce sont des transporteurs d'ions pour les alcalino-terreux (Ca<sup>2+</sup>)<sup>[12]</sup> et des récepteurs de molécules biologiques.<sup>[13]</sup>



□ Les polyamines cycliques et plus particulièrement les tétraamines à 12, 14 et 16 chaînons. Du fait de leur conformation réduite, ces molécules présentent, à l'intérieur de la cage macrocyclique, une forte densité électronique qui leur confère les propriétés de "pompe à protons" et de ligands pour les cations.<sup>[14a]</sup>



Ces tétraamines, et plus particulièrement le cyclame, donnent des liaisons de coordination avec :

- les métaux de transition divalents (Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Zn);<sup>[14-17]</sup> les complexes correspondants trouvent des applications, entre autres, dans la fixation de l'oxygène (complexes de cobalt).<sup>[18]</sup>

- les métaux lourds divalents (Cd, Hg, Pb)<sup>[15,19]</sup> et l'uranium;<sup>[20]</sup> les amines cycliques permettent ainsi la décontamination des eaux usées.

- l'or (Au);<sup>[21]</sup> outre l'intérêt majeur que constitue la possible récupération de ce métal, les complexes formés présentent eux-mêmes des activités très intéressantes dans le domaine médical : ce sont des anti-tumoraux potentiels intervenant au niveau de l'ADN.<sup>[22]</sup>

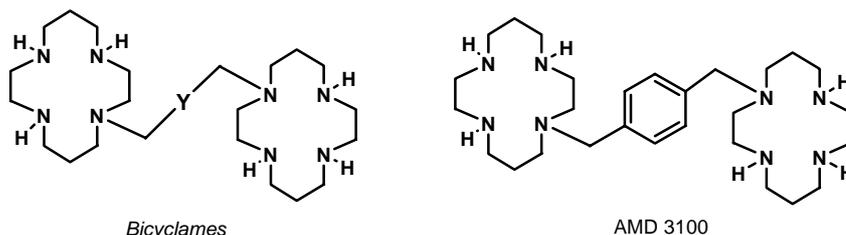
- le technétium (Tc);<sup>[17,23]</sup> les molécules chélatées correspondantes sont utilisées en imagerie médicale pour radiodiagnostic et radiothérapies.<sup>[17,24,25]</sup>

Par ailleurs le cyclame sous forme monomère, et surtout sous forme dimère (bicyclame) présente une activité anti-VIH marquée,<sup>[26,27]</sup> susceptible d'être accrue par une complexation

avec les métaux de transition divalents (ordre croissant d'activité : Pd < Co < Cu < Ni  $\approx$  Zn).<sup>[17,26a,27b,28]</sup>

Ces molécules interviennent lors de la phase d'entrée du virus dans la cellule hôte. Elles bloquent l'entrée du récepteur CXCR4 de la membrane cellulaire et empêchent ainsi la fixation du virus à la surface.<sup>[29,30]</sup>

L'un des composés de la famille des bicyclames, l'AMD 3100, constitue l'antagoniste le plus performant du récepteur CXCR4, récepteur naturel de la chemokine CXC SDF-1 $\alpha$  (soluble derived factor).<sup>[29a,30d-i]</sup> Ce composé présente une excellente activité : il agit contre le VIH-1 et le VIH-2 à une concentration de 0.005  $\mu\text{g/mL}$ ,  $10^5$  fois plus faible que la dose cytotoxique<sup>[30i]</sup> ( $\text{IC}_{90} < 1 \text{ nm}^{[30d]}$ ). Ces caractéristiques correspondent à une des plus hautes sélectivités jamais observées pour un agent anti-VIH.<sup>[30i]</sup> Toutefois, il présente une faible biodisponibilité par voie orale.<sup>[29]</sup> De plus, lors de tests prolongés en phase I, puis phase II d'essais cliniques dans les années 1998 - 2002, des effets secondaires indésirables au niveau cardiaque auraient été décelés.<sup>[31]</sup>

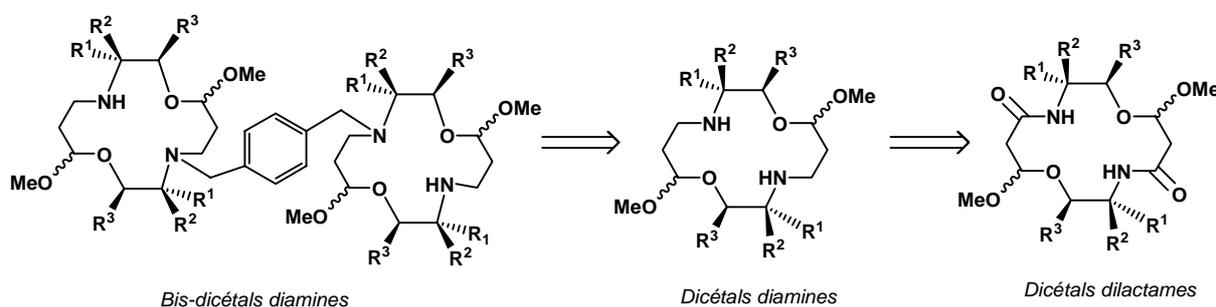


Par ailleurs, deux publications plus récentes montrent que l'AMD 3100 présenterait également une activité anti-tumorale.<sup>[32]</sup> Dans le premier article, il est décrit comme ayant la capacité d'inactiver le récepteur CXCR4, ce qui a pour conséquence l'inhibition des kinases Erk 1 et 2 (extracellular signal-regulated kinases 1, 2), et de ce fait une augmentation de l'apoptose et une diminution de la prolifération des cellules tumorales.<sup>[32a]</sup> Dans le second article, l'AMD 3100 N-substitué par des groupements chloroéthyle joue le rôle d'agent alkylant au niveau de l'ADN avec un  $\text{IC}_{50}$  performant (7.5  $\mu\text{M}$ ) comparativement au chlorambucil ( $\text{IC}_{50} = 45 \mu\text{M}$ ).<sup>[32b]</sup>

Dans ce contexte, nous nous intéressons au laboratoire à la synthèse de dicétals diamines et bis-dicétals diamines substitués, homologues dioxygénés des cyclames et bicyclames. Le remplacement, chez ces composés, de deux fonctions amines par deux

fonctions éthers est susceptible de diminuer la toxicité. Par ailleurs la présence de substituants qui augmentent la lipophilie<sup>[33a]</sup>, et donc la liposolubilité, devrait vraisemblablement influencer également sur la biodisponibilité.

L'accès aux dicétals diamines a été envisagé par réduction des fonctions carbonyles de dicétals dilactames dont la synthèse a préalablement été mise au point et développée au laboratoire,<sup>[33,34]</sup> et dont les propriétés de reconnaissance moléculaire vis-à-vis des cations divalents (Sr, Ca, Zn) ont été mises en évidence par spectrométrie UV et RMN.<sup>[33b,35]</sup>



L'ensemble des résultats obtenus au cours de ce travail de thèse est présenté en quatre grandes parties.

\* La première partie traite de la synthèse des dicétals dilactames macrocycliques à 14 chaînons.

\* La seconde partie est consacrée à la synthèse des dicétals diamines.

\* Une étude de marquage au technétium des macrocycles synthétisés est relatée dans la partie III.

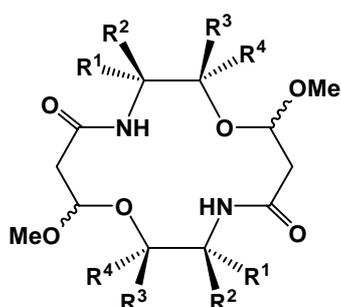
\* La quatrième partie est consacrée à la synthèse des bis-dicétals diamines.

Chacune de ces parties est divisée en trois chapitres. Les chapitres I sont des études bibliographiques ; les chapitres II relatent les résultats obtenus ; les troisièmes chapitres donnent les détails expérimentaux et les caractéristiques spectrales des produits synthétisés.

*I<sup>ère</sup> PARTIE*

**SYNTHESE DE DICETALS  
DILACTAMES**

La première partie de notre travail de thèse traite de la synthèse des dicétals dilactames macrocycliques à 14 chaînons.



*Dicétals dilactames macrocycliques*

Elle se divise en trois chapitres :

□ Le chapitre I est un rappel bibliographique des différents types de réactions de cyclisation permettant d'accéder à des polylactames macrocycliques.

□ Les résultats des synthèses des différents dicétals dilactames sont décrits dans le chapitre II.

□ La caractérisation des produits synthétisés est détaillée dans le chapitre III.

## CHAPITRE I

# RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA SYNTHÈSE DE POLYLACTAMES MACROCYCLIQUES

La formation de macrocycles, dont la taille est supérieure ou égale à 12 chaînons, constitue pour les chimistes de synthèse un déficit permanent.

La préparation de polylactames macrocycliques n'échappe pas à cette difficulté. Une étude bibliographique approfondie, relative à la synthèse de ce type de composés a été réalisée par Anne-Gaëlle VALADE dans sa thèse.<sup>[33c]</sup> Nous faisons ici un bref rappel des différents types de réaction de cyclisation permettant d'accéder à de telles molécules en focalisant plus particulièrement nos exemples sur la synthèse de lactames à 14 chaînons proches des molécules que nous nous proposons de synthétiser et en complétant l'étude préalablement réalisée par des références récentes.

Dans un premier paragraphe, sont développées les deux grandes voies de synthèse (macrocyclisation directe, macrocyclisation par étapes) conduisant à des lactames macrocycliques par création de fonctions amides.

Dans un second paragraphe, sont étudiées des synthèses plus spécifiques, pour lesquelles la cyclisation se fait soit par dimérisation d'azapénames, soit par création de fonctions éthers, esters ou amines.

### I - Synthèse de polylactames par création de fonctions amides

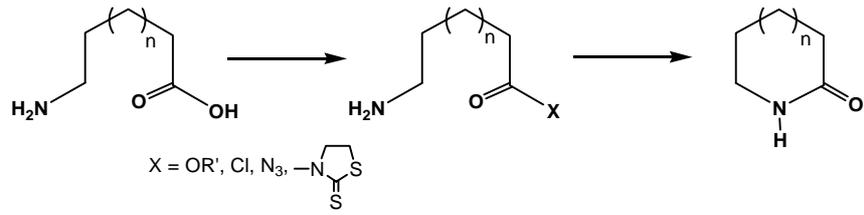
Deux voies de macrocyclisation sont généralement utilisées :

- ◆ une macrocyclisation directe, soit par cyclisation d'acides aminés à longue chaîne, soit par condensation de deux ou quatre fragments identiques ou différents.
- ◆ une macrocyclisation par étapes.

#### I - 1 - Macrocyclisation directe

##### *a - Synthèse par cyclisation intramoléculaire d'acides aminés à longue chaîne.*

La réaction consiste en une condensation peptidique dont le rendement peut être amélioré par activation de la fonction acide.



Mikhura & coll.<sup>[36]</sup> ont ainsi pu accéder avec d'excellents rendements à des lactames macrocycliques par cyclisation de  $\omega$ -amino acyl azotures (schéma 1).

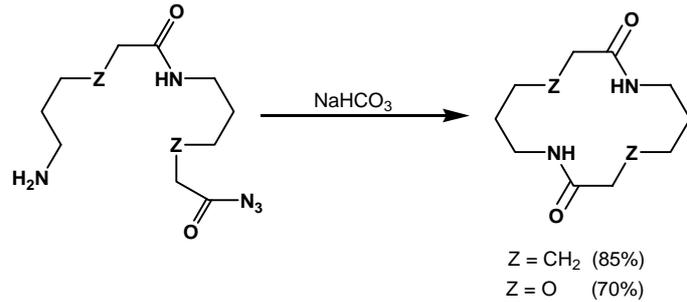


Schéma 1: Formation des lactames macrocycliques par cyclisation de  $\omega$ -amino-acyl azotures

**b - Synthèse par condensation de deux ou quatre fragments.**

❖ Principe de la méthode

Dans cette voie de synthèse, les fonctions amides sont créés au cours d'une même étape. La méthode consiste à condenser une diamine sur un diacide ou sur un dérivé de diacide.

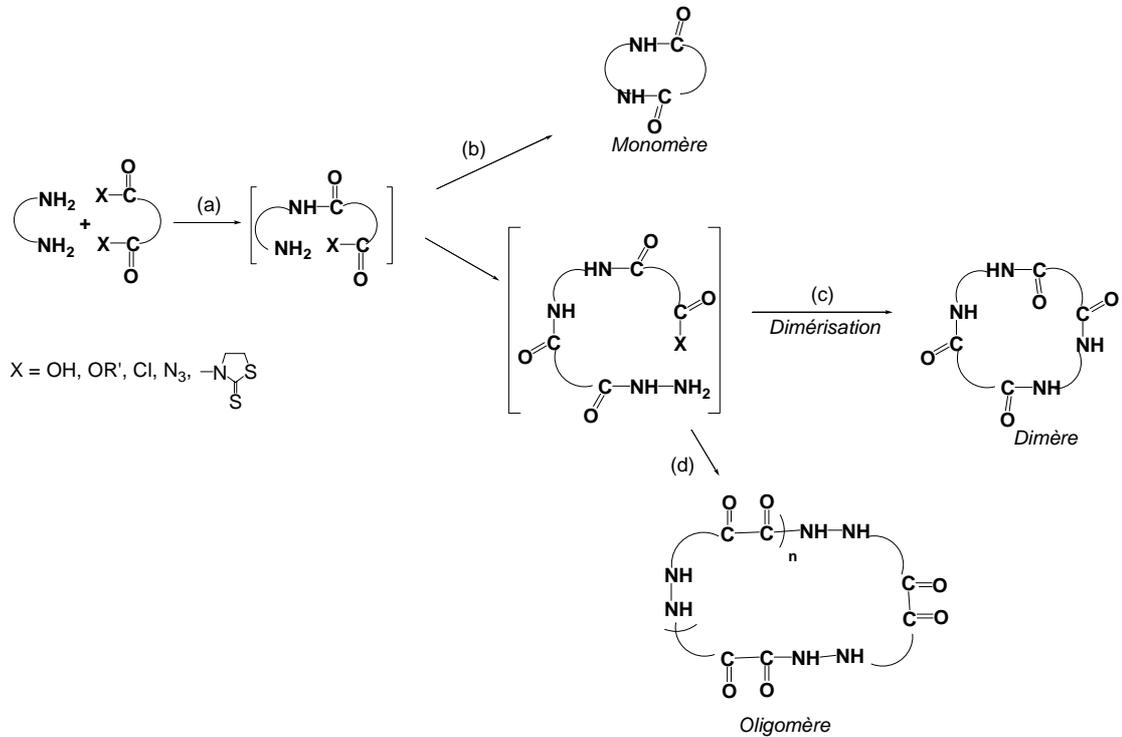


Schéma 2 : Cyclisation à deux composants

La cyclisation à deux composants se déroule en deux étapes : une condensation intermoléculaire (a), suivie d'une cyclisation intramoléculaire (b). Celle-ci conduit généralement à un mélange monomère, dimère accompagné parfois d'oligomères.

La réaction de macrocyclisation est gouvernée par la combinaison de deux facteurs :

- l'enthalpie d'activation qui rend compte de la stabilité du cycle formé.
- l'entropie d'activation qui reflète la probabilité de rencontre de deux groupements placés sur une même chaîne.

L'évolution de la réaction vers l'un ou l'autre des produits (monomère, dimère, oligomère) est régie par : la concentration, des facteurs structuraux, des effets template et la nature du solvant. Ainsi la formation du composé monomère est-elle favorisée par :

- ✓ une haute dilution ( $c = 10^{-4}$ - $10^{-6}$  M) ;<sup>[37,38]</sup>
- ✓ la présence de groupements rigides qui diminuent le degré de liberté de la chaîne, ceci essentiellement pour les cycles inférieurs à 20 chaînons ;<sup>[39]</sup>
- ✓ la présence d'un cation (effet template) qui correspond à une contribution entropique favorable et permet de travailler dans des conditions de dilution normale ;<sup>[40a]</sup>
- ✓ l'emploi d'un solvant aprotique polaire.<sup>[40b]</sup>

#### ❖ Exemples

##### ➤ Formation de molécules monomères.

□ Guillard, Denat & coll.<sup>[41]</sup> ont utilisé cette méthode pour préparer un diazadilactame à 14 chaînons. La réaction met en jeu l'oxalate de diéthyle et une dibenzyltétraamine (schéma 3).

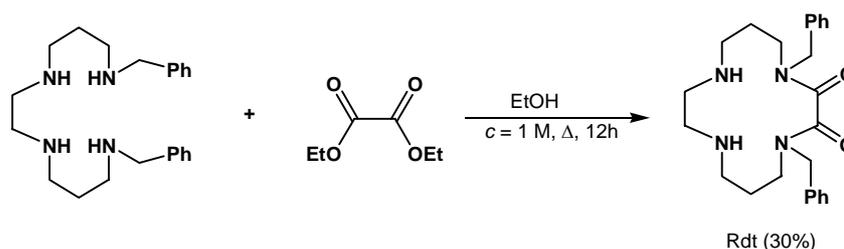


Schéma 3: Préparation d'un diazadilactame selon Guillard & Denat

□ Partant du malonate de méthyle et d'une amido-triamine, Hegedus & coll.<sup>[42]</sup> ont préparé le trioxo-4,9,11-cyclame (schéma 4).

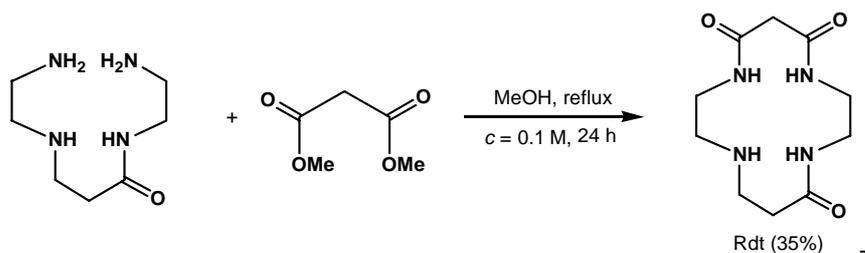


Schéma 4 : Préparation d'une triamido-amine à 14 chaînons selon Hegedus

□ Tabushi & coll.<sup>[43a]</sup> d'une part, Snieckus & coll.<sup>[43b]</sup> d'autre part ont synthétisé des diazadilactames à 14 chaînons dans des conditions standard de concentration ( $c = 1.0 \text{ M}$  et  $c = 0.13 \text{ M}$  respectivement). La réaction est basée sur l'aminolyse de malonates d'éthyle diversement substitués par une diazadiamine (schéma 5).

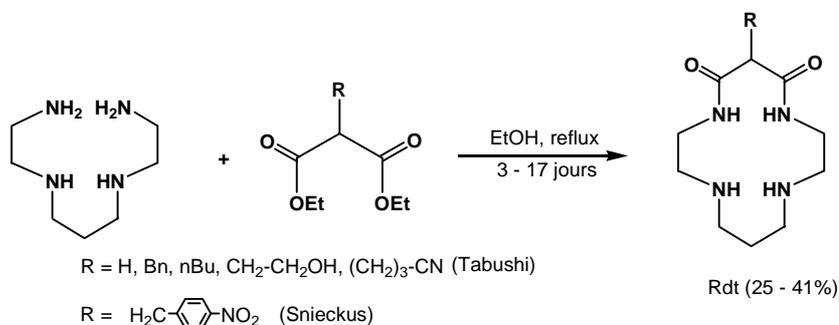


Schéma 5: Préparation de dilactames à 14 chaînons selon Tabushi & Snieckus.

□ Une variante de cette réaction consiste en une addition de Michaël de la même diamine sur un ester (ou une lactone)  $\alpha, \beta$  insaturé (schéma 6). Kimura accède ainsi à des oxocyclames diversement substitués en position 2.<sup>[44]</sup>

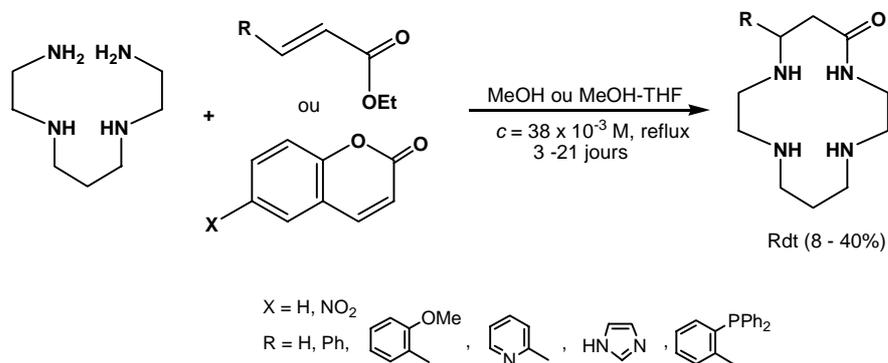


schéma 6 : Préparation d'oxocyclames substitués selon Kimura

➤ *Formation de molécules dimères.*

Partant de diacides, Shakir & coll.<sup>[45]</sup> ont préparé des tétralactames à 14, 16 et 18 chaînons par condensation peptidique en présence de dicyclohexylcarbodiimide (DCC ; 2 éq) et de diméthylaminopyridine (DMAP ; quantité catalytique) (schéma 7).

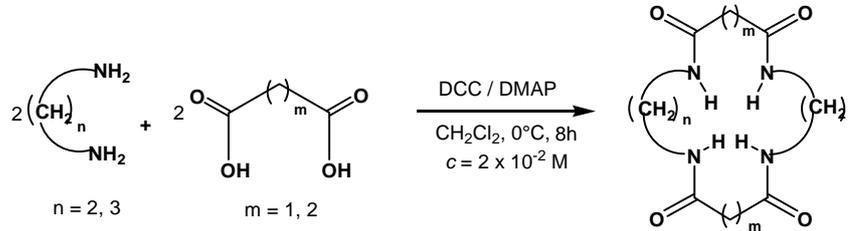


Schéma 7 : Préparation des tétraamides macrocycliques selon Shakir

**I - 2 - Macrocyclisation par étapes**

Dans cette voie de synthèse, les fonctions amides sont formées successivement. La méthode est basée sur la dissymétrisation d'un dérivé difonctionnel ; deux approches peuvent être envisagées : le passage par un intermédiaire soit diamido-diacide, soit diamido-diamine.

*a - Voie diamido-diacide*

Cette voie permet d'obtenir des tétralactames dissymétriques car présentant des motifs différents en provenance des diamines ( $B \neq B'$ ).

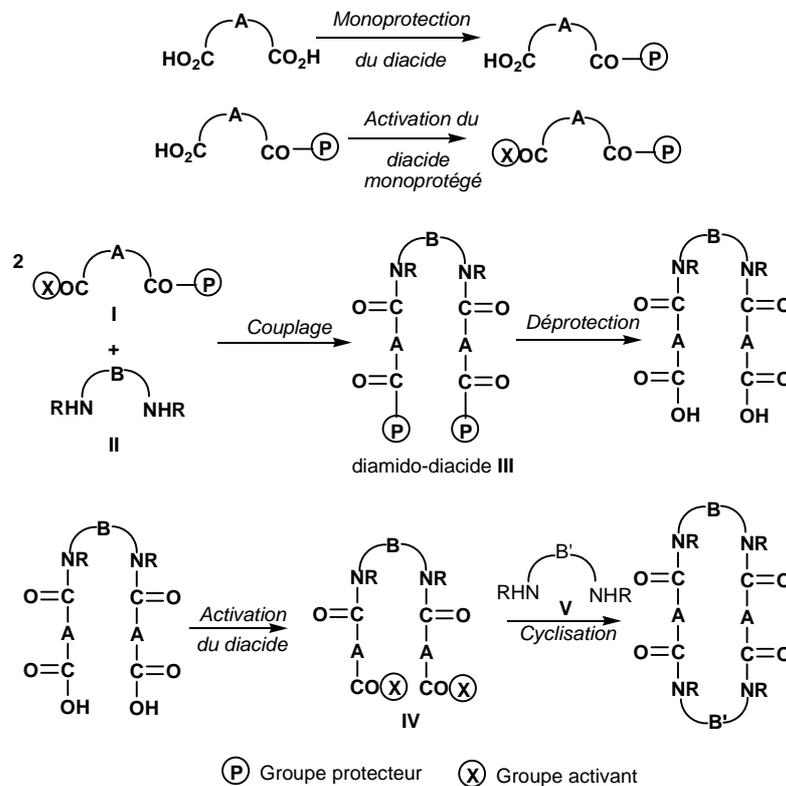


Schéma 8 : Schéma général d'une synthèse par étapes *via* un intermédiaire diamido-diacide

La synthèse multiétape se fait *via* un dérivé diamido-diacide **III** préparé par couplage entre une mole de diamine **II** et deux moles de diacide monoprotégé monoactivé **I**. La condensation entre cet intermédiaire déprotégé puis activé **IV** et une nouvelle molécule de diamine **V** conduit à un tétralactame dissymétrique (*schéma 8*).

□ Cazaux & coll.<sup>[10,46]</sup> ont choisi cette voie en utilisant comme produits de départ une diamine **VI** et un anhydride cyclique **VII** ; ce dernier présente l'avantage de dissymétriser la réactivité des deux fonctions acides. L'intermédiaire diamido-diacide **VIII** est ainsi obtenu en deux étapes en évitant les réactions de protection et de déprotection (*schéma 9*). Cette méthode permet de former en 3 étapes seulement des dioxo-,<sup>[10]</sup> des diaza-,<sup>[46]</sup> et des dithia-tétralactames<sup>[46b]</sup> dissymétriques ou symétriques de différentes tailles (18, 21, 24 chaînons) avec des rendements de 42 à 57%.

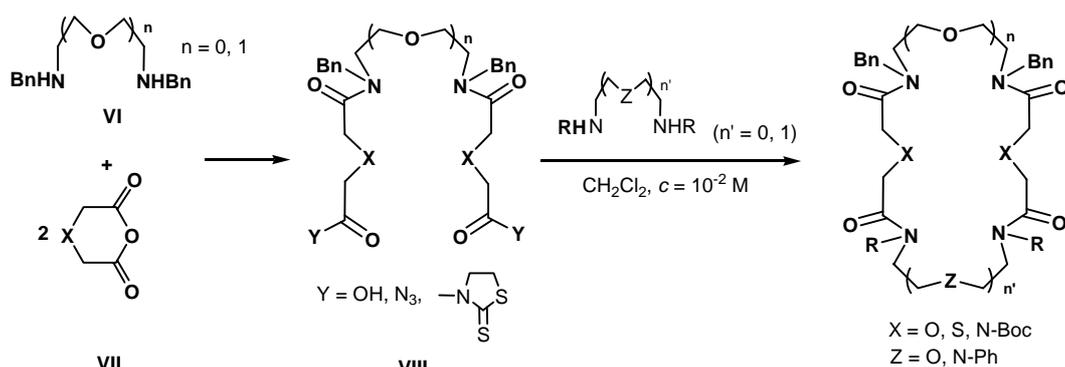


Schéma 9 : Synthèse de tétralactames par la voie diamido-diacide

### b - Voie diamido-diamine

Cette voie permet d'obtenir des tétralactames pouvant être dissymétriques car présentant des motifs différents en provenance des diacides ( $B \neq B'$ ) (*schéma 10*).

La synthèse multiétapes se fait *via* un dérivé diamido-diamine **XI** préparé par couplage entre une mole d'un premier diacide activé **X** et deux moles de diamine monoprotégée **IX**. La condensation entre l'intermédiaire déprotégé **XII** et un second diacide activé **XIII** conduit à un tétralactame dissymétrique. La protection d'une des deux fonctions amines de la diamine **IX** n'est pas toujours nécessaire.

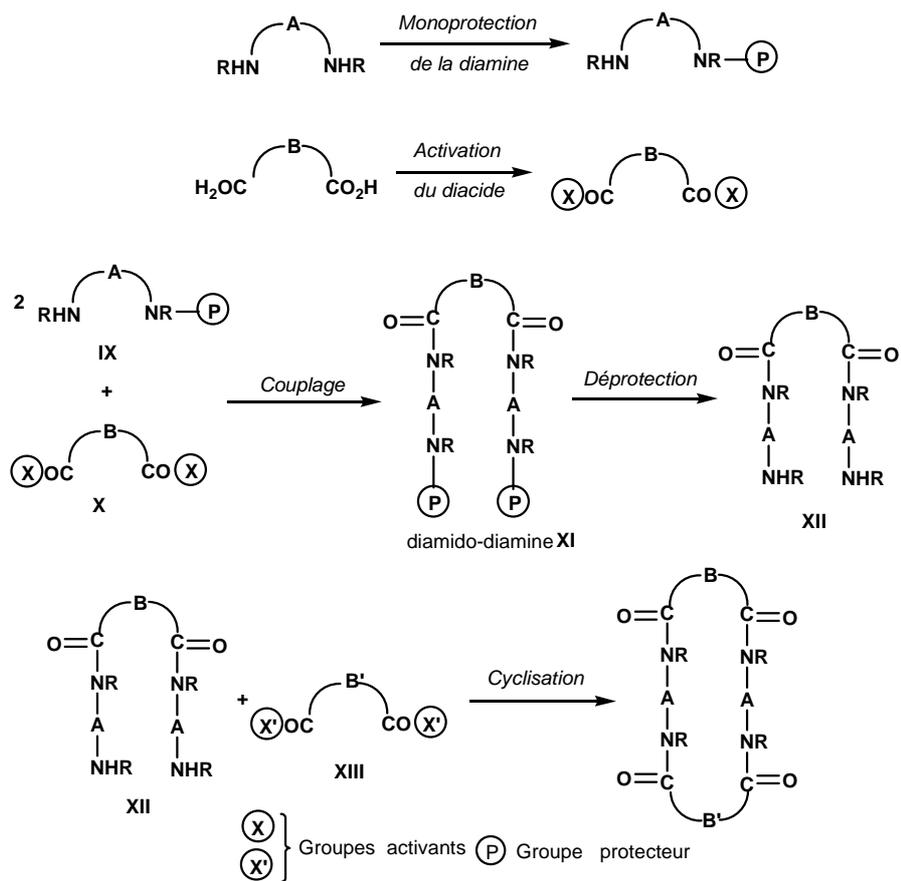


Schéma 10 : Schéma général d'une synthèse par étapes *via* un intermédiaire diamido-diamine

□ Cazaux & coll.<sup>[47a]</sup> ont utilisé cette méthode pour la préparation de dibenzopolyoxatétralactames **XV** et de dibenzopolyazatétralactames **XVIII** dissymétriques.

\* Dans le premier cas (*schéma 11*), l'intermédiaire diamido-diamine **XIV** est obtenu par réaction entre un diacide activé par la thiazolidine-2-thione et deux équivalents de 1,2-phénylènediamine (rdt : 45-80%).<sup>[47]</sup> Puis, dans des conditions de haute dilution, la condensation de la diamine intermédiaire **XIV** avec un dichlorure d'acide conduit par macrocyclisation au polyoxatétralactame **XV** (rdt = 60-70%).

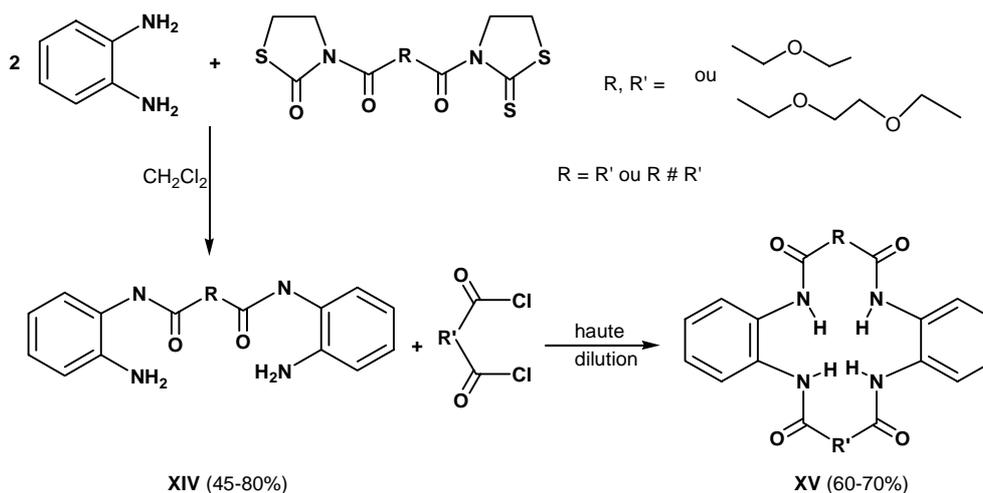


Schéma 11 : Synthèse de dibenzopolyoxatétralactames

\* Dans le second cas (*schéma 12*), l'intermédiaire diamido-diamine **XVI** est obtenu de façon identique.<sup>[47a]</sup> Il est ensuite condensé sur l'anhydride d'acide **XVII** et non sur le dichlorure, dont la préparation est difficile du fait de la présence de fonctions amines dans le composé. Le rendement de cette cyclisation est plus faible, mais elle ne nécessite pas de haute dilution.

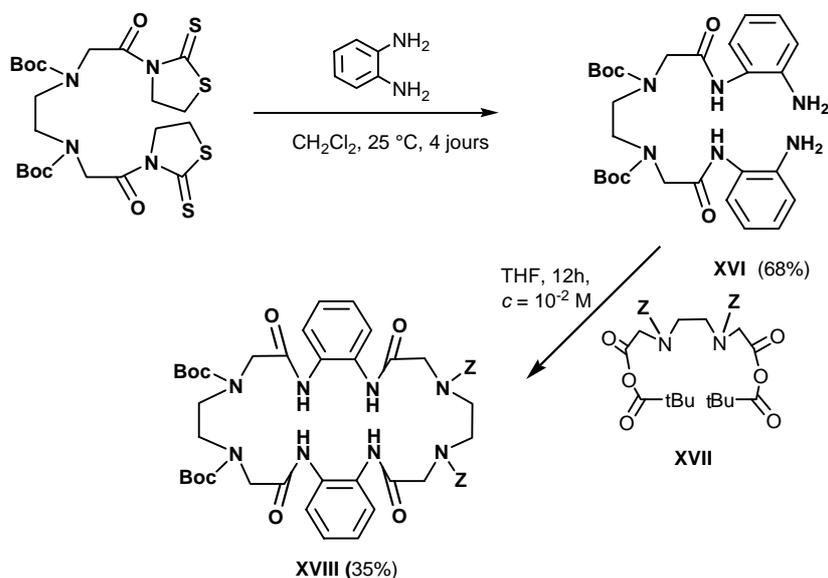


Schéma 12 : Synthèse de dibenzopolyazatétralactames

□ Divers autres auteurs, parmi lesquels Hunter<sup>[48]</sup> & Collins<sup>[49]</sup> ont également utilisé cette voie pour la synthèse de tétralactames de tailles variées.

## II - Synthèse de poly lactames à partir des précurseurs incorporant des fonctions amides

### II - 1 - Dimérisation d'azapénames

Hegedus & coll.<sup>[50,51]</sup> ont préparé des 5,12-dioxocyclames diversement substitués, à partir d'azapénames **XIX** *N*-non substitués en position 1. Le traitement de ceux-ci par l'acide camphorsulfonique (ACS) conduit à une imine intermédiaire **XX**. La dimérisation de cette dernière donne naissance à un diimino-dilactame **XXI** à 14 chaînons qui est ensuite réduit en diazadilactames **XXII** (schéma 13).

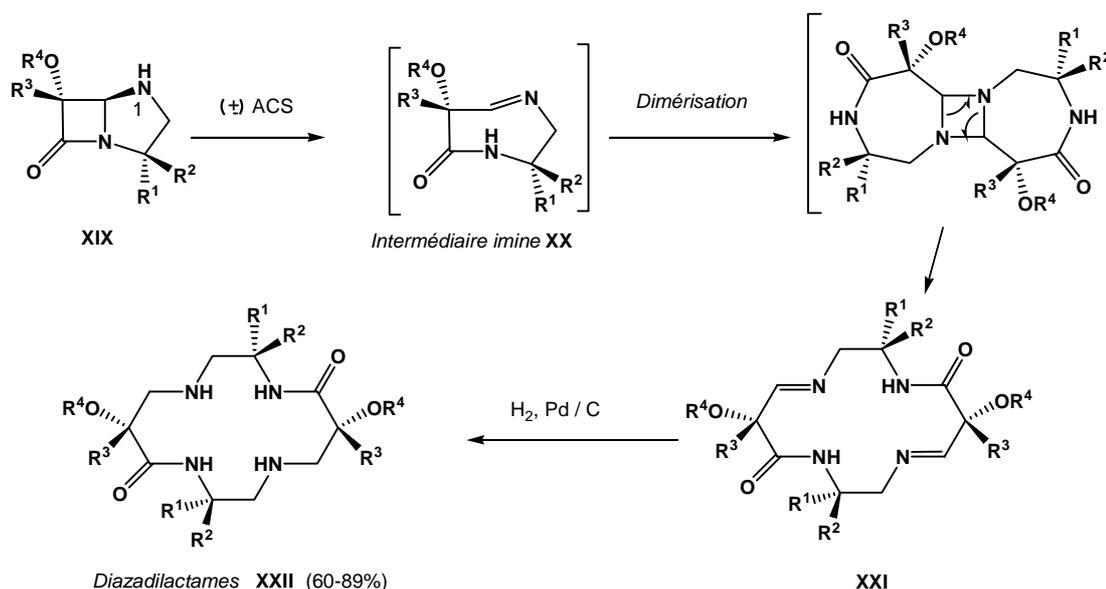


Schéma 13 : Formation de dioxacyclames à partir d'azapénames

### II - 2 - Formation de fonctions éthers

L'équipe de Schultz<sup>[52a,b]</sup> a développé une voie de synthèse originale de poly lactames, basée sur la substitution S<sub>N</sub>Ar de 2-fluoro-*N*-(hydroxyalkyl)benzamides par un ion alcoolate. La réaction conduit soit à des benzoxazépinones par cyclisation intramoléculaire, soit à des dilactames macrocycliques à 14, 16, 18 ou 20 chaînons par dimérisation (schéma 14).

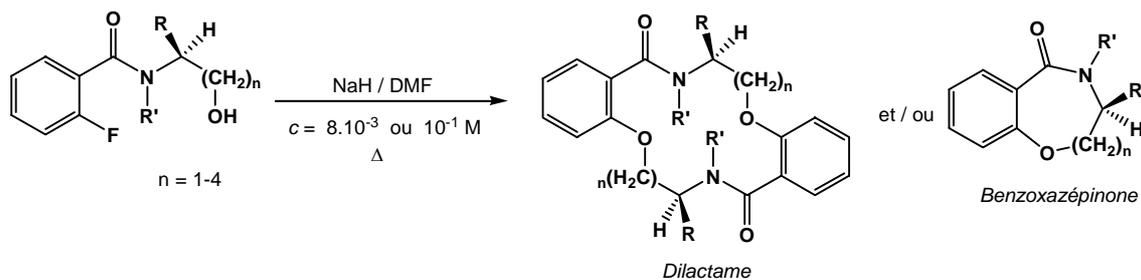


Schéma 14 : Synthèse de dilactames et de benzoxazépinones

♦ Au départ de benzamides secondaires ( $R' = H$ ), se présentant sous la forme d'un seul isomère rotationnel de conformation *trans*, la réaction conduit :

✧ à un mélange de benzoxazépinone et de macrocycle à 14 chaînons lorsque la réaction est réalisée en milieu très dilué ( $c = 8 \times 10^{-3}$  M).

✧ uniquement au macrocycle à 14 chaînons lorsque la réaction est effectuée à une concentration plus élevée ( $c = 0.1$  M).

♦ En revanche, au départ de benzamides tertiaires ( $R' \neq H$ ) se présentant sous la forme d'un mélange de rotamères *cis* et *trans*, la réaction évolue exclusivement vers la formation de benzoxazépinones par cyclisation intramoléculaire.

Dans cette réaction, le sodium, provenant de l'hydruire de sodium (agent basique), sert d'effet template. Cette stratégie de synthèse permet d'accéder très rapidement à des dilactames macrocycliques de taille variable.<sup>[52c]</sup>

### II - 3 - Formation de fonctions lactones

Plusieurs diamido-dilactones macrocycliques ont été préparées par Singh<sup>[53]</sup> *via* un intermédiaire diamido-diol. Celui-ci est obtenu, avec un bon rendement, par aminolyse du diéthylpyridinyl dicarboxylate avec une hydroxamine (*schéma 15*).

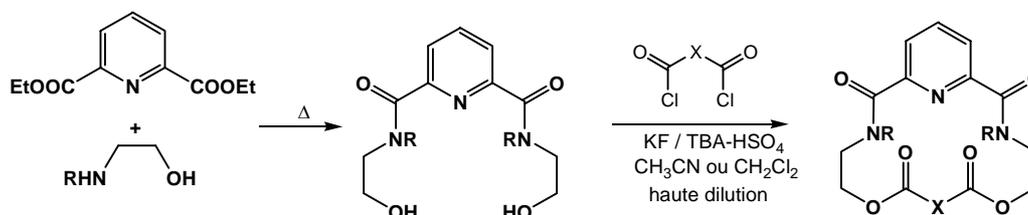


Schéma 15 : Formation d'un dilactame *via* un intermédiaire diamido-diol

Une diestérification du diol intermédiaire par un dichlorure d'acide dans des conditions de transfert de phase et de haute dilution, conduit au macrocycle (rdt = 15-28%).

### II - 4 - Formation de fonctions amines

La formation de diamines dilactames se fait *via* un intermédiaire diamido-diaminé ou diamido-dihalogéné.

□ Picard & coll.<sup>[54]</sup> ont utilisé un intermédiaire diamido-diaminé **XXIII** pour synthétiser des dilactames diamines macrocycliques incorporant un motif 2,2'-bipyridine (*schéma 16*).

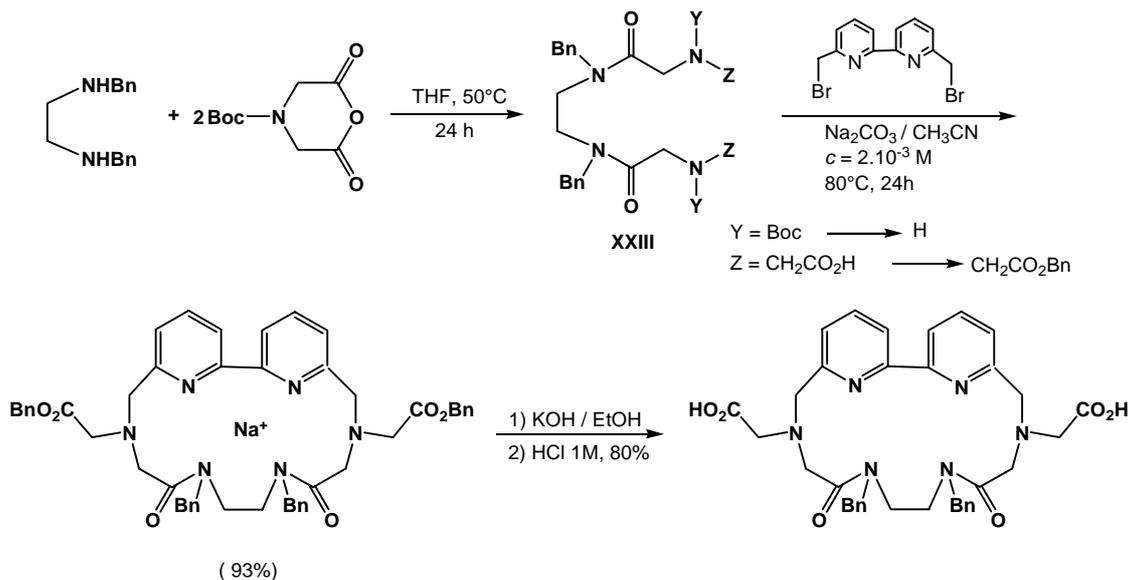
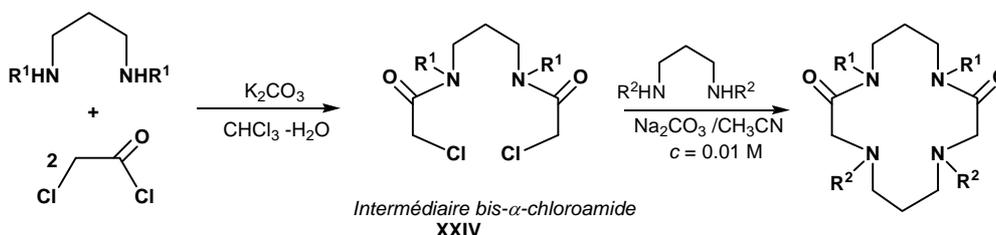


Schéma 16 : Synthèse d'un dilactame incorporant un motif 2,2'-bipyridine

La macrocyclisation est effectuée en présence de carbonate de sodium ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) qui joue à la fois le rôle d'agent basique et d'effet template. Le macrocycle est obtenu sous forme d'un complexe de sodium avec un excellent rendement, dû vraisemblablement à l'effet de matrice du sodium et à la rigidité apportée par le motif bipyridine impliquant une préorganisation du système.

□ Bradshaw<sup>[55,56]</sup> a synthétisé des dilactames diamines en deux étapes *via* un intermédiaire diamido-dihalogéné **XXIV**. La première étape est une condensation entre deux molécules de chlorure de  $\beta$ -chloropropionyle et une molécule de diamine. L'intermédiaire *bis*- $\alpha$ -chloroamide **XXIV** ainsi engendré, en forme de pince de crabe (crab-like), réagit dans une seconde étape avec une diamine secondaire pour conduire au macrocycle attendu (rdt = 50-60%) (schéma 17).

Schéma 17 : Synthèse d'un dilactame *via* un composé *bis*- $\alpha$ -chloroamide

### III - Conclusion

La préparation de polylactames fait appel à deux grandes stratégies :

A - Synthèse par création de fonctions amides.

B - Synthèse à partir de précurseurs incorporant des fonctions amides.

- Dans le cadre de la stratégie A, deux voies de synthèse peuvent être développées :

- une macrocyclisation directe ; les fonctions amides sont créées au cours d'une seule étape. La méthode consiste soit à cycliser un amino-acide à longue chaîne, soit à condenser une diamine sur un diacide ou un dérivé de diacide.

- une macrocyclisation par étape ; les fonctions amides sont formées successivement. La méthode qui met en jeu des intermédiaires diamido-diamines ou diamido-diacides, permet une dissymétrisation de la molécule.

- Dans le cadre de la préparation de polylactames à partir de précurseurs incorporant déjà des fonctions amides, les macrocycles sont synthétisés par condensation de deux dérivés bifonctionnels, mettant en jeu la création de fonction éthers, lactones ou amines.

## CHAPITRE II

# SYNTHESE DES DICETALS DILACTAMES MACROCYCLIQUES A 14 CHAINONS

### I - Introduction

Comme nous l'avons vu lors de l'étude bibliographique, dans de très nombreux cas, la synthèse de polylactames macrocycliques met en jeu la création des fonctions amides par action de diacides activés sur des diamines.

Au laboratoire, une synthèse de dilactames macrocycliques a été mise au point à partir de substrats contenant déjà la fonction amide. La voie de macrocyclisation développée est à la fois nouvelle et rapide (2 étapes). Elle repose sur la transacétalisation en milieu acide d'hydroxyamidoacétals obtenus à partir de  $\beta$ -aminoalcools diversement substitués. En milieu acide et dans une gamme de concentrations bien déterminées, la réaction peut s'accompagner d'une dimérisation et conduire à des dicétals dilactames à 14 chaînons.

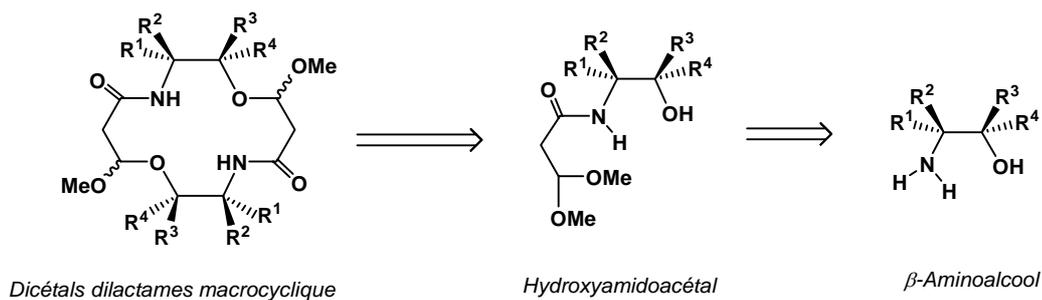


Schéma 1 : Rétrosynthèse des dicétals dilactames à 14 chaînons

#### I - 1 - Rappel des résultats antérieurs du laboratoire

Mise au point en série phénylglycinol,<sup>[34a]</sup> cette réaction a été étudiée par A.G. Valade<sup>[33d,34b]</sup> au départ de divers aminoalcools primaires et secondaires ( $R = H$  ou  $R \neq H$ ) (schéma 2).

Les résultats obtenus montrent que l'évolution de la réaction dépend étroitement de la nature de R c'est-à-dire du caractère secondaire (R = H) ou tertiaire (R ≠ H) des hydroxamidoacétals intermédiaires.<sup>[34b]</sup> Ceux-ci sont en effet obtenus :

\* soit sous une seule forme rotamère de conformation *trans* (H de NH et O de CO en position *anti*), lorsque R = H.

\* soit sous deux formes rotamères *cis* et *trans* lorsque R ≠ H.

Placés dans des conditions de *trans*-acétalisation (milieu acide), les hydroxyamides évoluent de façons différentes selon leur configuration.

◆ Ainsi en série R = H, ces composés, de conformation *trans* peu favorable à une cyclisation directe, sont l'objet d'une dimérisation conduisant aux macrocycles.

◆ En revanche en série R ≠ H, les hydroxyamides *cis* présentent une conformation parfaitement adaptée à une cyclisation directe. Il y a, de ce fait, déplacement de l'équilibre dans le sens *trans* - *cis* et formation quasi exclusive de cycle à 7 chaîons.

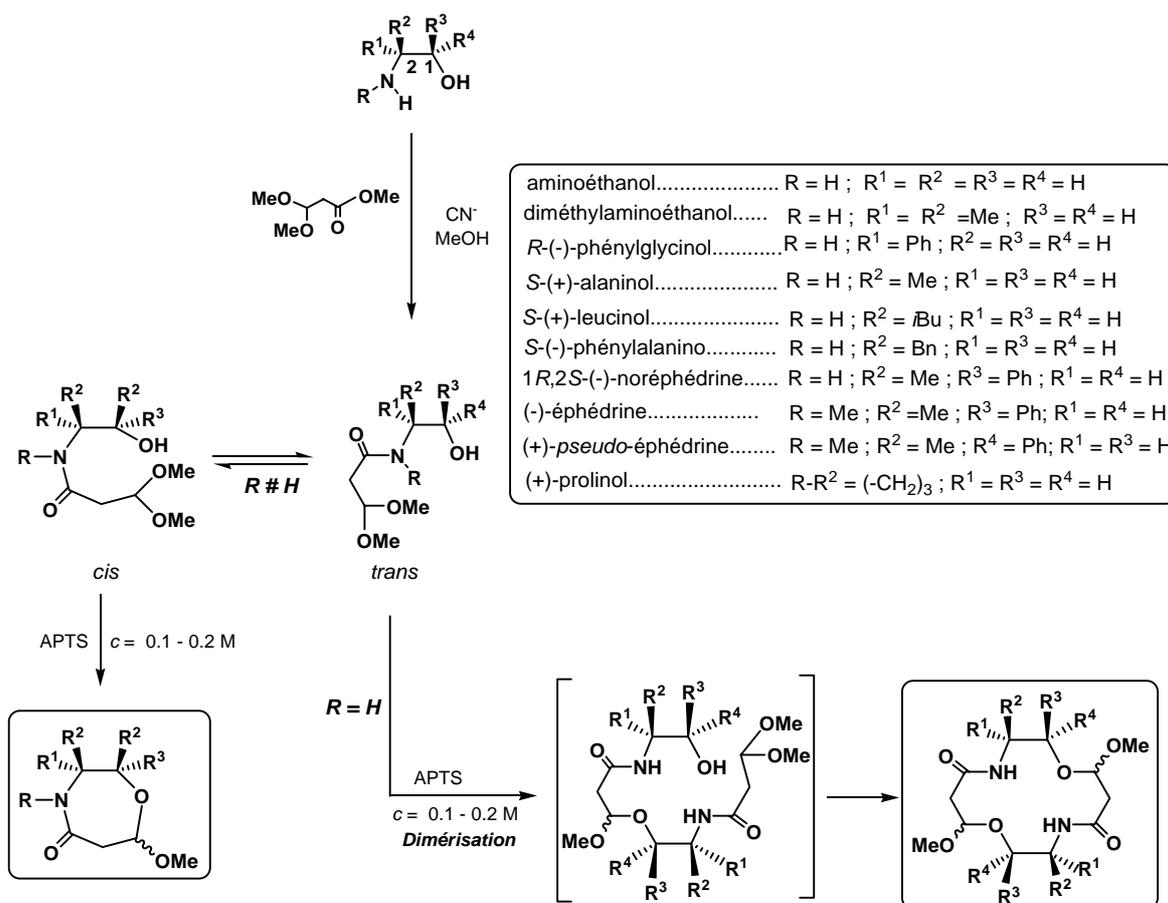


Schéma 2 : Synthèse des dicétals dilactames macrocycliques à 14 chaîons selon A.G. Valade

## I - 2 - Présentation de l'étude

L'objectif de notre travail de thèse étant la formation de macrocycles à 14 chaînons, nous avons repris ces synthèses dans quatre séries N-non substituées : *R*-(-)-phénylgycol, *S*-(+)-alaninol, 1*R*,2*S*-(-)-noréphedrine et aminoéthanol.

- Le choix des deux premiers aminoalcools répond à des critères de préparation ; c'est en effet au départ de ces deux composés 2-monosubstitués que la séparation des macrocycles est la plus facile.

- au troisième aminoalcool substitué en position 2 et 3, correspondent les dicétals dilactames macrocycliques présentant la meilleure lipophilie.<sup>[33a]</sup>

- Le quatrième aminoalcool non substitué, a été retenu dans le but de se rapprocher le plus possible, au niveau des macrocycles, de la structure du cyclame.

## II - Résultats

### II - 1 - Préparation du phénylgycol.

L'aminéthanol, le *R*-(-)-phénylgycol, le *S*-(+)-alaninol et la 1*R*,2*S*-(-)-noréphedrine sont des produits commerciaux. Toutefois en ce qui concerne le *R*-(-)-phénylgycol, celui ci peut être préparé selon la méthode décrite par Abiko et coll.<sup>[57]</sup> à partir de l'acide correspondant, la *R*-(-)-phénylgycol, 20 fois moins coûteuse.

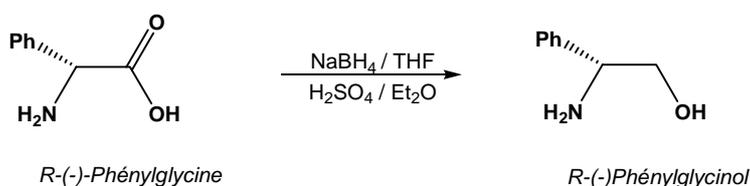


Schéma 3 : Réduction de la *R*-(-)-phénylgycol

La réduction est effectuée avec le borohydrure de sodium ( $\text{NaBH}_4$ ) en présence d'acide sulfurique ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ). Le groupement carboxyle est réduit par le diborane  $\text{B}_2\text{H}_6$  généré *in situ*. Le phénylgycol attendu est obtenu avec un rendement de 60%.

### II - 2 - Synthèse des hydroxyamidocétals

#### a - Synthèse

Les hydroxyamidocétals sont engendrés par condensation de l'aminalcool [*R*-(-) - phénylgycol, *S*-(+)-alaninol, 1*R*,2*S*-(-)-noréphedrine ou aminoéthanol] sur le diméthoxypropionate de méthyle, dans le méthanol à reflux, en présence d'ions cyanures.

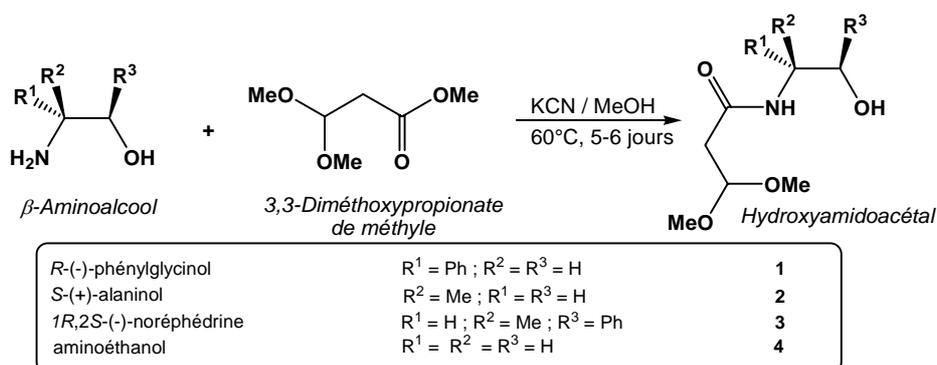


Schéma 4 : Synthèse des hydroxyamidoacétals

**b - Mécanisme**

Högberg & coll.<sup>[58]</sup> ont montré que les ions cyanures sont des catalyseurs doux et efficaces pour l'aminolyse d'esters non activés. Ils agissent comme nucléophiles pour engendrer l'espèce instable R-CO-CN. Cet intermédiaire subit alors l'attaque nucléophile du doublet de l'atome d'azote de la fonction amine du  $\beta$ -aminoalcool pour conduire à l'hydroxyamidocétal.

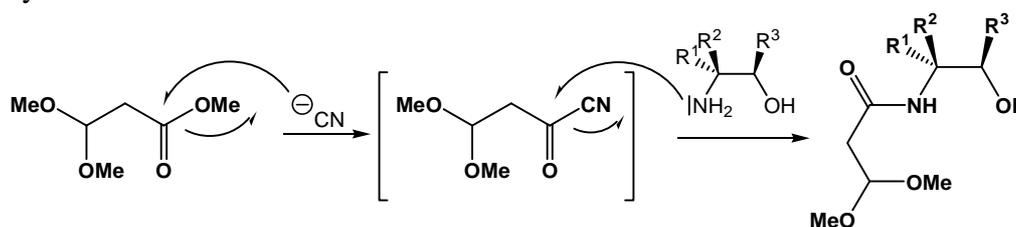


Schéma 5 : Mécanisme de formation des hydroxyamides

**c - Rendements**

Le tableau ci-dessous regroupe, pour chacun des quatre aminoalcools engagés, les taux de conversion et les rendements en hydroxyamidoacétals.

Tableau 1 : Synthèse des hydroxyamidoacétals 1-4

| $\beta$ -aminoalcool | Hydroxyamidoacétal |                    |           |
|----------------------|--------------------|--------------------|-----------|
|                      | N°                 | Taux de conversion | Rendement |
| (-)-phénylglycinol   | <b>1</b>           | 99 %               | 62 %      |
| (+)-alaninol         | <b>2</b>           | 100%               | 85%       |
| (-)-noréphédrine     | <b>3</b>           | 90 %               | 61 %      |
| aminoéthanol         | <b>4</b>           | 97%                | 65%       |

***d - Caractéristiques spectrales : RMN du <sup>1</sup>H***

La valeur des constantes de couplage  $J_{1'-2'}$  observée pour les quatre hydroxyamidoacétals préparés ne correspond pas à celle attendue pour une chaîne linéaire (théoriquement  $J \approx 7$  Hz).

|              | <b>1</b> | <b>2</b> | <b>3</b> | <b>4</b> |
|--------------|----------|----------|----------|----------|
| $J_{1'-2'B}$ | 6.3      | 4.8      | 3.0      | 5.1      |
| $J_{1'-2'A}$ | 3.7      | 4.8      |          | 5.1      |

Ces valeurs traduisent une forme cyclique *quasi*-bloquée des molécules, due vraisemblablement à la contribution d'une ou de deux liaison(s) hydrogène stabilisant la forme *trans*, forme thermodynamiquement la plus stable.

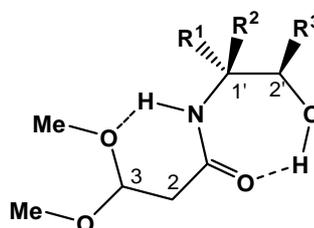


Schéma 6 : Conformation *trans* des amidoacétals 1-4

## II - 3 - Cyclisation des hydroxyamidoacétals; Formation de dilactames à 14 chaînons

### *a - Synthèse*

Les réactions de cyclisation des hydroxyamidocétals diversement substitués **1-4** ont été effectuées en utilisant l'acide *paratoluène* sulfonique (APTS), acide ayant donné les meilleurs résultats au départ du composé **1** (série phénylglycinol).<sup>[34a]</sup> Les réactions sont conduites au reflux du solvant (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Au cours de celles-ci, le méthanol libéré est absorbé par du tamis moléculaire 4 Å.

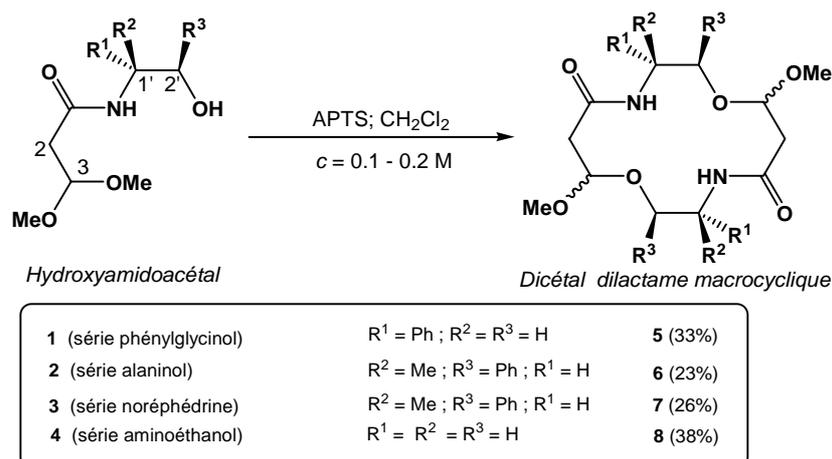


Schéma 7 : Cyclisation des hydroxyamidocétals 1- 4

➤ La concentration en substrat joue un rôle important dans le déroulement de la réaction. Elle doit être de l'ordre de 0.15 M pour l'obtention d'un bon rendement. En effet une concentration trop faible favorise la formation d'un produit d'élimination **9**, tandis qu'une concentration trop forte favorise la formation de polymères.

➤ Le nombre d'équivalents d'APTS est également important pour le bon déroulement de la réaction. L'emploi d'une quantité trop faible se caractérise par une réaction incomplète conduisant à des dimères non cyclisés **10** tandis que l'emploi d'une quantité trop élevée augmente le taux de polymères.

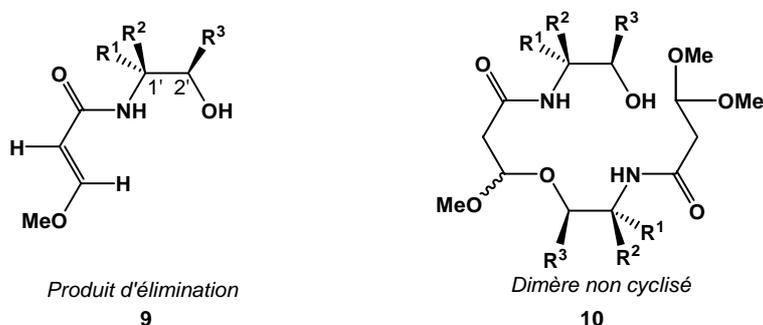


Schéma 8 : Produits secondaires de la réaction de macrocyclisation

### b - Mécanisme

Les réactions de *trans*-acétalisation donnant naissance aux macrocycles peuvent se dérouler selon 2 mécanismes différents (schéma 9) :

① un mécanisme  $\text{S}_{\text{N}}1$ , impliquant la formation d'ions oxoniums. L'attaque nucléophile des doublets de l'atome d'oxygène de la fonction alcool d'une deuxième molécule peut s'effectuer de part et d'autre de la double liaison. Deux configurations sont donc possibles.

② un mécanisme SN2, dans lequel l'attaque se fait obligatoirement du côté opposé au groupement partant. On a alors une inversion de configuration. Toutefois, la présence de deux groupements OMe susceptibles de jouer le rôle de groupement partant conduit également à deux configurations.

De ce fait, quelque soit le mécanisme mis en jeu, la réaction donne naissance à plusieurs diastéréoisomères.

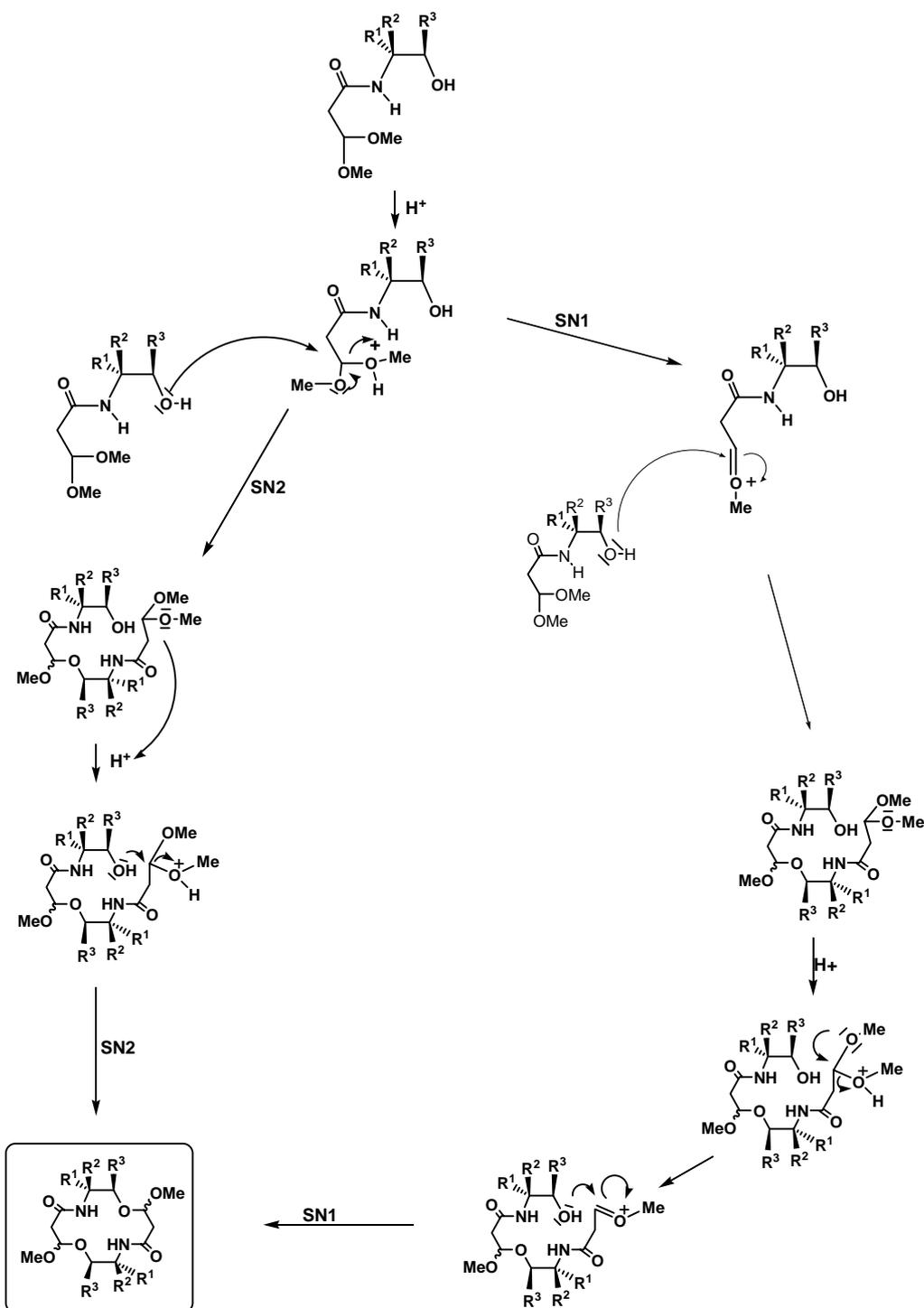
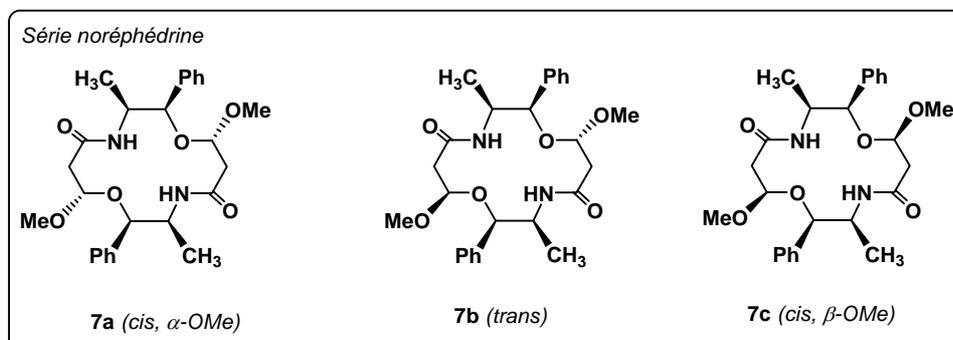
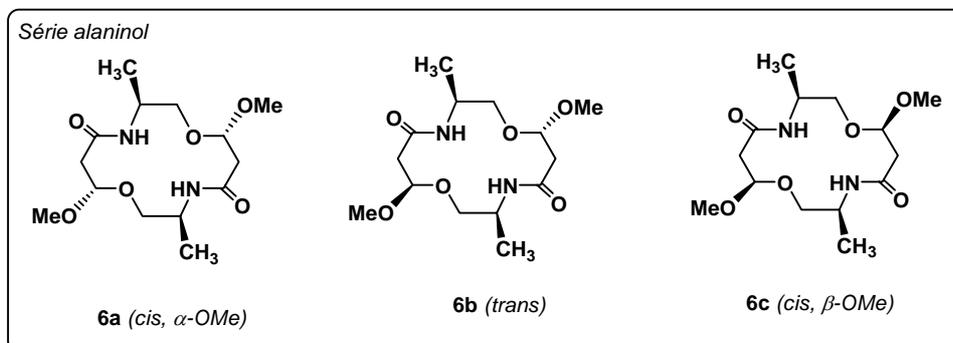
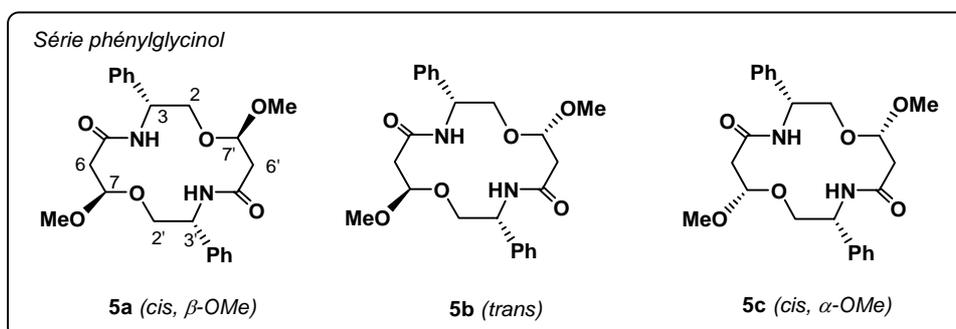


Schéma 9 : Mécanismes de formation des dicétals dilactames

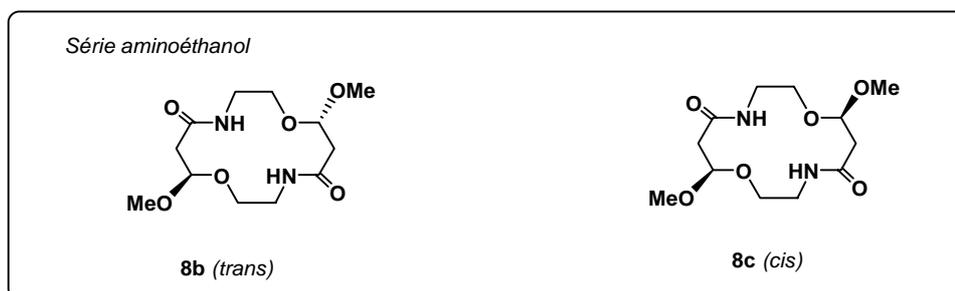
**c - Isomérisation - Stéréochimie**

Dans chaque série les macrocycles sont obtenus sous différentes formes diastéréoisomères correspondant à des positions  $\alpha$  ou  $\beta$  des groupements méthoxy.

\* Ainsi en séries chirales (phénylglycinol, alaninol et noréphédrine) les macrocycles sont engendrés sous trois formes diastéréoisomères **a**, **b**, **c** correspondant à un isomère *trans* **b** sans élément de symétrie et à deux isomères *cis* **a** et **c** de symétrie  $C_2$  différents l'un de l'autre par la position *trans* (isomère **a**) ou *cis* (isomère **c**) des groupements OMe par rapport aux substituants en C-3. L'ordre **a**, **b**, **c** des macrocycles correspond à un ordre de polarité croissant.



\* En série achirale (aminoéthanol) on obtient deux isomères : un isomère *trans* **b** à centre de symétrie et un isomère *cis* **c** à axe de symétrie.



La séparation des macrocycles s'effectue par chromatographie éclair sur gel de silice.

✓ Dans les séries phénylglycinol et alaninol, deux des trois diastéréoisomères engendrés présentent un R<sub>f</sub> identique (isomères **a** et **b**), et sont de ce fait difficilement séparables.

✓ En série noréphédrine, la réaction s'avère plus difficile. L'isolement d'une petite fraction de dimères non cyclisés indique que la réaction n'est pas totale. Par ailleurs, la présence des substituants sur le cycle augmente la solubilité des différents isomères. Ceux-ci sont solubles dans tous les solvants organiques légèrement polaires ; seul le cyclohexane permet une recristallisation, mais son point d'ébullition (E<sub>b</sub> = 80-81°C) entraîne, du fait du chauffage, une polymérisation des macrocycles. De ce fait, l'obtention de composés purs nécessite plusieurs purifications par chromatographie sur colonne.

✓ En série aminoéthanol, après chromatographie sur colonne une ultime séparation des deux isomères est réalisée en exploitant leur différence de solubilité dans le dichlorométhane : le composé *trans* **8b** est peu soluble dans ce solvant alors que le dérivé *cis* **8c** se dissout facilement.

Le tableau 2 regroupe les rendements et les rapports des différents diastéréoisomères dans les quatre séries étudiées.

Tableau 2 : Rapport des différents diastéréoisomères

| Série                         | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | Rdt | Rapport iomères              |
|-------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----|------------------------------|
| <i>R</i> (-)-phénylglycinol   | Ph             | H              | H              | 33% | * <b>5a/5b/5c</b> : 9/39/52  |
| <i>S</i> (+)-alaninol         | H              | Me             | H              | 23% | * <b>6a/6b/6c</b> : 10/47/43 |
| <i>1R,2S</i> (-)-noréphédrine | H              | Me             | Ph             | 26% | <b>7a/7b/7c</b> : 27/61/12   |
| aminoéthanol                  | H              | H              | H              | 38% | <b>8a/8b</b> : 35/65         |

\* Les isomères **a** et **b** des composés **5** et **6** n'ont pas pu être séparés ; l'identification a été faite par RMN sur le mélange

**d - Caractérisation spectrale en RMN**➤ Distinction entre isomères *cis* et *trans*

En série chirale, les spectres de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  des macrocycles *cis* **a** (**5a-7a**) et **c** (**5c-7c**), de symétrie  $C_2$ , montrent un seul signal pour chaque paire de groupes identiques, les deux chaînes étant équivalentes du fait de la symétrie. En revanche les spectres des macrocycles *trans* **b** (**5b-7b**) présentent deux signaux distincts pour chaque groupe du fait de l'asymétrie des molécules.

En série achirale (aminoéthanol), les spectres de RMN des macrocycles **8b** et **8c** sont également caractérisés par un seul signal pour chaque paire de groupes identiques, les deux macrocycles présentant un élément de symétrie, centre de symétrie pour **5b**, axe de symétrie pour **5c**.

➤ Distinction entre isomères *cis* **a** et *cis* **c**

Dans chaque série, la stéréochimie des isomères **a** et **c** a été établie par comparaison avec les analogues correspondants de la série phénylglycinol, pour laquelle une étude de diffraction aux rayons X a été effectuée sur l'isomère majoritaire **5c**. L'attribution de la position *cis* entre les groupements méthoxy et les substituants  $R^2$  et  $R^3$  pour les composés **6c**, **7c**, est basée sur les considérations suivantes :

- ❖ la polarité des différents isomères.
- ❖ la concordance des variations positives ou négatives de déplacements chimiques entre les isomères **a** et **c** pour les protons NH en RMN  $^1\text{H}$ , et les atomes de carbone C-6, OCH<sub>3</sub>, C-2 et C-7 en RMN  $^{13}\text{C}$

Tableau3 : Déplacement chimique des macrocycles **5a,c** - **7a,c** en RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$

| $\delta$ (ppm) | NH     | C-6   | OMe   | C-2   | C-7   |
|----------------|--------|-------|-------|-------|-------|
| <b>5a</b>      | 7.38   | 40    | 54.5  | 67.6  | 100.1 |
| <b>5c</b>      | 7.05   | 41.2  | 53.2  | 70.6  | 101.2 |
| <b>5a-5c</b>   | + 0.33 | - 1.2 | + 1.3 | - 3.0 | - 1.1 |
| <b>6a</b>      | 6.8    | 39.9  | 54.4  | 66.8  | 99.9  |
| <b>6c</b>      | 6.45   | 41.5  | 52.7  | 70.4  | 100.9 |
| <b>6a-6c</b>   | + 0.35 | - 1.6 | + 1.7 | - 3.6 | - 1.0 |
| <b>7a</b>      | 7.24   | 40.6  | 56.5  | 78.0  | 98.6  |
| <b>7c</b>      | 7.05   | 40.9  | 54.6  | 80.7  | 100.0 |
| <b>7a-7c</b>   | + 0.19 | - 0.3 | + 1.9 | - 2.7 | - 1.4 |

## II - Conclusion.

Au cours de cette première partie de notre travail de thèse, nous avons fait appel à une réaction de macrocyclisation, préalablement mise au point et développée au laboratoire ; cette réaction conduit à des dicétals dilactames à 14 chaînons, ceci en deux étapes à partir de  $\beta$ -aminoalcools. Quatre séries ont été reprises : trois séries chirales (phénylglycinol, alaninol, noréphedrine) et une série achirale (aminoéthanol).

Les macrocycles sont obtenus :

- en séries chirales, sous trois formes diastéréoisomères dont deux présentent une symétrie  $C_2$ .
- en série achirale, sous deux formes diastéréoisomères, l'une possédant un centre de symétrie et l'autre un axe de symétrie  $C_2$ .

Les problèmes de purification rencontrés en série noréphedrine, série dans laquelle les macrocycles sont difficilement recristallisables, nous ont incité à abandonner cette série pour la suite de ce travail de thèse.

## CHAPITRE III

### PARTIE EXPERIMENTALE

#### I - Indications générales

##### I - 1 - Techniques chromatographiques

Les chromatographies sur couches minces (CCM) sont réalisées sur des plaques de silice Kieselgel 60 F254 (Merck). Elles sont révélées à l'aide d'un réactif céro-molybdique présentant la composition suivante : 25 g de  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4 \text{H}_2\text{O}$  ; 10 g de  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O}$  ; 100 mL  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ; 900 mL d'eau. Le solvant d'élution est précisé pour chaque composé.

Les purifications par chromatographie sur colonne sont réalisées soit sur gel de silice GEDURAN Kieselgel Si 60 (40-63  $\mu\text{m}$  ; Merck) en utilisant la méthode dite « chromatographie éclair »,<sup>[59]</sup> soit sur silice normale Kieselgel 60 (0.063-0.200 mm ; Merck).

##### I - 2 - Solvants et produits commerciaux

###### I - 2 - 1 - Solvants

D'une manière générale, tous les solvants sont distillés avant emploi afin d'éliminer toute trace d'impureté.

- Le tétrahydrofurane (THF) est distillé en présence de potassium métallique sous atmosphère d'azote
- Le méthanol est séché par formation du magnésien puis distillé sous atmosphère d'azote.
- Le dichlorométhane utilisé pour la synthèse et le traitement des macrocycles a subi au préalable deux distillations : la première sur hydrure de calcium, pour éliminer l'eau et la seconde sur  $\text{P}_2\text{O}_5$ , afin d'éliminer les traces d'éthanol (utilisé comme stabilisant). En effet, l'éthanol est susceptible de réagir avec les macrocycles par *trans*-acétalisation en substituant les groupements méthoxy par des groupements éthoxy.

###### I - 2 - 2 - Origine des produits de départ

La (-)-phénylglycine provient de la compagnie Avocado ; la (-)-noréphédrine de la compagnie Lancaster ; le (+)-alaninol et le 3,3-diméthoxypropionate de méthyle de la compagnie Acros ; l'aminoéthanol de la compagnie Prolabo.

### I-3 - Techniques spectroscopiques et techniques d'analyses

#### I-3-1 - Polarimétrie

Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés sur un polarimètre JASCO DIP-370 à 25°C, pour la raie D du sodium ( $\lambda = 589$  nm). Ils sont mesurés sur des produits en solution ; la concentration  $c$  est exprimée en g pour 100mL de solvant.

#### I - 3 - 2 - Points de fusion

Ils ont été déterminés à l'aide d'un microscope à platine chauffante de type REICHERT ; ils sont donnés non corrigés.

#### I - 3 - 3 - Infrarouge

Les spectres ont été réalisés sur un appareil de type PERKIN-ELMER modèle 881 en solution dans le chloroforme

#### I - 3 - 4 - Résonance Magnétique Nucléaire

Les spectres de RMN 1D ont été effectués, à 25 °C, en solution dans un solvant deutéré (CDCl<sub>3</sub> ou CD<sub>3</sub>OD), à 400.13 MHz (<sup>1</sup>H) et 100.13 (<sup>13</sup>C) sur un spectromètre BRUKER AC 400 équipé d'une sonde DUAL <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C. Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en parties par million (ppm) et déterminés par rapport au déplacement chimique du solvant pris comme référence interne. Les constantes de couplage (J) sont données en Hertz (Hz).

Pour la description des spectres, les abréviations suivantes ont été utilisées :

|                |   |
|----------------|---|
| s : singulet   | dd : doublet de doublet                         |
| d : doublet    | ddd : doublet de doublet de doublet             |
| t : triplet    | dddd : doublet de doublet de doublet de doublet |
| q : quadruplet | dqd : doublet de quadruplet de doublet          |
| m : multiplet  | ABX : système ABX                               |

#### I - 3 - 5 - Spectres de masse

Les spectres de masse ont été réalisés soit au laboratoire sur un spectromètre HP 5989B (modes IE et IC), soit à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN) de Gif sur Yvette sur un appareil AEI MS-9 en mode IC et KRATOS-MS 80 en mode FAB<sup>+</sup>.

#### I - 3 - 6 - Microanalyses

Les microanalyses ont été effectuées, soit à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN) de Gif sur Yvette, soit au Laboratoire Central de Microanalyse du CNRS à Solaize.

## II - Préparation du *R*-(-)-phénylglycinol <sup>[57]</sup>

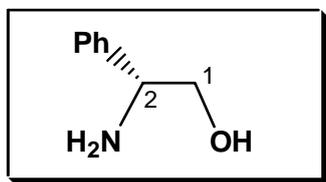
Une suspension de borohydrure de sodium (9.45 g, 250 mmol, 2.5 éq.) dans le THF anhydre (100 mL) est préparée dans un bicol de 250 mL sous atmosphère d'argon. La *R*-(-)-phénylglycine (15.12 g, 100 mmol ; 1.0 éq.) est ajoutée par petites quantités (addition lente en 1.5 h), sous agitation magnétique vigoureuse.

Puis, le ballon est placé dans un bain de glace + sel. Une solution d'acide sulfurique (2.5 éq. en H<sup>+</sup> soit 7.0 mL d'une solution concentrée à 95% massique) dans l'éther (20 mL) est ajoutée goutte à goutte au moyen d'une ampoule à brome à une vitesse telle que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas + 10°C. On laisse revenir le milieu réactionnel à température ambiante durant une nuit tout en maintenant l'agitation.

Du méthanol sec (10 mL) est ensuite ajouté très lentement, en 1 h, afin de détruire l'excès de borane (BH<sub>3</sub>). Après évaporation de la moitié du solvant sous pression réduite, la solution est neutralisée par un ajout de soude 5N.

Les solvants organiques sont alors évaporés et la solution aqueuse est portée à reflux pendant trois heures, puis après refroidissement, filtrée sur célite. Après lavage à l'eau de la célite et du solide filtré, le filtrat est dilué avec de l'eau (120 mL) et extrait au dichlorométhane (4 × 60 mL). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite pour donner le *R*-(-)-phénylglycinol (8.23 g, 60 mmol, 60%) qui est recristallisé dans le toluène.

### *R*-(-)-Phénylglycinol



**Aspect :** cristaux blancs.

**F** (°C) = 76 (toluène). Litt. : 75-77. <sup>[60]</sup>

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 23.7 [*c* = 1.10, EtOH]. Litt. : **[α]<sub>D</sub><sup>24</sup>** = - 31.7 (*c* = 0.76, 1N HCl). <sup>[60]</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), **δ** (ppm) : 2.20 (s large, 3H, OH, NH<sub>2</sub>) ; 3.55 (dd, 1H, H-1B, J<sub>1B-1A</sub> = 10.8 Hz, J<sub>1B-2</sub> = 8.4 Hz) ; 3.75 (dd, 1H, H-1A, J<sub>1A-1B</sub> = 10.8 Hz, J<sub>1A-2</sub> = 4.4 Hz) ; 4.05 (dd, 1H, H-2, J<sub>2-1A</sub> = 4.4 Hz, J<sub>2-1B</sub> = 8.4 Hz) ; 7.25-7.40 (m, 5H, 5 Ar-H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), **δ** (ppm) : 57.3 (C-2) ; 67.7 (C-1) ; 126.5 (2 Ar-CH) ; 127.4 (Ar-CH) ; 128.5 (2 Ar-CH) ; 142.4 (Ar-C *ipso*).

### III - Préparation des hydroxyamidocétals.

#### Méthode générale

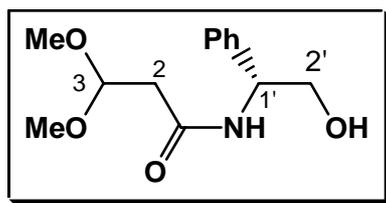
Une solution de  $\beta$ -aminoalcool (1.0 - 1.1 éq), de 3,3-diméthoxypropionate de méthyle (1.0 éq) et de cyanure de potassium (0.10-0.15 éq) dans le méthanol sec (3 mL/mmol) est portée à reflux pendant 6 jours.

Après évaporation du solvant sous pression réduite, le produit brut est repris dans le dichlorométhane (2 mL/mmol).

La solution est lavée à l'eau puis les phases aqueuses sont soigneusement neutralisées avec une solution d'acide chlorhydrique 1N avant d'être extraites en continu pendant 3 jours à l'aide d'un soxhlet.

Après séparation des deux phases et évaporation du solvant, le résidu est lavé deux fois à l'hexane dans le but d'éliminer l'excès de 3,3-diméthoxypropionate de méthyle.

Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec comme éluant, les mélanges  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  ou  $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ .

**(1R)-N-(2-Hydroxy-1-phényl-éthyl)-3,3-diméthoxypropanamide 1**C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> [253.301]

Ce composé est préparé à partir du *R*-(-)-phénylglycinol (6.86 g, 50.0 mmol), du 3,3-diméthoxypropionate de méthyle (6.73 g, 45.4 mmol) et du cyanure de potassium (300 mg, 4.6 mmol) en solution dans le méthanol sec (150 mL).

Une purification, réalisée par chromatographie sur gel de silice avec un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (gradient : 100/0 - 90/10), permet d'obtenir le composé attendu **1** sous la forme d'un solide (7.10 g, 28.0 mmol, rendement = 62%, taux de conversion = 99%).

**Aspect** : Cristaux blancs.

**CCM** : R<sub>f</sub> = 0.3 (Et<sub>2</sub>O / MeOH : 96 / 4).

**F** (°C) = 61-63 (Et<sub>2</sub>O).

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 50.6 [c = 1.4 ; CHCl<sub>3</sub>].

**IR** (film) ν (cm<sup>-1</sup>) : 3585 (OH) ; 3325 (NH amide) ; 1652 (CO-amide).

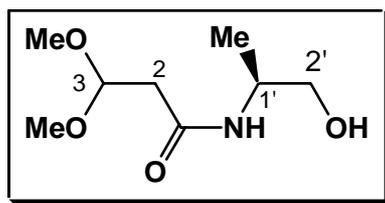
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ (ppm) : 2.60 (spectre ABX, partie AB, 2H, H-2B et H-2A, J<sub>2B-2A</sub> = 14.6 Hz, J<sub>2A-3</sub> = 5.8 Hz, J<sub>2B-3</sub> = 5.3 Hz, Δν = 6.8 Hz) ; 2.80 (s large, 1H, OH) ; 3.38 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.42 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.85 (spectre A'B'X', partie A'B', 2H, H-2'B et H-2'A, J<sub>2'B-2'A</sub> = 11.2 Hz, J<sub>2'B-1'</sub> = 6.3 Hz, J<sub>2'A-1'</sub> = 3.7 Hz, Δν = 22.3 Hz) ; 4.70 (spectre ABX, partie X, 1H, H-3, J<sub>3-2A</sub> = 5.8 Hz, J<sub>3-2B</sub> = 5.3 Hz) ; 5.10 (ddd, 1H, H-1', J<sub>1'-NH</sub> = 6.9 Hz, J<sub>1'-2'B</sub> = 6.3 Hz, J<sub>1'-2'A</sub> = 3.7 Hz) ; 6.93 (d, 1H, NH, J<sub>NH-1'</sub> = 6.9 Hz) ; 7.30-7.40 (m, 5H, 5 Ar-H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), δ (ppm) : 40.9 (C-2) ; 54.2 (OCH<sub>3</sub>) ; 54.3 (OCH<sub>3</sub>) ; 55.5 (C-1') ; 66.0 (C-2') ; 102.3 (C-3) ; 126.6 (2 Ar-CH) ; 127.5 (Ar-CH) ; 128.6 (2 Ar-CH) ; 139.1 (Ar-C *ipso*) ; 169.6 (CO-amide).

**SM** (IE) m/z (%) : 222 (99) [M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>OH] ; 190 (99) ; 139 (34) ; 132 (100) ; 121 (89) ; 108 (99) ; 106 (81) ; 91 (56) ; 77 (75).

**Analyse élémentaire** : C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| % calculés | 61.64 | 7.56 | 5.53 |
| % mesurés  | 61.85 | 7.33 | 5.52 |

**(1S)-N-(2-Hydroxy-1-méthyl-éthyl)-3,3-diméthoxypropanamide 2**

Ce composé est préparé à partir du (+)-alaninol (3.75 g, 50.0 mmol), du 3,3-diméthoxypropionate de méthyle (7.41 g, 50 mmol) et du cyanure de potassium (325 mg, 5.0 mmol) en solution dans le méthanol sec (150 mL).

Une purification, réalisée par chromatographie sur gel de silice avec un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (gradient : 100/0 - 90/10), permet d'obtenir le composé attendu **2** sous la forme d'un solide (8.10 g, 42.4 mmol, rendement 85%, taux de conversion = 100%).

**Aspect :** Cristaux blancs.

**CCM :**  $R_f = 0.3$  ( $\text{Et}_2\text{O} / \text{MeOH} : 95 / 5$ ).

**F** ( $^\circ\text{C}$ ) = 64 ( $\text{Et}_2\text{O}$ ).

$[\alpha]_D^{25} = -19.0$  [ $c = 2.1$  ;  $\text{CHCl}_3$ ].

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3630 (OH) ; 3440 et 3380 (NH-amide) ; 1660 (CO-amide).

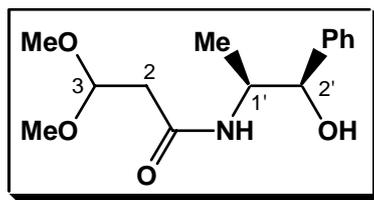
**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm) : 1.08 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J_{\text{Me}-1'} = 7.0$  Hz) ; 2.46 (d, 2H, H-2B et H-2A,  $J_{2\text{B}-3} = J_{2\text{A}-3} = 5.4$  Hz) ; 3.30 (s, 6H, 2  $\text{OCH}_3$ ) ; 3.42 (ddd, 1H, H-2'B,  $J_{2'\text{B}-2'\text{A}} = 10.3$  Hz,  $J_{2'\text{B}-\text{OH}} = 5.3$  Hz,  $J_{2'\text{B}-1'} = 4.8$  Hz) ; 3.53 (ddd, 1H, H-2'A,  $J_{2'\text{A}-2'\text{B}} = 10.3$  Hz,  $J_{2'\text{A}-1'} = 4.8$  Hz,  $J_{2'\text{A}-\text{OH}} = 4.3$  Hz) ; 3.81 (s large, 1H, OH) ; 3.95 (qdt, 1H, H-1',  $J_{1'-\text{Me}} = J_{1'-\text{NH}} = 7.0$  Hz,  $J_{1'-2'\text{B}} = J_{1'-2'\text{A}} = 4.8$  Hz) ; 4.64 (t, 1H, H-3,  $J_{3-2\text{B}} = J_{3-2\text{A}} = 5.4$  Hz) ; 6.63 (d, 1H, NH,  $J_{\text{NH}-1'} = 7.0$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm) : 18.0 ( $\text{CH}_3$ ) ; 40.8 (C-2) ; 47.4 (C-1') ; 54.1 (2  $\text{OCH}_3$ ) ; 66.1 (C-2') ; 102.2 (C-3) ; 169.6 (CO-amide).

**SM (IE) m/z (%)** : 192 (7)  $[\text{MH}]^+$  ; 160 (42)  $[\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}]$  ; 128 (76) ; 102 (16) ; 86 (22) ; 75 (100) ; 70 (16) ; 59 (66).

**Analyse élémentaire :**  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_4$

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| % calculés | 50.25 | 8.96 | 7.33 |
| % mesurés  | 50.03 | 8.72 | 7.34 |

**(1'S,2'R)-N-(2-Hydroxy-1-méthyl-2'-phényl-éthyl)-3,3-diméthoxy-propanamide 3**

Ce composé est préparé à partir de la (-)-noréphédrine (7.56 g, 50.0 mmol), du 3,3-diméthoxypropionate de méthyle (6.73 g, 45.4 mmol) et du cyanure de potassium (300 mg, 4.6 mmol) en solution dans le méthanol sec (150 mL).

Une purification, réalisée par chromatographie sur gel de silice avec un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (gradient : 100/0 - 90/10), permet d'obtenir le composé **3** sous la forme d'un solide (7.43 g, 27.8 mmol, rendement = 61 %, taux de conversion = 90 %).

**Aspect** : Cristaux blancs.

**CCM** :  $R_f = 0.6$  ( $\text{Et}_2\text{O} / \text{MeOH} : 98 / 2$ ).

**F** ( $^\circ\text{C}$ ) = 88-89 (éther).

$[\alpha]_D^{25} = -74.5$  [ $c = 2.6$  ;  $\text{CHCl}_3$ ].

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3605 (OH) ; 3381 et 3430 (NH-amide) ; 1655 (CO-amide) 1525 ( $\delta\text{NH}$ -amide) ; 1230 ( $\nu\text{C-N}$ ) ; 3012, 2937 et 2837 (CH).

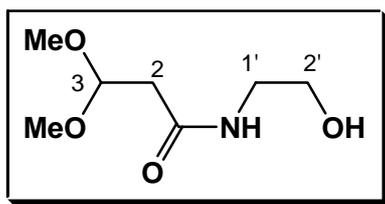
**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ ppm : 1.00 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J_{\text{Me-1}'} = 7.0$  Hz) ; 2.55 (d, 2H, H-2B et H-2A,  $J_{2\text{B-3}} = J_{2\text{A-3}} = 5.3$  Hz) ; 3.36 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 3.37 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 3.72 (d, 1H, OH,  $J_{\text{OH-2}'} = 4.2$  Hz) ; 4.32 (dq, 1H, H-1',  $J_{1'-\text{NH}} = 7.7$  Hz,  $J_{1'-\text{Me}} = 7.0$  Hz,  $J_{1'-2'} = 3.0$  Hz) ; 4.67 (t, 1H, H-3,  $J_{3-2\text{B}} = J_{3-2\text{A}} = 5.3$  Hz) ; 4.86 (dd, 1H, H-2',  $J_{2'-\text{OH}} = 4.2$  Hz,  $J_{2'-1'} = 3.0$  Hz) ; 6.26 (d, 1H, NH,  $J_{\text{NH-1}'} = 7.7$  Hz) ; 7.20-7.40 (m, 5H, 5 Ar-H).

**RMN  $^{13}\text{C}$** , ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm) : 14.3 ( $\text{CH}_3$ ) ; 40.8 (C-2) ; 50.9 (C-1') ; 53.9 ( $\text{OCH}_3$ ) ; 54.1 ( $\text{OCH}_3$ ) ; 75.9 (C-2') ; 102.1 (C-3) ; 126.3 (2 Ar-CH) ; 127.3 (Ar-CH) ; 128.1 (2 Ar-CH) ; 140.8 (Ar-Cipso) ; 169.6 (CO-amide).

**SM (IC) m/z (%)** : 268 ( $[\text{MH}]^+$ , 73) ; 250 (5) ; 236 (13) ; 181 (5) ; 57 (100).

**Analyse élémentaire** :  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4$

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| % calculés | 62.9  | 7.92 | 5.24 |
| % mesurés  | 62.69 | 7.81 | 5.09 |

**N-(2-Hydroxy-éthyl)-3,3-diméthoxypropanamide 4**

Ce composé est préparé à partir de l' aminoéthanol (3.05 g, 50.0 mmol), du 3,3-diméthoxypropionate de méthyle (6.73 g, 45.4 mmol) et du cyanure de potassium (300 mg, 4.5 mmol) en solution dans le méthanol sec (150 mL).

Une purification, réalisée par chromatographie sur gel de silice avec un mélange Et<sub>2</sub>O/MeOH (gradient : 100/0 - 90/10), permet d'obtenir le composé attendu sous la forme d'un solide (5.03 g, 28.4 mmol, rendement 65%, taux de conversion = 97%).

**Aspect :** Cristaux blancs.

**CCM :** R<sub>f</sub> = 0.2 [AcOEt / cyclohexane : 80 / 20 (2 éluions)].

**F (°C)** = 25-28 (Et<sub>2</sub>O).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) : 3630 (OH) ; 3450 et 3400 (NH-amide) ; 1660 (CO-amide).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm) : 2.51 (d, 2H, H-2B et H-2A, J<sub>2B-3</sub> = J<sub>2A-3</sub> = 5.4 Hz) ; 3.34 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>) ; 3.35 (m, 2H-1') ; 3.63 (t, 2H-2', J<sub>2'-1'</sub> = 5.1 Hz) ; 3.81 (s large, 1H, OH) ; 4.67 (t, 1H, H-3, J<sub>3-2B</sub> = J<sub>3-2A</sub> = 5.4 Hz) ; 6.95 (s large, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C, HSQC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm) : 40.6 (C-2) ; 42.0 (C-1') ; 54.0 (2 OCH<sub>3</sub>) ; 61.2 (C-2') ; 102.1 (C-3) ; 170.1 (CO-amide).

**SM (IE) m/z (%) :** 146 (9) [M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>OH] ; 129 (14) ; 114 (30) ; 85 (19) ; 75 (100) ; 59 (48) ; 58 (36) ; 43 (30) ; 28 (27).

**Analyse élémentaire :** C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| % calculés | 47.45 | 8.53 | 7.90 |
| % mesurés  | 47.17 | 8.42 | 7.79 |

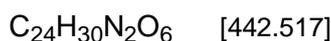
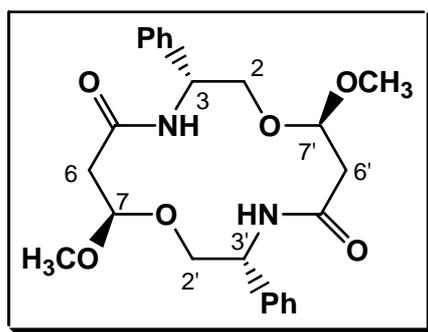
## IV - Synthèse des dicétals dilactames

Dans un ballon, surmonté d'une part d'un soxhlet contenant des billes de tamis moléculaire 4 Å et d'autre part d'un réfrigérant, on introduit une solution d'hydroxyamidocétal (1.0 éq) et d'acide *para*-toluène sulfonique (0.1 éq.) dans le dichlorométhane sec ( $c = 0.15$  M). Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 6-9 h. La solution est refroidie puis neutralisée avec  $K_2CO_3$  (2 éq / APTS). Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est alors purifié par chromatographie éclair sur gel de silice.

### IV - 1 - Série (-)-phénylglycinol :

Une solution de N-(2-hydroxy-1-phényl-éthyl)-3,3-diméthoxypropanamide **1** (1.27 g, 5.0 mmol) et d'APTS (95 mg, 0.5 mmol, 0.1 éq.) dans  $CH_2Cl_2$  (33.5 mL,  $c = 0.15$  M) est portée à reflux pendant 6 h. Une purification par chromatographie éclair ( $Et_2O/MeOH$ , gradient : 100/0 - 80/20) conduit au dicétal dilactame macrocyclique **5** ; celui-ci est obtenu sous la forme de trois diastéréoisomères **a**, **b**, **c** (357 mg, 0.81 mmol, 33%, rapport 9/39/52) dont deux **a** et **b** présentent un  $R_f$  identique (**a** + **b** = 170 mg, **c** = 187 mg, taux de transformation 97%).

#### Dicétal dilactame phénylé **5a**

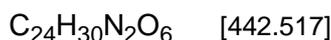
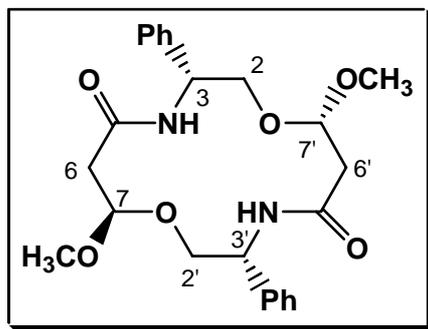


**Aspect :** Cristaux blancs.

**CCM :**  $R_f = 0.40$  [ $Et_2O / MeOH : 95 / 5$  (3 éluions)].

**RMN  $^1H$**  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) : 2.57 (dd, 2H, H-6B et H-6'B,  $J_{6B-6A} = J_{6'B-6'A} = 16.0$  Hz,  $J_{6B-7} = J_{6'B-7'} = 2.1$  Hz) ; 2.80 (dd, 2H, H-6A et H-6'A,  $J_{6B-6A} = J_{6'B-6'A} = 16.0$  Hz,  $J_{6A-7} = J_{6'A-7'} = 7.2$  Hz) ; 3.25 (s, 6H, 2  $OCH_3$ ) ; 3.81 (dd, 2H, H-2B et H-2'B,  $J_{2B-2A} = J_{2'B-2'A} = 9.5$  Hz,  $J_{2B-3} = J_{2'B-3'} = 4.4$  Hz) ; 4.08 (dd, 2H, H-2A et H-2'A,  $J_{2A-2B} = J_{2'A-2'B} = 9.5$  Hz,  $J_{2A-3} = J_{2'A-3'} = 3.2$  Hz) ; 4.75 (dd, 2H, H-7 et H-7',  $J_{7-6A} = J_{7'-6'A} = 7.2$  Hz,  $J_{7-6B} = J_{7'-6'B} = 2.1$  Hz) ; 5.29 (m, 2H, H-3 et H-3') ; 7.25-7.39 (m, 12H, 10 Ar-H et 2 NH).

**RMN  $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm) : 40.0 (C-6 et C-6') ; 52.5 (C-3 et C-3') ; 54.5 (2  $OCH_3$ ) ; 67.6 (C-2 et C-2') ; 100.1 (C-7 et C-7') ; 126.5 (4 Ar-CH) ; 127.6 (2 Ar-CH) ; 128.6 (4 Ar-CH) ; 139.2 (2 Ar-C *ipso*) ; 167.9 (2 CO-lactame).

Dicétal dilactame phénylé **5b**

**Aspect :** Cristaux blancs.

**CCM :**  $R_f = 0.40$  [Et<sub>2</sub>O / MeOH : 95 / 5 (3 éluions)].

**F** (°C) = 252-255 (**5a/5b** : 20/80) (MeOH).

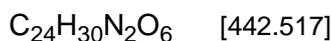
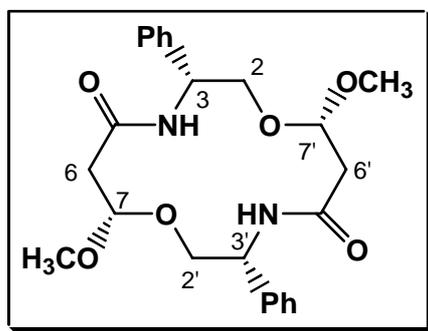
$[\alpha]_D^{25} = -57.1$  (c = 2.6 ; CHCl<sub>3</sub>) (a/b = 20/80).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) : 3390 et 3440 (NH) ; 1670 (CO lactame).

**RMN <sup>1</sup>H, COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm) : 2.56 (dd, 1H, H-6B,  $J_{6B-6A} = 16.2$  Hz,  $J_{6B-7} = 1.7$  Hz) ; 2.59 (spectre ABX, partie AB, 2H, H-6'A et H-6'B,  $J_{6'A-6'B} = 14.1$  Hz,  $J_{6'A-7'} = 9.0$  Hz,  $J_{6'B-7'} = 1.6$  Hz,  $\Delta\nu = 3.7$  Hz) ; 2.86 (dd, 1H, H-6A,  $J_{6A-6B} = 16.2$  Hz,  $J_{6A-7} = 8.3$  Hz) ; 3.14 (s, 3H, OMe) ; 3.17 (s, 3H, OMe') ; 3.72 (dd, 1H, H-2'B,  $J_{2'B-2'A} = 9.6$  Hz,  $J_{2'B-3'} = 5.5$  Hz) ; 3.75 (dd, 1H, H-2B,  $J_{2B-2A} = 9.3$  Hz,  $J_{2B-3} = 3.3$  Hz) ; 4.09 (dd, 1H, H-2'A,  $J_{2'A-2'B} = 9.6$  Hz,  $J_{2'A-3'} = 3.2$  Hz) ; 4.14 (dd, 1H, H-2A,  $J_{2A-2B} = 9.3$  Hz,  $J_{2A-3} = 3.1$  Hz) ; 4.78 (dd, 1H, H-7,  $J_{7-6A} = 8.3$  Hz,  $J_{7-6B} = 1.7$  Hz) ; 4.82 (ABX, partie X, 1H, H-7',  $J_{7'-6'A} = 9.0$  Hz,  $J_{7'-6'B} = 1.6$  Hz) ; 5.31 (ddd, 1H, H-3,  $J_{3-NH} = 8.0$  Hz,  $J_{3-2B} = 3.3$  Hz,  $J_{3-2A} = 3.1$  Hz) ; 5.41 (ddd, 1H, H-3',  $J_{3'-NH'} = 8.7$  Hz,  $J_{3'-2'B} = 5.5$  Hz,  $J_{3'-2'A} = 3.2$  Hz) ; 6.69 (d, 1H, NH',  $J_{NH'-3'} = 8.7$  Hz) ; 7.25-7.39 (m, 10H, 10 Ar-H) ; 7.61 (d, 1H, NH,  $J_{NH-3} = 8.1$  Hz).

**RMN <sup>13</sup>C, HSQC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm) : 39.8 (C-6) ; 41.3 (C-6') ; 51.9 (C-3) ; 52.4 (C-3') ; 52.7 (OCH<sub>3</sub>') ; 53.8 (OCH<sub>3</sub>) ; 67.1 (C-2') ; 70.1 (C-2) ; 99.8 (C-7) ; 101.0 (C-7') ; 126.6 (2 Ar-CH) ; 126.7 (2 Ar-CH) ; 127.3 (Ar-CH) ; 127.8 (Ar-CH) ; 128.5 (2 Ar-CH) ; 128.7 (2 Ar-CH) ; 138.9 et 139.9 (2 Ar-C *ipso*) ; 168.0 (CO-lactame) ; 168.4 (CO'-lactame).

**SM** (IC)  $m/z$  (%) : 443 (84) [MH<sup>+</sup>] ; 411 (41) [MH<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>OH] ; 222 (27) ; 162 (18) ; 105 (51) ; 102 (19) ; 73 (19) ; 57 (100).

Dicétal dilactame phénylé **5c**

**Aspect :** cristaux blancs.

**CCM :**  $R_f = 0.23$  [Et<sub>2</sub>O / MeOH : 95 / 5 (3 éluions)].

**F** (°C) = 235-240 (MeOH).

$[\alpha]_D^{25} = -84.0$  [ $c = 3.2$  ; CHCl<sub>3</sub>].

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3388 (NH) ; 1667 (CO lactame).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm) : 2.64 (spectre ABX, partie AB, 4H, H-6B, H-6A, H-6'B et H-6'A,  $J_{6B-6A} = J_{6'B-6'A} = 14.4$  Hz,  $J_{6A-7} = J_{6'A-7'} = 9.7$  Hz,  $J_{6B-7} = J_{6'B-7'} = 0.3$  Hz,  $\Delta\nu = 5.0$  Hz) ; 3.16 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>) ; 3.82 (dd, 2H, H-2B et H-2'B,  $J_{2B-2A} = J_{2'B-2'A} = 9.6$  Hz,  $J_{2B-3} = J_{2'B-3'} = 3.3$  Hz) ; 4.06 (dd, 2H, H-2A et H-2'A,  $J_{2A-2B} = J_{2'A-2'B} = 9.6$  Hz,  $J_{2A-3} = J_{2'A-3'} = 4.9$  Hz) ; 4.79 (spectre ABX, partie X, 2H, H-7 et H-7'),  $J_{7-6A} = J_{7'-6'A} = 9.7$  Hz,  $J_{7-6B} = J_{7'-6'B} = 0.3$  Hz) ; 5.29 (ddd, 2H, H-3 et H-3'),  $J_{3-NH} = J_{3'-NH'} = 8.0$  Hz,  $J_{3-2A} = J_{3'-2'A} = 4.9$  Hz,  $J_{3-2B} = J_{3'-2'B} = 3.3$  Hz) ; 7.05 (d, 2H, NH et NH'),  $J_{NH-3} = J_{NH'-3'} = 8.0$  Hz) ; 7.28-7.40 (m, 10H, 10 Ar-H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  ppm : 41.2 (C-6 et C-6') ; 52.5 (C-3 et C-3') ; 53.2 (2 OCH<sub>3</sub>) ; 70.6 (C-2 et C-2') ; 101.2 (C-7 et C-7') ; 126.7 (4 Ar-CH) ; 127.6 (2 Ar-CH) ; 128.6 (4 Ar-CH) ; 139.3 (2 Ar-C *ipso*) ; 168.4 (2 CO-lactame).

**SM** (IC)  $m/z$  (%) : 443 (85) [MH<sup>+</sup>], ; 411 (25) [MH<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>OH] ; 222 (16) ; 162 (17) ; 105 (27) ; 102 (18) ; 93 (82) ; 73 (23) ; 57 (100).

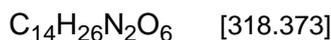
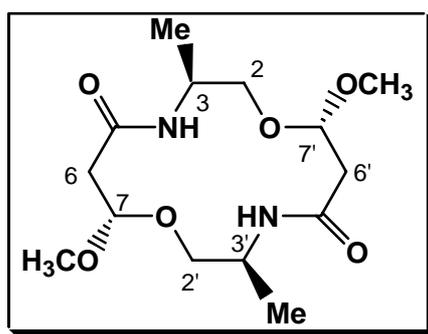
**Analyse élémentaire :** C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| % calculés | 65.14 | 6.83 | 6.33 |
| % mesurés  | 65.37 | 6.89 | 6.32 |

#### IV - 2 - Série (+)-alaninol :

Une solution de (1*S*)-*N*-(2-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-3,3-diméthoxypropanamide **2** (956 mg, 5.0 mmol) et d'APTS (95 mg, 0.5 mmol, 0.1 éq.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (33.5 mL, *c* = 0.15 M) est portée à reflux pendant 9 h. Une purification par chromatographie éclair (Et<sub>2</sub>O/MeOH, gradient : 100/0 – 80/20) conduit au dicétal dilactame macrocyclique **6** ; celui-ci est obtenu sous la forme de trois diastéréoisomères **a**, **b**, **c** (183 mg, 0.58 mmol, 23%, rapport 10/47/43) dont deux **a** et **b** présentent un R<sub>f</sub> identique (**a** + **b** = 105 mg, **c** = 78 mg, taux de transformation = 97%).

#### Dicétal dilactame méthylé **6a**

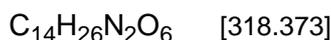
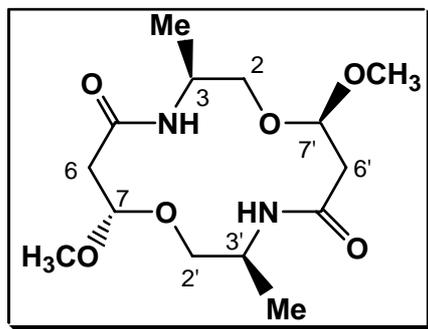


**Aspect** : cristaux blancs.

**CCM** : R<sub>f</sub> = 0.47 [Et<sub>2</sub>O / MeOH : 96 / 4 (6 éluions)].

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm) : 1.26 (d, 6H, CH<sub>3</sub> et CH<sub>3</sub>', J<sub>Me-3</sub> = J<sub>Me'-3'</sub> = 6.7 Hz) ; 2.55 (dd, 2H, H-6B et H-6'B, J<sub>6B-6A</sub> = J<sub>6'B-6'A</sub> = 16.1 Hz, J<sub>6B-7</sub> = J<sub>6'B-7'</sub> = 2.1 Hz) ; 2.74 (dd, 2H, H-6A et H-6'A, J<sub>6A-6B</sub> = J<sub>6'A-6'B</sub> = 16.1 Hz, J<sub>6A-7</sub> = J<sub>6'A-7'</sub> = 7.5 Hz) ; 3.38 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>) ; 3.43 (dd, 2H, H-2B et H-2'B, J<sub>2B-2A</sub> = J<sub>2'B-2'A</sub> = 10.0 Hz, J<sub>2B-3</sub> = J<sub>2'B-3'</sub> = 4.3 Hz) ; 3.73 (dd, 2H, H-2A et H-2'A, J<sub>2A-2B</sub> = J<sub>2'A-2'B</sub> = 10.0 Hz, J<sub>2A-3</sub> = J<sub>2'A-3'</sub> = 3.2 Hz) ; 4.19 (m, 2H, H-3 et H-3') ; 4.77 (dd, 2H, H-7 et H-7', J<sub>7-6A</sub> = J<sub>7'-6'A</sub> = 7.5 Hz, J<sub>7-6B</sub> = J<sub>7'-6'B</sub> = 2.1 Hz) ; 6.80 (d, 2H, NH et NH', J<sub>NH-3</sub> = J<sub>NH'-3'</sub> = 7.0 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm) : 18.1 (2 CH<sub>3</sub>) ; 39.9 (C-6 et C-6') ; 44.8 (C-3 et C-3') ; 54.4 (2 OCH<sub>3</sub>) ; 66.8 (C-2 et C-2') ; 99.9 (C-7 et C-7') ; 167.9 (2 CO).

Dicétal dilactame méthylé **6b**

**Aspect :** cristaux blancs.

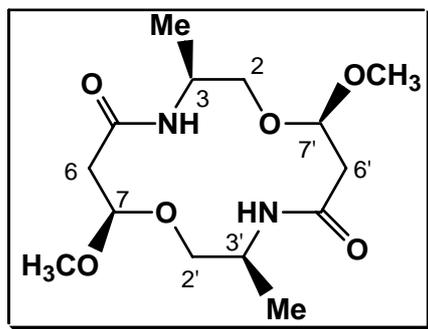
**CCM :**  $R_f = 0.42$  [Et<sub>2</sub>O / MeOH : 96 / 4 (6 éluions)].

**F** (°C) = 168-170 (**6a/6b** : 13/87) (MeOH).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) (**6a/6b** : 13/87) : 3440 et 3385 (NH) ; 1660 (CO lactame).

**RMN <sup>1</sup>H, COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$ (ppm) : 1.24 (d, 6H, CH<sub>3</sub> et CH<sub>3</sub>',  $J_{\text{Me-3}} = J_{\text{Me-3}'} = 6.4$  Hz) ; 2.50 (dd, 1H, H-6B,  $J_{6B-6A} = 16.1$  Hz,  $J_{6B-7} = 1.8$  Hz) ; 2.54 (spectre ABX, partie AB, 2H, H-6'B et H-6'A,  $J_{6'B-6'A} = 13.4$  Hz,  $J_{6'B-7'} = 9.3$  Hz,  $J_{6'A-7'} = 1.9$  Hz,  $\Delta\nu = 11.6$  Hz) ; 2.77 (dd, 1H, H-6A,  $J_{6A-6B} = 16.1$  Hz,  $J_{6A-7} = 8.6$  Hz) ; 3.32 (dd, 1H, H-2'B,  $J_{2'B-2'A} = 9.7$  Hz,  $J_{2'B-3'} = 4.3$  Hz) ; 3.35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.44 (dd, 1H, H-2B,  $J_{2B-2A} = 9.1$  Hz,  $J_{2B-3} = 2.7$  Hz) ; 3.75 (dd, 1H, H-2A,  $J_{2A-2B} = 9.1$  Hz,  $J_{2A-3} = 2.1$  Hz) ; 3.77 (dd, 1H, H-2'A,  $J_{2'A-2'B} = 9.7$  Hz,  $J_{2'A-3'} = 2.7$  Hz) ; 4.25 (m, 1H, H-3) ; 4.32 (m, 1H, H-3') ; 4.74 (dd, 1H, H-7,  $J_{7-6A} = 8.6$  Hz,  $J_{7-6B} = 1.8$  Hz) ; 4.75 (spectre ABX, partie X, 1H, H-7',  $J_{7'-6'B} = 9.3$  Hz,  $J_{7'-6'A} = 1.9$  Hz) ; 6.00 (d, 1H, NH',  $J_{\text{NH}'-3'} = 8.0$  Hz) ; 7.04 (d, 1H, NH,  $J_{\text{NH-3}} = 8.6$  Hz).

**RMN <sup>13</sup>C, HSQC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$ (ppm) : 17.7 (2 CH<sub>3</sub>) ; 39.4 (C-6) ; 41.9 (C-6') ; 44.2 (C-3) ; 44.6 (C-3') ; 52.8 et 54.2 (2 OCH<sub>3</sub>) ; 65.7 (C-2') ; 71.0 (C-2) ; 99.7 (C-7) ; 101.3 (C-7') ; 167.8 (CO) ; 168.3 (CO').

Dicétal dilactame méthylé **6c**

**Aspect :** cristaux blancs.

**CCM :**  $R_f = 0.36$  [Et<sub>2</sub>O / MeOH : 96 / 4 (6 éluions)].

**F (°C)** = 180-182 (MeOH).

**$[\alpha]_D^{25}$**  = + 14.0 [ $c = 1.3$  ; CHCl<sub>3</sub>].

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3440 et 3390 (NH) ; 1660 (CO lactame).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm) : 1.25 (d, 6H, CH<sub>3</sub> et CH<sub>3</sub>',  $J_{\text{Me-3}} = J_{\text{Me'-3'}} = 7.0$  Hz) ; 2.56 (spectre ABX, partie AB, 4H, H-6B, H-6'B, H-6A et H-6'A,  $J_{6B-6A} = J_{6'B-6'A} = 14.5$  Hz,  $J_{6A-7} = J_{6'A-7'} = 8.5$  Hz,  $J_{6B-7} = J_{6'B-7'} = 2.2$  Hz,  $\Delta\nu = 17.4$  Hz) ; 3.33 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>) ; 3.55 (dd, 2H, H-2B et H-2'B,  $J_{2B-2A} = J_{2'B-2'A} = 9.6$  Hz,  $J_{2B-3} = J_{2'B-3'} = 2.9$  Hz) ; 3.67 (dd, 2H, H-2A et H-2'A,  $J_{2A-2B} = J_{2'A-2'B} = 9.6$  Hz,  $J_{2A-3} = J_{2'A-3'} = 3.2$  Hz) ; 4.20 (dqdd, 2H, H-3 et H-3',  $J_{3-\text{NH}} = J_{3'-\text{NH}'} = 7.5$  Hz,  $J_{3-\text{Me}} = J_{3'-\text{Me}'} = 7.0$  Hz,  $J_{3-2A} = J_{3'-2'A} = 3.2$  Hz,  $J_{3-2B} = J_{3'-2'B} = 2.9$  Hz) ; 4.69 (spectre ABX, partie X, 2H, H-7 et H-7',  $J_{7-6A} = J_{7'-6'A} = 8.5$  Hz,  $J_{7-6B} = J_{7'-6'B} = 2.2$  Hz) ; 6.45 (d, 2H, NH et NH',  $J_{\text{NH-3}} = J_{\text{NH'-3'}} = 7.5$  Hz).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm) : 17.5 (2 CH<sub>3</sub>) ; 41.5 (C-6 et C-6') ; 44.7 (C-3 et C-3') ; 52.7 (2 OCH<sub>3</sub>) ; 70.4 (C-2 et C-2') ; 100.9 (C-7 et C-7') ; 168.3 (2 CO).

**SM (IC) m/z (%)** : 319 (86) [MH<sup>+</sup>] ; 287 (16) [MH<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>OH] ; 257 (2) [MK<sup>+</sup>] ; 57 (100).

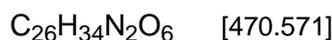
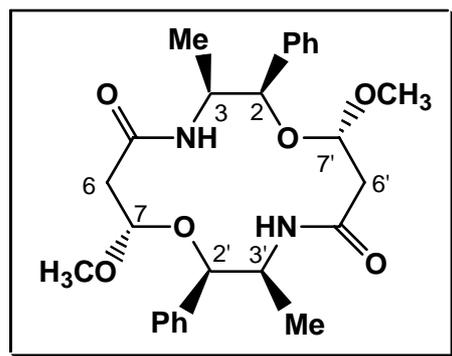
**Analyse élémentaire :** C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| % calculés | 52.81 | 8.23 | 8.80 |
| % mesurés  | 53.34 | 8.11 | 8.46 |

### IV - 3 - Série (-)-noréphédrine

Une solution de (1'*S*,2'*R*)-*N*-(2-hydroxy-1-méthyl-2-phényl-éthyl)-3,3-diméthoxypropanamide **3** (1.33 g, 5.0 mmol) et d'APTS (190 mg, 1 mmol, 0.2 éq.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL, *c* = 0.2 M) est portée à reflux pendant 15 h. Une purification par chromatographie éclair (Et<sub>2</sub>O/MeOH, gradient : 100/0 - 80/20) conduit au dicétal dilactame **7** ; celui-ci est obtenu sous la forme de trois diastéréoisomères **a**, **b**, **c** (309 mg, 0.66 mmol, 26%, rapport 27/61/12 ; **a** = 84 mg, **b** = 188 mg, **c** = 37 mg, taux de transformation 100%).

#### Macrocycle 7a



**Aspect** : cristaux jaune pâle.

**CCM** : R<sub>f</sub> = 0.54 [Et<sub>2</sub>O / MeOH : 98 / 2 (2 éluions)].

**F** (°C) = 77-79 (cyclohexane).

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -81.0 [*c* = 1.1 ; CHCl<sub>3</sub>].

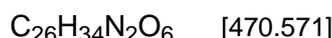
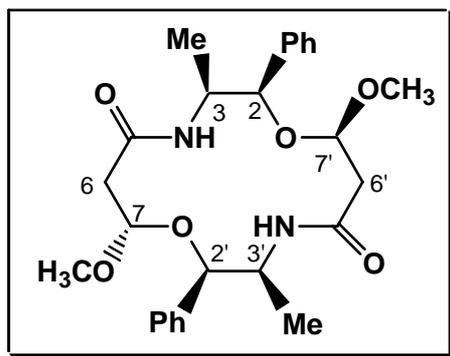
**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) : 3410 (NH) ; 1660 (CO lactame).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  ppm : 1.06 (d, 6H, CH<sub>3</sub> et CH<sub>3</sub>' , J<sub>Me-3</sub> = J<sub>Me'-3'</sub> = 6.8 Hz) ; 2.77 (spectre ABX, partie AB, 4H, H-6B, H-6A, H-6'B et H-6'A, J<sub>6B-6A</sub> = J<sub>6'B-6'A</sub> = 16.0 Hz, J<sub>6A-7</sub> = J<sub>6'A-7'</sub> = 3.6 Hz, J<sub>6B-7</sub> = J<sub>6'B-7'</sub> = 1.2 Hz,  $\Delta\nu$  = 6.1 Hz) ; 3.39 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>) ; 4.23 (dq, 2H, H-3 et H-3' , J<sub>3-NH</sub> = J<sub>3'-NH'</sub> = 7.3 Hz, J<sub>3-Me</sub> = J<sub>3'-Me'</sub> = 6.8 Hz, J<sub>3-2</sub> = J<sub>3'-2'</sub> = 2.7 Hz) ; 4.55 (spectre ABX, partie X, 2H, H-7 et H-7' , J<sub>7-6A</sub> = J<sub>7'-6'A</sub> = 3.6 Hz, J<sub>7-6B</sub> = J<sub>7'-6'B</sub> = 1.2 Hz) ; 5.16 (d, 2H, H-2 et H-2' , J<sub>2-3</sub> = J<sub>2'-3'</sub> = 2.7 Hz) ; 7.24 (d, 2H, NH et NH' , J<sub>NH-3</sub> = J<sub>NH'-3'</sub> = 7.3 Hz) ; 7.29-7.42 (m, 10H, 10 Ar-H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm) : 12.9 (CH<sub>3</sub> et CH<sub>3</sub>' ) ; 40.6 (C-6 et C-6' ) ; 50.1 (C-3 et C-3' ) ; 56.5 (OCH<sub>3</sub> et OCH<sub>3</sub>' ) ; 78.0 (C-2 et C-2' ) ; 98.6 (C-7 et C-7' ) ; 126.8 (4 Ar-CH) ; 128.0 (2 Ar-CH) ; 128.7 (4 Ar-CH) ; 137.3 (2 Ar-C *ipso*) ; 167.9 (CO et CO' ).

**SM** (FAB<sup>+</sup>) **m/z** (%) : 493 (100) [MNa<sup>+</sup>] ; 461 (14) ([MNa<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>OH]) ; 439 (4) ([MH<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>OH]) ; 265 (7) ; 236 (3) [M/2+H<sup>+</sup>] ; 218 (7) ([M/2+H<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O]) ; 204 (9) ; 173 (7) ; 160 (12) ; 134 (24) ; 115 (37).

## Macrocycle 7b



**Aspect :** cristaux jaune pâle.

**CCM :**  $R_f = 0.38$  [ $\text{Et}_2\text{O} / \text{MeOH} : 98 / 2$  (2 éluions)].

**F** ( $^\circ\text{C}$ ) = 81-84 (cyclohexane).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -89.9$  [ $c = 1.3$  ;  $\text{CHCl}_3$ ].

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3390 (NH) ; 1660 (CO lactame).

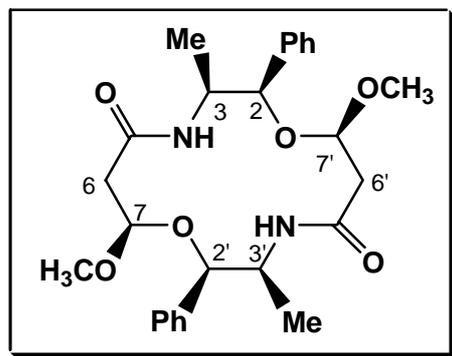
**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm : 0.99 (d, 3H,  $\text{CH}_3'$ ,  $J_{\text{Me}'-3'} = 7.1$  Hz) ; 1.12 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J_{\text{Me}-3} = 6.8$  Hz) ; 2.65 (d large, 2H, H-6B et H-6'B,  $J_{6\text{B}-6\text{A}} = J_{6'\text{B}-6'\text{A}} = 15.6$  Hz) ; 2.77 (dd, 1H, H-6'A,  $J_{6'\text{A}-6'\text{B}} = 15.6$  Hz,  $J_{6'\text{A}-7'} = 6.7$  Hz) ; 2.83 (dd, 1H, H-6A,  $J_{6\text{A}-6\text{B}} = 15.4$  Hz,  $J_{6\text{A}-7} = 6.1$  Hz) ; 3.19 (s, 3H,  $\text{OCH}_3'$ ) ; 3.33 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 4.13 (dq, 1H, H-3,  $J_{3-\text{NH}} = 8.1$  Hz,  $J_{3-\text{Me}} = 6.8$  Hz,  $J_{3-2} = 2.0$  Hz) ; 4.49 (d, 1H, H-7,  $J_{7-6\text{A}} = 6.1$  Hz,  $J_{7-6\text{B}} = 0.5$  Hz) ; 4.50 (m, 1H, H-3') ; 4.86 (d, 1H, H-2,  $J_{2-3} = 2.0$  Hz) ; 4.89 (dd, 1H, H-7',  $J_{7'-6'\text{A}} = 6.7$  Hz,  $J_{7'-6'\text{B}} = 1.8$  Hz) ; 5.10 (d, 1H, H-2',  $J_{2'-3'} = 3.0$  Hz) ; 6.62 (d, 1H,  $\text{NH}'$ ,  $J_{\text{NH}'-3'} = 8.8$  Hz) ; 7.51 (d, 1H,  $\text{NH}$ ,  $J_{\text{NH}-3} = 8.1$  Hz) ; 7.25-7.45 (m, 10H, 10 Ar-H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz), **HMQC  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$** ,  $\delta$  (ppm) : 12.9 ( $\text{CH}_3$ ) ; 14.8 ( $\text{CH}_3'$ ) ; 40.8 (C-6) ; 41.8 (C-6') ; 49.0 (C-3') ; 50.8 (C-3) ; 54.9 ( $\text{OCH}_3$ ) ; 55.1 ( $\text{OCH}_3'$ ) ; 77.5 (C-2') ; 81.6 (C-2) ; 98.1 (C-7) ; 102.2 (C-7') ; 126.7 (2 Ar-CH) ; 127.4 (Ar-CH) ; 127.7 (Ar-CH) ; 128.2 (2 Ar-CH) ; 128.3 (Ar-CH) ; 128.6 (2 Ar-CH) ; 136.5 (Ar-C' *ipso*) ; 139.5 (Ar-C *ipso*) ; 168.2 (CO) ; 168.5 (CO').

**SM FAB $^+$**  : (m/z (%)) : 471 (18) [ $[\text{MH}]^+$ ] ; 439 (37) [ $[\text{MH}^+ - \text{CH}_3\text{OH}]$ ] ; 250 (15) ; 236 (33) [ $[\text{M}/2 + \text{H}^+]$ ] ; 218 (60) [ $[\text{M}/2 + \text{H}^+ - \text{H}_2\text{O}]$ ] ; 204 (67) [ $[\text{M}/2 + \text{H}^+ - \text{CH}_3\text{OH}]$ ] ; 158 (14) [ $[\text{M}/2 + \text{H}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3\text{OH}]$ ] ; 160 (58) ; 134 (100) ; 118 (40) ; 93 (21) ; 85 (27) ; 75 (15) ; 59 (32).

**SM (IE) m/z (%)** : 471 (61) [ $[\text{MH}]^+$ ] ; 439 (67) [ $[\text{MH}^+ - \text{CH}_3\text{OH}]$ ] ; 409 (6) ; 364 (17) ; 332 (5) ; 258 (42) ; 236 (23) [ $[\text{M}/2 + \text{H}^+]$ ] ; 203 (44) ; 160 (16) ; 118 (42) ; 85 (46) ; 58 (100) ; 44 (93).

## Macrocycle 7c



**Aspect :** cristaux jaune pâle.

**CCM :**  $R_f = 0.23$  [Et<sub>2</sub>O / MeOH : 98 / 2 (2 éluions)].

**F** (°C) = 98-100 (cyclohexane).

$[\alpha]_D^{25} = -69.3$  [ $c = 2.2$  ; CHCl<sub>3</sub>].

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) : 3380 (NH) ; 1655 (CO lactame).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$ ppm : 1.07 (d, 6H, CH<sub>3</sub> et CH<sub>3</sub>',  $J_{\text{Me}-3} = J_{\text{Me}'-3'} = 6.9$  Hz) ; 2.65 (dd, 2H, H-6B et H-6'B,  $J_{6B-6A} = J_{6'B-6'A} = 15.7$  Hz,  $J_{6B-7} = J_{6'B-7'} = 5.2$  Hz) ; 2.77 (dd, 2H, H-6A et H-6'A,  $J_{6A-6B} = J_{6'A-6'B} = 15.7$  Hz,  $J_{6A-7} = J_{6'A-7'} = 2.6$  Hz) ; 3.33 (s, 6H, OCH<sub>3</sub> et OCH<sub>3</sub>') ; 4.47 (dq, 2H, H-3 et H-3',  $J_{3-\text{NH}} = J_{3'-\text{NH}'} = 9.0$  Hz,  $J_{3-\text{Me}} = J_{3'-\text{Me}'} = 6.9$  Hz,  $J_{3-2} = J_{3'-2'} = 2.9$  Hz) ; 4.83 (d, 2H, H-2 et H-2',  $J_{2-3} = J_{2'-3'} = 2.9$  Hz) ; 4.95 (dd, 2H, H-7 et H-7',  $J_{7-6B} = J_{7'-6'B} = 5.2$  Hz,  $J_{7-6A} = J_{7'-6'A} = 2.6$  Hz) ; 7.05 (d large, 2H, NH et NH',  $J_{\text{NH}-3} = J_{\text{NH}'-3'} = 9.0$  Hz) ; 7.25-7.47 (m, 10H, 10 Ar-H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm) : 14.8 (CH<sub>3</sub> et CH<sub>3</sub>') ; 40.9 (C-6 et C-6') ; 47.9 (C-3 et C-3') ; 54.6 (OCH<sub>3</sub> et OCH<sub>3</sub>') ; 80.7 (C-2 et C-2') ; 100.0 (C-7 et C-7') ; 127.2 (4 Ar-CH) ; 127.7 (2 Ar-CH) ; 128.2 (4 Ar-CH) ; 137.3 (2 Ar-C *ipso*) ; 167.8 (CO et CO').

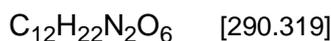
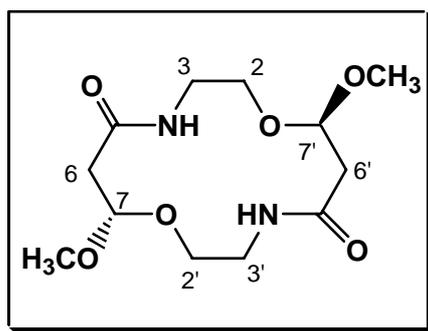
**SM** (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  (%) : 493 (45) [MNa<sup>+</sup>] ; 439 (10) [MH<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>OH] ; 236 (7) [M/2+H<sup>+</sup>] ; 218 (9) [M/2+H<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O] ; 204 (12) [M/2+H<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>OH] ; 186 (9) [M/2+H<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>OH] ; 160 (12) ; 133 (100).

**SMHR** (IC) calculé pour MH<sup>+</sup> : 471.2495 ; trouvé : 471.2505

#### IV - 4 - Série aminoéthanol

Une solution de N-(2-hydroxy-éthyl)-3,3-diméthoxypropanamide **4** (886 mg, 5 mmol) et d'APTS (95 mg, 0.5 mmol, 0.1 éq) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (33.5 mL, *c* = 0.15 M) est portée à reflux pendant 8 h. Une purification par chromatographie éclair (Et<sub>2</sub>O/MeOH, gradient : 100/0 – 80/20) conduit au dicétal dilactame macrocyclique **8** ; celui-ci est obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères **b**, **c** (273 mg, 0.94 mmol, 38%, rapport 35/65; **b** = 96 mg, **c** = 177 mg, taux de transformation 98%).

#### Dicétal dilactame **8b**



**Aspect** : cristaux blancs.

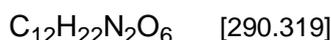
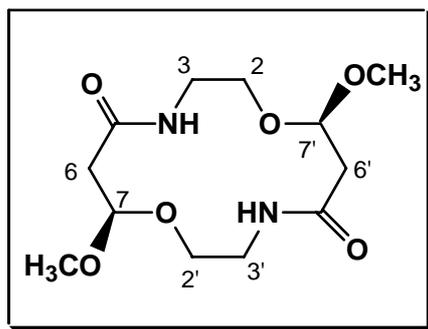
**CCM** : R<sub>f</sub> = 0.5 [Et<sub>2</sub>O / MeOH : 90 / 10 (3 éluions)].

**F** (°C) = 248 - 250 (MeOH).

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm) : 2.61 (spectre ABX, partie AB, 4H, H-6A, H-6B, H-6'A et H-6'B, J<sub>6A-6B</sub> = J<sub>6'A-6'B</sub> = 15.0 Hz, J<sub>6A-7</sub> = J<sub>6'A-7'</sub> = 8.3 Hz, J<sub>6B-7</sub> = J<sub>6'B-7'</sub> = 2.0 Hz,  $\Delta\nu$  = 43.1 Hz) ; 3.37 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>) ; 3.42 (m, 2H, H-3B et H-3'B) ; 3.47 (ddd, 2H, H-2B et H-2'B, J<sub>2B-2A</sub> = J<sub>2'B-2'A</sub> = 9.7 Hz, J<sub>2B-3A</sub> = J<sub>2'B-3'A</sub> = 6.8 Hz, J<sub>2B-3B</sub> = J<sub>2'B-3'B</sub> = 2.6 Hz) ; 3.65 (dddd, 2H, H-3A et H-3'A, J<sub>3A-3B</sub> = J<sub>3'A-3'B</sub> = 14.0 Hz, J<sub>3A-NH</sub> = J<sub>3'A-NH'</sub> = 7.5 Hz, J<sub>3A-2B</sub> = J<sub>3'A-2'B</sub> = 6.8 Hz, J<sub>3A-2A</sub> = J<sub>3'A-2'A</sub> = 3.0 Hz) ; 3.84 (ddd, 2H, H-2A et H-2'A, J<sub>2A-2B</sub> = J<sub>2'A-2'B</sub> = 9.7 Hz, J<sub>2A-3B</sub> = J<sub>2'A-3'B</sub> = 6.7 Hz, J<sub>2A-3A</sub> = J<sub>2'A-3'A</sub> = 3.0 Hz) ; 4.77 (spectre ABX, partie X, 2H, H-7 et H-7', J<sub>7-6A</sub> = J<sub>7'-6'A</sub> = 8.3 Hz, J<sub>7-6B</sub> = J<sub>7'-6'B</sub> = 2.0 Hz) ; 6.73 (s large, 2H, 2 NH).

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm) : 39.0 (C-3 et C-3') ; 40.6 (C-6 et C-6') ; 53.9 (2 OCH<sub>3</sub>) ; 64.6 (C-2 et C-2') ; 100.6 (C-7 et C-7') ; 168.8 (CO et CO').

**SM** (IC) **m/z** (%) : 291 (42) [MH<sup>+</sup>] ; 259 (100) [MH<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>OH] ; 227 (2) ; 146 (2) [M/2+H<sup>+</sup>].

Dicétal dilactame **8c**

**Aspect** : cristaux blancs.

**CCM** :  $R_f = 0.42$  [ $\text{Et}_2\text{O} / \text{MeOH} : 90 / 10$  (3 éluions)].

**F** ( $^\circ\text{C}$ ) = 170 - 175 (MeOH).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3400 et 3460 (NH-lactame) ; 1660 (CO-lactame).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm) : 2.59 (spectre ABX, partie AB, 4H, H-6A, H-6B, H-6'A et H-6'B,  $J_{6A-6B} = J_{6'A-6'B} = 14.7$  Hz,  $J_{6A-7} = J_{6'A-7'} = 8.2$  Hz,  $J_{6B-7} = J_{6'B-7'} = 1.8$  Hz,  $\Delta\nu = 34.5$  Hz) ; 3.20 (ddd, 2H, H-3B et H-3'B,  $J_{3B-3A} = J_{3'B-3'A} = 14.1$  Hz,  $J_{3B-2B} = J_{3'B-2'B} = 9.2$  Hz,  $J_{3B-2A} = J_{3'B-2'A} = 2.9$  Hz) ; 3.35 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>) ; 3.55 (ddd, 2H, H-2B et H-2'B,  $J_{2B-2A} = J_{2'B-2'A} = 9.5$  Hz,  $J_{2B-3B} = J_{2'B-3'B} = 9.2$  Hz,  $J_{2B-3A} = J_{2'B-3'A} = 2.1$  Hz) ; 3.78 (dddd, 2H, H-3A et H-3'A,  $J_{3A-3B} = J_{3'A-3'B} = 14.1$  Hz,  $J_{3A-NH} = J_{3'A-NH'} = 7.5$  Hz,  $J_{3A-2A} = J_{3'A-2'A} = 4.5$  Hz,  $J_{3A-2B} = J_{3'A-2'B} = 2.1$  Hz) ; 3.83 (ddd, 2H, H-2A et H-2'A,  $J_{2A-2B} = J_{2'A-2'B} = 9.5$  Hz,  $J_{2A-3A} = J_{2'A-3'A} = 4.5$  Hz,  $J_{2A-3B} = J_{2'A-3'B} = 2.9$  Hz) ; 4.69 (spectre ABX, partie X, 2H, H-7 et H-7',  $J_{7-6A} = J_{7'-6'A} = 8.2$  Hz,  $J_{7-6B} = J_{7'-6'B} = 1.8$  Hz) ; 6.73 (s large, 2H, 2 NH).

**RMN  $^{13}\text{C}$ , HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm) : 39.2 (C-3 et C-3') ; 41.1 (C-6 et C-6') ; 53.4 (2 OCH<sub>3</sub>) ; 66.1 (C-2 et C-2') ; 100.9 (C-7 et C-7') ; 169.1 (CO et CO').

**SM** (IC)  $m/z$  (%) : 291 (9) [ $\text{MH}]^+$  ; 259 (73) [ $\text{MH}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$ ] ; 198 (6) ; 146 ( $[\text{M}/2 + \text{H}]^+$ , 16) ; 57 (100).

**Analyse élémentaire** :  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$

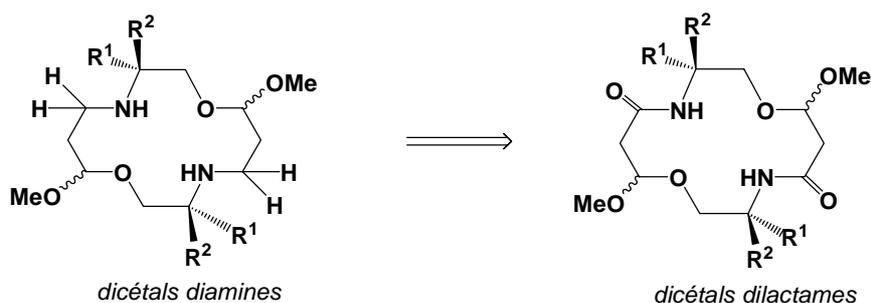
|            | C     | H    | N    |
|------------|-------|------|------|
| % calculés | 49.65 | 7.64 | 9.65 |
| % mesurés  | 49.26 | 7.42 | 9.55 |

*II<sup>ème</sup> PARTIE*

**SYNTHESE DE DICETALS DIAMINES**

homologues dioxygénés des cyclames

L'accès aux molécules macrocycliques de type dicétals diamines, homologues dioxygénés des cyclames, a été envisagé par réduction sélective des fonctions carbonyles des dicétals dilactames préalablement synthétisés.



Cette deuxième partie de notre manuscrit se divise en trois chapitres :

- Le premier chapitre a trait à des études bibliographiques sur :
  - a - la réduction de fonctions amides ou lactames en amines correspondantes, réduction appliquée autant que possible à des lactames macrocycliques. L'étude s'attachera entre autres à souligner, de façon à les éviter, les conditions néfastes aux fonctions acétals.
  - b - diverses méthodologies de synthèses de tétraamines macrocycliques par des méthodes faisant appel, en dernière étape, à une voie autre que la réduction de lactames en amines.
  
- Le deuxième chapitre fait état de nos résultats en ce qui concerne la réduction, en dicétals diamines, des dicétals dilactames préalablement synthétisés.
  
- Le troisième chapitre relate les résultats expérimentaux relatifs à la synthèse des dicétals diamines.

## CHAPITRE I

### ETUDES BIBLIOGRAPHIQUES

#### A - Réduction de fonctions amides et lactames

##### I - Introduction

Le passage d'une fonction amide ou lactame à la fonction amine correspondante nécessite l'emploi de conditions réductrices relativement fortes.<sup>[61a,62]</sup> Ainsi, une réduction par hydrogénation catalytique est efficace uniquement à température élevée (210-215°C), sous haute pression (100-300 atm) et en présence de catalyseur particulier (Cr<sub>2</sub>Cu<sub>2</sub>O<sub>5</sub>).<sup>[63-65]</sup>

Les agents les plus couramment utilisés pour ce type de transformation sont les hydrures métalliques du groupe III : bore et aluminium,<sup>[62-64, 66-68]</sup> les dérivés de ce dernier élément étant les plus réactifs.<sup>[62]</sup> Parmi ces hydrures, on peut citer :

✓ Les hydrures neutres :

- de bore : B<sub>2</sub>H<sub>6</sub> (borane),<sup>[69-71]</sup> BH<sub>3</sub>.THF,<sup>[08,72]</sup> et BH<sub>3</sub>.SMe<sub>2</sub> (borane - diméthyl sulfure : BMS)<sup>[73,74a]</sup> éventuellement en présence d'agents acides.<sup>[74]</sup>
- d'aluminium : AlH<sub>3</sub> (alane),<sup>[75]</sup> AlH<sub>2</sub>Cl et AlHCl<sub>2</sub> (chlorhydrures d'aluminium),<sup>[76]</sup> et *i*Bu<sub>2</sub>AlH (hydrure de diisobutylaluminium: DIBAL) sous certaines conditions (température ambiante, excès de réactif).<sup>[77,78]</sup>

✓ Les hydrures anioniques :

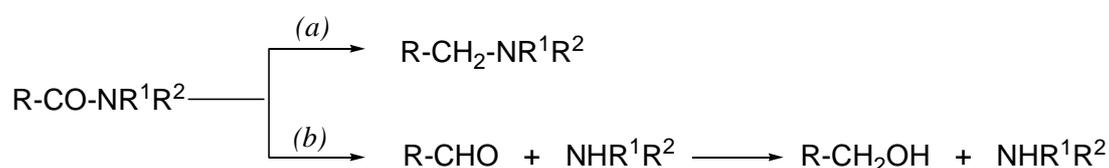
- d'aluminium : LiAlH<sub>4</sub> (hydrure de lithium aluminium),<sup>[79,80]</sup> LiAlH<sub>4</sub>-AlCl<sub>3</sub>,<sup>[81]</sup> LiAlH(OMe)<sub>3</sub> (hydrure de lithium et de triméthoxyaluminium),<sup>[82,83]</sup> NaAlH<sub>2</sub>(OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> [dihydrure de sodium et de bis-(2-méthoxy-éthoxy)aluminium : Red-Al].<sup>[83,84]</sup>

- de bore :  $\text{NaBH}_4$  (borohydrure de sodium)<sup>[85]</sup> le plus souvent en présence d'un second agent :  $\text{I}_2$ ,<sup>[86]</sup> pyridine,<sup>[78,87]</sup> thiol,<sup>[88]</sup> dibromure de dialkylsélénium,<sup>[89]</sup> acides de Lewis ou métaux de transition,<sup>[90]</sup> agents acides,<sup>[91-93]</sup>  $\text{NaBH}_3\text{NMe}_2$ ;<sup>[94]</sup> (diisopropylaminoborohydrure de lithium).<sup>[95]</sup>

Une réaction parallèle à la formation souhaitée de l'amine incorporant le même nombre de carbones que l'amide de départ (*voie a*), peut se produire. Cette seconde voie (*voie b*), qui met en jeu la rupture d'une liaison C-N et conduit à un aldéhyde (ou alcool) et à une amine, est préférentiellement observée au départ d'amides tertiaires *N*-substitués par des groupements encombrants. Elle est par ailleurs favorisée par l'emploi d'hydrures substitués :

- soit neutres:  $(\text{Me}_2\text{CH-CHMe-})_2\text{BH}$  (disiamylborane),<sup>[95,96]</sup>  $i\text{Bu}_2\text{AlH}$  sous certaines conditions (basse température, quantité stœchiométrique de réactif).<sup>[77b,78]</sup>

- soit anioniques :  $\text{LiAlH}_4$ <sup>[97]</sup> et  $\text{LiAlH}_2(\text{OEt})_2$ ,<sup>[83,84c,98]</sup> sous certaines conditions (basse température, quantité stœchiométrique d'ions hydrures),  $\text{LiAlH}(\text{OR})_3$  avec  $\text{R} = \text{Et}, n\text{-Pr}$ ,<sup>[83,98]</sup>  $\text{LiBHEt}_3$  (triéthylborohydrure de lithium),<sup>[80e,99]</sup>  $\text{LiBH}_3\text{Pyr}$  (pyrrolidinoborohydrure de lithium).<sup>[95]</sup>



Nous allons voir pour chacune de ces deux grandes classes de réactifs (hydrures neutres et hydrures anioniques) : **(1)** la préparation de ces hydrures, **(2)** les caractéristiques de la réduction (réactivité, mécanisme, stœchiométrie, libération de l'amine, etc...) **(3)** divers exemples relatés dans la littérature, de réduction, en amines, de fonctions amides et lactames, ces dernières étant incorporées dans des cycles de tailles variées, mais plus particulièrement dans des macrocycles puisque tel est notre centre d'intérêt, **(4)** compatibilité de ces hydrures avec des fonctions acétals.

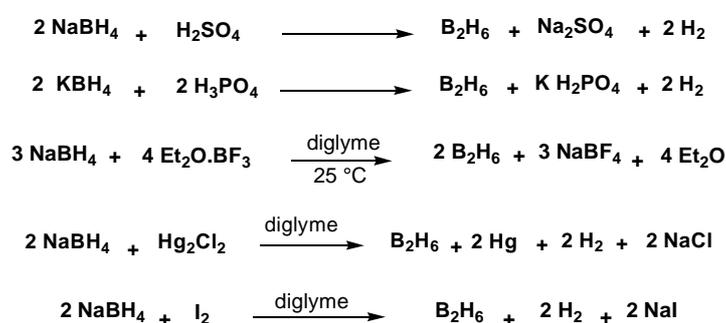
## II - Réduction par les hydrures neutres

### II - 1 - Préparation

#### II - 1 - 1 - Hydrures de bore

##### a - B<sub>2</sub>H<sub>6</sub> (diborane)

Ce réactif a été isolé et caractérisé par Stock et coll. en 1912.<sup>[72b,100a]</sup> Il est préparé à partir du borohydrure de sodium ou de potassium par traitement en milieu acide (acides minéraux : H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,<sup>[100b]</sup> H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>,<sup>[100c,d]</sup> ou acides de Lewis : BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>,<sup>[100e]</sup> Hg<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>[100f]</sup>) ou en présence d'iode,<sup>[100f]</sup> la préparation à partir de BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> développée par Brown et coll.<sup>[100e]</sup> étant la plus facile à utiliser (*schéma 1*).<sup>[72b]</sup>



*Schéma 1* : Préparations de B<sub>2</sub>H<sub>6</sub> à partir de MBH<sub>4</sub> (M= K ou Na)<sup>[72b]</sup>

Le diborane gazeux est disponible commercialement dans des cylindres en acier et peut en principe être manipulé sans risque par un personnel initié, son utilisation restant malgré tout délicate. Il peut également être préparé *in situ* à partir de NaBH<sub>4</sub> ou KBH<sub>4</sub>, comme décrit ci-dessus. Toutefois, c'est sous forme de solvate ou complexe borane-base de Lewis qu'il est le plus couramment utilisé (cf §b ci-dessous).

##### b - H<sub>3</sub>B.OR<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>B.SR<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>B.NR<sub>3</sub><sup>[72c]</sup>

Ces réactifs peuvent être préparés :

□ soit à partir du diborane (*schéma 2*). Ils sont alors commercialisés en solution et facilement manipulables. Ils présentent une stabilité croissante dans l'ordre H<sub>3</sub>B.OR<sub>2</sub> < H<sub>3</sub>B.SR<sub>2</sub> < H<sub>3</sub>B.NR<sub>3</sub>. Les complexes les plus souvent utilisés sont :

\* H<sub>3</sub>B.THF, le tétrahydrofurane jouant à la fois le rôle de complexant et de solvant. Ce système est le plus stable des systèmes boranes-éthers (ordre de stabilité: H<sub>3</sub>B.OEt<sub>2</sub> < H<sub>3</sub>B.OMe<sub>2</sub> << H<sub>3</sub>B.THF). Il convient de remarquer que lorsque B<sub>2</sub>H<sub>6</sub> est utilisé au sein de THF, c'est vraisemblablement l'entité H<sub>3</sub>B.THF qui constitue l'entité réductrice.

\*  $\text{H}_3\text{B.SMe}_2$  (BMS) commercialisé en solution dans différents solvants aprotiques (éther, THF, hexane, toluène,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , glyme, diglyme).<sup>[72c,76]</sup>

\*  $\text{H}_3\text{B.NEt}_3$  et  $\text{H}_3\text{B.pyridine}$  en solution dans l'amine correspondante.

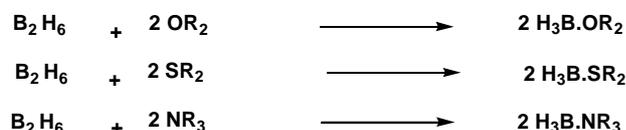


Schéma 2 : Préparation des complexes  $\text{BH}_3.\text{OR}_2$ ,  $\text{BH}_3.\text{SR}_2$  et  $\text{BH}_3.\text{NR}_3$  à partir de  $\text{B}_2\text{H}_6$

□ soit *in situ* à partir de  $\text{NaBH}_4$  (schéma 3).

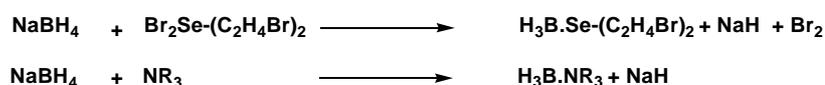


Schéma 3 : Préparation des complexes  $\text{BH}_3.\text{SeR}_2$  et  $\text{BH}_3.\text{NR}_3$  *in situ* à partir de  $\text{NaBH}_4$

## II - 1 - 2 - Hydrures d'aluminium

a -  $\text{AlH}_3$ ,<sup>[75a]</sup>  $\text{AlHCl}_2$  et  $\text{AlH}_2\text{Cl}$  (chlorohydrures d'aluminium).<sup>[76]</sup>

Ces réactifs sont préparés à partir de  $\text{LiAlH}_4$  par action de quantités contrôlées d' $\text{AlCl}_3$  dans l'éther (schéma 4).  $\text{AlH}_3$  peut également être obtenu par traitement de  $\text{LiAlH}_4$  avec  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , dans le THF (schéma 5).<sup>[75a]</sup>

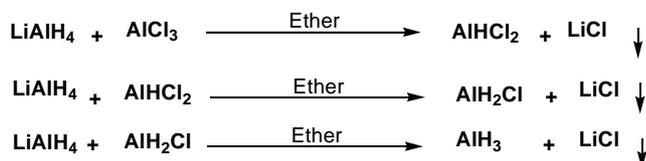


Schéma 4 : Préparation d' $\text{AlHCl}_2$ ,  $\text{AlH}_2\text{Cl}$  et  $\text{AlH}_3$  à partir de  $\text{LiAlH}_4$  et  $\text{AlCl}_3$

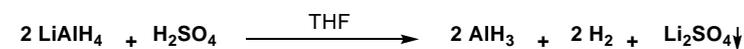


Schéma 5 : Préparation d' $\text{AlH}_3$  à partir de  $\text{LiAlH}_4$  et  $\text{H}_2\text{SO}_4$

Après précipitation des sels de lithium (chlorures ou sulfates), on obtient des solutions étherées des réactifs. Ces solutions présentent une stabilité modérée et doivent être utilisées rapidement.

### b - *i*- $\text{Bu}_2\text{AlH}$ (DIBAL)

Il est soluble dans les solvants aprotiques et stable dans le toluène, l'hexane, et à basse température dans les éthers ( $\text{Et}_2\text{O}$ , THF, DME, glymes).

## II - 2 - Caractéristiques de la réduction.

### II - 2 - 1 - Réactivité des hydrures neutres vis-à-vis des amides.

Les hydrures neutres de bore  $BHR_2$  et d'aluminium  $AlHR_2$  sont des espèces électrophiles (acides de Lewis) ayant une orbitale p vacante. Ils présentent une affinité pour les centres réactionnels à forte densité électronique,<sup>[75a]</sup> tel que l'atome d'oxygène d'un groupe carbonyle.

Ces réactifs (boranes<sup>[69a,70,72a,74a]</sup> et alanes<sup>[75,77]</sup>) réduisent facilement les amides en amines correspondantes. L'efficacité de la réaction est fonction :

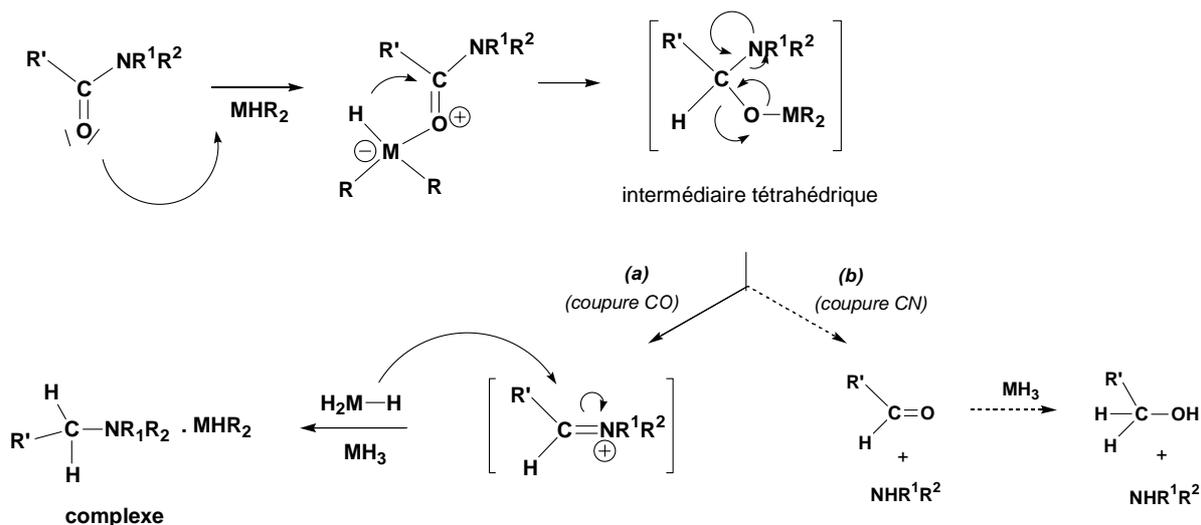
- de la nature du substituant R de l'hydrure ( $BHR_2$  ou  $AlHR_2$ ); des groupements volumineux (e.g. *i*Bu) peuvent, sous certaines conditions, orienter la réaction vers la formation d'aldéhydes (*vide infra*, schéma 6, voie b).
- de la nature de l'amide dont la réactivité varie dans l'ordre suivant : tertiaire  $\geq$  secondaire  $>$  primaire.<sup>[70a,74a]</sup>

### II - 2 - 2 - Mécanisme de réduction des amides par les hydrures neutres

Du fait du caractère électrophile du réactif, le métal (B ou Al) se complexe avec l'oxygène du groupe CO, ce qui exalte la réactivité du centre carbonyle.<sup>[67]</sup> La réduction s'effectue alors par le transfert intramoléculaire d'ion  $H^-$  dans un système intermédiaire acide-base de type Lewis du réactif et de l'amide (schéma 6).

L'intermédiaire tétrahédrique ainsi engendré donne naissance à un ion imonium par coupure de la liaison C-O, coupure favorisée par le fait que l'oxygène est un meilleur groupe partant que l'azote.<sup>[67]</sup> L'attaque nucléophile de cet ion par un second hydrure conduit à l'amine correspondante. La réduction complète, par action d'une troisième molécule de réactif, engendre un complexe amine-borane ou amine-alane dont la stabilité est fonction du plus ou moins grand caractère acide de Lewis de l'hydrure.<sup>[74a]</sup>

Dans quelques rares cas correspondant à l'emploi, à basse température, d'hydrures  $MHR_2$  encombrés ( $R \geq iBu$ ), la réaction peut, suite à une coupure de la liaison C-N de l'intermédiaire tétrahédrique, évoluer vers la formation d'amine secondaire et d'aldéhyde ou alcool.

Schéma 6 : Mécanisme de réduction des amides par BHR<sub>2</sub> et AlHR<sub>2</sub>.

### II - 2 - 3 - Stœchiométries <sup>[74a]</sup>

La stœchiométrie de la réaction ainsi que la structure du complexe ci-dessus représenté, varient en fonction de la nature de l'amide de départ.

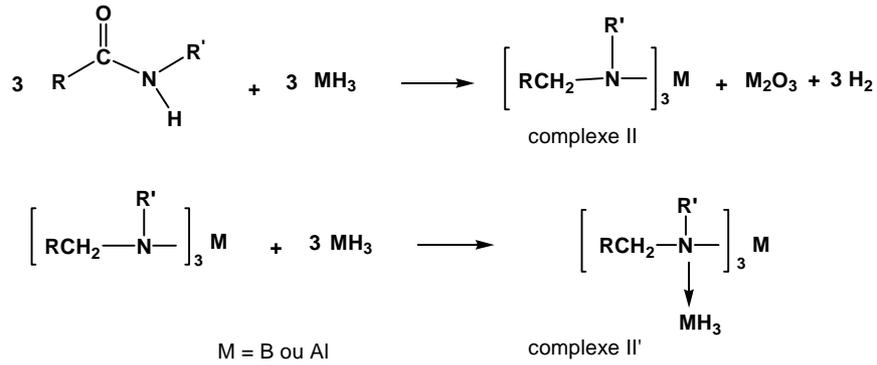
#### a - Réduction d'amides tertiaires par BH<sub>3</sub> ou AlH<sub>3</sub>

La réaction nécessite au minimum 1.66 (5/3) mole de réactif par mole de substrat, soit 5 équivalents d'ions H<sup>-</sup> (schéma 7).<sup>[74a]</sup>

Schéma 7 : Réduction d'amides tertiaires par BH<sub>3</sub> ou AlH<sub>3</sub> selon Brown & coll.<sup>[74a]</sup>

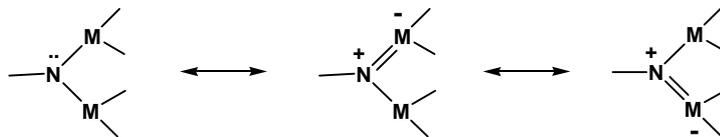
#### b - Réduction d'amides secondaires par BH<sub>3</sub> ou AlH<sub>3</sub>

La présence d'un atome d'hydrogène sur l'atome d'azote permet la formation d'une liaison N-M donnant naissance à des complexes de type II et II'. La formation du complexe II s'accompagne de la libération d'une mole d'hydrogène par mole de substrat ; elle met en jeu un équivalent de réactif, soit trois équivalents d'ions H<sup>-</sup>. En présence d'un deuxième équivalent de réactif, la réaction évolue vers la formation du complexe II'. Une réduction complète nécessite donc au total deux équivalents de réactif (six équivalents d'ions H<sup>-</sup>) (schéma 8).<sup>[74a]</sup>

Schéma 8 : Réduction d'amides secondaires par BH<sub>3</sub> ou AlH<sub>3</sub> selon Brown & coll.<sup>[74a]</sup>

### c - Réduction d'amides primaires par BH<sub>3</sub> ou AlH<sub>3</sub>

La réduction nécessite au minimum 1.33 (4/3) équivalent de réactif, soit 4 équivalents d'ions H. La réaction s'accompagne de la libération de deux molécules d'hydrogène par molécule de substrat. La présence de deux atomes d'hydrogène sur l'atome d'azote de l'amide permet la formation d'un complexe présumé de type III avec deux liaisons  $\sigma_{\text{N-M}}$  (schéma 9) dont la force de coordination est partiellement affaiblie par un effet mésomère diminuant la basicité de l'atome d'azote (schéma 10).<sup>[74a]</sup>

Schéma 9 : Réduction d'amides primaires par BH<sub>3</sub> ou AlH<sub>3</sub> selon Brown & coll.<sup>[74a]</sup>Schéma 10 : Délocalisation du doublet d'électron de l'atome d'azote des complexes de type III.<sup>[74a]</sup>

## II - 2 - 4 - Libération de l'amine

### a - A partir de complexes amines-boranes

Ces complexes sont particulièrement stables, du fait du fort caractère acide de Lewis de BH<sub>3</sub>. La libération de l'amine nécessite des conditions fortes; elle se fait :

- soit en milieu acide : par chauffage à reflux du complexe amine.BH<sub>3</sub> au sein d'une solution méthanolique ou aqueuse d'HCl. L'amine, ainsi obtenue sous forme de chlorhydrate, est ensuite isolée par traitement basique (NaOH) (schéma 11).<sup>[74a]</sup>

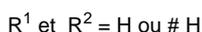


Schéma 11 : Hydrolyse acide du complexe amine-borane

- soit en milieu basique : par chauffage à reflux du complexe, dans l'éther ou le THF, en présence d'une diamine tertiaire [*N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) ou triéthylènediamine (TED)] qui déplace la complexation, le nouveau complexe diamine.2BH<sub>3</sub> précipitant au sein du solvant. (schéma 12).<sup>[74a,101]</sup>

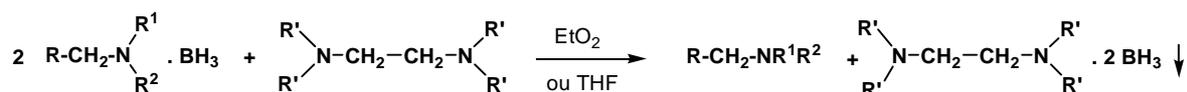


Schéma 12 : Traitement basique du complexe amine-borane

### b - A partir de complexes amines-alanes

La libération de ces complexes est plus facile que celle des complexes amines-boranes. Elle se fait à température ambiante, soit par hydrolyse avec de l'eau,<sup>[75]</sup> ou avec une solution de soude ( $\approx 1\text{M}$ ),<sup>[75b]</sup> soit comme précédemment par traitement du complexe H<sub>3</sub>Al.amine avec TMEDA ou TED au sein exclusivement d'éther, du fait de la solubilité partielle des complexes H<sub>3</sub>Al.TMEDA ou H<sub>3</sub>Al.TED dans le THF.<sup>[101]</sup>

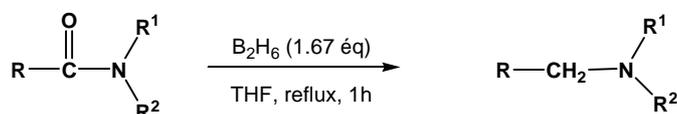
## II - 3 - Exemples de réduction par les hydrures neutres.

### II - 3 - 1 - Hydrures de bore (boranes)

#### a - B<sub>2</sub>H<sub>6</sub>

- ◆ Réduction, par B<sub>2</sub>H<sub>6</sub>, d'amides et de lactames incorporés dans des petits cycles

□  $B_2H_6$  a été utilisé par Brown & coll.<sup>[69a]</sup> pour la réduction, au sein de THF, d'amides primaires, secondaires et tertiaires, aliphatiques et aromatiques. Les amines, isolées dans un premier temps sous forme de chlorhydrate par traitement acide (HCl), sont ensuite libérées par extraction en milieu basique (NaOH) (schéma 13).



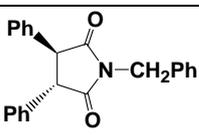
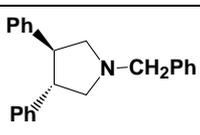
|   |                                     |            |
|---|-------------------------------------|------------|
| R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H           | R = nC <sub>5</sub> H <sub>11</sub> | Rdt = 87 % |
|   | R = <i>i</i> Bu                     | Rdt = 83 % |
|   | R = Ph                              | Rdt = 87 % |
|   | R = <i>p</i> NO <sub>2</sub> -Ph    | Rdt = 97 % |
| R <sup>1</sup> = H ; R <sup>2</sup> = Me      | R = nC <sub>5</sub> H <sub>11</sub> | Rdt = 98 % |
|   | R = <i>i</i> Bu                     | Rdt = 83 % |
| R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Me          | R = nC <sub>5</sub> H <sub>11</sub> | Rdt = 95 % |
|   | R = <i>i</i> Bu                     | Rdt = 92 % |
|   | R = Ph                              | Rdt = 98 % |
|   | R = <i>p</i> NO <sub>2</sub> -Ph    | Rdt = 97 % |
| R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Et          | R = <i>i</i> Bu                     | Rdt = 94 % |
| R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = <i>i</i> Pr | R = Ph                              | Rdt = 98 % |

Schéma 13 : Réduction d'amines primaires, secondaires et tertiaires par  $B_2H_6$

□ Plusieurs auteurs ont également utilisé  $B_2H_6$  en l'engendrant *in situ* à partir de  $NaBH_4$  dans les conditions préalablement citées pour sa préparation (cf p. 51) à savoir :  $NaBH_4 + I_2$ ,<sup>[86]</sup> ou  $NaBH_4 +$  acides de Lewis ( $AlCl_3$ ,<sup>[90a]</sup>  $ZnCl_2$ ,<sup>[90b]</sup>  $CoCl_2$ <sup>[90c]</sup>).

Divers amides aliphatiques ou aromatiques ont été réduits avec ces réactifs (tableaux 1 et 2). La facilité de réaction des amides répond en général à l'ordre tertiaire > secondaire > primaire ci-dessus indiqué (cf p. 53), excepté avec le réactif  $NaBH_4 + CoCl_2$  pour lequel l'ordre est inversé, du fait vraisemblablement du plus faible caractère acide de Lewis de  $CoCl_2$ .

Tableau 1 : Réduction d'amides et imides par  $NaBH_4 + I_2$  dans le THF<sup>[86]</sup>

| Amide ou imide  | t (°C)   | Durée (h)                        | Amine  | Rdt (%)  |
|---|----------|----------------------------------|--|----------|
| <b>R-CO-NH<sub>2</sub></b><br>R = Ph<br>R = Me                                    | 70<br>70 | 3 <sup>+</sup><br>3 <sup>+</sup> | <b>R-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub></b><br>R = Ph<br>R = Me                         | 70<br>75 |
| <b>CH<sub>3</sub>-CO-NMePh</b>  | 70       | 3 <sup>+</sup>                   | <b>CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-NMePh</b>   | 74       |
|  | 70       | 6 <sup>**</sup>                  |  | 76       |

\* rapport : amide / NaBH<sub>4</sub> / I<sub>2</sub> = 10 / 23 / 10 ; \*\* rapport : imide / NaBH<sub>4</sub> / I<sub>2</sub> = 5 / 27 / 12

Tableau 2 : Réduction d'amides par NaBH<sub>4</sub> + acide de Lewis<sup>[90]</sup>

| Réactifs (nbre éq / amide)  | Amide   | Solvant            | t (°C)   | Durée (h) | Amine   | Rdt (%) |
|---|---|--------------------|----------|-----------|---|---------|
| NaBH <sub>4</sub> + AlCl <sub>3</sub><br>2.0 / 0.66<br>3.2 / 1.08 | <b>Ph-CO-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup></b><br>R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H<br>R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Et | diglyme<br>diglyme | 75<br>75 | 1<br>1    | <b>Ph-CH<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup></b><br>R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H<br>R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Et | x<br>x  |
| NaBH <sub>4</sub> + ZnCl <sub>2</sub> *<br>2.0 / 1.0              | <b>Ph-CO-NMe<sub>2</sub></b>  | THF                | 65       | 2         | <b>Ph-CH<sub>2</sub>-NMe<sub>2</sub></b>  | 84      |
| NaBH <sub>4</sub> + CoCl <sub>2</sub><br>10.0 / 2.0               | <b>R-CO-NH<sub>2</sub></b><br>R = nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | MeOH               | 30       | 2         | <b>R-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub></b><br>R = nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | 70      |
|   | R = Ph  | MeOH               | 30       |           | R = Ph  | 60      |
|   | R = HS-CH <sub>2</sub> -CH(NH <sub>2</sub> )-   | MeOH               | - 10     |           | R = HS-CH <sub>2</sub> -CH(NH <sub>2</sub> )-   | 40      |
|   | <b>Ph-CO-NHMe</b>   | dioxane            | 101      |           | <b>Ph-CH<sub>2</sub>-NHMe</b>   | 30      |

X : réduction positive, mais rendement en amine non indiqué.

\* Réaction effectuée éventuellement en présence de *N,N*-diméthylaniline.

#### ◆ Réduction de lactames macrocycliques par B<sub>2</sub>H<sub>6</sub>

□ J. M. Lehn & coll<sup>[3a]</sup> ont employé ce réactif lors de la genèse de cryptants. La réaction s'effectue *via* un intermédiaire bis-(amine-borane) qui est hydrolysé à chaud par HCl 6N, des conditions plus douces ne donnant qu'une hydrolyse lente. Les diamines sont ensuite libérées de leurs chlorhydrates par traitement basique (*schéma 14*).

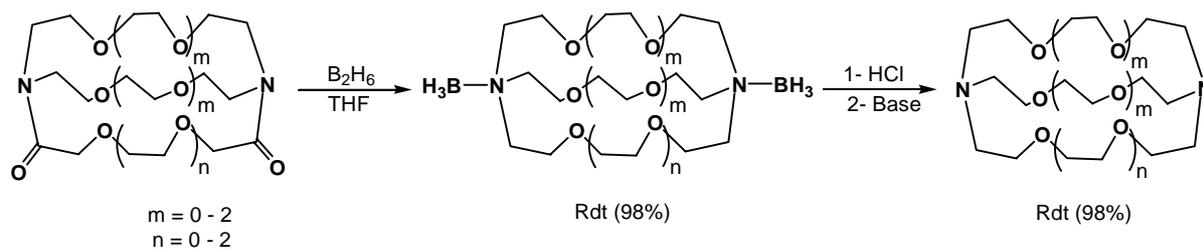
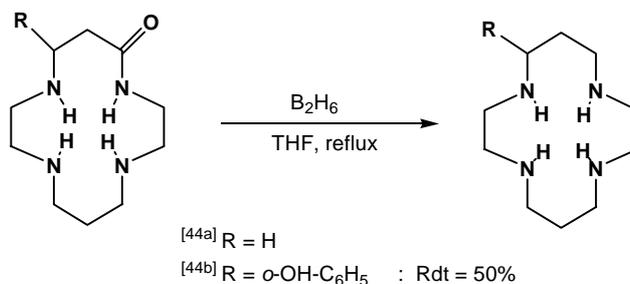
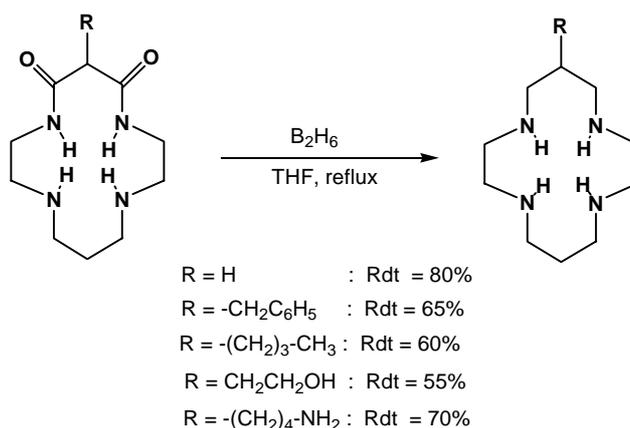
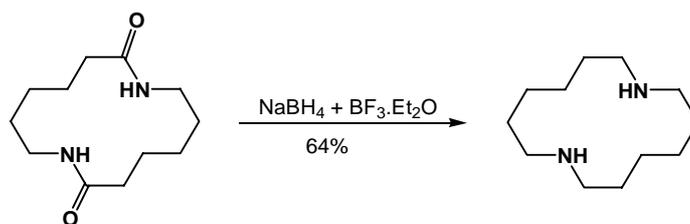


Schéma 14 : Formation de cryptants

□  $B_2H_6$  a également permis à Kimura & coll.<sup>[44b]</sup> d'une part, Tabushi & coll.<sup>[43a]</sup> d'autre part, d'accéder à des cyclames par réduction respectivement d'oxocyclames et de dioxocyclames. Les réactions ont été effectuées avec 3.6 équivalents de diborane dans le THF à reflux pendant 24 h ( $c_{\text{substrat}} = 0.16$  M). Après traitement par HCl (6N) puis par KOH / MeOH, les tétraamines attendues sont obtenues avec des rendements de 50-80% (schéma 15).

Schéma 15a : Formation de cyclames selon Kimura<sup>[44]</sup>Schéma 15b : Formation de cyclames selon Tabushi<sup>[43a]</sup>

□ Les réactifs  $NaBH_4 + BF_3 \cdot OEt_2$  générateurs *in situ* de  $B_2H_6$  ont été utilisés par Formanovski & Mikhura<sup>[36]</sup> lors de la réduction de dilactames à 14 chaînons (schéma 16).

Schéma 16 : Formation de diamine macrocyclique à 14 chaînons selon Formanovski<sup>[36]</sup>b - H<sub>3</sub>B.THF◆ Réduction, par H<sub>3</sub>B.THF, d'amides et de lactames incorporés dans des petits cycles

Quelques exemples sont regroupés dans le tableau 3. Les réactions sont effectuées dans le THF à reflux en présence d'un excès de réactif (1.7-8.0 équivalents). L'examen du tableau montre que la réduction des amides secondaires et tertiaires est beaucoup plus rapide que celle des amides primaires.

Tableau 3 : Réduction d'amides et lactames par H<sub>3</sub>B.THF

| Amide de départ  | BH <sub>3</sub> .THF<br>(nbre d'éq) | Durée<br>(h) | Amine obtenue   | Rdt<br>(%) | Réf.      |
|--|-------------------------------------|--------------|---|------------|-----------|
| <p><b>R-CO-NH<sub>2</sub></b></p> <p><b>CH<sub>3</sub>O</b> </p>                             | 3.3                                 | 18           | <p><b>R-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub></b></p> <p><b>CH<sub>3</sub>O</b> </p>                                      | 86         | [72]      |
| <p><b>R-CO-NHR'</b></p> <p><b>CF<sub>3</sub></b></p> <p><b>H<sub>3</sub>C-C(=O)-NH-</b> </p> | 2.0                                 | 2            | <p><b>R-CH<sub>2</sub>-NHR'</b></p> <p><b>CF<sub>3</sub></b></p> <p><b>H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-NH-</b> </p> | 93         | [72b,103] |
|  | 6.0                                 | 20           |   | 83         | [08]      |

| R-CO-NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup> |     |     | R-CH <sub>2</sub> -NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup> |    |                      |
|-------------------------------------|-----|-----|---|----|----------------------|
|                                     | 1.7 | 1   |   | 97 | [70a,76,104]         |
|                                     | 1.7 | 2   |   | 80 | [72c,105,106]        |
|                                     | 1.7 | 1   |   | 54 | [70a,71, 72b,85,104] |
|                                     | 2.6 | 0.5 |   | 60 | [72b,107]            |

#### ◆ Réduction de lactames macrocycliques par H<sub>3</sub>B.THF

Ce réactif a été employé par Guilard, Denat & coll. lors de la réduction :

- d'un diazadilactame.<sup>[41]</sup> La réaction est effectuée dans le THF à reflux ( $c_{\text{substrat}} = 97 \times 10^{-3} \text{ M}$ ), en présence d'un excès de BH<sub>3</sub> (3.4 éq). Après 12 h de réaction, le complexe amineborane est traité par HCl 6N à 100 °C pendant 3 h. La tétraamine est ensuite libérée par passage en milieu basique avec KOH en pastilles. (rendement : 88%) (schéma 17).

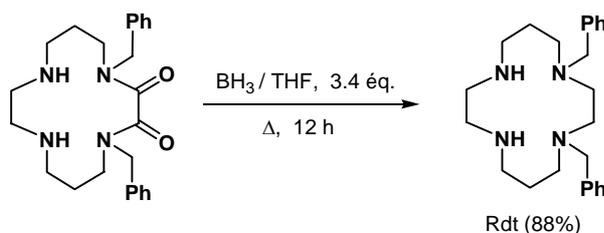
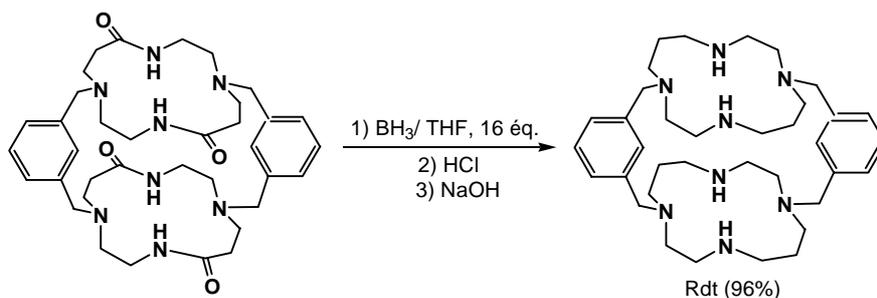


Schéma 17 : Synthèse de cyclame N-substitué

- d'un tétralactame macrotricyclique cylindrique.<sup>[108]</sup> La réaction est effectuée comme ci-dessus avec une concentration en substrat de 0.253 M et 17.4 équivalents de BH<sub>3</sub>. Après traitement par HCl puis NaOH, la réaction donne naissance à un bis-benzyl-tétrazacyclotétradecane (rendement : 96%) (schéma 18).

Schéma 18 : Synthèse d'un bis-tétrazacyclotétradécane<sup>1</sup>

### c - H<sub>3</sub>B.SMe<sub>2</sub> (borane-diméthylsulfure : BMS)

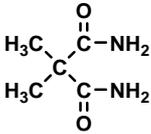
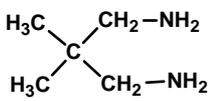
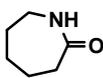
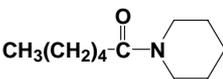
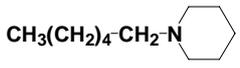
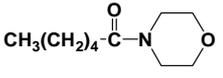
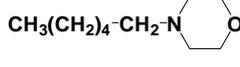
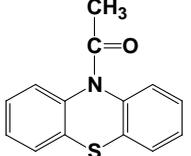
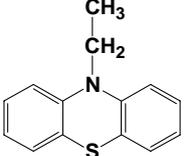
Ce réactif est largement utilisé dans la réduction d'amides primaires, secondaires ou tertiaires. La vitesse de réaction peut être augmentée :

- par distillation du diméthyl sulfure au cours de la réaction.<sup>[74a]</sup>
- par ajout d'un acide de Lewis dont l'acidité est plus forte que celle de l'hydrure.<sup>[74]</sup> Cette stratégie permet une consommation moindre d'hydrure qui sert uniquement à la réduction, tandis que l'acide de Lewis, moins coûteux, assure la complexation initiale au niveau de l'oxygène du carbonyle (*vide supra schéma 6, p. 54*). BF<sub>3</sub>.OEt a été retenu comme agent acide pour ce type de réaction, car contrairement aux autres halogénures de bore, BF<sub>3</sub> ne réagit pas avec BMS. L'amine formée est alors facilement libérée par traitement avec TMEDA qui forme avec BF<sub>3</sub> un bis-adduit insoluble dans le milieu réactionnel.<sup>[74,101]</sup>

#### ◆ Réduction, par H<sub>3</sub>B.SMe<sub>2</sub>, d'amides et de lactames incorporés dans des petits cycles

□ Ce réactif a été employé par Lane d'une part, Brown & coll. d'autre part pour réduire les différents types d'amides (*tableau 4*).<sup>[72b,c,74,109]</sup> Les réactions sont effectuées dans le THF à reflux. L'examen du tableau montre que les amides tertiaires et secondaires sont plus rapidement réduits que les amides primaires.

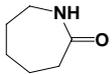
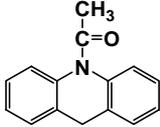
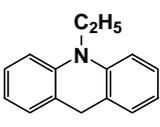
Tableau 4 : Réduction d'amides et lactames par H<sub>3</sub>B.SMe dans le THF à reflux

| Amide de départ   | BH <sub>3</sub> .SMe <sub>2</sub><br>(nbre éq) | Durée<br>(h) | Amine obtenue  | Rdt<br>(%) | Réf.         |
|---|--|--------------|--|------------|--------------|
| <b>R-CO-NH<sub>2</sub></b>  |  |              | <b>R-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub></b>   |            |              |
| .... R = <i>t</i> -Bu.  | 1.3  | 1.0*         | .....R = <i>t</i> -Bu  | 89         | [74a,109]    |
| .... R = <i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>                                   | 1.3  | 1.0*         | ....R = <i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>                                     | 75         | [74a,109]    |
| ... R = <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                    | 1.8  | 1.0 †        | ....R = <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                     | 77         | [74a,109]    |
| .... R = <i>n</i> -C <sub>17</sub> H <sub>35</sub>                                  | 1.8  | 1.0 *        | .....R = <i>n</i> -C <sub>17</sub> H <sub>35</sub>                                   | 85         | [74a,109]    |
| ... R = Ph.   | 1.3  | 1.0 †        | ... R = Ph   | 78         | [74a,109]    |
| .....R = 2-Me-Ph  | 1.3  | 2.0*         | .....R = <i>m</i> -Me-Ph   | 81         | [74a,109]    |
| .... R = 2-MeO-Ph   | 1.8  | 2.0 †        | .....R = <i>m</i> -MeO-Ph  | 73         | [74a,109]    |
| .... R = 4-Cl-Ph  | 1.3  | 1.0*         | .....R = <i>p</i> -Cl-Ph   | 76         | [74a,109]    |
| .... R = 4-NO <sub>2</sub> -Ph  | 1.3  | 1.0*         | .....R = <i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph   | 72-74      | [73,74a,109] |
|    | 1.3  | 2.0.*        |    | 85         | [74a,109]    |
| <b>R-CO-NHR'</b>  |  |              | <b>R-CH<sub>2</sub>-NHR'</b>   |            |              |
| R = H ; R' = <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                               | 1.8  | 0.25 †       | R = H ; R' = <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                | 76         | [74a]        |
| R = CH <sub>3</sub> ; R' = 2,4-di-Me-Ph   | 1.8  | 1.0 †        | R = CH <sub>3</sub> ; R' = 2,4-di-Me-Ph  | 85         | [74a]        |
| R = C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ; R' = Me   | 1.8  | 0.25*        | R = C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ; R' = Me  | 86         | [74a]        |
| R = Ph ; R' = Me  | 1.8  | 0.75 †       | R = Ph ; R' = Me   | 80         | [74a]        |
|  | 1.8  | 1.0 †        |  | 72         | [74a]        |
| <b>R-CO-NMe<sub>2</sub></b>   |  |              | <b>R-CH<sub>2</sub>-NR'<sub>2</sub></b>  |            | [74a]        |
| ..... R = <i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>                                  | 1.8  | 0.25 †       | .....R = <i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>                                    | 78         |              |
| ..... R = <i>n</i> -C <sub>17</sub> H <sub>35</sub>                                 | 1.8  | 0.25 †       | .....R = <i>n</i> -C <sub>17</sub> H <sub>35</sub>                                   | 87         | "            |
| ..... R = <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                  | 1.8  | 0.25 #       | .....R = <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>                                    | 80         | "            |
| ..... R = <i>i</i> -Bu  | 1.8  | 0.25 †       | .....R = <i>i</i> -Bu  | 77         | "            |
| ..... R = Ph  | 1.8  | 0.25 #       | .....R = Ph  | 83         | "            |
| ..... R = Ph-CH <sub>2</sub>  | 1.8  | 0.25 †       | .....R = Ph-CH <sub>2</sub>  | 87         | "            |
| ..... R = 4-Cl-Ph   | 1.8  | 0.25 †       | .....R = 4-Cl-Ph   | 74         | "            |
| ..... R = 4-NO <sub>2</sub> -Ph   | 1.8  | 0.25 †       | .....R = 4-NO <sub>2</sub> -Ph   | 85         | "            |
| ..... R = 2-MeO-Ph  | 1.8  | 0.25 †       | .....R = 2-MeO-Ph  | 87         | "            |
| ..... R = 4-MeO-Ph  | 1.8  | 0.25 †       | .....R = 4-MeO-Ph  | 83         | "            |
|  | 1.8  | 0.25 #       |  | 67         | "            |
|  | 1.8  | 0.25 #       |  | 67         | "            |
|  | 1.8  | 0.25 #       |  | 89         | "            |

\* Traitement du complexe par HCl; † Traitement du complexe par HCl, puis NaOH; # Traitement du complexe par TMEDA.

□ L'ajout de  $F_3B.OEt_2$  à  $H_3B.SMe_2$  a été exploité par Brown & coll. pour réduire des amides secondaires et tertiaires (tableau 5).<sup>[74]</sup> Les réactions, effectuées dans le THF, conduisent aux amines attendues avec de bons rendements.

Tableau 5 : Réduction d'amides secondaires et tertiaires par  $H_3B.SMe_2$  en présence de  $F_3B.OEt_2$ .<sup>[74]</sup>

| Amide de départ   | Durée (h) | Amine obtenue   | Traitement    | Rdt (%) |
|---|-----------|---|---------------|---------|
| <b>R-CO-NHMe</b> <sup>(a)</sup>   |           | <b>R-CH<sub>2</sub>-NHMe</b>  |               |         |
| R = <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>  | 0.25      | R = <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>  | HCl puis NaOH | 77      |
| R = Ph  | 0.75      | R = Ph  | HCl puis NaOH | 80      |
|    | 1.0       |    | HCl puis NaOH | 72      |
| <b>R-CO-NR'<sub>2</sub></b> <sup>(b)</sup>  |           | <b>R-CH<sub>2</sub>-NR'<sub>2</sub></b>   |               |         |
| R = <i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> ; R' = Me                              | 0.25      | R = <i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> ; R' = Me                              | HCl puis NaOH | 80      |
| R = <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ; R' = Me                              | 0.25      | R = <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ; R' = Me                              | TMEDA         | 78      |
| R = Ph; R' = Me   | 0.25      | R = Ph; R' = Me   | TMEDA         | 82      |
| R = <i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph; R' = Me  | 0.25      | R = <i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph; R' = Me  | TMEDA         | 86      |
| R = <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ; R' = <i>i</i> -Pr                    | 0.50      | R = <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ; R' = <i>i</i> -Pr                    | TMEDA         | 83      |
| R = Ph; R' = <i>i</i> -Pr   | 1.0       | R = Ph; R' = Me   | TMEDA         | 87      |
|  | 0.25      |  | TMEDA         | 89      |

<sup>(a)</sup> amide /  $H_3B.SMe_2$  /  $F_3B.SMe_2$  = 1.0 / 1.1 / 1.0 ; <sup>(b)</sup> amide /  $H_3B.SMe_2$  /  $F_3B.SMe_2$  = 1.0 / 0.7 / 1.0.

#### ◆ Réduction de lactames macrocycliques par $H_3B.SMe_2$

□ Cet hydrure a été utilisé par Jurczak & coll.<sup>[110]</sup> lors de la réduction de dilactames macrocycliques incorporant des fonctions éthers. Les réactions ont été effectuées dans le THF à reflux (2 h) et les diamines libérées par traitement avec HCl puis NaOH 20%.

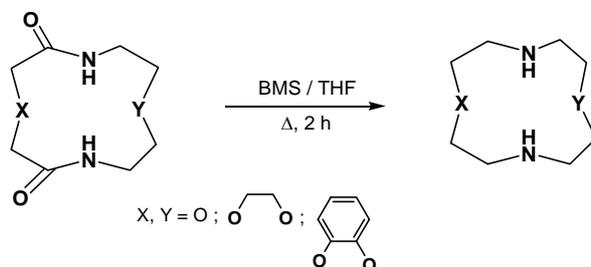


Schéma 19 : Réduction de dilactames incorporant des fonctions éthers

□ Hegedus & coll.<sup>[42]</sup> ont employé ce réactif pour la synthèse du bicyclame AMD 3100. La réaction a également été conduite dans le THF et l'amine est isolée sous forme de chlorhydrate suite à un traitement par HCl/MeOH 0.6 N (schéma20).

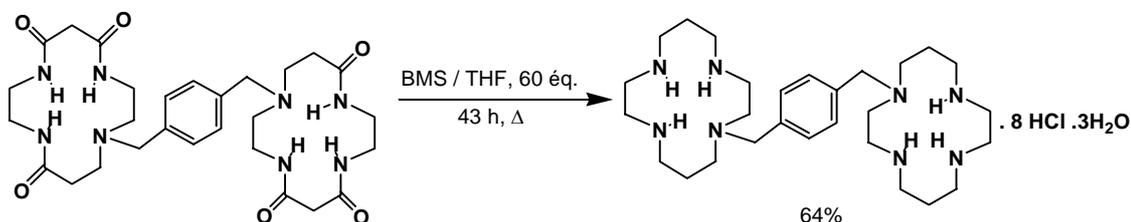
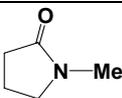
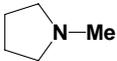


Schéma 20 : Formation du bicyclame (AMD 3100)

#### d - $H_3B \cdot SeR_2$

Le réactif  $H_3B \cdot Se-[(CH_2)_2Br]_2$  engendré *in situ* à partir de  $NaBH_4 + Br_2-Se-[(CH_2)_2Br]_2$  (cf p. 52) (rapport : amide /  $NaBH_4$  / dibromure de bis(2-bromoéthyl) sélénium = 1 / 5 / 1) a été utilisé par Akabori et Takanohashi (tableau 6).<sup>[89]</sup> Il permet la réduction sélective d'amides tertiaires, les amides secondaires et primaires n'étant pas touchés.

Tableau 6 : Réduction d'amides et de lactames tertiaires par  $BH_3 \cdot Se[(CH_2)_2Br]_2$

| Amide de départ   | t (°C) | Durée (h) | Amine obtenue  | Rdt (%) |
|---|--------|-----------|--|---------|
| <b>H-CO-NMeR</b>  |        |           | <b>CH<sub>3</sub>-NMeR</b>   |         |
| R = Me  | 65     | 4         | R = Me   | 82      |
| R = Ph  | 65     | 12        | R = Ph   | 90      |
| <b>Me-CO-NR<sub>2</sub></b>   |        |           | <b>Me-CH<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub></b>  |         |
| R = Me  | 65     | 50        | R = Me   | 35      |
| R = Ph  | 65     | 8         | R = Ph   | 89      |
|  | 65     | 50        |  | 69      |

#### e - $H_3B \cdot NR_3$

Ces complexes, engendrés *in situ* à partir de  $NaBH_4 +$  amine présentent une réactivité variable en fonction du  $pK_b$  de l'amine. Ainsi, le complexe  $H_3B \cdot NEt_3$  ( $pK_b$  triéthylamine = 3.25) réduit les amides secondaires, mais est sans effet vis-à-vis des amides tertiaires.<sup>[87]</sup> En revanche, le complexe  $H_3B \cdot$ pyridine ( $pK_b$  pyridine = 8.85), considéré selon les auteurs comme

faiblement réactif<sup>[87a]</sup> ou pas réactif<sup>[87b]</sup> vis-à-vis des amides secondaires, réduit les amides tertiaires *N*-substitués par des groupements peu encombrants.<sup>[87b]</sup> (schéma 21 et tableau 7).

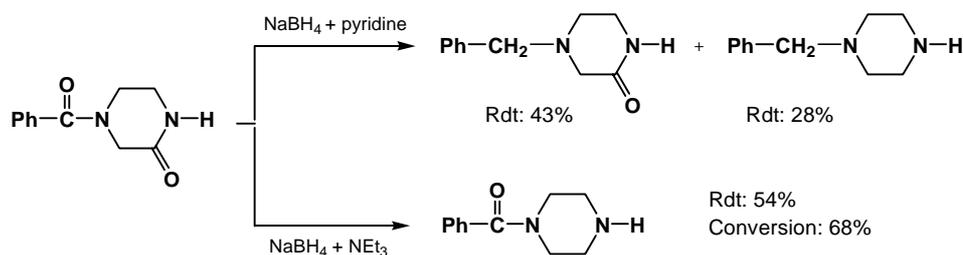
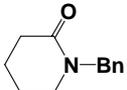
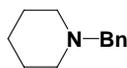


Schéma 21 : Réduction de la 4-benzoyl-2-piperazinone par  $\text{H}_3\text{B}$ .pyridine et  $\text{H}_3\text{B}$ . $\text{NEt}_3$ .<sup>[87a]</sup>

Tableau 7 : Réduction d'amides et de lactames tertiaires par  $\text{BH}_3$ .pyridine<sup>[87b]</sup>

| Amide*  | Durée (h) | Amine   | Amide non transformé (%) | Rdt en amine (%) |
|---|-----------|---|--------------------------|------------------|
| <b><i>n</i>-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>-CO-NR<sub>2</sub></b>                       |           | <b><i>n</i>-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub></b>           |                          |                  |
| R = Me  | 20        | R = Me  | -                        | 41               |
| R = Et  | 20        | R = Et  | 90                       | -                |
| <b>Ph-CO-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup></b>  |           | <b>Ph-CH<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup></b>                                |                          |                  |
| ...R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Me   | 10        | ...R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Me   | -                        | 30               |
| ...R <sup>1</sup> -R <sup>2</sup> = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -              | 10        | ...R <sup>1</sup> -R <sup>2</sup> = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -              | -                        | 51               |
| ...R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Et   | 10        | ...R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Et   | -                        | 55               |
| ...R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>        | 10        | ...R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>        | -                        | 63               |
| ...R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = <i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>        | 10        | ...R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = <i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>        | 100                      | -                |
| ...R <sup>1</sup> = Me ; R <sup>2</sup> = Ph  | 10        | ...R <sup>1</sup> = Me ; R <sup>2</sup> = Ph  | 80                       | -                |
| <b>Ph-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO-N R<sup>1</sup>R<sup>2</sup></b>              |           | <b>Ph-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N R<sup>1</sup>R<sup>2</sup></b>                 |                          |                  |
| ...R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Me   | 20        | ...R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Me   | -                        | 51               |
| ...R <sup>1</sup> -R <sup>2</sup> = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -              | 20        | ...R <sup>1</sup> -R <sup>2</sup> = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -              | -                        | 71               |
| ...R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Et   | 20        | ...R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Et   | 90                       | -                |
| ...R <sup>1</sup> = Me ; R <sup>2</sup> = Ph  | 20        | ...R <sup>1</sup> = Me ; R <sup>2</sup> = Ph  | 71                       | -                |
|  | 10        |  | -                        | 66               |

\* Les réactions sont conduites dans la pyridine à 115 °C, en mettant en jeu 3 moles de  $\text{NaBH}_4$  par mole de substrat.

## II - 3 - 2 - Hydrures d'aluminium neutres (alanes)

### a - $\text{AlH}_3$ , $\text{AlH}_2\text{Cl}$ et $\text{AlHCl}_2$

□  $\text{AlH}_3$  a été testé par Brown & coll.<sup>[75a]</sup> dans la réduction d'amides primaires (hexanamide, benzamide) et tertiaires (*N,N*-diméthylhexanamide, *N,N*-diméthylbenzamide) en amines correspondantes. Les réactions, effectuées dans le THF à 0 °C en présence de 1.5

équivalent de réactif s'avèrent lentes au départ d'amides primaires (24 h), mais rapides au départ d'amides tertiaires ( $\leq 0.5$  h).

□ Cet hydrure a également été utilisé par Martin & coll.<sup>[111]</sup> pour réduire sélectivement un lactame bicyclique en présence des groupes esters (schéma 22). Après 2 h de réaction, l'amine attendue est isolée avec un rendement de 80%.

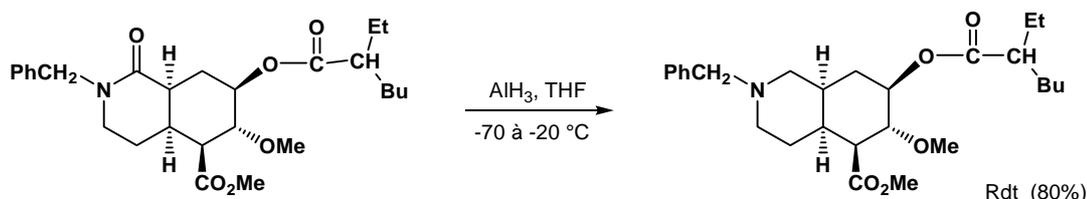


Schéma 22 : Réduction sélective d'un lactame en présence des groupes esters

□ Les trois réactifs  $\text{AlH}_3$ ,<sup>[76,112]</sup>  $\text{AlH}_2\text{Cl}$  et  $\text{AlHCl}_2$ <sup>[76,113]</sup> permettent la réduction d'azétidinones en azétidines (schéma 23), alors qu'une ouverture de cycle, liée à une rupture de la liaison amide, est observée avec  $\text{LiAlH}_4$  ou  $\text{LiEt}_3\text{BH}$ ,<sup>[76,113]</sup> la réaction conduisant alors à un  $\gamma$ -aminoalcool.

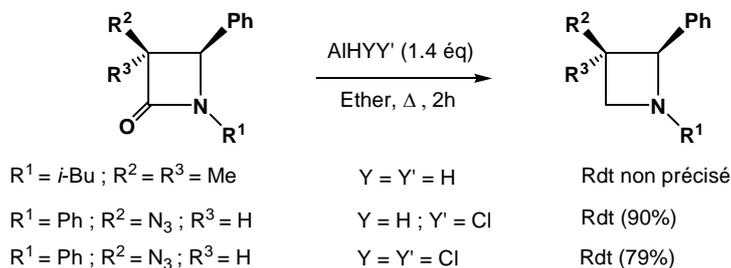


Schéma 23 : Réduction d'azétidinones par  $\text{AlH}_3$ ,  $\text{AlH}_2\text{Cl}$  ou  $\text{AlHCl}_2$

#### b - $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ (DIBAH)<sup>[77,78]</sup>

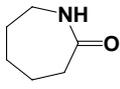
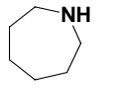
De façon générale, ce réactif, du fait de sa substitution, est connu pour orienter préférentiellement la réduction vers la formation d'aldéhydes (cf p. 53), ceci notamment à basse température et au départ d'amides tertiaires *N*-substitués par des groupements encombrants. Toutefois dans certaines conditions (température plus élevée, excès de réactif), il permet d'accéder aux amines correspondantes.<sup>[77a]</sup>

□ Yoon & Gyoung<sup>[77a]</sup> ont testé le DIBAH dans la réduction d'amides primaires (hexanamide, benzamide) et tertiaires (*N,N*-diméthylhexamide, *N,N*-diméthylbenzamide) en amines correspondantes. Les réactions, effectuées dans le toluène à 0 °C en présence de 2.0 -

2.3 équivalents de réactif s'avèrent lentes au départ d'amides primaires (24 h), mais très rapides au départ d'amides tertiaires (0.5 h).

□ Zakharkin & Khorlina<sup>[77b]</sup> ont également utilisé ce réactif lors de la réduction d'amides secondaires et tertiaires (tableau 8). Les réactions, effectuées dans l'éther à reflux, conduisent en 1 h aux amines correspondantes avec de bons rendements (75-95%).

Tableau 8 : Réduction d'amides secondaires et tertiaires par *i*-Bu<sub>2</sub>AlH

| Amide de départ   | Amine obtenue   |
|---|---|
| <b>Ph-CO-NH-<i>i</i>bornyl</b>  | <b>Ph-CH<sub>2</sub>-NH-<i>i</i>bornyl</b>  |
|    |   |
| <b>R-CO-NR'<sub>2</sub></b><br>....R = <i>i</i> -Bu ; R' = Me<br>....R = <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> ; R' = Me<br>....R = <i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> ; R' = Me<br>....R = Ph ; R' = Me<br>....R = Ph ; R' = Et | <b>R-CH<sub>2</sub>-NR'<sub>2</sub></b><br>....R = <i>i</i> -Bu ; R' = Me<br>....R = <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> ; R' = Me<br>....R = <i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> ; R' = Me<br>....R = Ph ; R' = Me<br>....R = Ph ; R' = Et |

□ Lors de la synthèse de la 3-(*E*)-éthylidène-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindoloquinolizine, Winterfeldt & coll.<sup>[78]</sup> ont employé *i*-Bu<sub>2</sub>AlH pour réduire sélectivement la fonction lactame sans toucher la double liaison (schéma 24).

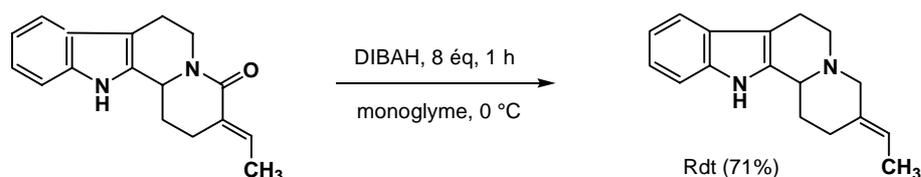


Schéma 24 : Synthèse de la 3-(*E*)-éthylidène-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindoloquinolizine

#### II - 4 - Compatibilité des hydrures neutres avec les fonctions acétals

Du fait de leur caractère acide, les hydrures neutres (et plus particulièrement les hydrures et chlorohydrure d'aluminium) sont susceptibles de transformer les fonctions acétals en fonctions éthers. Le mécanisme de ces réactions implique le passage par un ion oxonium (schéma 25).<sup>[76]</sup>

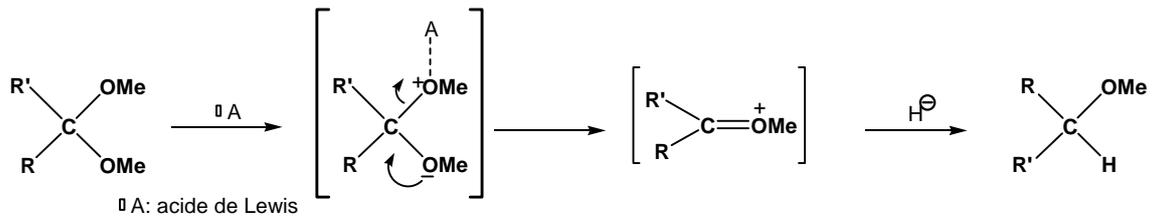
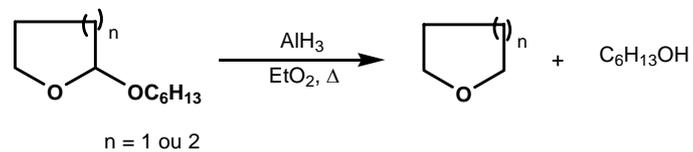


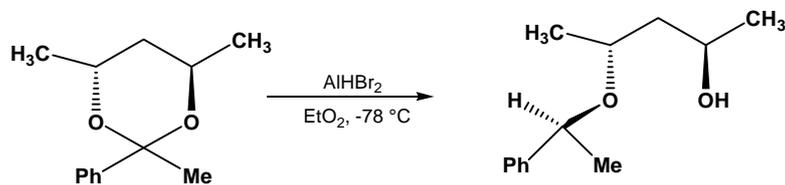
Schéma 25 : Réduction des acétals en éthers par des hydrures neutres.

On peut citer comme exemples :

a - sous l'action d' $\text{AlH}_3$  : la régénération des alcools à partir des éthers de tétrahydrofurannyle ou tétrahydropyrannyle, utilisés comme groupes protecteurs (schéma 26).<sup>[76,114]</sup>

Schéma 26: Réduction d'un acétal en éther par  $\text{AlH}_3$ 

b - sous l'action de  $\text{AlHX}_2$ : la coupure d'acétals dérivés de diols chiraux (schéma 27).<sup>[76,115]</sup>

Schéma 27: Réduction d'un acétal en éther par  $\text{AlHBr}_2$

### III - Réduction par les hydrures anioniques

#### III - 1 - Préparation

##### III - 1 - 1 - Hydrures d'aluminium

###### a - $\text{LiAlH}_4$ (hydrure de lithium aluminium)

Ce réactif est préparé à partir de l'hydrure de lithium et du chlorure d'aluminium (schéma 28).



Schéma 28 : Préparation de  $\text{LiAlH}_4$

Il est soluble dans les éthers au sein desquels il forme soit des paires d'ions intimes ( $\text{Et}_2\text{O}$ , dioxanne), soit des paires d'ions lâches (THF, DME).<sup>[76]</sup>

###### b - $\text{LiAlH}_x(\text{OR})_{4-x}$ (hydrures de lithium et d'alkoxyaluminium).<sup>[82,83]</sup>

Les différents dérivés alkoxy de  $\text{LiAlH}_4$  sont préparés par action de 1, 2 et 3 moles de l'alcool approprié sur  $\text{LiAlH}_4$ , au sein d'éther, de THF ou de diglyme (schéma 29).<sup>[83,98,121,122]</sup>

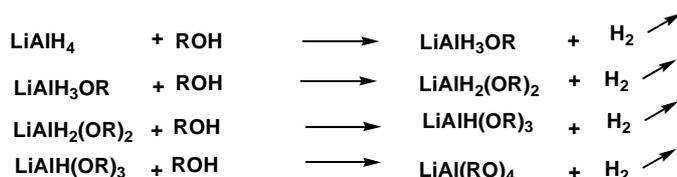


Schéma 29 : Préparation de  $\text{LiAlH}_x(\text{OR})_{4-x}$

Ils présentent généralement une solubilité accrue par rapport à LAH, notamment à basse température dans les solvants organiques.<sup>[83]</sup> Toutefois, ils offrent une stabilité modérée en solution. Sont néanmoins considérés comme stables :  $\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$  et  $\text{LiAlH}(\text{OtBu})_3$ , respectivement dimère et monomère dans le THF. En revanche,  $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$  et  $\text{LiAlH}_2(\text{OEt})_2$  doivent être utilisés dès leur formation.<sup>[76]</sup>

###### c - $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OMe})_2 = \text{Red-Al}$

[dihydrures de sodium et de bis-(2-méthoxyéthoxyaluminium)]<sup>[83,84,116]</sup>

Ce réactif est préparé à partir de  $\text{Al}(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OMe})_3$  et  $\text{NaAlH}_4$  par chauffage à reflux dans un hydrocarbure aromatique.<sup>[83]</sup> Sa solubilité dans ces solvants constitue l'un des intérêts de ce réactif par rapport aux autres hydrures.<sup>[76,84a,b]</sup>

##### III - 1 - 2 - Hydrures de bore

###### a - $\text{NaBH}_4$ (borohydrures de sodium)

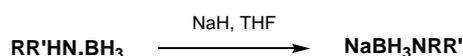
Ce réactif est préparé à partir de l'hydrure de sodium et du diborane (*schéma 30*).<sup>[67,76]</sup> Il est soluble dans l'eau, les alcools, les glymes, le DMF, peu soluble dans Et<sub>2</sub>O et légèrement soluble dans le THF à froid, plus soluble à chaud.<sup>[76]</sup>



*Schéma 30* : Préparation de NaBH<sub>4</sub>

#### b - NaBH<sub>3</sub>NRR' (aminoborohydrures de sodium)

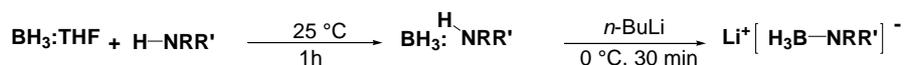
Ces dérivés sont préparés par traitement de l'amine borane correspondant avec NaH dans le THF (*schéma 31*).<sup>[94]</sup>



*Schéma 31* : Préparation de NaBH<sub>3</sub>NRR'

#### c - LiBH<sub>3</sub>NRR' (aminoborohydrures de lithium)

Ces réactifs sont obtenus à partir du *n*-butyl lithium et d'une amine-borane, lui-même engendré, comme nous l'avons vu (cf p.52), par action d'une amine sur B<sub>2</sub>H<sub>6</sub> ou BH<sub>3</sub>.THF (*schéma 32*).<sup>[95]</sup>



*Schéma 32* : Préparation des aminoborohydrures de lithium LiBH<sub>3</sub>NRR'

## III - 2 - Caractéristiques de la réduction.

### III - 2 - 1 - Réactivité des hydrures anioniques vis-à-vis des amides.

◆ Les hydrures anioniques de bore et d'aluminium sont des agents basiques, nucléophiles qui attaquent préférentiellement les centres à faible densité électronique tel que le carbone d'un CO amide.<sup>[75]</sup> Plusieurs facteurs influencent leur réactivité :

- la nature du métal (bore ou aluminium);<sup>[83]</sup> ainsi LiAlH<sub>4</sub> est-il plus réactif que LiBH<sub>4</sub>.
- la nature du cation Li<sup>+</sup> ou Na<sup>+</sup>; LiAlH<sub>4</sub> et LiBH<sub>4</sub> sont respectivement plus réactifs que NaAlH<sub>4</sub> et NaBH<sub>4</sub> du fait de la dureté plus élevée du cation Li<sup>+</sup> et de son caractère acide de Lewis plus puissant, donc plus apte à activer l'oxygène du carbonyle.<sup>[61b,67,117]</sup>
- enfin, la substitution de l'hydrure; selon le caractère attracteur d'électrons (*e.g.* CN) ou donneur d'électrons (*e.g.* alkyl, OR, NRR') des substituants, la faculté réductrice du réactif, par libération d'un ion H<sup>-</sup>, est respectivement diminuée ou augmentée.<sup>[94]</sup> Toutefois, dans le cadre de la réduction d'amides en amines correspondantes, le nombre et la taille des

groupements R et R' des agents réducteurs est limitée par le fait que des groupements trop encombrants orientent la réaction vers la formation préférentielle d'aldéhydes (*vide infra*, schéma 33, voie b).

En conséquence, LiAlH<sub>4</sub> et certains dérivés alkoxy tel que LiAlH(OMe)<sub>3</sub> [75a] seront d'excellents agents pour la transformation amide-amine. En revanche, les hydrures de bore (LiBH<sub>4</sub> ou NaBH<sub>4</sub>) ne sont pratiquement pas réactifs. Entre ces deux extrêmes, se situent les hydrures de sodium aluminium substitués par un groupe alkyl NaAlH<sub>2</sub>R<sub>2</sub> ou alkoxy NaAlH<sub>2</sub>(OR)<sub>2</sub> tel que le Red-Al, et les borohydrures de lithium substitués par un groupe amino tel que LiBH<sub>3</sub>NiPr<sub>2</sub> et NaBH<sub>3</sub>NiPr<sub>2</sub>. Quant aux dérivés LiAlH(OR)<sub>3</sub> avec R > Me, LiAlH<sub>2</sub>(OR)<sub>2</sub> avec R > Et, et LiBH<sub>3</sub>Pyridine, ils favorisent la formation d'aldéhydes.

◆ L'évolution et la vitesse de la réaction sont également fonction de la structure de l'amide :

- comme précédemment relaté avec les hydrures neutres (cf p. 53), les amides tertiaires réagissent plus rapidement que les amides secondaires et primaires.<sup>[79]</sup> De plus dans le cas présent, le degré d'encombrement des substituants de l'amide joue un rôle important ; la présence, sur un amide tertiaire R'-CO-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, de groupement R', R<sup>1</sup> ou R<sup>2</sup> volumineux peut en effet orienter la réaction vers la formation d'aldéhydes (*vide infra* schéma 33).

- les lactames à structure macrocyclique peuvent dans certains cas réagir plus lentement car les amines engendrées lors de la réduction sont susceptibles de complexer le cation (Li<sup>+</sup> ou Na<sup>+</sup>) et de gêner ainsi l'activation de l'oxygène du carbonyle; Pierre, Handel & coll. ont en effet montré, lors de la réduction de divers composés carbonyles par LiAlH<sub>4</sub> ou NaBH<sub>4</sub>, que l'ajout d'un cryptant complexant le cation peut inhiber totalement la réaction.<sup>[117]</sup>

### III - 2 - 2 - Mécanisme de réduction des amides par les hydrures anioniques

Ce mécanisme met en jeu une attaque nucléophile de l'hydrure sur le carbone du groupe CO,<sup>[67]</sup> ce dernier étant vraisemblablement activé par coordination de l'oxygène avec le cation métallique (Li<sup>+</sup> ou Na<sup>+</sup>).<sup>[118]</sup> L'intermédiaire tétrahédrique ainsi formé est susceptible d'évoluer selon deux voies différentes :

- la voie a, correspondant à une coupure de la liaison C-O donne naissance à un ion iminium qui par attaque nucléophile d'un second hydrure est transformé en amine correspondante. Les amides sont ainsi réduits en amines par le fait que l'azote est un moins bon groupe partant que l'oxygène.<sup>[67]</sup>

- la voie *b*, correspondant à une coupure de la liaison C-N, conduit à une amine secondaire et à un aldéhyde, ce dernier pouvant, en présence d'un excès de réactif, être réduit en alcool. Comme nous l'avons vu ci-dessus, cette évolution est observée essentiellement au départ de substrats et de réactifs présentant des substituants volumineux.

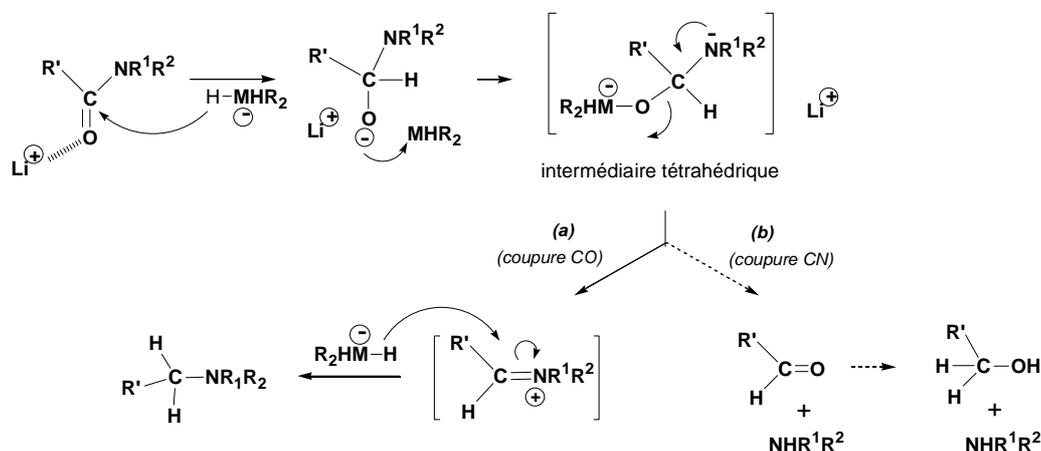


Schéma 33 : Mécanisme de réduction des amides par les hydrures anioniques

### III - 2 - 3 - Stœchiométries

Théoriquement, la réduction d'une mole d'amide tertiaire nécessite 0,5 mole de LAH.<sup>[80c]</sup> Ce montant est augmenté de 0.25 mole pour un amide secondaire et 0.5 mole pour un amide primaire,<sup>[80c]</sup> la réaction s'accompagne alors de la libération de respectivement 0.5 et 1.0 mole d'hydrogène.<sup>[71]</sup>

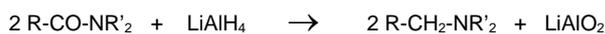


Schéma 34 : Réduction d'amides par LiAlH<sub>4</sub>

### III - 2 - 4 - Libération de l'amine

#### a - Réactifs: hydrures d'aluminium

Le traitement des bruts réactionnels se fait le plus souvent soit :

- par addition d'eau (0.33 à 1 mL pour 1mmol de LAH).<sup>[80a,b]</sup> LiOH et Al(OH)<sub>3</sub> qui précipitent, sont filtrés et lavés soigneusement avec le solvant réactionnel.
- en milieu alcalin, par addition d'eau et de NaOH dans les proportions suivantes : pour n g de LAH: *i*) n mL H<sub>2</sub>O, n mL NaOH 15%, puis 2n-3n mL H<sub>2</sub>O,<sup>[80c,d,e]</sup> ou *ii*) 2n mL H<sub>2</sub>O et 15n mL NaOH 10%.<sup>[80f]</sup>

**b - Réactifs: hydrures de bore**

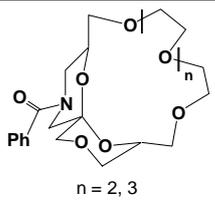
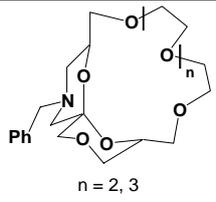
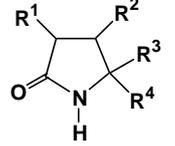
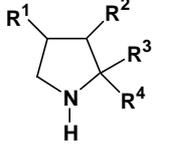
Le traitement des bruts réactionnels se fait dans les mêmes conditions que lors de l'emploi d'hydrures neutres (*vide supra*), à savoir le plus souvent en milieu acide (HCl); le chlorhydrate d'amine ainsi formé est ensuite traité en milieu basique (NaOH) pour libérer l'amine.<sup>[85,86]</sup>

**III - 3 - Exemples de réduction par les hydrures anioniques.****III - 3 - 1 - Hydrures anioniques d'aluminium****a - LiAlH<sub>4</sub>**◆ Réduction, par LiAlH<sub>4</sub>, d'amides et de lactames incorporés dans des petits cycles

□ Ce réactif a été utilisé par de très nombreux auteurs. Nous donnons simplement ici quelques exemples de réduction de composés primaires, secondaires et tertiaires, aliphatiques ou aromatiques (*tableau 9*).<sup>[79,80]</sup>

Tableau 9 : Réduction d'amides et de lactames par LiAlH<sub>4</sub>

| Amide de départ                                  | LiAlH <sub>4</sub><br>(nbre d'éq) | Solvant           | t<br>(°C) | Durée<br>(h) | Amine obtenue                                  | Traitement              | Rdt<br>(%) | Réf.  |
|--|-----------------------------------|-------------------|-----------|--------------|--|-------------------------|------------|-------|
| <b>R-CO-NH<sub>2</sub></b>                       |                                   |                   |           |              | <b>R-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub></b>         |                         |            |       |
| R = <i>n</i> -Pentyl                             | 1.5                               | THF               | 25        | 6            | R = <i>n</i> -Pentyl                           | x                       | x          | [79]  |
| R = Ph   | 1.5                               | THF               | 25        | 3            | R = Ph   | x                       | x          | [79]  |
| <b>R-CO-NHR'</b>                                 |                                   |                   |           |              | <b>R-CO-NHR'</b>                               |                         |            |       |
| R = Me ; R' = <i>c</i> -Hexyl                    | 1.5                               | Et <sub>2</sub> O | 33        | 36           | R = Me ; R' = <i>c</i> -Hexyl                  | H <sub>2</sub> O + NaOH | 88         | [80c] |
| R = Ph ; R' = <i>c</i> -Hexyl                    | 1.75                              | Et <sub>2</sub> O | 33        | 34           | R = Ph ; R' = <i>c</i> -Hexyl                  | H <sub>2</sub> O + NaOH | 90         | [80c] |
| R = Me ; R' = Ph                                 | 1.5                               | Et <sub>2</sub> O | 33        | 5            | R = Me ; R' = Ph                               | H <sub>2</sub> O + NaOH | 93         | [80c] |
| R = <i>n</i> -Pr ; R' = Ph                       | 1.5                               | Et <sub>2</sub> O | 33        | 7            | R = <i>n</i> -Pr ; R' = Ph                     | H <sub>2</sub> O + NaOH | 92         | [80c] |
| R = Ph; R' = CHPh-CH <sub>2</sub> OH             | 2.3                               | THF               | 65        | 24           | R = Ph; R' = CHPh-CH <sub>2</sub> OH           | H <sub>2</sub> O + NaOH | 91         | [80d] |
| <b>R-CO-NR'<sub>2</sub></b>                      |                                   |                   |           |              | <b>R-CH<sub>2</sub>-NMe<sub>2</sub></b>        |                         |            |       |
| R = <i>n</i> -Pentyl ; R' = Me                   | 0.5                               | THF               | 0         | 3            | R = <i>n</i> -Pentyl ; R' = Me                 | x                       | x          | [79]  |
| R = Ph ; R' = Me                                 | 0.5                               | THF               | 0         | 3            | R = Ph ; R' = Me                               | x                       | x          | [79]  |
| R = Ph ; R' = Et                                 | 0.66                              | Et <sub>2</sub> O | 33        | 1            | R = Ph ; R' = Et                               | H <sub>2</sub> O + NaOH | 92         | [80c] |
| R = Pyridinyl ; R' = Et                          | 0.66                              | Et <sub>2</sub> O | 33        | 1            | R = Pyridinyl ; R' = Et                        | H <sub>2</sub> O + NaOH | 84         | [80c] |
| R = Et ; R'-R' = (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> | 0.66                              | Et <sub>2</sub> O | 33        | 1            | R = Et ; R-R = (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> | H <sub>2</sub> O + NaOH | 92         | [80c] |
| R = Ph ; R'-R' = (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> | 0.66                              | Et <sub>2</sub> O | 33        | 1            | R = Ph ; R-R = (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> | H <sub>2</sub> O + NaOH | 93         | [80c] |
| R = <i>c</i> -Hexyl ; R' = Me                    | 1.0                               | Et <sub>2</sub> O | 33        | 15           | R = <i>c</i> -Hexyl ; R' = Me                  | H <sub>2</sub> O + NaOH | 88         | [80f] |

|   |      |       |    |   |  |                         |                      |       |
|---|------|-------|----|---|--|-------------------------|----------------------|-------|
| <br>n = 2, 3   | 5.0  | THF * | 20 | 2 | <br>n = 2, 3   | H <sub>2</sub> O + NaOH | 80<br>et<br>87       | [80e] |
| <br>R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H ; R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = Me<br>R <sup>1</sup> = H ; R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = Me<br>R <sup>2</sup> = H ; R <sup>1</sup> = R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = Me<br>R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = H ; R <sup>4</sup> = Et | 1.25 | THF   | 65 | 8 | <br>R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H ; R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = Me<br>R <sup>1</sup> = H ; R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = Me<br>R <sup>2</sup> = H ; R <sup>1</sup> = R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = Me<br>R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = H ; R <sup>4</sup> = Et | H <sub>2</sub> O        | 79<br>61<br>85<br>87 | [80a] |

X : Données non indiquées. \* La réduction des deux macrocycles (n = 2 ou 3) par LiBH<sub>3</sub>Et (2 éq., THF, 20 °C, 6 h) conduit aux amines secondaires, suite à une coupure C-N.<sup>[80e]</sup>

#### ◆ Réduction de lactames macrocycliques par LiAlH<sub>4</sub>.

Ce réactif a été utilisé par :

□ Lang & Beck<sup>[119]</sup> pour la préparation de cyclames à partir des cyclotétralactames. Les réactions sont effectuées dans le THF à reflux, en présence d'un excès de LiAlH<sub>4</sub> (9.6 équivalents). Les amines engendrées sont obtenues avec des rendements variant de 18 à 27% en fonction de la nature de R, le rendement augmentant dans l'ordre H < Me < iBu < iPr (schéma 35).

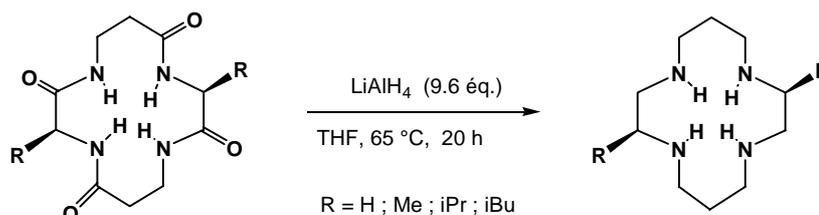


Schéma 35 : Réduction de cyclotétralactames selon Lang

□ Shakir & coll.<sup>[45]</sup> pour la synthèse des tétraazamacrocyclus à partir également de tétralactames macrocycliques. Les réactions sont effectuées dans le THF à reflux, avec une concentration en substrat de  $31 \times 10^{-3}$  M, et en présence d'un large excès de LiAlH<sub>4</sub> (33 équivalents). Après 56 h, le brut réactionnel est traité par H<sub>2</sub>O + NaOH. Les produits attendus sont obtenus avec des rendements de l'ordre de 22% (schéma 36).

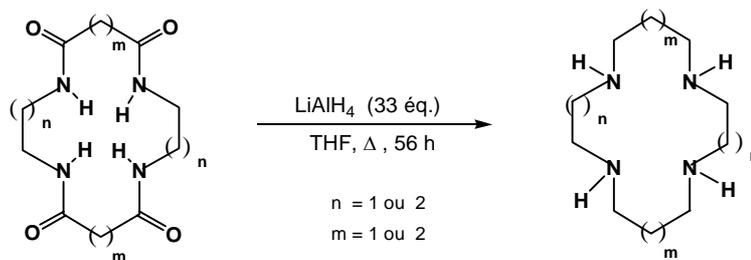


Schéma 36 : Formation de tétraaamines selon Shakir

□ Gokel & coll.<sup>[120]</sup> pour réduire un dilactame incorporé dans un dibenzoéther-couronne. La réaction a été effectuée dans le THF à reflux à une concentration en substrat de  $38 \times 10^{-3}$  M et en présence d'un excès de réactif (4 équivalents). En fin de réaction, l'excès d'hydruure est détruit par addition d'eau. La diamine est obtenue avec un rendement de 62% (schéma 37).

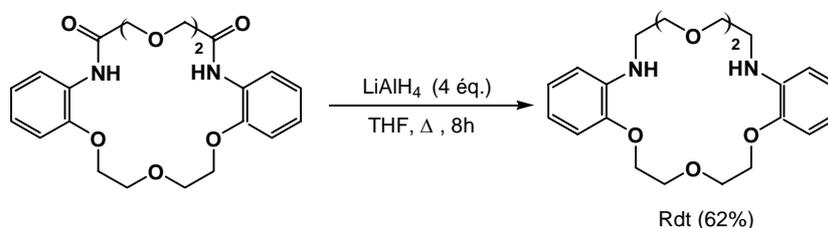


Schéma 37 : Synthèse d'un dibenzodiazaéther-couronne

□ Lehn & coll.<sup>[3a]</sup> pour accéder :

- à des azaéthers couronnes (schéma 38) ; le traitement en fin de réaction est effectué soit par H<sub>2</sub>O / THF (50/50), soit par H<sub>2</sub>O / THF / NaOH 15% (2/5/2) et les composés sont obtenus avec des rendements variables (55-90%) augmentant avec la taille du macrocycle.

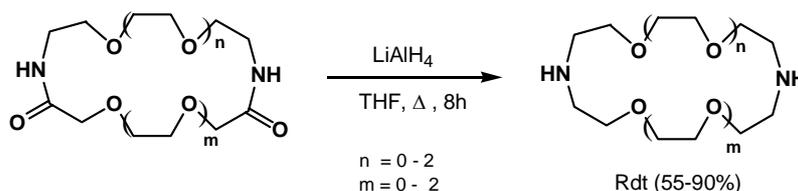
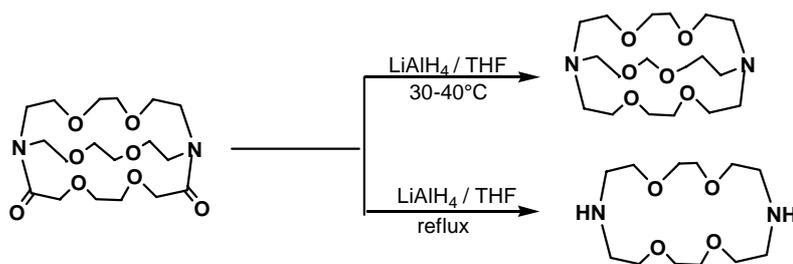


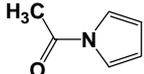
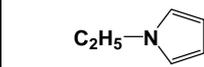
Schéma 38 : Formation d'azaéthers couronnes

- à un cryptant dont la formation est conditionnée par la température de réaction ; à 30-40 °C, le produit attendu est obtenu avec un rendement de 90%, alors qu'une température plus élevée (reflux de THF) provoque la rupture d'une chaîne du système bicyclique (schéma 39).

Schéma 39 : Réduction d'un dilactame bicyclique par  $\text{LiAlH}_4$ **b -  $\text{LiAlH}_4$  -  $\text{AlCl}_3$** <sup>[81]</sup>.

Quelques exemples d'amides réduits avec ce réactif sont regroupés dans le *tableau 10*. La réduction de ces composés a préalablement été étudiée avec  $\text{LiAlH}_4$  (*vide supra*, *tableau 9*).<sup>[80c]</sup> La comparaison des résultats obtenus dans les deux cas montre que l'ajout d' $\text{AlCl}_3$  se traduit par une diminution du rendement de réduction de l'acétanilide et du *N,N*-diéthylbenzamide,<sup>[80c,81]</sup> mais permet l'obtention du *N*-éthylpyrrole à partir du *N*-acétylpyrrole, alors que la réduction de ce composé par LAH donne lieu à une décomposition en pyrrole et éthanol.<sup>[80c,81]</sup>

*Tableau 10* : Réduction d'amides et de lactames par  $\text{LiAlH}_4$ - $\text{AlCl}_3$ <sup>[81]</sup> dans  $\text{Et}_2\text{O}$  à reflux

| Amide de départ   | Réactif<br>(nbre d'éq) | Durée<br>(h) | Amine obtenue  | Traitement           | Rdt<br>(%) |
|---|------------------------|--------------|--|----------------------|------------|
| $\text{CH}_3\text{-CO-NHPh}$  | 1.0                    | 0.5          | $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-NHPh}$  | $\text{H}_2\text{O}$ | 80         |
| $\text{Ph-CO-N}(\text{Et})_2$   | 1.0                    | 0.5          | $\text{Ph-CH}_2\text{-N}(\text{Et})_2$   | $\text{H}_2\text{O}$ | 68         |
|  | 1.0                    | 0.5          | $\text{C}_2\text{H}_5\text{-N}$  | $\text{H}_2\text{O}$ | 35         |

**c -  $\text{LiAlH}_x(\text{OR})_{4-x}$**  (hydrure de lithium et d'alkoxyaluminium).<sup>[75a, 82,83]</sup>

Le *tableau 11* reprend en exemple des amides dont la réduction a préalablement été relatée avec  $\text{AlH}_3$  (cf p. 66) et (ou)  $\text{LiAlH}_4$  (*tableau 9*, p. 74). La comparaison<sup>[75a]</sup> des résultats obtenus avec les différents réactifs montre que :

- les amides tertiaires (diméthylhexanamide et diméthylbenzamide) sont réduits plus rapidement avec  $\text{AlH}_3$  et  $\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$  ( $\leq 0.5$  h) qu'avec  $\text{LiAlH}_4$  (3 h).
- les deux amides primaires, hexanamide et benzamide, dont le temps de réaction est généralement plus long que celui des amides tertiaires, réagissent l'un et l'autre assez

rapidement avec  $\text{LiAlH}_4$  (3 et 6 h) et très lentement avec  $\text{AlH}_3$  (24 h). Quant à  $\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$ , il réduit beaucoup plus rapidement l'amide aromatique (3 h) que l'amide aliphatique (24 h).

Tableau 11 : Réduction d'amides et de lactames par  $\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$  [82]

| Amide de départ #           | t (°C) | Durée <sup>‡</sup> | Amine obtenue                           | Rdt (%) |
|-----------------------------|--------|--------------------|---|---------|
| <b>R-CO-NH<sub>2</sub></b>  |        |                    | <b>R-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub></b>  |         |
| R = <i>n</i> -Pentyl        | 0→20   | 24                 | R = <i>n</i> -Pentyl                    | 86      |
| R = Ph                      | 25     | 3                  | R = Ph                                  | x       |
| <b>R-CO-NMe<sub>2</sub></b> |        |                    | <b>R-CH<sub>2</sub>-NMe<sub>2</sub></b> |         |
| R = <i>n</i> -Pentyl        | 0→20   | 0.5                | R = <i>n</i> -Pentyl                    | x       |
| R = Ph                      | 0→20   | 0.5                | R = Ph                                  | x       |

# Réactions effectuées dans le THF avec 8.0 mmol de  $\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$  par mmol de substrat.  
<sup>‡</sup> Le traitement, en fin de réaction, est effectué avec  $\text{H}_2\text{O}+\text{NaOH}$ . x : Données non précisées.

En revanche, l'emploi de réactifs plus encombrés tels que  $\text{LiAlH}_2(\text{OR})_2$  et  $\text{LiAlH}(\text{OR})_3$  (avec R = Et, *i*Pr, *n*Bu ou *t*Bu), lors de la réduction de *N,N*-diméthylamides aliphatiques ou aromatiques, conduit essentiellement aux aldéhydes correspondants. [83,98]

**d -  $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OMe})_2 = \text{Red-Al}$**   
 [dihydrure de sodium et de bis-(2-méthoxyéthoxyaluminium)] [83,84,116]

Ce réactif, compte tenu de son degré de substitution, est peu utilisé dans la réduction d'amides en amines correspondantes. Au départ d'amides tertiaires, il induit le plus souvent une coupure de la liaison C-N donnant naissance à des aldéhydes et amines secondaires (cf p. 73). Toutefois, quelques exemples de réduction correspondant à une coupure de la liaison C-O sont relatés dans la littérature (tableau 12). L'examen du tableau suggère les remarques suivantes :

- Les réductions avec le Red-Al, conduites le plus souvent dans le benzène ou le toluène, nécessitent généralement une température de réaction plus élevée qu'avec les autres hydrures. Ainsi, le *N*-phénylacétamide, réduit à 33 °C avec  $\text{LiAlH}_4$  (rdt 93%, cf tableau 9, p. 74) est dans le cas présent traité à 80 °C (rdt 84%).

- L'évolution des réactions dépend de la nature des substituants de l'amide et des conditions opératoires. Les basses températures favorisent les coupures C-N ; ainsi la *N*-acétamido-benzo-morpholine est-elle réduite en benzo-morpholine à - 40 °C (rdt ~100%) et en *N*-éthylbenzo-morpholine à 20 °C (rdt ~100%). [84c] Quant à l'influence néfaste de l'encombrement stérique de l'amide sur le rendement de la réaction, elle est clairement mise

en évidence dans les lignes 1 et 2 du *tableau 12* : une disubstitution de l'azote par un groupe éthyle induit une chute de rendement.

*Tableau 12* : Réduction d'amides et lactames secondaires et tertiaires par le Red-Al

| Amide de départ | Réactif (nbre éq) | Solvant       | t (°C) | Durée (h) | Amine obtenue                 | Rdt (%) | Réf.  |
|-----------------|-------------------|---------------|--------|-----------|-------------------------------|---------|-------|
|                 | 2.25              | Benzène       | 80     | 2         | <b>Me-CH<sub>2</sub>-NHPh</b> | 84      | [84a] |
|                 | 1.1               | Benzène       | 37     | 0.1       |                               | 27      | [84b] |
|                 | x                 | Benzène + THF | 65-80  | x         |                               | 73      | [84c] |
|                 | x                 | Benzène       | 80     | x         |                               | 96      | [84c] |
|                 | x                 | Toluène *     | 20     | x         |                               | ~ 100   | [84c] |
|                 | 1.5               | Benzène       | 80     | x         |                               | 96      | [84c] |

X : Données non précisées.

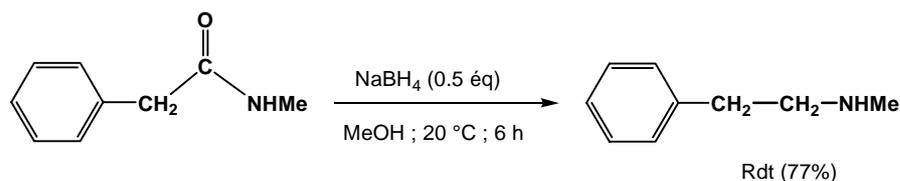
\* La réduction de cet acétamide par LAH, dans Et<sub>2</sub>O, conduit à un mélange de l'amine tertiaire attendue et de l'amine secondaire (correspondant à une coupure C-N), dans les proportions suivantes : 64 et 31% à 30 °C ; 25 et 70% à - 40 °C.

### III - 3 - 2 - Hydrures anioniques de bore

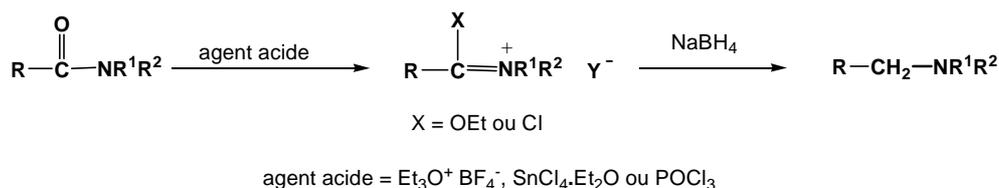
D'une manière générale, ces hydrures sont peu réactifs vis-à-vis des amides.<sup>[68]</sup> Ils peuvent toutefois être rendus actifs soit par ajout d'un second agent, soit par la présence, dans l'hydrure, d'un substituant donneur d'électrons tel que NR<sub>2</sub> (NaBH<sub>3</sub>NR<sub>2</sub>, LiBH<sub>3</sub>NR<sub>2</sub>).

a -  $\text{NaBH}_4$  ( borohydrure de sodium)♦  $\text{NaBH}_4$  seul

On trouve toutefois, dans la littérature, au moins un exemple de réduction d'amide (*N*-méthylphényl-acétamide) par ce réactif. La réaction est effectuée dans le méthanol en présence de 0.5 équivalent de  $\text{NaBH}_4$  et le brut réactionnel traité par  $\text{HCl}$ , puis  $\text{NaOH}$  (schéma 40). La *N*-méthyl  $\beta$ -phényléthylamine correspondante est isolée avec un rendement de 77%, rendement meilleur que celui obtenu avec LAH (48%) dans les conditions suivantes:  $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$ , 0.75 éq. de réactif, 20 °C, 12h).<sup>[85]</sup>

Schéma 40 : Réaction de réduction du *N*-méthylphénylacétamide par  $\text{NaBH}_4$ ♦  $\text{NaBH}_4$  en présence d'éthers ( $\text{BF}_4^- \cdot \text{Et}_3\text{O}^+$ ,  $\text{SnCl}_4 \cdot 2\text{Et}_2\text{O}$ ) ou de  $\text{POCl}_3$  <sup>[91,92]</sup>

Le principe de ces réactions consiste à transformer, sous l'action du second réactif, l'amide en un intermédiaire éthéro- ou chloro-imonium facilement réduit par le borohydrure de sodium (schéma 41). Efficace au départ d'amides secondaires et tertiaires, cette stratégie est plus difficile au départ d'amides primaires qui sont le plus souvent transformés en nitriles correspondants.<sup>[91a]</sup>

Schéma 41 : Réduction d'ions imonium par  $\text{NaBH}_4$ 

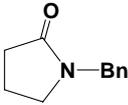
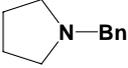
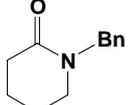
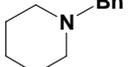
Les tableaux 13 et 14 regroupent quelques exemples d'amides et lactames réduits avec ces réactifs.

Tableau 13 : Réduction d'amides et de lactames par NaBH<sub>4</sub> après traitement par BF<sub>4</sub><sup>-</sup>.Et<sub>3</sub>O<sup>+</sup> [91a] ou SnCl<sub>4</sub>.2Et<sub>2</sub>O. [91c]

| Amide de départ                             | Réactif   | Solvant                                       | Amine obtenue                               | Rdt % | Ref.  |
|---|---|---|---|-------|-------|
|   | 1) SnCl <sub>4</sub> .2Et <sub>2</sub> O<br>2) NaBH <sub>4</sub>                        | 1) Et <sub>2</sub> O<br>2) DME                | <b>Ph-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub></b>     | > 50% | [91c] |
|   |   |   | <b>R-CH<sub>2</sub>-NHR'</b>                |       |       |
| R = <i>n</i> -Bu ; R' = Et                  | 1) BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> .Et <sub>3</sub> O <sup>+</sup><br>2) NaBH <sub>4</sub> | 1) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>2) EtOH | R = <i>n</i> -Bu ; R' = Et                  | 83    | [91a] |
| R = <i>t</i> -Bu ; R' = Et                  | 1) BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> .Et <sub>3</sub> O <sup>+</sup><br>2) NaBH <sub>4</sub> | 1) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>2) EtOH | R = <i>t</i> -Bu ; R' = Et                  | 84    | [91a] |
| R = Ph ; R' = Et                            | 1) BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> .Et <sub>3</sub> O <sup>+</sup><br>2) NaBH <sub>4</sub> | 1) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>2) EtOH | R = Ph ; R' = Et                            | 92    | [91a] |
| R = <i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph ; R' = Et | 1) BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> .Et <sub>3</sub> O <sup>+</sup><br>2) NaBH <sub>4</sub> | 1) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>2) EtOH | R = <i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph ; R' = Et | 92    | [91a] |
|   |   |   | <b>R-CH<sub>2</sub>-NR'2</b>                |       |       |
| R = <i>n</i> -Bu ; R' = Et                  | 1) BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> .Et <sub>3</sub> O <sup>+</sup><br>2) NaBH <sub>4</sub> | 1) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>2) EtOH | R = <i>n</i> -Bu ; R' = Et                  | 94    | [91a] |
| R = <i>t</i> -Bu ; R' = Et                  | 1) BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> .Et <sub>3</sub> O <sup>+</sup><br>2) NaBH <sub>4</sub> | 1) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>2) EtOH | R = <i>t</i> -Bu ; R' = Et                  | 83    | [91a] |
| R = Ph ; R' = Et                            | 1) BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> .Et <sub>3</sub> O <sup>+</sup><br>2) NaBH <sub>4</sub> | 1) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>2) EtOH | R = Ph ; R' = Et                            | 89    | [91a] |
|   | 1) BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> .Et <sub>3</sub> O <sup>+</sup><br>2) NaBH <sub>4</sub> | 1) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>2) EtOH |   | 92    | [91a] |
|   | 1) SnCl <sub>4</sub> .2Et <sub>2</sub> O<br>2) NaBH <sub>4</sub>                        | 1) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>2) DME  |   | 79    | [91c] |

Tableau 14 : Réduction d'amides et de lactames par NaBH<sub>4</sub> après traitement par POCl<sub>3</sub>. [92]

| Amide de départ  | Réactif                                      | Solvant                          | Amine obtenue  | Rdt % | Ref.  |
|--|--|----------------------------------|--|-------|-------|
|  |  |                                  | <b>R-CH<sub>2</sub>-NHR'</b>                             |       |       |
| R = <i>c</i> -Hexyl ; R' = Me                            | 1) POCl <sub>3</sub><br>2) NaBH <sub>4</sub> | 1) POCl <sub>3</sub><br>2) glyme | R = <i>c</i> -Hexyl ; R' = Me                            | 83    | [92a] |
| R = Ph ; R' = Me   | 1) POCl <sub>3</sub><br>2) NaBH <sub>4</sub> | 1) POCl <sub>3</sub><br>2) glyme | R = Ph ; R' = Me   | 89    | [92a] |
| R = Ph ; R' = Et   | 1) POCl <sub>3</sub><br>2) NaBH <sub>4</sub> | 1) POCl <sub>3</sub><br>2) glyme | R = Ph ; R' = Et   | 88    | [92a] |
| R = Ph ; R' = <i>c</i> -Hexyl                            | 1) POCl <sub>3</sub><br>2) NaBH <sub>4</sub> | 1) Toluène<br>2) EtOH            | R = Ph ; R' = <i>c</i> -Hexyl                            | 90    | [92b] |
| R = <i>p</i> -Cl-Ph ; R' = <i>c</i> -Hexyl               | 1) POCl <sub>3</sub><br>2) NaBH <sub>4</sub> | 1) Toluène<br>2) EtOH            | R = <i>p</i> -Cl-Ph ; R' = <i>c</i> -Hexyl               | 78    | [92b] |
| R = <i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph ; R' = <i>c</i> -Hexyl | 1) POCl <sub>3</sub><br>2) NaBH <sub>4</sub> | 1) Toluène<br>2) EtOH            | R = <i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph ; R' = <i>c</i> -Hexyl | 88    | [92b] |

|   |  |                                  |  |    |       |
|---|--|----------------------------------|--|----|-------|
| $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NR}'_2$ R = <i>c</i> -Hexyl ; R' = Me | 1) POCl <sub>3</sub><br>2) NaBH <sub>4</sub> | 1) POCl <sub>3</sub><br>2) glyme | $\text{R}-\text{CH}_2-\text{NR}'_2$ R = <i>c</i> -Hexyl ; R' = Me                  | 86 | [92a] |
|              | 1) POCl <sub>3</sub><br>2) NaBH <sub>4</sub> | 1) POCl <sub>3</sub><br>2) glyme |  | 84 | [92a] |
|              | 1) POCl <sub>3</sub><br>2) NaBH <sub>4</sub> | 1) POCl <sub>3</sub><br>2) glyme |  | 70 | [92a] |

◆ NaBH<sub>4</sub> + RSH

Maki & coll.<sup>[88]</sup> ont étudié la réduction d'amides par NaBH<sub>4</sub> en présence d'un thiol PhSH ou dithiol HS-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SH. L'ordre de réactivité des amides est ici inverse de celui précédemment observé à savoir: primaires > secondaires > tertiaires (*tableau 15*). De plus, au départ d'amides secondaires et tertiaires, la formation de N-arylamines est favorisée par rapport à celle de N-alkylamines, cet avantage étant attribué à la faible basicité de l'aniline.

Tableau 15 : Réduction d'amides par NaBH<sub>4</sub> + RSH dans le THF à reflux<sup>[88]</sup>

| Réactif<br>(nbre éq / amide)  | Amide  | Amine  | Rdt<br>(%) |
|---|--|--|------------|
| NaBH <sub>4</sub> + PhSH<br>3 / 4                                   | <b>R-CO-NH<sub>2</sub></b><br>R = <i>n</i> Bu<br>R = Ph  | <b>R-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub></b><br>R = <i>n</i> Bu<br>R = Ph  | ~100<br>92 |
|   | <b>R-CO-NHR'</b><br>R = Me ; R' = Ph<br>R = Ph ; R' = Me   | <b>R-CH<sub>2</sub>-NHMe</b><br>R = Me ; R' = Ph<br>R = Ph ; R' = Me   | ~100<br>12 |
|   | <b>R-CO-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup></b><br>R = Me ; R <sup>1</sup> = Me ; R <sup>2</sup> = Ph<br>R = Ph ; R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Me | <b>R-CH<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup></b><br>R = Me ; R <sup>1</sup> = Me ; R <sup>2</sup> = Ph<br>R = Ph ; R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Me | 1<br>0     |
| NaBH <sub>4</sub> + HS-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -SH<br>3 / 4 | <b>R-CO-NH<sub>2</sub></b><br>R = <i>n</i> Bu<br>R = Ph  | <b>R-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub></b><br>R = <i>n</i> Bu<br>R = Ph  | ~100<br>86 |
|   | <b>R-CO-NHR'</b><br>R = Me ; R' = Ph<br>R = Ph ; R' = Me   | <b>R-CH<sub>2</sub>-NHR'</b><br>R = Me ; R' = Ph<br>R = Ph ; R' = Me   | ~100<br>6  |
|   | <b>R-CO-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup></b><br>R = Me ; R <sup>1</sup> = Me ; R <sup>2</sup> = Ph<br>R = Ph ; R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Me | <b>R-CH<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup></b><br>R = Me ; R <sup>1</sup> = Me ; R <sup>2</sup> = Ph<br>R = Ph ; R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Me | 5<br>0     |

♦  $\text{NaBH}_4 + \text{RCOOH}$  <sup>[93]</sup>

En présence d'acides organiques,  $\text{NaBH}_4$  forme des acyloxyborohydrures qui présentent des particularités remarquables et dont la réactivité dépend de la quantité d'acide présent, des monoacyloxy- ( $\text{RCOOBH}_3\text{Na}$ ) ou des trisacyloxyborohydrures  $[(\text{RCOO})_3\text{BHNa}]$  pouvant prendre naissance (schéma 42).<sup>[76,93]</sup> La réduction est effectuée dans l'acide organique ou en présence d'un cosolvant (dioxane, THF, EtOH).<sup>[76]</sup>

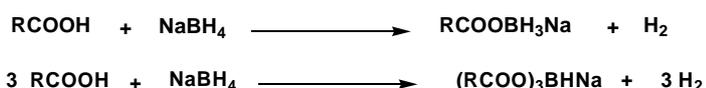
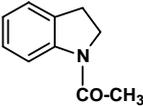
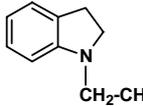
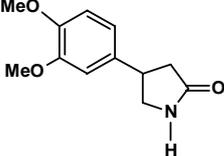
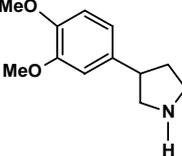


Schéma 42 : Formation d'acyloxyborohydrures

Dans le *tableau 16* sont répertoriés les résultats obtenus lors de la réduction de différents types d'amides par  $\text{NaBH}_4$  en présence de  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $\text{PhCOOH}$  ou  $\text{CF}_3\text{COOH}$ .<sup>[93]</sup>

Tableau 16 : Réduction des amides par  $\text{NaBH}_4$  en présence d'acides  $\text{RCOOH}$ 

| Amide de départ   | Solvant | Acide organique       | Réactif (nbre éq) | Durée (h) | Amine obtenue   | Rdt (%) |
|---|---------|-----------------------|-------------------|-----------|---|---------|
| <b>Ph-CO-NH<sub>2</sub></b>   | dioxane | CH <sub>3</sub> -COOH | 5                 | 4         | <b>Ph-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub></b>   | 76      |
| <b>R-CO-NHR'</b><br>R = Me ; R' = <i>m</i> -Cl-Ph-  | dioxane | CH <sub>3</sub> -COOH | 5                 | 1         | <b>R-CH<sub>2</sub>-NHR'</b><br>R = Me ; R' = <i>m</i> -Cl-Ph-  | 88      |
| R = Me ; R' = <i>m</i> -Cl-Ph-  | dioxane | CH <sub>3</sub> -COOH | 5                 | 1.5       | R = Me ; R' = <i>m</i> -Cl-Ph-  | 89      |
|   | diglyme | CH <sub>3</sub> -COOH | 5                 | 1         |   | 84      |
| R = Ph ; R' = Me  | dioxane | CH <sub>3</sub> -COOH | 5                 | 2         | R = Ph ; R' = Me  | 82      |
| R = Bn ; R' = Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | THF     | CH <sub>3</sub> -COOH | 10                | 2         | R = Bn ; R' = Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -  | 92      |
|   |         | PhCOOH                | 10                | 3         |   | 86      |
| <b>R-CO-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup></b><br>R = Me ; R <sup>1</sup> = Et ; R <sup>2</sup> = Ph | dioxane | CH <sub>3</sub> -COOH | 5                 | 20        | <b>R-CH<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup></b><br>R = Me ; R <sup>1</sup> = Et ; R <sup>2</sup> = Ph | 20      |
| R = Ph ; R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Me   | dioxane | CH <sub>3</sub> -COOH | 10                | 17        | R = Ph ; R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Me   | 35      |
|   | dioxane | CF <sub>3</sub> COOH  | 10                | 4.5       |   | 43      |
|            | dioxane | CH <sub>3</sub> -COOH | 10                | 5         |                      | 28      |
|   |         | CF <sub>3</sub> COOH  | 10                | 5         |   | 64      |
|            | dioxane | CH <sub>3</sub> -COOH | 10                | 5.5       |                      | 60      |

Les amides primaires et secondaires sont réduits facilement avec de bons rendements tandis que les amines tertiaires sont obtenues avec des rendements moindres. Par ailleurs, la force acide de RCOOH joue un rôle généralement appréciable sur le temps de réaction, celui-ci diminuant avec le pKa de l'acide [cf. *N*-(3-phényléthyl)-benzamide et diméthyl benzamide].

#### b - NaBH<sub>3</sub>NR'<sub>2</sub>

Le remplacement, dans un réactif, d'un hydrure par un substituant donneur d'électrons augmente le pouvoir réducteur de ce réactif. Le *tableau 17* regroupe quelques exemples d'amides réduits avec les diméthylamino- et *t*-butylaminoborohydrures de sodium.<sup>[94]</sup>

*Tableau 17* : Réduction d'amides par NaBH<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub> **1** et NaBH<sub>3</sub>N*t*Bu<sub>2</sub> **2**

| Amide de départ  | Solvant | Réactif<br>(nbre éq) | t<br>(° C) | Durée<br>(h) | Amine obtenue *  | % Rdt<br>(% pdt départ) |
|--|---------|----------------------|------------|--------------|--|-------------------------|
| <b>R-CO-NH<sub>2</sub></b>   |         |                      |            |              | <b>R-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub></b>   |                         |
| R = Me   | THF     | <b>1</b> (3.0)       | 66         | 44           | R = Me   | 1 (98)                  |
| R = <i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>   | THF     | <b>1</b> (4.0)       | 66         | 16           | R = <i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>   | 46 (3)                  |
| R = <i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>   | THF     | <b>2</b> (5.0)       | 66         | 120          | R = <i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>   | 46                      |
| R = Ph   | THF     | <b>1</b> (4.0)       | 66         | 7            | R = Ph   | 77                      |
| R = Ph   | THF     | <b>2</b> (5.0)       | 66         | 96           | R = Ph   | 21                      |
| <b>R-CO-NHR<sup>1</sup></b>  |         |                      |            |              | <b>R-CH<sub>2</sub>-NHR<sup>1</sup></b>  |                         |
| R = Me ; R <sup>1</sup> = Ph   | THF     | <b>1</b> (3.0)       | 66         | 44           | R = Me ; R <sup>1</sup> = Ph   | 1 (98)                  |
| R = <i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> ; R <sup>1</sup> = <i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> | THF     | <b>1</b> (3.0)       | 66         | 50           | R = <i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> ; R <sup>1</sup> = <i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> | 0 (97)                  |
| R = Ph ; R <sup>1</sup> = Ph   | dioxane | <b>1</b> (3.0)       | 101        | 70           | R = Ph ; R <sup>1</sup> = Ph   | 3 (91)                  |

\* En fin de réaction, le brut réactionnel est traité par HCl, puis NaOH.

Les résultats obtenus montrent que :

- ces réactifs réduisent certains amides primaires, mais sont pratiquement sans effet sur les amides secondaires ; quant aux amides tertiaires, ils sont le plus souvent transformés en aldéhydes (ou alcools) et en amines secondaires.
- la réactivité de l'hydrure diminue avec l'encombrement de son groupement R'.

#### c - LiBH<sub>3</sub>NR'<sub>2</sub>

La comparaison de la réactivité de ces hydrures avec les précédents illustre l'importance du cation. Contrairement aux aminoborohydrures de sodium, les aminoborohydrures de lithium réduisent les amides tertiaires aliphatiques ou aromatiques.

Toutefois l'évolution de la réaction est, là encore, fonction de la nature du groupement R'. Tandis que LiBH<sub>3</sub>Pyridine tend à favoriser la coupure de la liaison C-N de l'amide, engendrant la formation d'aldéhydes, LiBH<sub>3</sub>NiPr<sub>2</sub> conduit généralement aux amines correspondantes. Le *tableau 18* regroupe quelques exemples d'amides tertiaires réduits par ce réactif.<sup>[95]</sup>

Tableau 18 : Réduction d'amides tertiaires par LiBH<sub>3</sub>NiPr<sub>2</sub> dans le THF

| Amide de départ*  | Réactif<br>(nbre d'éq.) | t<br>(°C) | Amine obtenue**   | Rdt % |
|---|-------------------------|-----------|---|-------|
| <b>R-CO-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup></b>   |                         |           | <b>R-CH<sub>2</sub>-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup></b>   |       |
| R = <i>n</i> -C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> ; R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Et          | 1.2                     | 25        | R = <i>n</i> -C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> ; R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Et          | 98    |
| R = <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> ; R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = <i>i</i> -Pr | 1.7                     | 25        | R = <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> ; R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = <i>i</i> -Pr | 64    |
| R = Ph ; R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = <i>i</i> -Pr                                       | 1.2                     | 25        | R = Ph ; R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = <i>i</i> -Pr                                       | 98    |
| R = <i>m</i> -Me-Ph ; R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Et                                    | 1.2                     | 25        | R = <i>m</i> -Me-Ph ; R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Et                                    | 99    |
| R = <i>o</i> -HO-Ph ; R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Et                                    | 2.0                     | 65        | R = <i>o</i> -HO-Ph ; R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Et                                    | 67    |

\* Durée de réaction = 2 h ; \*\* En fin de réaction, le brut réactionnel est traité par HCl, puis NaOH.

### III - 4 - Compatibilité des hydrures anioniques avec les fonctions acétals.

Les hydrures anioniques laissent en général les acétals intacts sauf en présence d'agents acides (acides de Lewis, acides minéraux ou acides organiques), l'acétal étant alors transformé en éther *via* un ion oxonium. De telles transformations ont été relatées notamment avec :

**a** - NaBH<sub>3</sub>CN ou NaBH<sub>4</sub> en présence d'acide chlorhydrique (*schéma 43*).<sup>[76,123]</sup>

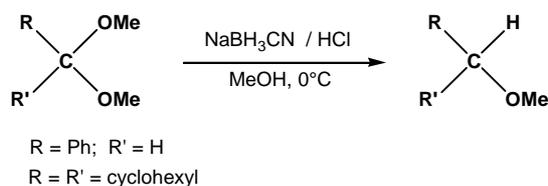


Schéma 43 : Réduction d'un acétal par NaBH<sub>3</sub>CN en présence d'HCl

**b** - NaBH<sub>3</sub>CN ou NaBH<sub>4</sub> en présence d'acide triflique (*schéma 44*).<sup>[76,124]</sup>

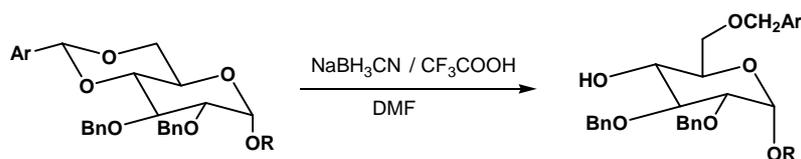


Schéma 44 : Réduction d'un acétal par NaBH<sub>3</sub>CN en présence de CF<sub>3</sub>COOH

## IV - Conclusion

- ❖ Les fonctions lactames secondaires et tertiaires peuvent être réduites :
  - assez facilement par les hydrures neutres de bore ( $B_2H_6$ ,  $BH_3.THF$ ,  $BH_3.SMe_2$ ) et d'aluminium ( $AlH_3$ ,  $AlH_xCl_{3-x}$ ,  $iBu_2AlH$  utilisé en excès) ;
  - très facilement par les hydrures anioniques d'aluminium [ $LiAlH_4$ ,  $LiAlH(OMe)_3$ , éventuellement Red-Al] ;
  - plus difficilement par les hydrures anioniques de bore ( $NaBH_4$  + agent acide,  $NaBH_3NMe_2$ ).

❖ Dans le cas de molécules incluant à la fois des unités lactames et acétals, la réduction des premières fonctions sans toucher aux secondes limite considérablement la gamme des agents réducteurs envisageables, les fonctions acétals étant très sensibles à tout milieu acide.

De ce fait, les hydrures neutres, et plus particulièrement les chlorohydrures d'aluminium  $AlH_xCl_{3-x}$ , électrophiles par nature, sont peu recommandables pour une réduction sélective, notamment si le traitement en fin de réaction est effectué en milieu acide.

Parmi les réactifs anioniques, les **hydrures d'aluminium sont préférables** aux hydrures de bore qui, comme leurs homologues neutres nécessitent le plus souvent un "work up" acide.

❖ Dans le cas de lactames macrocycliques, les rendements de réduction avec les hydrures anioniques sont souvent diminués par le fait que les amines engendrées au fur et à mesure de la réduction sont susceptibles de complexer le cation ( $Li^+$ ,  $Na^+$ ) et de gêner ainsi l'activation de l'oxygène du carbonyle au départ du mécanisme de réduction. Cet effet est particulièrement sensible lors de la réduction de lactames à 12-14 chaînons par LAH, l'amine obtenue correspondant par sa taille à une bonne complexation du cation  $Li^+$ . L'effet diminue en revanche au fur et à mesure que la taille du macrocycle augmente.<sup>[3a]</sup>

## B - Autres voies de synthèse de tétraamines macrocycliques

Nous relatons ici des synthèses de tétraamines macrocycliques par des méthodes faisant appel, en dernière étape, à une voie autre que la réduction de lactames en amines.

Plusieurs méthodologies permettent d'accéder à des polyamines macrocycliques, notamment la cyclisation bimoléculaire directe de dérivés tosylés, à des concentrations normales, et les synthèses faisant appel soit à une haute dilution, soit à un effet de matrice afin de limiter la formation de polymères.

### I - Cyclisation bimoléculaire directe.

□ Cette méthodologie mise au point par Atkins & coll.<sup>[125]</sup> met en jeu la condensation d'un sel d'amines tosylées, en l'occurrence un sel de sodium, sur des dérivés disulfonylés (OTs, OMs) ou dihalogénés (Cl, Br ou I) à une concentration en chacun des substrats variant de 0.07 M à 0.1 M (*schéma 45*).

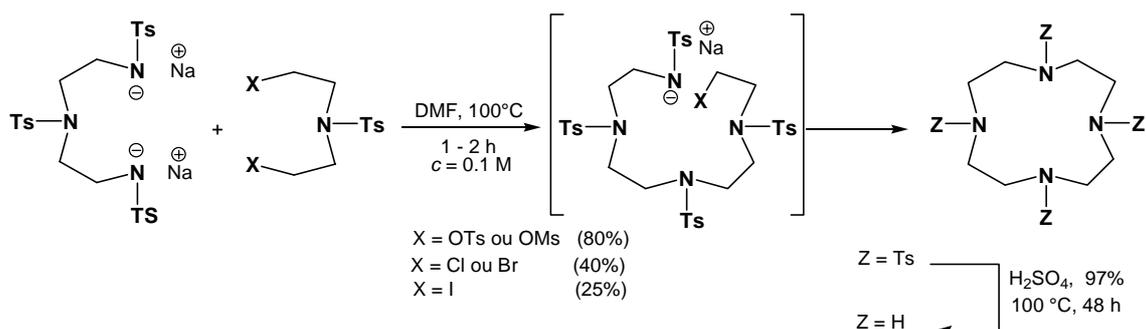


Schéma 45: Préparation des cyclènes par cyclisation bimoléculaire directe selon Atkins

□ Plusieurs auteurs ont repris ce processus pour la synthèse des tétraamines macrocycliques à 14, 16 et 18 chaînons par condensation :

a - soit d'un sel de sodium d'amines tosylées sur un dérivé ditosylé (schéma 46).<sup>[15]</sup>

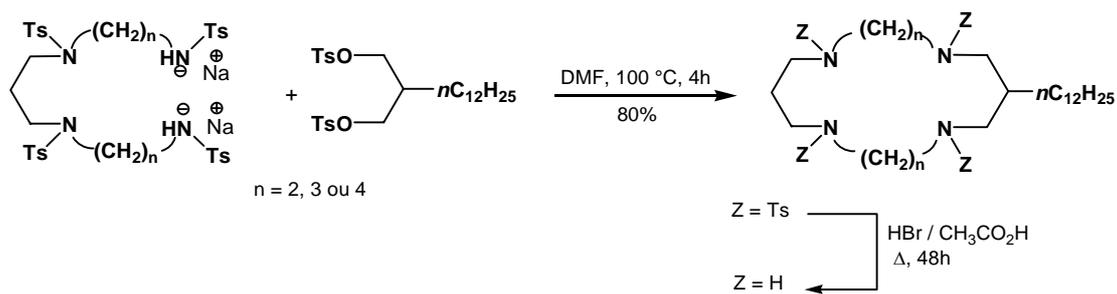


Schéma 46 : Préparation des tétraamines macrocycliques à 14, 16 et 18 chaînons par cyclisation bimoléculaire directe selon Handel

b - soit d'un sel de potassium d'amines trifluoromethanesulfonylées sur le dibromoéthane, le groupement protecteur triflate permettant une déprotection dans des conditions plus douces que le groupement tosylé (schéma 47).<sup>[126]</sup>

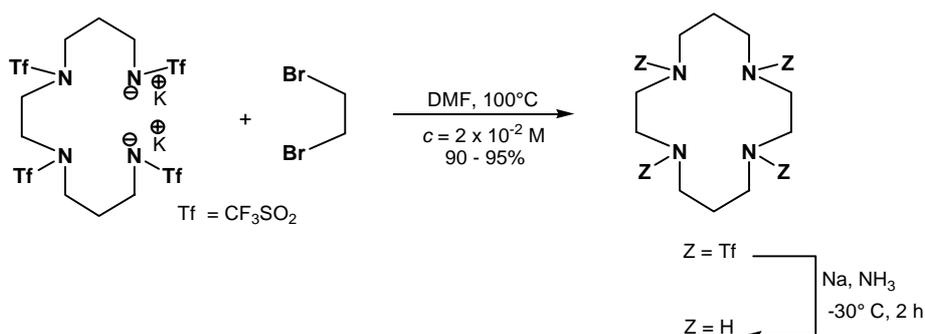


Schéma 47 : Préparation du cyclame par cyclisation bimoléculaire directe selon Handel

c - soit d'un sel de césium de ditosylamine sur des dérivés dimésylés ou ditosylés (schéma 48 et 49).<sup>[127,128]</sup>

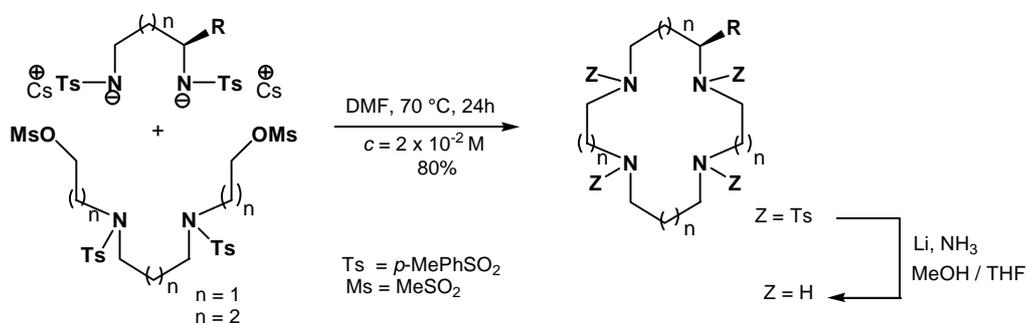
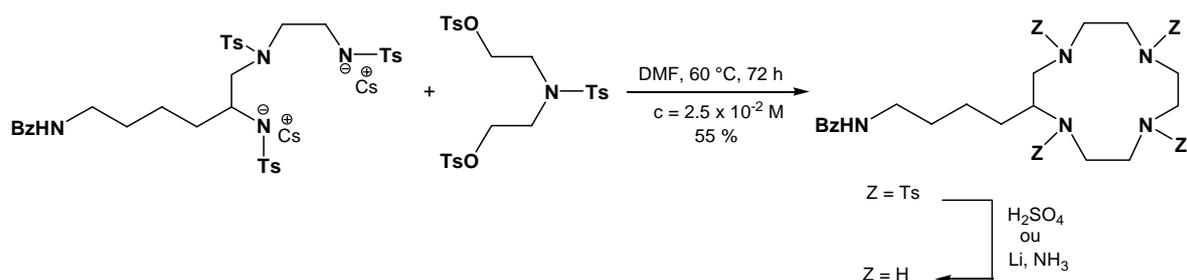


Schéma 48 : Préparation des tétraamines macrocycliques à 14 et 16 chaînons par cyclisation bimoléculaire directe selon Burrows.<sup>[127]</sup>

Schéma 49 : Synthèse de cyclène c-substitué selon Parker.<sup>[128]</sup>

## II - Cyclisation intramoléculaire à haute dilution.

Une diaza-hydroxyamine protégée par des groupements tosylés est traitée en milieu basique faible à une concentration correspondant à une haute dilution. L'anion dérivant de l'arrachement du proton sur l'azote terminal attaque le carbone porteur du groupement OTs et conduit à un cyclène (schéma50).<sup>[129]</sup>

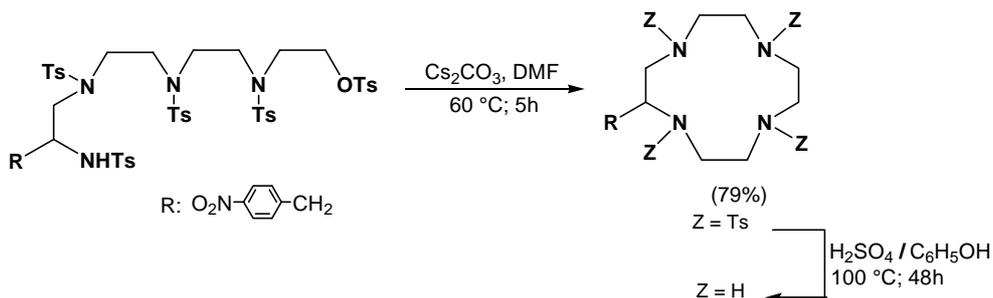


Schéma 50 : Synthèse de cyclènes par cyclisation intramoléculaire selon Meares.

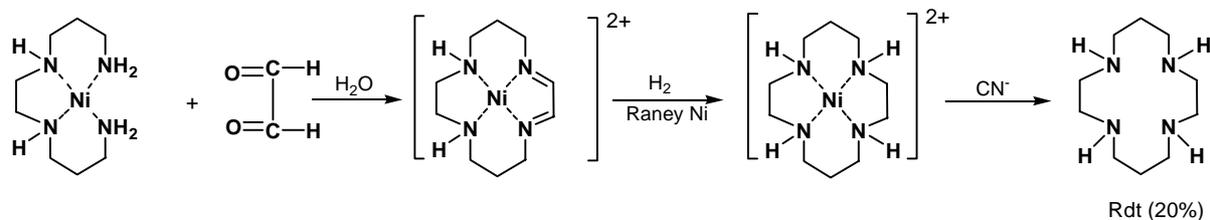
## III - Cyclisation biomoléculaire avec effet template

Cette méthode consiste, comme nous l'avons déjà vu lors de la synthèse de poly lactames, à utiliser un support externe, cation métallique (effet template cationique) ou contrainte structurale (effet template organique), pour amener les synthons dans une conformation favorable à une réaction de cyclisation.

### III - 1 - Effet template cationique

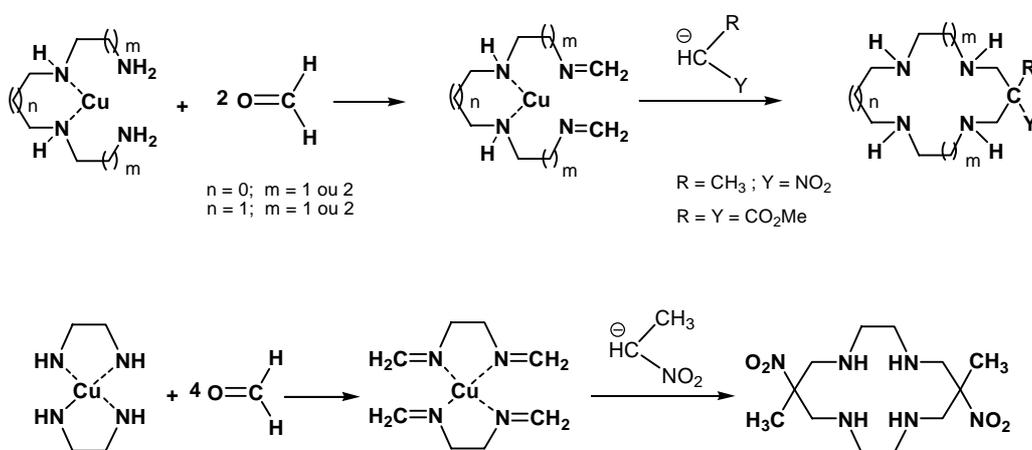
□ Barefield<sup>[130]</sup> a utilisé le passage par un complexe de nickel pour synthétiser le cyclame. La réaction est basée sur la condensation du glyoxal sur le complexe de nickel du

1,5,8,12-tétrazadodécane ; elle conduit à une diimino-diamine macrocyclique intermédiaire, coordonnée, qui est réduite par hydrogénation catalytique. Le cyclame est libéré par des ions cyanures (*schéma 51*). Il convient de remarquer qu'aucune réaction avec l'ion métallique ne se produit même après plusieurs jours de réaction si le glyoxal est ajouté à l'amine avant adition du sel de nickel.



*Schéma 51*: Synthèse du cyclame par effet template cationique selon Barefield.

□ Curtis & coll. ont repris cette méthodologie avec des complexes de cuivre de tétraamines<sup>[131]</sup> ou de deux molécules d'éthylène diamine,<sup>[132]</sup> qu'ils condensent sur l'aldéhyde formique (*schéma 52*).



*Schéma 52* : Synthèse des tétraamines à 12, 14 et 16 chaînons par effet template d'ion  $\text{Cu}^{2+}$  selon Curtis.<sup>[131,132]</sup>

### III - 2 - Effet template organique

Guilard & coll.<sup>[133]</sup> d'une part, et Handel & coll.<sup>[134]</sup> d'autre part ont développé une nouvelle stratégie pour la synthèse de cyclames. La cyclisation intramoléculaire d'une tétraamine sur un réactif dihalogéné est favorisée par une préorganisation conformationnelle

imposée par la formation d'un intermédiaire bis-aminal. Celui-ci est engendré par condensation de la tétraamine sur un dérivé dicarboxylé (aldéhyde pyruvique, butanedione ou phénylglyoxylate). L'étape finale de déprotection est réalisée par traitement acide (schéma 53).

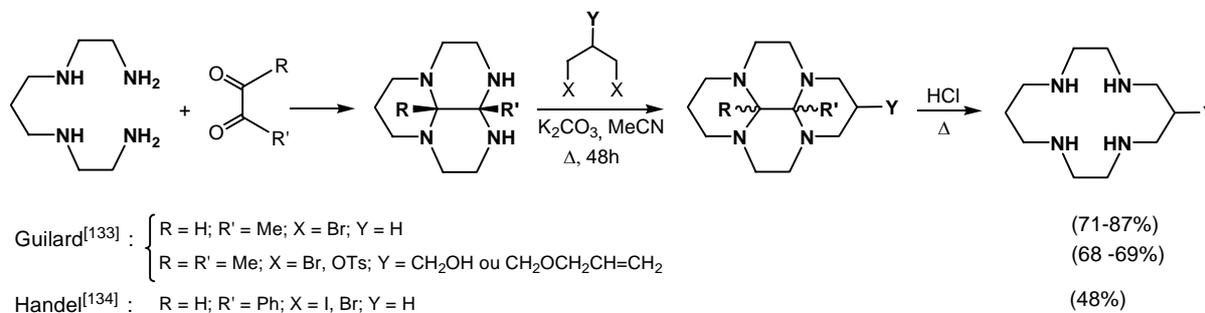


Schéma 53 : Synthèse de cyclame par cyclisation d'un bis-aminal selon Guillard<sup>[133]</sup> et Handel.<sup>[134]</sup>

## IV - Conclusion

La formation des polyamines macrocycliques à 12, 14 et 16 chaînons est régie par la concentration (haute dilution) et par les effets de matrice, métalliques et organiques, qui permettent de travailler dans des conditions de dilution normale.

## CHAPITRE II

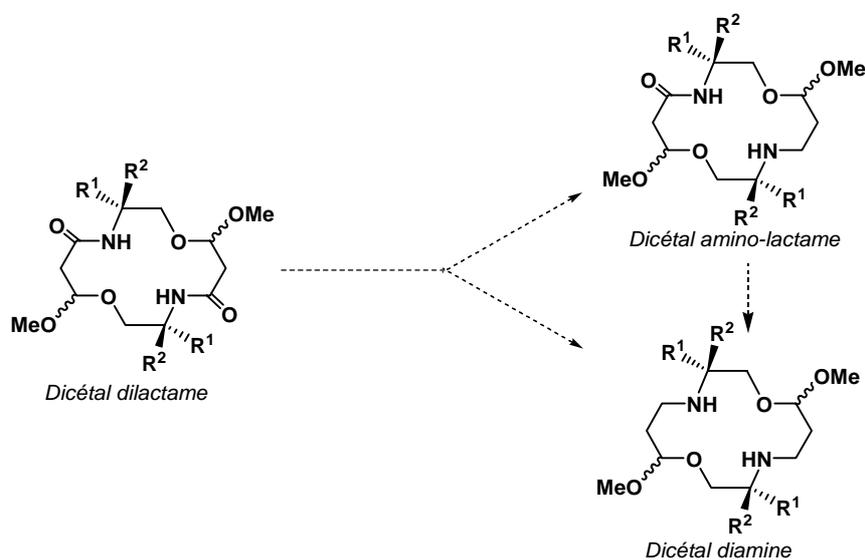
### SYNTHESE DE DICETALS DIAMINES

#### homologues dioxygénés des cyclames

#### I - Introduction

Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction générale de ce manuscrit, notre objectif premier est la synthèse de dicétals diamines macrocycliques diversement substitués, homologues oxygénés des cyclames afin d'étudier dans un premier temps leurs propriétés complexantes vis-à-vis des radioéléments (cf partie 3, chap. 2) puis ultérieurement de synthétiser des molécules dimères homologues des bicyclames (cf partie 4).

L'accès à ces composés a été envisagé par réduction des fonctions carbonyles des dicétals dilactames préalablement préparés (*schéma 1*).



*Schéma 1*: Méthode envisagée pour la synthèse de dicétals diamines

Or du fait de la présence de deux fonctions carbonyles sur ces dernières molécules, la réaction va s'effectuer inévitablement *via* un intermédiaire dicétal amino-lactame correspondant à un produit de monoréduction. L'obtention et l'isolement de ce type de dérivés n'est pas dépourvue d'intérêt. En effet ces composés qui présentent une seule fonction

amine libre constituent des substrats parfaitement appropriés à la synthèse d'homologues de bis-cyclames par couplage de deux molécules, objectif de la deuxième partie de nos travaux.

De ce fait, nous nous sommes attachés à synthétiser préférentiellement l'un et l'autre de ces deux types de composés : dicétals diamines et dicétals amino-lactames, en tentant de déterminer dans les deux cas les conditions d'obtention les plus sélectives possibles.

Par ailleurs, ces molécules présentent dans leurs structures deux variétés de fonctions différentes, amide et acétal, susceptibles d'être réduites. Une réduction sélective de l'une par rapport à l'autre implique un choix judicieux des réactifs.

□ Des tentatives de réduction des fonctions acétals en fonctions éthers furent réalisées au laboratoire, il y a une dizaine d'années, sur le dicétal dilactame **5c**.<sup>[135]</sup> Cette transformation devait répondre à l'époque, à un double objectif : *i*) suppression de la diastéréoisomérisation engendrée par les groupements méthoxy ; *ii*) détermination de la participation plus ou moins importante des groupements OMe dans une complexation avec les alcalino-terreux par comparaison des propriétés complexantes des deux types de macrocycles (dicétals dilactames et diéthers dilactames).<sup>[33b,35]</sup>

Cinq essais de réduction furent effectués, en utilisant à chaque fois, les deux types de réactifs nécessaires à la réduction d'une fonction acétal à savoir (*schéma 2*): *i*) un agent acide A électrophile (acide de Bronsted ou de Lewis) capable de transformer l'acétal en carbocation ; *ii*) un agent réducteur susceptible d'apporter un ion hydruure.

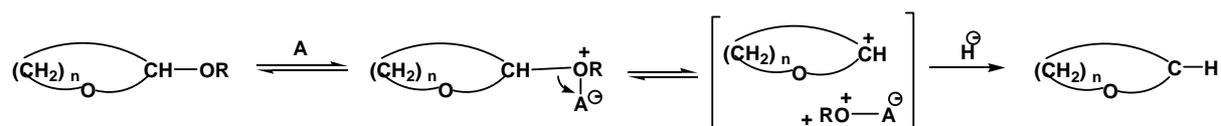


Schéma 2 : Schéma réactionnel de réduction, en éthers, d'acétals mixtes à liaisons C-O endo et exocyclique.

Le tableau 1 résume les différents essais effectués :

Tableau 1 : Essais de réduction des fonctions acétals.<sup>[1 35]</sup>

| Agent réducteur              | Agent acide                  | Solvant                             | Réf.  | c en 5c | t (°C)  | Résultats <sup>[135]</sup> |
|------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|-------|---------|---------|----------------------------|
| Et <sub>3</sub> SiH (8 éq.)  | TMSOTf (8 éq.)               | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>     | [136] | 0.1 M   | -10→0   | <b>C+D+E+X</b>             |
| Et <sub>3</sub> SiH (20 éq.) | MeSO <sub>3</sub> H (10 éq.) | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>     | [137] | 0.1 M   | -10→+20 | <b>C+D</b>                 |
| Et <sub>3</sub> SiH (8 éq.)  | APTS (0.4 éq.)               | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>     | [138] | 0.1 M   | 61      | <b>B+D</b>                 |
| LiAlH <sub>4</sub> (8 éq.)   | AlCl <sub>3</sub> (8 éq.)    | THF                                 | [139] | 0.07 M  | 0→25    | <b>D+X</b>                 |
| NaBH <sub>4</sub> (2 éq.)    | TiCl <sub>4</sub> (3 éq.)    | DME+CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | [140] | 0.08 M  | -20→0   | <b>D+X</b>                 |

X : produits non identifiés

Aucun des ces essais ne permît d'obtenir le diéther dilactame macrocyclique **A** attendu. Les réactions conduisirent, dans la plupart des cas, à des composés dimères ou monomères, ces derniers correspondant à une ouverture de cycle due vraisemblablement à la fragilité en milieu acide de la liaison C-O acétal endocyclique. Parmi ceux-ci quatre produits **B**, **C**, **D**, **E** obtenus en faible pourcentage, furent isolés et caractérisés (*schéma 3*) :

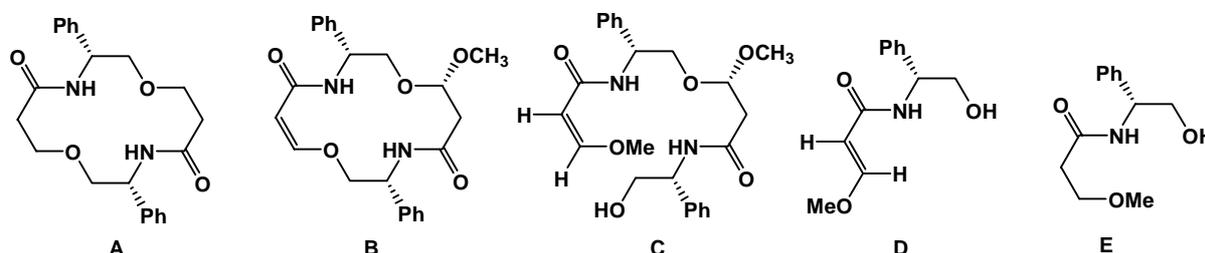
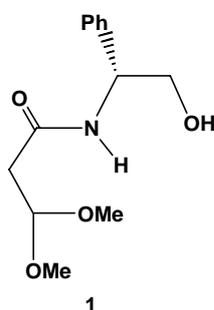


Schéma 3 : Produits obtenus lors de la réduction des fonctions acétals du macrocycle **5c**

□ Dans le cas présent, le choix du réactif de réduction des fonctions lactames doit être fait en prenant en compte cette fragilité des fonctions acétals en milieu acide. Les résultats ci-dessus nous incitent à écarter les réactifs nécessitant la présence parallèle d'un agent acide ou un « work up » en milieu acide, comme tel est le cas de plusieurs hydrures notamment les hydrures de bore (B<sub>2</sub>H<sub>6</sub>, NaBH<sub>4</sub>), les chlorhydrures d'aluminium, LiAlH<sub>4</sub>-AlCl<sub>3</sub>, etc (cf p. 68 et 85).

Par ailleurs dans le souci d'économiser au maximum les dicétals dilactames synthétisés, des tests préliminaires de réduction ont été effectués au niveau des hydroxyamidoacétals et plus particulièrement de l'hydroxyamidoacétal phényle **1**.

## II - Tests de réduction de l'hydroxyamidoacétal phénylé **1**.



Quatre hydrures ont été successivement testés :

\* un hydrure de bore : le borane dimethylsulfure (BMS) :  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ . Ce premier choix semble en contradiction avec les restrictions émises dans le paragraphe précédent. On observe toutefois dans la littérature, un work-up possible dans des conditions autres qu'un milieu acide et plus particulièrement en présence de triméthylènediamine (TMEDA)<sup>[74,101]</sup> (cf p. 56). Aussi avons-nous fait un test avec ce réactif.

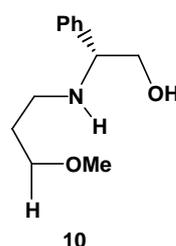
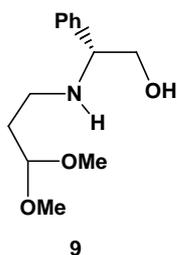
\* trois hydrures d'aluminium neutres ou anioniques, à savoir : *i*) l'hydrure de disobutylaluminium (DIBAH) :  $i\text{Bu}_2\text{AlH}$ ; *ii*) le dihydrure de sodium et de bis-(2-méthoxyéthoxyaluminium) (Red-Al) :  $\text{NaAlH}_2 \text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-OCH}_3)_2$ ; *iii*) l'hydrure de lithium aluminium :  $\text{LiAlH}_4$ .

Le *tableau 2* regroupe les conditions opératoires et les résultats obtenus avec chaque réactif.

*Tableau 2* : Essais de réduction de l'hydroxyamidoacétal phénylé **1**

| Réducteur                                       | Solvant | C en <b>1</b>          | Réf.     | Durée (h) | t (°C) | Taux conversion (%) | Résultats (Rdt)   |
|---|---------|------------------------|----------|-----------|--------|---------------------|---|
| $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (5 éq.) | THF     | $4 \times 10^{-2}$ M   | [42]     | 9         | 65     | 100                 | * : <b>10</b> (48%)<br># : <b>9</b> (40%) + <b>10</b> (26%) |
| DIBAH (3 éq.)                                   | Toluène | $2 \times 10^{-1}$ M   | [77]     | 72        | 110    | 32                  | <b>9</b> (3%)   |
| Red-Al (3 éq.)                                  | THF     | $2 \times 10^{-1}$ M   | [84]     | 24        | 25     | 99                  | <b>9</b> (30%)  |
| $\text{LiAlH}_4$ (5 éq.)                        | THF     | $6.7 \times 10^{-2}$ M | [3a,120] | 1.5       | 65     | 100                 | <b>9</b> (66%)  |

\* : Work up en milieu acide (HCl); #: work up en milieu basique (TMEDA)



### 1 - Agent réducteur $\text{BH}_3$ : $\text{Me}_2\text{S}$ (BMS)

Au bout de 9 h de réaction, la totalité du produit de départ est transformé en un produit polaire correspondant vraisemblablement à un borane de type  $\text{B}(-\text{NRR}')_3$ . Cet intermédiaire a ensuite été traité dans deux conditions différentes susceptibles de libérer l'amine à savoir : *i*) par TMEDA (chauffage dans le THF, 6 h) ; *ii*) par HCl 0.6 N (chauffage dans MeOH, 6 h).

La réaction conduit :

❖ dans le premier cas, à un mélange de deux composés : l'hydroxyaminoacétal **9** attendu correspondant à une réduction de la fonction amide (rdt 40%) et l'hydroxyamino-éther **10** correspondant à une réduction à la fois de la fonction amide et de la fonction acétal (rdt : 26%) [rapport **9**/**10** : 60/40].

❖ dans le deuxième cas, et après neutralisation par NaOH, au seul hydroxyaminoéther **10** (rdt 48%).

### 2 - Agent réducteur $i\text{Bu}_2\text{AlH}$ (DIBAH) :

Un chauffage prolongé de 72 h à reflux du toluène, conduit à un très faible pourcentage du produit attendu (rdt 3%).

### 3 - Agent réducteur $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OMe})_2$ : (Red Al).

Ce réactif conduit à l'amine attendue **9**, mais avec un faible rendement (30%).

### 4 - Agent réducteur : $\text{LiAlH}_4$ .

La réaction conduit à l'amine **9** recherchée avec un rendement correct, fonction du nombre d'équivalents de LAH utilisé : 59 % avec 3 équivalents ; 66% avec 5 équivalents ; 57% avec 10 équivalents.

### 5 - Conclusion

Parmi les quatre réactifs testés, seuls le Red-Al et LAH permettent une réduction sélective de la fonction amide avec des rendements respectifs de 30% et 66% (*schéma 4*).

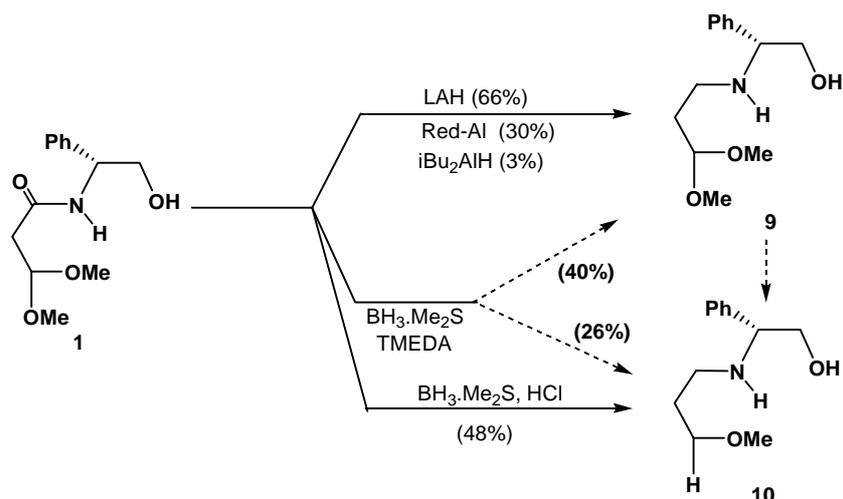


Schéma 4 : Produits obtenus lors de la réduction de l'amidocétal **1** par différents agents réducteurs

### III - Réduction des dicétals dilactames macrocycliques

L'étude a été conduite sur les macrocycles **b** et **c** des séries phénylée **5**, méthylée **6** et non substituée **8**.

N'ont pas été engagés dans cette étude :

- les isomères **a** des séries **5** et **6** obtenus en faible pourcentage (cf partie 1, p. 26).
- les macrocycles **7** de la série noréphedrine, compte tenu des difficultés de purification de ces composés par recristallisation (cf partie 1, p. 26)

Les premiers essais de réduction ont été effectués sur les dérivés phénylés **5b** et **5c** en utilisant successivement les agents réducteurs ayant donné, sur l'hydroxyamidoacétal **1**, des résultats positifs, bien que fort différents en rendement, à savoir : Red-Al et LAH.

#### III - 1 - Réduction des dicétals dilactames phénylés **5b** et **5c**.

##### III - 1 - 1 - Agent réducteur : $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OMe})_2$ : Red-Al

La réaction, effectuée dans le THF en présence de 7 équivalents de réactif et à une concentration  $c = 24 \times 10^{-3}$  M en substrat **5b** ou **5c**, nécessite un chauffage à reflux pendant 6 jours pour une consommation totale du produit de départ. Elle donne naissance à des produits résultant d'une ouverture de cycle et correspondant à une structure hydroxyamidoacétal de type **11** et **12** (schéma 5). Leur formation résulte de la *trans*-acétalisation respectivement d'un ou deux groupements méthoxy par la chaîne éther du réactif. Au départ de **5b**, ceux-ci sont accompagnés d'un troisième composé **13** dérivant de **11** par élimination d'une molécule de

CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH. L'hydroxyamidoacétal **11** qui possède deux carbones asymétriques est obtenu sous deux formes diastéréoisomères dans un rapport 55/45.

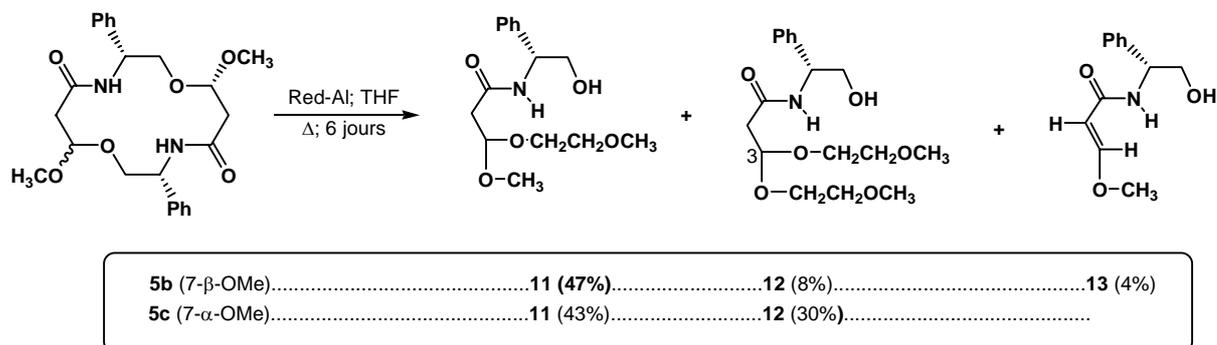


Schéma 5 : Réduction des dicétals dilactames phénylés **5b** et **5c** par le Red-Al

☞ En conclusion, au départ des macrocycles **5b** et **5c**, le Red-Al ne donne lieu en aucun cas à une réduction de la fonction lactame.

### III - 1 - 2 - Agent réducteur : LiAlH<sub>4</sub>

Etudiés au départ des deux macrocycles isomères **5b** et **5c**, la réaction a tout d'abord été mise au point avec **5c**, obtenu en pourcentage plus important.



Elle a été conduite dans la plupart des cas, par addition d'une solution du substrat à une suspension de LAH, et plus rarement, dans le cas de concentration élevée en substrat, par "addition inverse" c'est-à-dire addition d'une solution de LAH à une solution de substrat.

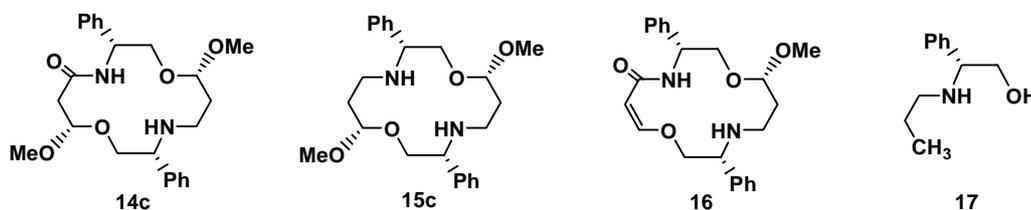
#### III - 1 - 2 - 1 - Réduction du diphenyl dicétal dilactame *cis*-OMe **5c**

Plusieurs essais ont été effectués afin de déterminer les conditions de réaction (concentration en substrat, temps de réaction) les plus favorables à l'obtention la plus sélective possible des deux composés recherchés : dicétal amino-lactame **14c** (produit de monoréduction) et dicétal diamine **15c** (produit de biréduction). Dix équivalents de réactif ont été utilisés dans la majorité des cas compte tenu des résultats obtenus lors de la réduction de l'hydroxyamidoacétal **1** (5 équivalents par CO amide).

Les différents essais effectués sont regroupés dans le *tableau 3*.

*Tableau 3* : Réduction par LAH du diphenyl dicétal dilactame *cis*-OMe **5c**

| Expérience | <i>c</i> en <b>5c</b><br>(10 <sup>-3</sup> M) | LAH<br>(éq / <b>5c</b> ) | NEt <sub>3</sub><br>(éq / LAH) | Durée<br>(h) | Taux<br>Conversion<br>(%) | <b>14c</b><br>(%) | <b>15c</b><br>(%) | <b>16</b><br>(%) | <b>17</b><br>(%) | Polymères<br>(%) |
|------------|---|--------------------------|--------------------------------|--------------|---------------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| 1          | 17  | 10                       | -                              | 9            | 90                        | 16                | 21                | 14               | 3                | 24               |
| 2          | 5   | 10                       | 0.01                           | 8            | 69                        | 13                | 1                 | 7                | -                | 10               |
| 3          | 8   | 10                       | 0.01                           | 8            | 84                        | 35                | 10                | 8                | -                | 14               |
| 4          | 21  | 10                       | 0.01                           | 11           | 92                        | 13                | 31                | 11               | 4                | 16               |
| 5          | 25  | 10                       | 0.03                           | 12           | 94                        | 8                 | 26                | 12               | 1                | 19               |
| 6          | 25  | 10                       | 0.04                           | 11           | 95                        | 8                 | 30                | 8                | -                | 13               |
| 7          | 30  | 10<br>en solution        | 0.04                           | 11           | 80                        | 2                 | 19                | -                | -                | 22               |



*a - Test exploratoire (Exp. 1)*

Une première expérience réalisée dans des conditions arbitraires ( $c_{\text{substrat}} = 17 \times 10^{-3}$  M) montre que la réaction conduit aux deux macrocycles attendus **14c** et **15c** accompagnés de deux sous produits : un aminolactame insaturé à 14 chaînons **16** et un aminoalcool **17** provenant d'une bicoupeure du macrocycle.

□ L'obtention inattendue et non souhaitée de ces deux composés incite à s'interroger sur leur mécanisme de formation, afin d'éviter celle-ci, dans la mesure du possible.

✓ Le macrocycle **16** prend vraisemblablement naissance à partir de **14c** par élimination d'une molécule de méthanol, susceptible de se produire :

- soit en milieu acide à partir de l'oxonium engendré en C-7 par protonation ou métallation (acide de Lewis) de l'oxygène O-Me.

- soit en milieu basique à partir du carbanion provenant de l'arrachement d'un proton H-6 en  $\alpha$  du CO amide, arrachement qui nécessite la présence d'une base forte, compte tenu du pKa de ces protons (  $pK_a \approx 30$  ).

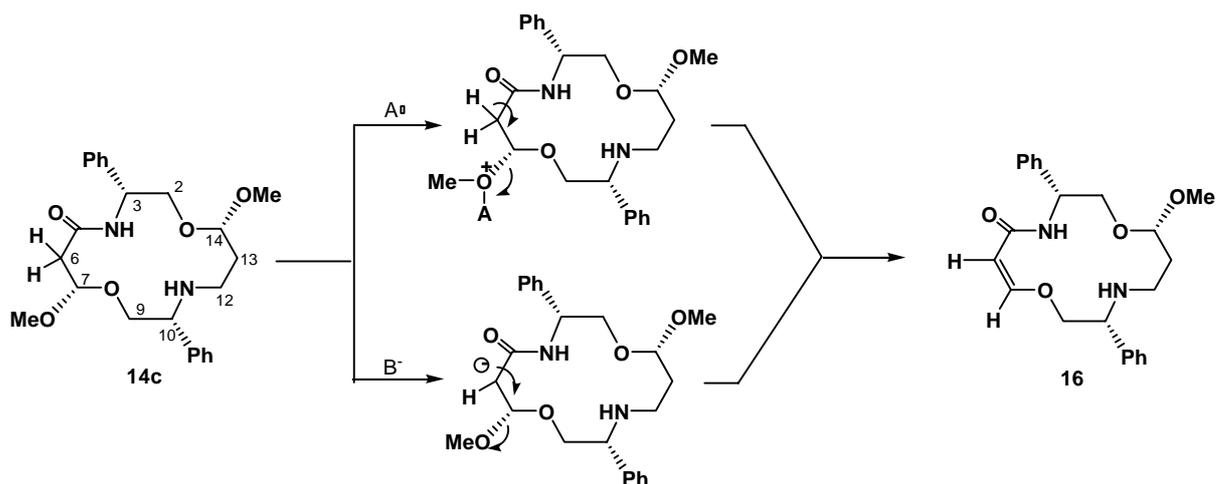


Schéma 6 : Mécanisme proposé pour la formation du composé 16

✓ Par ailleurs la formation de l'aminoalcool 17 à partir de 15c peut être expliquée par les actions successives d'un acide de Lewis et d'ions d'hydrures selon le mécanisme ci-dessous décrit, l'acide de Lewis contribuant à l'élimination des deux groupements OMe et à une bis-coupure du cycle au niveau des oxygènes endocycliques.

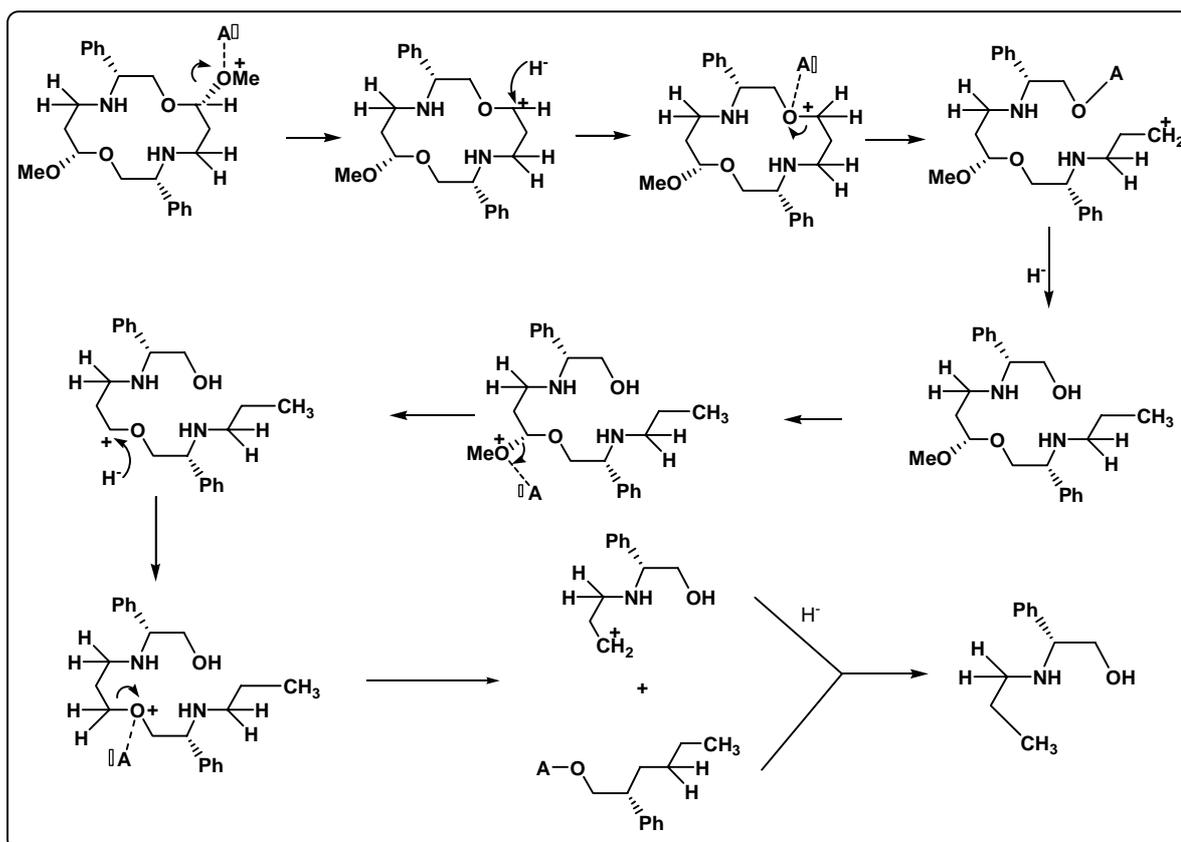


Schéma 7 : Mécanisme proposé pour la formation de l'aminoalcool 17

□ L'acidité du milieu réactionnel susceptible de contribuer à la formation des composés **16** et **17** peut être due à la présence de traces d' $\text{AlCl}_3$  dans l'hydrure de lithium aluminium, traces provenant de sa préparation.



Quant à la basicité susceptible de gouverner également la formation des macrocycles insaturés **16**, elle peut être rattachée à la libération, lors du work-up, de  $\text{LiOH}$  en quantité d'autant plus importante que le réactif est utilisé en excès.

□ En conséquence, afin de neutraliser les traces d' $\text{AlCl}_3$ , les essais suivants ont été effectués en présence de petites quantités de triéthylamine utilisée en nombre d'équivalents croissant par rapport à LAH (0.01 à 0.04 éq.), la difficulté résidant dans le fait que l'on ne connaît pas le pourcentage de chlorure d'aluminium présent dans l'hydrure. En revanche il semble plus difficile de remédier à la basicité du milieu aqueux lors du work-up, les résultats obtenus lors de la réduction de l'hydroxyamidoacétal ayant souligné la nécessité de cinq équivalents de réactif par groupe carbonyle.

#### *b - Formation du dicétal aminolactame **14c***

L'examen du *tableau 2* montre que les conditions les plus favorables à l'obtention du composé monoréduit **14c** sont celles de l'*expérience 3* (concentration en substrat:  $8 \times 10^{-3}$  M, LAH: 10 éq,  $\text{NEt}_3$ : 0.01 éq / LAH, durée de réaction: 8 h, rdt 35%).

Une concentration plus faible induit une chute du taux de conversion et des pourcentages de formation de **14c** et **15c** (*exp. 2*). En revanche la présence de triéthylamine évite la genèse de l'aminoalcool **17** et permet une diminution du pourcentage de formation de **16** (*Exp. 2 + 3*).

#### *c - Formation de la diphényl dicétal diamine **15c***

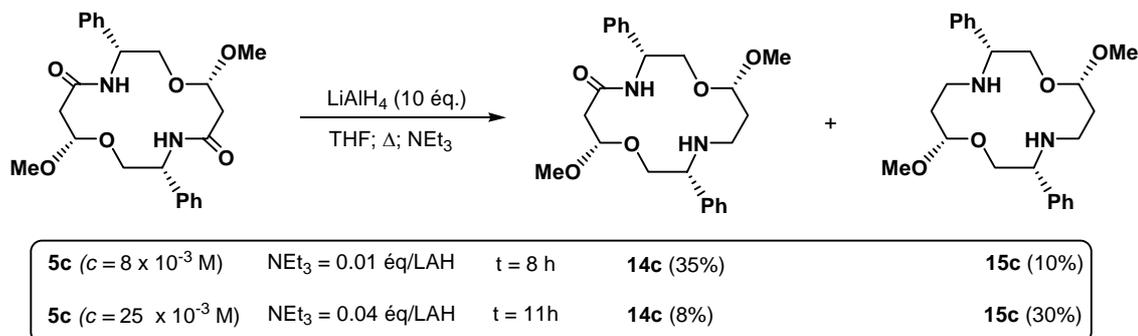
Les conditions optimales de formation de ce produit sont celles de l'*expérience 6* : (concentration en substrat:  $25 \times 10^{-3}$  M, LAH: 10 éq,  $\text{NEt}_3$ : 0.04 / LAH, durée de réaction: 11 h, rdt en **15c**: 30%).

Avec la même concentration en substrat, une quantité moindre de triéthylamine favorise la formation du macrocycle insaturé **16** et de l'aminoalcool **17** (*exp 4 et 5*). Par ailleurs, un temps de réaction plus long, sans grande influence sur le taux de conversion, augmente le taux de polymères au détriment du taux en macrocycle diréduit **15c** (*exp. 5*).

Enfin une concentration plus élevée, nécessitant une addition du réactif au substrat (ordre d'addition inverse) se traduit par une diminution du taux de conversion et du rendement en **15c** (*exp. 7*).

## d - Conclusion

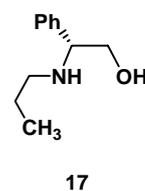
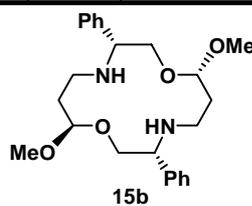
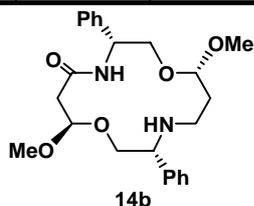
Les conditions optimales d'obtention des macrocycles mono et diréduits **14c** et **15c** sont résumées dans le schéma 8. Les deux composés sont obtenus avec 10 équivalents de LAH, le premier à une concentration en substrat de  $8 \times 10^{-3}$  M et le second à une concentration trois plus élevée de  $25 \times 10^{-3}$  M.

Schéma 8 : Conditions optimales d'obtention des macrocycles mono et diréduits **14c** et **15c**III - 1 - 2 - 2 - Réduction du diphenyl dicétal dilactame *trans*-OMe **5b**

Les différents essais de réduction effectués au départ de ce substrat sont rassemblés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Réduction par LAH du diphenyl dicétal dilactame *trans*-OMe **5b**

| Expérience | $c$ en <b>5b</b><br>( $10^{-3}$ M) | LAH<br>(éq / <b>5b</b> ) | $\text{NEt}_3$<br>(éq / LAH) | Durée<br>(h) | Taux<br>conversion (%) | <b>14b</b><br>(%) | <b>15b</b><br>(%) | <b>17</b><br>(%) | Polymères<br>(%) |
|------------|------------------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------|------------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
| 8          | 6                                  | 10                       | 0.01                         | 9            | 78                     | 23                | -                 |                  | 18               |
| 9          | 8                                  | 10                       | 0.01                         | 8            | 82                     | 32                | -                 |                  | 21               |
| 10         | 12                                 | 10                       | 0.01                         | 8            | 83                     | 41                | 2                 |                  | 25               |
| 11         | 14                                 | 10                       | -                            | 11           | 86                     | 33                | 5                 | 8                |                  |
| 12         | 14                                 | 10                       | 0.01                         | 8            | 85                     | 48                | 4                 |                  | 23               |
| 13         | 14                                 | 10                       | 0.01                         | 10           | 97                     | 32                | -                 |                  | 16               |
| 14         | 14                                 | 8                        | 0.01                         | 9            | 88                     | 26                | -                 |                  | 13               |
| 15         | 14                                 | 5                        | 0.01                         | 10           | 80                     | 24                | -                 |                  | 11               |
| 16         | 25                                 | 10<br>solution           | 0.01                         | 10           | 88                     | 34                | 4                 |                  | 16               |
| 17         | 30                                 | 10<br>solution           | 0.01                         | 10           | 85                     | 34                | -                 |                  | 29               |
| 18         | 40                                 | 10<br>solution           | 0.01                         | 10           | 83                     | 31                | 3                 |                  | 24               |



L'examen de celui-ci montre que quelque soit la concentration en **5b** :

- le macrocycle monoréduit **14b** se forme toujours majoritairement, voire exclusivement, par rapport au macrocycle diréduit **15b** dont les pourcentages sont très faibles (2-5%).
- aucune trace de macrocycle insaturé **16** et d'ainoalcool **17** n'est observée dès lors qu'un certain taux de triéthylamine est engagé dans la réaction ; en revanche en absence de cette amine, le composé **17** prend également naissance au départ de **5b** (*exp. 11*) confirmant l'hypothèse ci-dessus émise quant à sa formation (cf p. 100).

Les conditions optimales d'obtention du composé **14b** sont celles de l'*expérience 12* (concentration en substrat:  $14 \times 10^{-3}$  M, durée: 8 h, taux de conversion: 85%, rdt en **14b**: 48%) (*schéma 9*).

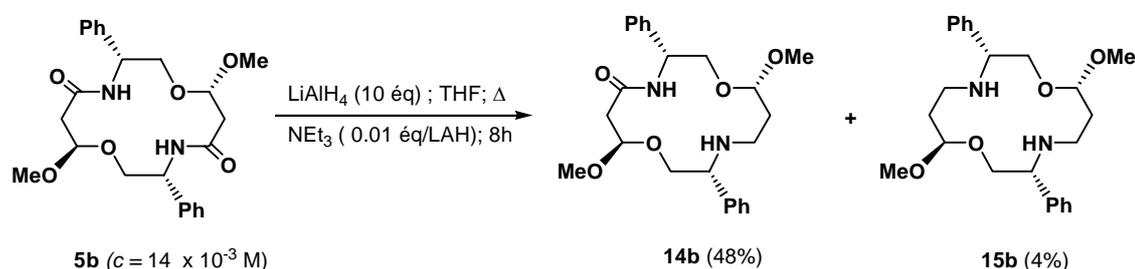


Schéma 9 : Réduction par LAH du diphenyl dicétal dilactame *trans*-OMe **5b**

### III - 1 - 2 - 3 - Discussion

Le *schéma 10* regroupe les conditions optimales d'obtention des macrocycles monoréduits **14b,c** et diréduits **15b,c** au départ des dilactames isomères **5b** (*trans*-OMe) et **5c** (*cis*-OMe).

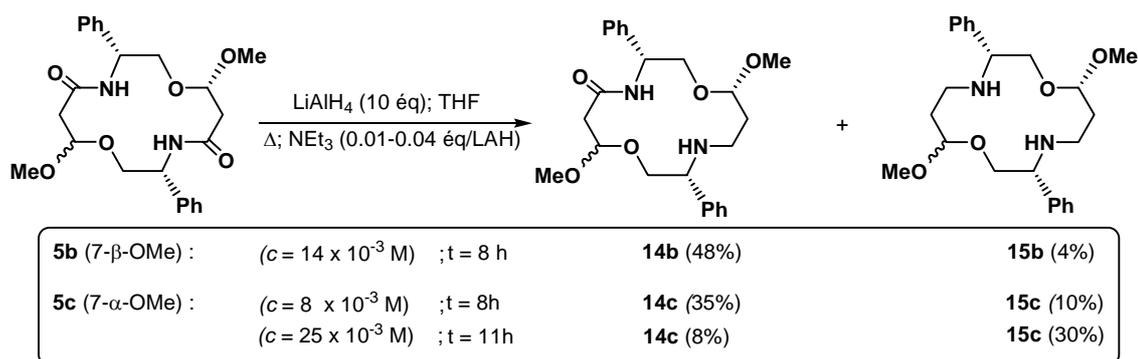


Schéma 10 : Réduction par LAH des diphenyl dicétals dilactames **5b** (*trans*-OMe) et **5c** (*cis*-OMe)

L'ensemble des résultats obtenus montre qu'au départ du dérivé *trans* **5b** la réduction est bloquée au niveau du produit monoréduit **14b**, quelque soit la concentration du milieu réactionnel. Un tel fait peut éventuellement être expliqué par une approche mécanistique (*figure 1*).

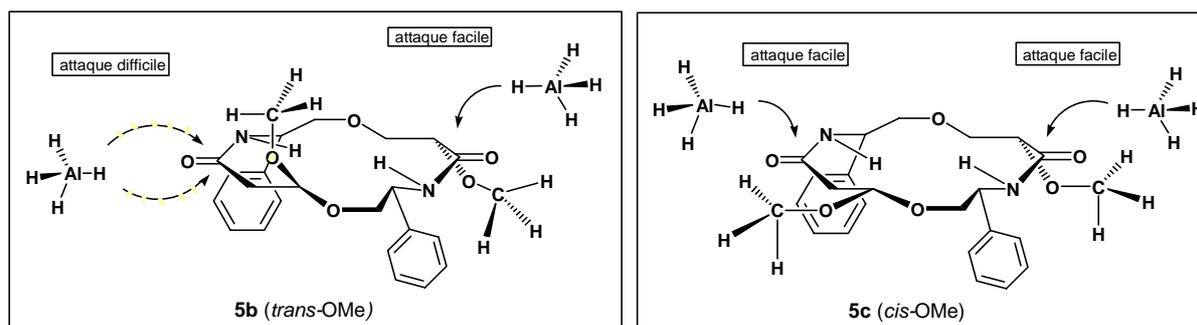


Figure 1 : Approche mécanistique de la réduction par LAH des dicétals dilactames **5b** et **5c**

L'attaque de l'hydruure se fait vraisemblablement préférentiellement à partir de la face la moins encombrée de la molécule.

Dans le cas du composé *cis*-OMe **5c** chez lequel tous les substituants sont en dessous du plan du cycle, l'attaque des deux carbonyles a probablement lieu à partir de la face supérieure complètement dégagée. Les deux attaques devraient être simultanées compte tenu de la symétrie de la molécule. Dès lors, l'obtention sélective du composé monoréduit **14c** est-elle essentiellement liée aux conditions opératoires (faible concentration).

Dans le cas du composé *trans*-OMe **5b**, l'encombrement de la face supérieure par le groupement 7β-OMe rend l'attaque du CO-5, par cette face, plus difficile et induit sans doute une compétitivité d'attaque entre les deux faces. L'encombrement de celles-ci explique le blocage de la réaction au niveau du composé monoréduit **14b**.

### III - 2 - Réduction des dicétals dilactames méthylés **6b** et **6c**



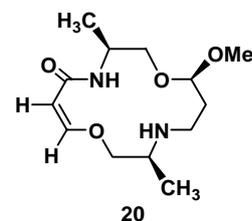
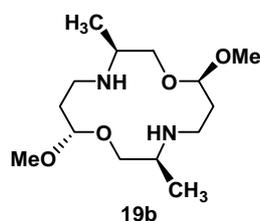
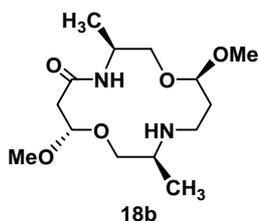
Compte tenu des résultats précédemment obtenus en série phénylée, la réduction a été étudiée uniquement avec LAH comme agent réducteur.

#### III - 2 - 1- Réduction de diméthyl dicétal dilactame *trans*-OMe **6b**

Les différents essais effectués sont regroupés dans le *tableau 6*.

Tableau 6 : Réduction par LAH du diméthyl dicétal dilactame *trans*-OMe **6b**

| Expérience | c en <b>6b</b><br>(10 <sup>-3</sup> M) | LAH<br>(éq / <b>6b</b> ) | NEt <sub>3</sub><br>(éq / LAH) | Durée<br>(h) | Taux<br>Conversion<br>(%) | <b>18b</b><br>(%) | <b>19b</b><br>(%) | <b>20</b><br>(%) | Polymères<br>(%) |
|------------|--|--------------------------|--------------------------------|--------------|---------------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
| 19         | 12                                     | 10                       | 0.01                           | 18           | 93                        | 21                | 20                | -                | 14               |
| 20         | 7                                      | 10                       | 0.01                           | 18           | 85                        | 20                | 12                | -                | 8                |
| 21         | 8                                      | 10                       | 0.01                           | 18           | 88                        | 26                | 12                | 1                | 9                |
| 22         | 8                                      | 10                       | 0.02                           | 18           | 88                        | 24                | 12                | 1                | 10               |
| 23         | 8                                      | 8                        | 0.02                           | 18           | 79                        | 25                | 9                 | -                | 8                |
| 24         | 8                                      | 5                        | 0.02                           | 18           | 76                        | 20                | 7                 | -                | 7                |
| 25         | 25                                     | 10                       | 0.02                           | 18           | 94                        | 20                | 41                | -                | 16               |
| 26         | 25                                     | 10                       | 0.02                           | 21           | 93                        | 19                | 35                | -                | 13               |
| 27         | 30                                     | 10                       | 0.02                           | 20           | 93                        | 13                | 26                | -                | 18               |



Une première expérience exploratoire (*Exp. 19*) conduite à une concentration en substrat de  $12 \times 10^{-3}$  M donne des pourcentages sensiblement identiques des deux composés attendus : monoréduit **18b** et diréduit **19b**. Aussi les essais suivants ont-ils été réalisés à des concentrations plus faibles d'une part et plus fortes d'autre part afin d'orienter la réaction vers la formation préférentielle de l'un ou l'autre de ces dérivés :

Les conditions optimales d'obtention :

✓ du dicétal amino-lactame **18b** sont celles de l'expérience 21 (concentration en **6b**:  $8 \times 10^{-3}$  M, LAH: 10 éq, NEt<sub>3</sub>/LAH: 0.01 éq, durée de la réaction: 18 h, rdt: 26%). Une concentration ou un nombre d'équivalents de LAH plus faible (*exp 20, 23, 24*) tend à diminuer le taux de conversion et les pourcentages de formation de **18b** et **19b** alors qu'un nombre d'équivalents plus élevé de NEt<sub>3</sub> est sans grande influence sur ceux-ci (*exp. 22*). Notons que la détection du macrocycle insaturé **20** (rdt 1%), uniquement au cours des expériences 21 et 22, est essentiellement liée au fait que celles-ci ont été effectuées au départ d'une plus grande quantité de substrat (0.20 ou 0.30 mmole au lieu de 0.10).

✓ de la dicétal diamine **19b** sont celles de l'expérience 25 (concentration en **6b**:  $25 \times 10^{-3}$  M, LAH: 10 éq, NEt<sub>3</sub>/LAH: 0.02 éq, durée de la réaction: 18 h, rdt: 41%). Une augmentation de la

concentration (*exp.* 27) ou du temps de la réaction (*exp.* 26) tend à diminuer la sélectivité et le pourcentage de formation de **19b**.

Le schéma 11 résume les conditions de formation des composés **18b** et **19b**.

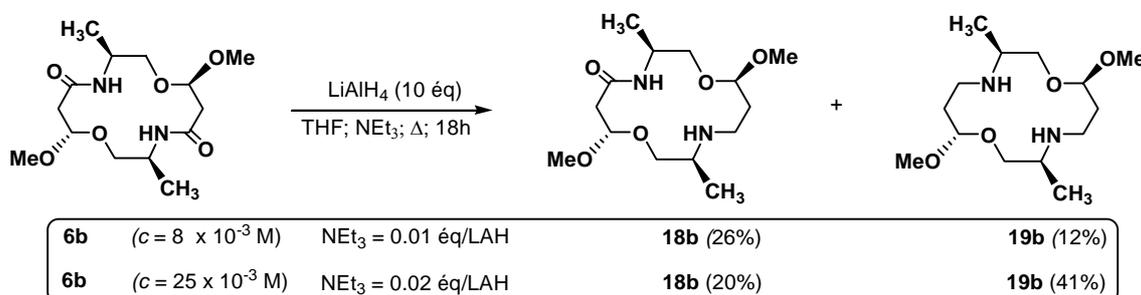


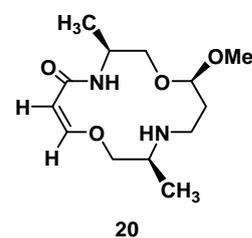
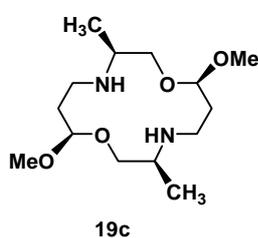
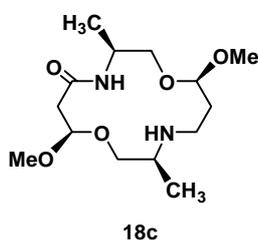
Schéma 11 : Réduction par LAH du diméthyl dicétal dilactame *trans*-OMe **6b**

### III - 2 - 2 - Réduction du diméthyl dicétal dilactame *cis*-OMe **6c**

Les différents essais réalisés sont regroupés dans le tableau 7 :

Tableau 7 : Réduction par LAH du diméthyl dicétal dilactame *cis*-OMe **6c**

| Expérience | $c$ en <b>110c</b><br>( $10^{-3}$ M) | LAH<br>(éq /<br><b>110c</b> ) | NEt <sub>3</sub><br>(éq / LAH) | Durée<br>(h) | Taux<br>Conversion<br>(%) | <b>18c</b><br>(%) | <b>19c</b><br>(%) | <b>20</b><br>(%) | Polymères<br>(%) |
|------------|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------|---------------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
| 28         | 2                                    | 10                            | 0.01                           | 25           | 39                        | -                 | 9                 | -                | 3                |
| 29         | 5                                    | 10                            | 0.01                           | 20           | 85                        | -                 | 12                | -                | 7                |
| 30         | 5                                    | 6                             | 0.01                           | 9            | 60                        | 12                | 22                | 1                | 6                |
| 31         | 10                                   | 10                            | 0.01                           | 20           | 85                        | -                 | 17                | -                | 15               |
| 32         | 25                                   | 10                            | 0.01                           | 18           | 88                        | -                 | 22                | -                | 13               |
| 33         | 30                                   | 10                            | 0.01                           | 20           | 94                        | -                 | 33                | -                | 20               |
| 34         | 36                                   | 10                            | 0.01                           | 20           | 94                        | -                 | 22                | -                | 25               |



L'examen de celui-ci montre qu'indépendamment de la concentration, la réaction conduit directement au composé diréduit **19c**, dont les meilleures conditions de formation sont celles de l'expérience 33 ( $c = 30 \times 10^{-3}$  M, rdt: 33%). Une concentration plus élevée permet d'augmenter légèrement le taux de conversion, mais diminue de façon significative le pourcentage de **19c** (*exp.* 34). Quant au composé monoréduit **18c**, susceptible d'être engendré

à plus faible concentration, il a uniquement pu être détecté (rdt 12%) lors de la mise en jeu d'une quantité plus faible de réactif (6 éq) et d'un temps de réaction plus court impliquant une conversion partielle (*exp. 30*) (*schéma 12*).

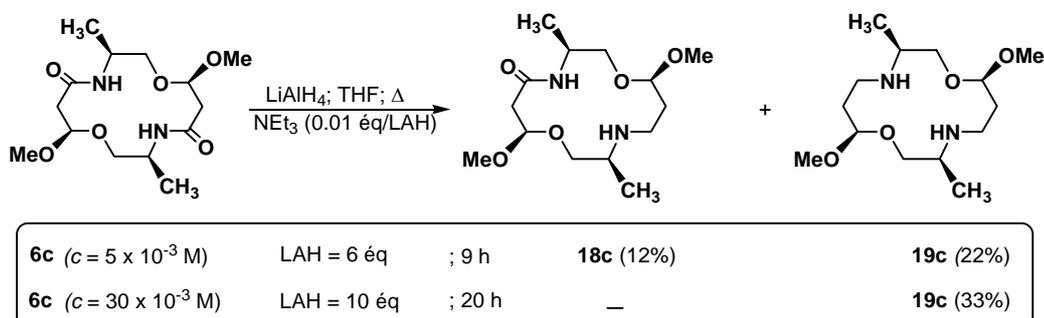


Schéma 12 : Réduction par LAH des diméthyl dicétal dilactame *cis*-OMe **6c**

### III - 2 - 3 - Discussion

Le schéma 13 regroupe les conditions optimales de formation des macrocycles monoréduits **18b,c** et diréduits **19b,c** au départ des dilactames isomères **6b** (*trans*-OMe) et **6c** (*cis*-OMe).

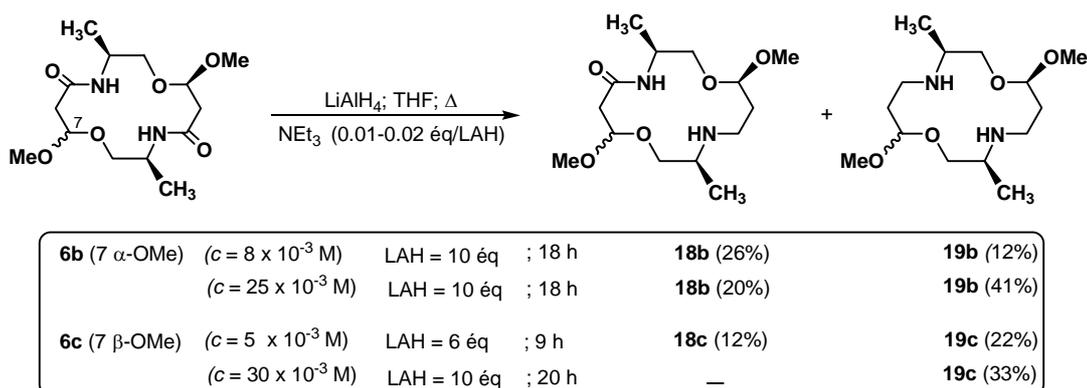


Schéma 13 : Réduction par LAH des diméthyl dicétals dilactames **6b** (*trans*-OMe) et **6c** *cis*-OMe)

L'ensemble des résultats obtenus montre qu'au départ du dérivé *cis* **6c**, il est difficile d'isoler le produit monoréduit **18c** obtenu uniquement dans les conditions d'une conversion partielle du produit de départ (*Exp. 30*).

Comme précédemment, l'attaque de l'hydrure se fait probablement préférentiellement à partir de la face la moins encombrée de la molécule (*figure 2*).

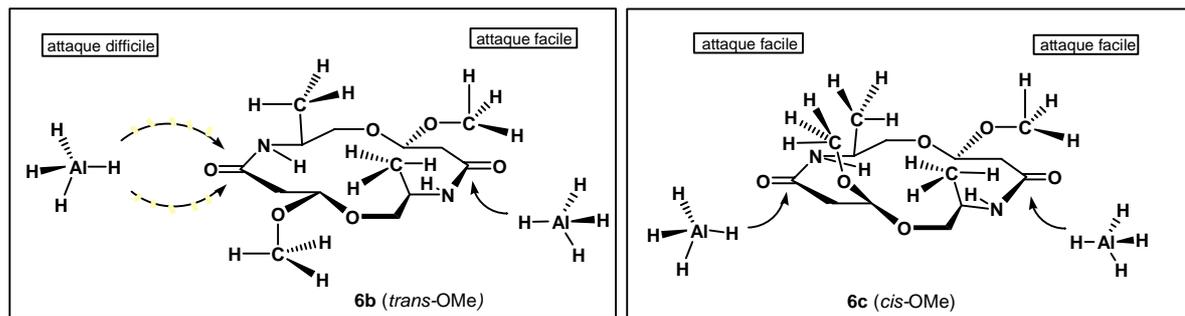
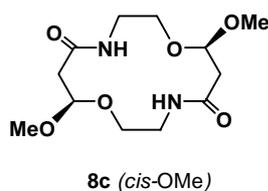
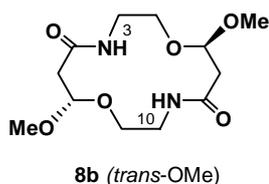


Figure 2 : Approche mécanistique de la réduction par LAH des dicétals dilactames **6b** et **6c**

Au départ de l'isomère *cis*-OMe **6c** dont les quatre substituants sont en position  $\beta$ , les deux carbonyles présentent la même accessibilité lors d'une attaque par la face inférieure. Ceci se traduit dans le cas présent, par l'obtention quasi-exclusive du composé diréduit **19c**, indépendamment de la concentration, contrairement aux résultats observés en série phényle. Au départ de l'isomère *trans*-OMe **6b**, l'encombrement de la face inférieure par le groupement  $7\alpha$ -OMe explique là encore un blocage partiel de la réaction au niveau du composé monoréduit **18b** dont le pourcentage de formation (13-26%) varie seulement modérément avec les conditions opératoires (tableau 6). Toutefois dans cette série, une forte concentration permet d'accéder parallèlement au composé diréduit **19b**.

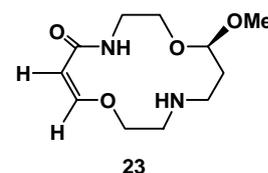
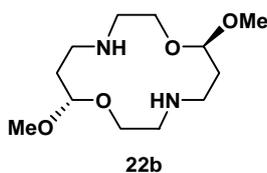
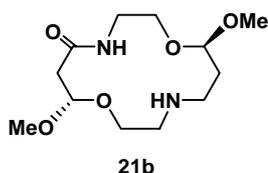
### III - 3 - Réduction des dicétals dilactames 3,10-non substitués **8b** et **8c**



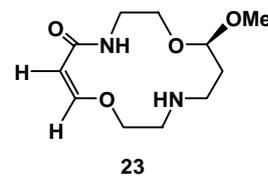
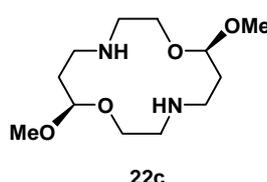
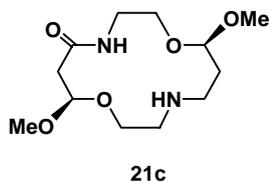
Les différentes expériences effectuées au départ des macrocycles **8b** et **8c** avec LAH comme agent réducteur sont rassemblés dans les tableaux 8 et 9.

Tableau 8 : Réduction par LAH du dicétal dilactame *trans*-OMe **8b**

| Expérience | <i>c</i> en <b>8b</b><br>(10 <sup>-3</sup> M) | LAH<br>(éq / <b>8b</b> ) | NEt <sub>3</sub><br>(éq / LAH) | Durée<br>(h) | Taux<br>Conversion (%) | <b>21b</b><br>(%) | <b>22b</b><br>(%) | <b>23</b><br>(%) | Polymères<br>(%) |
|------------|---|--------------------------|--------------------------------|--------------|------------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
| 35         | 3   | 10                       | 0.02                           | 10           | 57                     | 25                | 14                | -                | 9                |
| 36         | 4   | 10                       | 0.02                           | 11           | 66                     | 25                | 16                | -                | 11               |
| 37         | 4   | 5                        | 0.02                           | 10           | 66                     | 27                | 10                | -                | 8                |
| 38         | 5   | 10                       | 0.02                           | 8            | 72                     | 27                | 12                | -                | 11               |
| 39         | 5   | 10                       | 0.01                           | 9            | 78                     | 26                | 19                | 2                | 16               |
|            |   |                          |                                |              |                        |                   |                   |                  |                  |
| 40         | 8   | 10                       | 0.02                           | 8            | 82                     | 23                | 31                | -                | 15               |
| 41         | 15  | 10<br>solution           | 0.02                           | 8            | 79                     |                   | 40                | -                | 18               |

Tableau 9 : Réduction par LAH du dicétal dilactame *cis*-OMe **8c**

| Expérience | <i>c</i> en <b>8c</b><br>(10 <sup>-3</sup> M) | LAH<br>(éq / <b>8c</b> ) | NEt <sub>3</sub><br>(éq / LAH) | Durée<br>(h) | Taux<br>Conversion (%) | <b>21c</b><br>(%) | % <b>22c</b><br>(%) | % <b>23</b><br>(%) | Polymères<br>(%) |
|------------|---|--------------------------|--------------------------------|--------------|------------------------|-------------------|---------------------|--------------------|------------------|
| 42         | 3   | 10                       | 0.01                           | 11           | 68                     | 26                | 13.5                | 2                  | 10               |
| 43         | 3   | 10                       | 0.02                           | 10           | 70                     | 29                | 14                  | -                  | 10               |
| 44         | 4   | 10                       | 0.02                           | 9            | 59                     | 26                | 17                  | -                  | 17               |
| 45         | 4   | 10                       | 0.02                           | 11           | 73                     | 25                | 16                  | -                  | 10               |
| 46         | 5   | 10                       | 0.02                           | 8            | 78                     | 22                | 19                  | -                  | 10               |
|            |   |                          |                                |              |                        |                   |                     |                    |                  |
| 47         | 8   | 10                       | 0.02                           | 7            | 81                     | 18                | 26                  | -                  | 9                |
| 48         | 30  | 10                       | 0.02                           | 7            | 93                     | 3                 | 40                  | -                  | 19               |



L'examen de ceux-ci montre que les conditions optimales d'obtention :

✓ des macrocycles monoréduits **21b** et **21c** correspondent respectivement aux *expériences* 38 et 43 (concentrations: 5 et 3 × 10<sup>-3</sup> M, LAH: 10 éq, NEt<sub>3</sub> / LAH: 0.02 éq, durées des réactions: 8 et 10 h) ; l'emploi d'une quantité moindre de triéthylamine se traduit par l'apparition du macrocycle insaturé **23** (*exp.* 39 et 42).

✓ des macrocycles diréduits **22b** et **22c** sont celles des expériences 41 et 48 conduites respectivement à des concentrations de 15 et  $30 \times 10^{-3}$  M. Dans le premier cas, la réaction a été réalisée par addition dite « inverse » c'est-à-dire par addition d'une solution de réactif à une solution de substrat, ceci du fait de la solubilité limitée du dilactame **8b** dans le THF.

En conséquence, dans cette série, non substituée en 3 et 10, la facilité d'obtention des composés monoréduits **21b** et **21c** est sensiblement la même au départ des isomères *cis* et *trans*. En revanche le composé diréduit **22c cis-OMe** est obtenu plus difficilement (concentration double) que son isomère *trans-OMe **22b** (schéma 14).*

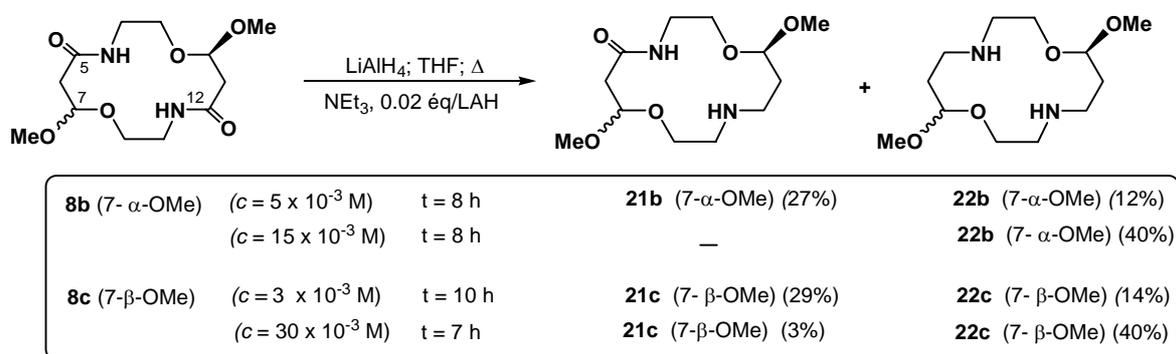


Schéma 14 : Réduction par LAH des dicétals dilactames *trans*-OMe **8b** et *cis*-OMe **8c**

Comme dans les séries précédentes, l'attaque de l'hydrure est vraisemblablement orientée par la position des substituants qui dans le cas présent se limitent aux seuls groupements OMe.

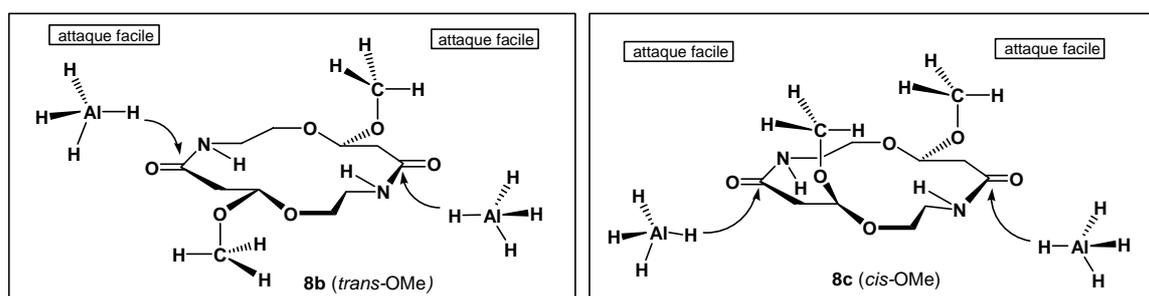


Figure 3 : Approche mécanistique de la réduction par LAH des dicétals dilactames **8b** et **8c**

Ainsi celle-ci a-t-elle lieu probablement à partir de la face inférieure pour les deux carbonyles du composé *cis* **8c** et respectivement à partir des faces supérieure et inférieure pour les CO-5 et CO-12 du composé **8b**.

Compte tenu de l'accessibilité relativement identique de ces différents groupements, l'obtention dans cette série des deux composés monoréduits est essentiellement liée à une faible concentration du milieu réactionnel.

### III - 4 - Conclusion

La comparaison des résultats obtenus dans les trois séries étudiées (R = Ph, Me, H) souligne une facilité (ou difficulté) de réduction plus au moins importante en fonction de la nature de R et de la stéréochimie *cis* ou *trans* des groupements OMe.

□ En série substituée (R = Ph ou Me), on constate en effet une plus grande facilité de réduction des dérivés *cis*-OMe qui présentent, compte tenu de la position *cis* des quatre substituants, une face totalement dégagée pour une attaque de l'hydrure. Ceci se traduit :

☞ en série R = Ph, par l'obtention du composé monoréduit **14c** à faible concentration ( $c = 8 \times 10^{-3}$  M) et du dérivé diréduit **15c** à concentration plus élevée ( $c = 25 \times 10^{-3}$  M), ceci avec une sélectivité appréciable dans les deux cas.

☞ en série R = Me, par l'obtention directe du composé diréduit **19c** indépendamment de la concentration.

Chez les dérivés *trans*-OMe **5b** et **6b**, les carbonyles CO-5 de la chaîne 1, chaîne dans laquelle les groupements 3-R et 7-OMe sont en position *trans*, est plus difficilement réductible que le carbonyle CO-12 du fait de l'encombrement des deux faces de la molécule au niveau de la chaîne 1. Ceci se traduit par un blocage de la réaction au niveau des composés monoréduits, blocage quasi-total au niveau du composé phényle **14b**, blocage partiel au niveau du composé méthyle **18b**.

Cette différence de comportement entre les composés phényles **5b,c** et méthyles **6b,c**, qui se traduit par une plus grande facilité de réduction des seconds, peut être expliquée par leur différence de solubilité dans le solvant réactionnel (THF), les dérivés méthyles étant beaucoup plus solubles.

□ En série R = H, l'absence de substituants en C-3 et C-10 confère une accessibilité identique aux deux carbonyles des macrocycles *trans* **8b** et *cis* **8c**. Aussi, les composés monoréduits **21b** et **21c** et diréduits **22b** et **22c** sont-ils obtenus dans des conditions, si non identiques, du moins voisines, à savoir :  $c = 3$  et  $5 \times 10^{-3}$  M pour **21b** et **21c**,  $c = 15$  et  $30 \times 10^{-3}$  M pour **22b** et **22c**.

#### IV - Caractéristiques spectroscopiques des dicétals amino-lactames et des dicétals diamines.

La différenciation entre les dicétals dilactames de départ, les dicétals amino-lactames (produits monoréduits) et les dicétals diamines (produits diréduits) a été faite à l'appui des données spectrales : RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , IR et Masse (tableaux 6, 7 et 8).

Tableau 6 : Principales caractéristiques spectroscopiques de **14b,c** et **15b,c** comparées à celles de dicétals dilactames **5b,c** (série phénylée)

|            | RMN $\delta$ (ppm) |      |      |      |      |      |       |       | Infrarouge<br>$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) | Spectrométrie<br>de masse<br>[M+H] $^+$ |
|------------|--------------------|------|------|------|------|------|-------|-------|--|---|
|            | NH                 |      | H-5  |      | H-12 |      | C-5   | C-12  | CO<br>lactame                            |   |
|            | H-4                | H-11 | H-5B | H-5A | 12B  | 12A  |       |       |  |   |
| <b>5b</b>  | 7.62               | 6.77 | -    | -    | -    | -    | 168.0 | 168.4 | 1670                                     | 443[M+H] $^+$                           |
| <b>14b</b> | 7.62               | 1.30 | -    | -    | 2.53 | 2.65 | 168.2 | 44.4  | 1682                                     | 429[M+H] $^+$                           |
| <b>15b</b> | -                  | -    | 2.64 | 2.72 | 2.53 | 2.64 | 42.7  | 44.1  | -  | 415[M+H] $^+$                           |
| <b>5c</b>  | 7.09               | 7.09 | -    | -    | -    | -    | 168.4 | 168.4 | 1667                                     | 443[M+H] $^+$                           |
| <b>14c</b> | 7.47               | 1.86 | -    | -    | 2.47 | 2.65 | 168.4 | 44.4  | 1660                                     | 429[M+H] $^+$                           |
| <b>15c</b> | -                  | 2.50 | 2.46 | 2.72 | 2.46 | 2.72 | 43.5  | 43.5  | -  | 415[M+H] $^+$                           |

Tableau 7 : Principales caractéristiques spectroscopiques de **18b,c** et **19b,c** comparées à celles de dicétals dilactames **6b,c** (série méthylée)

|            | RMN $\delta$ (ppm) |      |      |      |      |      |       |       | Infrarouge<br>$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) | Spectrométrie<br>de masse |
|------------|--------------------|------|------|------|------|------|-------|-------|--|---------------------------|
|            | NH                 |      | H-5  |      | H-12 |      | C-5   | C-12  | CO<br>lactame                            |                           |
|            | H-4                | H-11 | 5B   | 5A   | 12B  | 12A  |       |       |  |                           |
| <b>6b</b>  | 7.04               | 6.00 | -    | -    | -    | -    | 167.8 | 168.3 | 1660                                     | 319[M+H] $^+$             |
| <b>18b</b> | 7.03               | 1.98 | -    | -    | 2.59 | 2.94 | 168.1 | 43.8  | 1660                                     | 305[M+H] $^+$             |
| <b>19b</b> | -                  | 2.30 | 2.68 | 2.88 | 2.55 | 2.88 | 42.2  | 43.5  | -  | 291[M+H] $^+$             |
| <b>6c</b>  | 6.45               | 6.45 | -    | -    | -    | -    | 168.3 | 168.3 | 1660                                     | 319[M+H] $^+$             |
| <b>18c</b> | 6.83               | 1.26 | -    | -    | 2.54 | 2.90 | 168.4 | 43.9  | 1656                                     | 305 [M+H] $^+$            |
| <b>19c</b> | -                  | 2.75 | 2.58 | 2.86 | 2.58 | 2.86 | 43.0  | 43    | -  | 291[M+H] $^+$             |

Tableau 8 : Principales caractéristiques spectroscopiques de **21b,c** et **22b,c** comparées à celles de dicétals dilactames **8b,c** (série non substituée)

|            | RMN $\delta$ (ppm) |      |      |      |      |      |       |       | Infrarouge<br>$\nu$ (cm <sup>-1</sup> ) | Spectrométrie<br>de masse |
|------------|--------------------|------|------|------|------|------|-------|-------|---|---------------------------|
|            | NH                 |      | H-5  |      | H-12 |      | C-5   | C-12  | CO<br>lactame                           |                           |
|            | H-4                | H-11 | 5B   | 5A   | 12B  | 12A  |       |       |   |                           |
| <b>8b</b>  | 6.73               | 6.73 | -    | -    | -    | -    | 168.8 | 168.8 | 1660                                    | 291 [M+H] <sup>+</sup>    |
| <b>21b</b> | 7.00               | -    | -    | -    | 2.75 | 2.89 | 169.0 | 45.7  | 1660                                    | 299 [M+Na] <sup>+</sup>   |
| <b>22b</b> | -                  | 1.27 | 2.70 | 2.88 | 2.70 | 2.88 | 46.0  | 46.0  | -                                       | 263 [M+H] <sup>+</sup>    |
| <b>8c</b>  | 6.73               | 6.73 | -    | -    | -    | -    | 169.1 | 169.1 | 1660                                    | 291 [M+H] <sup>+</sup>    |
| <b>21c</b> | 7.12               | -    | -    | -    | 2.75 | 2.92 | 169.2 | 45.3  | 1655                                    | 277 [M+H] <sup>+</sup>    |
| <b>22c</b> | -                  | 2.72 | 2.77 | 2.89 | 2.77 | 2.89 | 44.9  | 44.9  | -                                       | 263 [M+H] <sup>+</sup>    |

#### IV - 1 - Dicétals amino-lactames.

##### *a - Caractérisations des produits (tableaux 6, 7 et 8)*

Comparativement aux dicétals dilactames, ces composés sont caractérisés :

✓ En RMN <sup>1</sup>H :

- par la disparition de l'un des deux NH amide entre 6.0 et 7.7 ppm et l'apparition d'un NH amine, sous forme de singulet élargi, entre 1.2 et 2.8 ppm.
- par l'apparition de deux signaux de résonance entre 2.4 et 2.7 ppm correspondant aux deux protons H-12.

✓ En spectrométrie de masse par un pic de masse de 14 u.m.a (unité de masse atomique) inférieur au pic de masse du dicétal dilactame correspondant.

##### *b - Identification de la chaîne réduite.*

En série substituée (R = Ph, Me), chez les composés *trans*-OMe, l'identification de la chaîne réduite a été faite par comparaison de certaines caractéristiques RMN <sup>1</sup>H des dicétals dilactames et des dicétals amino-lactames à savoir :

- le déplacement chimique des NH amides (*tableaux 6 et 7*) : dans les composés **14b** et **18b**, on retrouve le  $\delta_{\text{NH-4}}$  des diamides **5b** et **6b** ; la fonction CO-NH de cette chaîne n'a donc pas été modifiée.
- la forme du signal des protons H-6A, H-6B et H-13A, H-13B (*tableau 9*) : dans les composés réduits **14b** et **18b**, on ne retrouve pas le signal ABX caractéristique des protons H-

13A et H-13B des dilactames. C'est donc le carbonyle CO-12, en  $\alpha$  de ces protons qui est réduit.

Tableau 9: Forme du signal des protons H-6A, H-6B et H-13A, H-13B en  $^1\text{H}$  RMN

| Composé    | Signal<br>H-6A, H-6B | Signal<br>H-13A, H-13B |
|------------|----------------------|------------------------|
| <b>5b</b>  | 2dd                  | ABX                    |
| <b>14b</b> | 2dd                  | 2dddd                  |
| <b>6b</b>  | 2dd                  | ABX                    |
| <b>18b</b> | 2dd                  | 2dddd                  |

#### IV - 2 - Dicétals diamines.

Comparativement aux dicétals dilactames, ces composés sont caractérisés :

✓ en RMN  $^1\text{H}$  :

- par la disparition des deux NH amides (6.0-7.7 ppm) et l'apparition de deux NH amines, sous forme d'un seul singulet (1.2-2.8 ppm).
- par l'apparition de quatre signaux de résonance entre 2.4 et 2.7 ppm, correspondant aux deux protons H-5 et aux deux protons H-12.

✓ en RMN  $^{13}\text{C}$  : par la disparition des deux pics à 168-169 ppm (CO amide) et l'apparition de deux pics entre 42-46 ppm correspondant aux carbones  $\text{CH}_2$ -5 et  $\text{CH}_2$ -12.

✓ En IR : par la disparition de la bande CO amide à 1650-1685  $\text{cm}^{-1}$ .

✓ En spectrométrie de masse : par un pic de masse de 28 u.m.a inférieur au pic de masse du dicétal dilactame correspondant.

## V - Modélisation moléculaire et analyse conformationnelle des dicétals diamines

Cette étude a pour objectif de déterminer les conformères de plus basse énergie et d'examiner la concordance de leur représentation avec les données de la RMN  $^1\text{H}$ .

### V - 1 - Modélisation moléculaire

□ La modélisation moléculaire des dicétals diamines met en exergue la grande flexibilité des molécules étudiées, flexibilité qui se traduit par l'existence de plusieurs conformères très proches en énergie, comme préalablement observé au niveau des dilactames.<sup>[33f,141]</sup>

□ Pour la plupart de ces composés, la conformation correspondant à un minimum d'énergie est stabilisée par des liaisons hydrogène intramoléculaires entre les NH dirigés vers l'intérieur du cycle et les atomes d'oxygène acétaliques endocycliques O<sub>1</sub> et O<sub>8</sub> (*tableau 10 et figure 4*). Tandis qu'au niveau des dilactames, seuls les composés non substitués **8b** et **8c** font exception à cette règle, au niveau des diamines, ce sont les composés de stéréochimie *trans*-OMe **19b** (R = Me) et **22b** (R = H) qui font exception.

*Tableau 10* : Distances interatomiques entre les hydrogènes NH et les oxygènes endocycliques acétaliques avec *en italique* les distances correspondant à des liaisons hydrogènes

| Structure            | R  | Composé    | N <sub>4</sub> H-O <sub>8</sub><br>d (Å) | N <sub>11</sub> H-O <sub>1</sub><br>d (Å) |
|----------------------|----|------------|--|---|
| Dicétal<br>dilactame | Ph | <b>5b</b>  | 2.06                                     | 2.14                                      |
|                      |    | <b>5c</b>  | 2.05                                     | 2.05                                      |
|                      | Me | <b>6b</b>  | 2.02                                     | 2.25                                      |
|                      |    | <b>6c</b>  | 2.08                                     | 2.08                                      |
|                      | H  | <b>8b</b>  | 4.20                                     | 4.20                                      |
|                      |    | <b>8c</b>  | 2.98                                     | 2.98                                      |
| Dicétal<br>diamine   | Ph | <b>15b</b> | 2.05                                     | 2.14                                      |
|                      |    | <b>15c</b> | 2.04                                     | 2.05                                      |
|                      | Me | <b>19b</b> | 4.27                                     | 4.24                                      |
|                      |    | <b>19c</b> | 2.02                                     | 2.02                                      |
|                      | H  | <b>22b</b> | 4.25                                     | 4.25                                      |
|                      |    | <b>22c</b> | 1.96                                     | 1.96                                      |

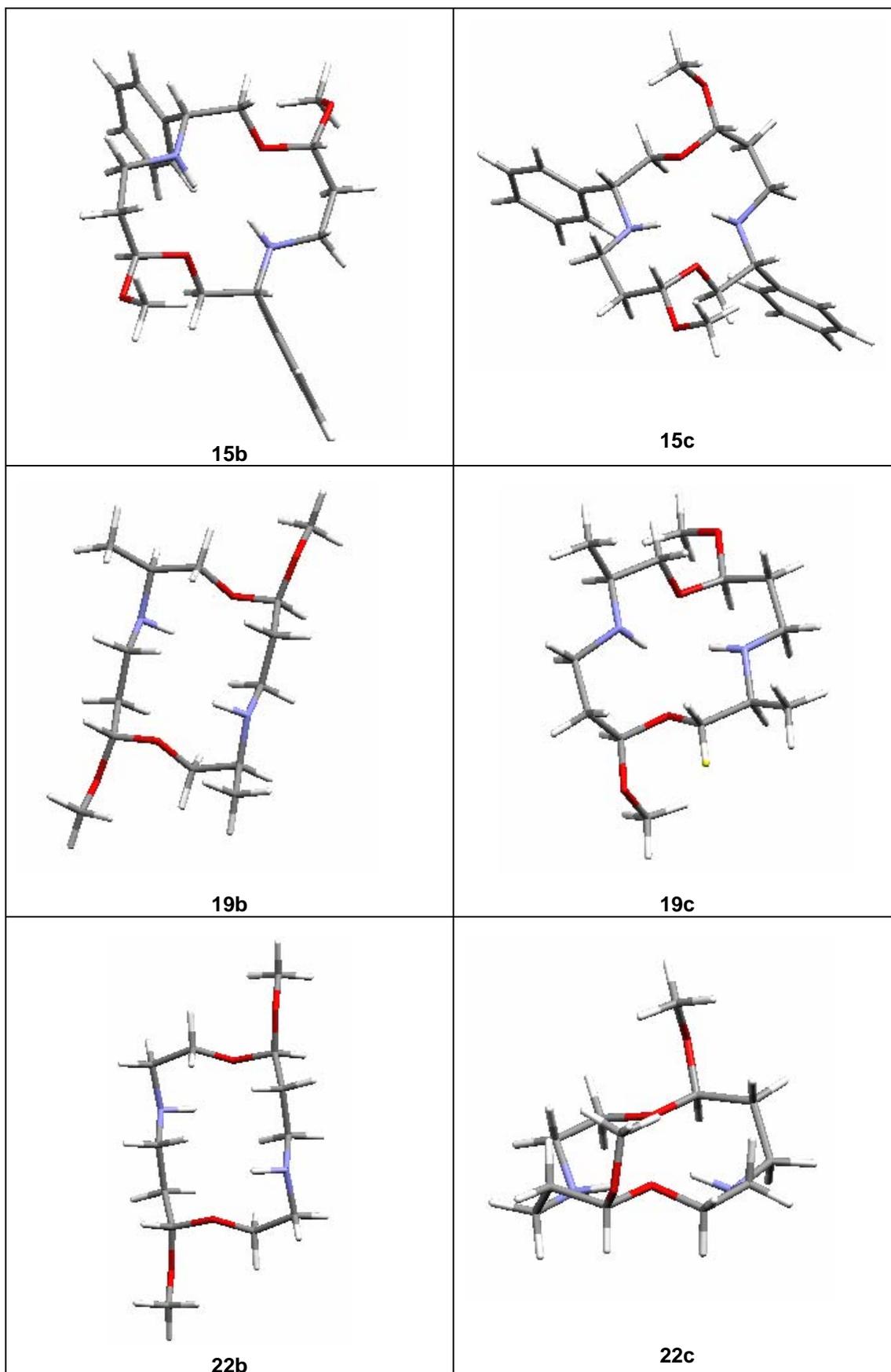


Figure 4: Modélisation moléculaire des dicétals diamines **15b,c** (R = Ph), **19b,c** (R = Me) et **19b,c** (R = H)

□ La mesure des angles dièdres  $H_3-C_3-C_2-H_2$ ,  $H_{10}-C_{10}-C_9-H_9$  et  $H_7-C_7-C_6-H_6$ ,  $H_{14}-C_{14}-C_{13}-H_{13}$  permet de définir la position axiale ou équatoriale des protons  $H_3$ ,  $H_{10}$  et  $H_7$ ,  $H_{14}$  des dicétals diamines comparativement aux précurseurs dicétals dilactames (tableau 11).

Tableau 11 : Angles dièdres  $H_3-C_3-C_2-H_2$ ,  $H_{10}-C_{10}-C_9-H_9$  et  $H_7-C_7-C_6-H_6$ ,  $H_{14}-C_{14}-C_{13}-H_{13}$  des dicétals dilactames **5b,c**, **6b,c**, **8b,c** et des dicétals diamines **15b,c**, **19b,c**, **22b,c**.

| Composé             | $\theta$ (°) | $H_3-C_3^-$   | $H_3-C_3^-$   | $H_{10}-C_{10}^-$ | $H_{10}-C_{10}^-$ | $H_7-C_7^-$   | $H_7-C_7^-$   | $H_{14}-C_{14}^-$ | $H_{14}-C_{14}^-$ |
|---------------------|--------------|---------------|---------------|-------------------|-------------------|---------------|---------------|-------------------|-------------------|
|                     |              | $C_2-H_{2ax}$ | $C_2-H_{2eq}$ | $C_9-H_{9ax}$     | $C_9-H_{9eq}$     | $C_6-H_{6ax}$ | $C_6-H_{6eq}$ | $C_{13}-H_{13ax}$ | $C_{13}-H_{13eq}$ |
| <b>5b</b> (R = Ph)  |              | + 47          | - 71          | + 46              | - 72              | - 176         | + 67          | + 171             | - 69              |
| <b>5c</b> (R = Ph)  |              | + 49          | - 69          | + 48              | - 69              | + 169         | - 72          | + 169             | - 72              |
| <b>6b</b> (R = Me)  |              | - 55          | + 63          | - 51              | + 67              | + 176         | - 66          | - 171             | + 70              |
| <b>6c</b> (R = Me)  |              | - 55          | + 63          | - 55              | + 63              | - 168         | + 72          | - 168             | + 72              |
| <b>8b</b> (R = H)   |              | + 180<br>+ 61 | + 61<br>- 57  | - 180<br>- 61     | - 62<br>+ 57      | + 178         | + 60          | - 178             | - 60              |
| <b>8c</b> (R = H)   |              | - 178<br>- 60 | - 60<br>+ 59  | - 178<br>- 60     | - 60<br>+ 59      | - 168         | + 72          | - 168             | + 72              |
| <b>15b</b> (R = Ph) |              | + 56          | - 63          | + 180             | - 62              | - 174         | + 67          | + 178             | - 63              |
| <b>15c</b> (R = Ph) |              | - 178         | - 59          | - 177             | - 58              | + 178         | - 65          | + 178             | - 65              |
| <b>19b</b> (R = Me) |              | + 168         | + 50          | - 44              | + 73              | + 176         | - 66          | - 177             | + 65              |
| <b>19c</b> (R = Me) |              | + 176         | + 57          | + 176             | + 57              | - 177         | + 66          | - 177             | + 66              |
| <b>22b</b> (R = H)  |              | + 164<br>+ 45 | + 46<br>- 72  | - 164<br>- 45     | - 46<br>+ 72      | + 177         | - 65          | - 177             | + 64              |
| <b>22c</b> (R = H)  |              | - 174<br>- 55 | - 55<br>+ 64  | - 174<br>- 55     | - 55<br>+ 64      | - 175         | + 67          | - 175             | + 67              |

\* 1<sup>ère</sup> ligne: H-3ax et H-10ax ; 2<sup>ème</sup> ligne: H-3eq et H-10eq

Les valeurs des angles dièdres  $H_7-C_7-C_6-H_6$  et  $H_{14}-C_{14}-C_{13}-H_{13}$  montrent que, chez toutes les diamines, les protons  $H_7$  et  $H_{14}$  occupent invariablement une position axiale correspondant à une situation équatoriale des groupements OMe, comme préalablement observé chez les dicétals lactames,<sup>[33f,141]</sup> dont nous rappelons également ici les angles dièdres.

En revanche, tandis qu'au niveau des dilactames substitués **5b,c** et **6b,c** les protons  $H_3$  et  $H_{10}$  occupent toujours une position équatoriale (correspondant à une situation axiale des substituants Ph et Me), au niveau des diamines correspondantes ces deux protons occupent :

\* des positions axiales identiques chez les composés *cis*-OMe **15c** et **19c** ;

\* des positions différentes chez les composés *trans*-OMe **15b** ( $H_3$  équatorial,  $H_{10}$  axial) et **19b** ( $H_3$  axial,  $H_{10}$  équatorial).

## V - 2 - Confrontation des données de la modélisation moléculaire et de la RMN <sup>1</sup>H.

En RMN <sup>1</sup>H, les valeurs des constantes de couplage des protons H<sub>3</sub>, H<sub>10</sub> et H<sub>7</sub>, H<sub>14</sub> (tableau 12) montrent que :

♦ les protons H<sub>7</sub> et H<sub>14</sub>, caractérisés par une grande et une petite constante ( $J = 7.2$  à  $9.2$  Hz et  $J = 1.6$  à  $2.7$  Hz) présentent, chez toutes les diamines, une position axiale conformément aux données de la modélisation moléculaire ; ce qui implique une situation équatoriale des groupements OMe.

♦ les protons H<sub>3</sub> et H<sub>10</sub> sont caractérisés :

\* tous les deux par une grande et une petite constante correspondant à une position axiale, chez les composés substitués *cis*-OMe **15c** et **19c** ; ce qui implique une situation équatoriale des substituants Ph et Me.

\* l'un par une grande et une petite constante (H<sub>10</sub> de **15b**, H<sub>3</sub> de **19b**) correspondant à une position axiale, l'autre par deux constantes de valeurs moyennes (H<sub>3</sub> de **15b**<sup>#</sup>, H<sub>10</sub> de **19b**) correspondant à une position équatoriale, chez les dérivés *trans*-OMe ; ceci implique :

- pour **15b**, des positions respectivement axiale et équatoriale des groupements Ph en C-3 et C-10.

- pour **19b** des positions respectivement équatoriale et axiale des groupements Me en C-3 et C-10.

Ces résultats sont en accord avec ceux de la modélisation moléculaire, ci-dessus relatés.

Tableau 3 : Constantes de couplage des protons H<sub>3</sub>, H<sub>10</sub> et H<sub>7</sub>, H<sub>14</sub> des dicétals diamines **15b,c**, **19b,c** et **22b,c**.

| Composé             | J <sub>3-2A</sub> | J <sub>3-2B</sub> | J <sub>10-9A</sub> | J <sub>10-9B</sub> | J <sub>7-6A</sub> | J <sub>7-6B</sub> | J <sub>14-13A</sub> | J <sub>14-13B</sub> |
|---------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|
| <b>15b</b> (R = Ph) | 7.5 <sup>#</sup>  | 3.1               | 2.8                | 10.0               | 7.7               | 1.8               | 9.1                 | 2.0                 |
| <b>15c</b> (R = Ph) | 9.1               | 2.8               | 9.1                | 2.8                | 8.0               | 2.1               | 8.0                 | 2.1                 |
| <b>19b</b> (R = Me) | 2.6               | 9.7               | 1.9                | 5.4                | 8.1               | 2.6               | 9.2                 | 1.6                 |
| <b>19c</b> (R = Me) | 7.0               | 2.0               | 7.0                | 2.0                | 8.6               | 2.5               | 8.6                 | 2.5                 |
| <b>22b</b> (R = H)* | 2.7               | 9.4               | 2.7                | 9.4                | 8.6               | 2.2               | 8.6                 | 2.2                 |
|                     | 4.1               | 2.3               | 4.1                | 2.3                |                   |                   |                     |                     |
| <b>22c</b> (R = H)* | 2.8               | 7.7               | 2.8                | 7.7                | 7.2               | 2.7               | 7.2                 | 2.7                 |
|                     | 6.3               | 1.7               | 6.3                | 1.7                |                   |                   |                     |                     |

\* 1<sup>ère</sup> ligne: H-3A ou H-10A; 2<sup>ème</sup> ligne: H-3B ou H-10B

<sup>#</sup> Il convient toutefois de remarquer que l'une des constantes de couplage du proton H<sub>3</sub> ( $J_{3-2A} = 7.5$  Hz) présente une valeur limite pour un couplage équatorial-axial

### V - 3 - Conclusion

Les données de la modélisation moléculaire et de la RMN  $^1\text{H}$  montrent que les conformères de plus basse énergie de toutes les dicétals diamines synthétisées **15b,c**, **19b,c** et **22b,c** présentent, comme leurs précurseurs dicétals dilactames, des groupements OMe équatoriaux.

Par ailleurs, chez les dicétals diamines substituées *cis*-OMe **15c** (R= Ph) et **19c** (R= Me), à symétrie  $C_2$ , les groupements Ph ou Me en C-3 et C-10 sont également en position équatoriale, énergétiquement favorable.

En revanche, chez les dicétals diamines substituées *trans*-OMe **15b** (R= Ph) et **19b** (R= Me), les deux substituants en C-3 et C-10 occupent des positions différentes axiale ou équatoriale.

## CHAPITRE III

### PARTIE EXPERIMENTALE

#### I - Indications générales

**I - 1 - Techniques chromatographiques :** (cf. partie 1, p. 29)

**I - 2 - Solvants :** (cf. partie 1, p. 29)

**I - 3 - Techniques spectroscopiques et techniques d'analyses**

***I - 3 - 1 - Polarimétrie :*** (cf. partie 1, p. 30 )

***I - 3 - 2 - Points de fusion :*** (cf. partie 1, p. 30 )

***I - 3 - 3 - Infrarouge***

Les spectres ont été réalisés dans le chloroforme, soit sur un appareil de type PERKIN-ELMER modèle 881, soit sur un spectromètre FT-IR PARAGON 500 qui permet de traiter les spectres et d'effectuer les corrections de dilution.

***I - 3 - 4 - Résonance Magnétique Nucléaire***

☐ Les spectres RMN 1D ont été effectués, sur un spectromètre Bruker AC 400 (cf. partie, 1, p. 30)

☐ Les expériences 2D de type COSY, HMBC et HMQC ont été effectuées, en solution dans CDCl<sub>3</sub> soit à 400 MHz (<sup>1</sup>H) et 100 (<sup>13</sup>C) sur un spectromètre BRUKER AC 400, soit à 500 MHz (<sup>1</sup>H) et 125 (<sup>13</sup>C) sur un spectromètre BRUKER avance 500.

***I - 3 - 5 - Spectres de masse***

☐ Les spectres de masse ont été réalisés au laboratoire sur un spectromètre HEWLETT PARCKARD 5989B (mode ionisation chimique) ou sur un micro Q-TOF WATERS (mode électrospray positif). L'intensité relative de chaque pic par rapport au pic de base est indiquée entre parenthèses.

En mode ionisation chimique (IC), les électrons émis par un filament sont accélérés par une différence de potentiel d'environ 400 V. Les gaz réactants utilisés sont le méthane ou l'isobutane.

En mode electrospray positif (ESI+), l'échantillon est solubilisé dans un mélange H<sub>2</sub>O/MeOH (50/50) est nébulisé et ionisé avec une tension de 3000 V puis analysé avec un détecteur à temps de vol.

□ Les masses exactes ont été déterminées, en mode electrospray positif, soit au Centre Régional de mesure Physiques de l'Ouest (Université de Rennes 1), soit au laboratoire sur un spectromètre de masse haute résolution MS/MS ZabSpec TOF Micromass.

#### **I - 4 - Modélisation moléculaire**

Les calculs de modélisation par mécanique moléculaire ont été effectués par J. Guyot, sur une station de travail Silicon Graphics RS 4000 avec les logiciels Macromodel et Batchmin version 5.0.<sup>[142]</sup> Nous avons utilisé le champ de force AMBER<sup>[143]</sup> et la technique d'échantillonnage de Monte-Carlo implantée dans le logiciel avec analyse de 2000 conformations.

## II - Réduction de l'hydroxyamidoacétal phénylé 1:

### II - 1 - Agent réducteur : $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ <sup>[42,74a]</sup>

Borane - diméthyle sulfure [M= 75.97]

A une solution d'hydroxyamidoacétal phénylé **1** (101 mg, 0.4 mmol) dans du THF sec (9 mL), on ajoute, sous argon et sous agitation magnétique, par un goutte à goutte lent, une solution 2 M de  $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$  dans le THF (1 mL, 2 mmol, 5 éq) ( $c_{\text{substrat}} = 4 \times 10^{-2}$  M). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 9 h. L'excès de  $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$  est alors détruit par du méthanol (2 mL). La solution est partagée en deux fractions.

- Fraction 1 (correspondant à 0.2 mmol de substrat) : après évaporation du méthanol, le résidu est repris par du THF (1 mL). A cette solution est ajoutée goutte à goutte une solution de TMEDA (30  $\mu\text{L}$ , 23 mg, 0.2 mmol, 1éq.) dans le THF (0.5 mL). Le mélange est chauffé à reflux pendant 6 h. Après évaporation du solvant, une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant le mélange  $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (gradient : 100/0 - 90/10), conduit à un mélange (30 mg) de deux composés difficilement séparables : l'hydroxyaminoacétal **9** (79  $\mu\text{mol}$ , rendement 40%) et l'hydroxyaminoéther **10** (53  $\mu\text{mol}$ , rendement 26%) [rapport **9/10** = 60/40].

- Fraction 2 (correspondant à 0.2 mmol de substrat) : à la solution méthanolique (1 mL) du mélange réactionnel est ajoutée une solution méthanolique de HCl 0.6 N (0.4 mL, 0.24 mmol). Le mélange est chauffé à reflux pendant 6 h. Après évaporation du méthanol, le résidu est repris à l'eau (1 mL). La phase aqueuse est neutralisée par une solution de NaOH 1 N et extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  2 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et évaporées. Une purification, réalisée par chromatographie éclair (diéthyléther-méthanol : 100/0 - 90/10) conduit à un seul produit : l'éthoxy-aminoalcool **10** (20 mg, 96  $\mu\text{mol}$ , 48 %).

### II - 2 - Agent réducteur : Red-Al<sup>®</sup> <sup>[84]</sup> = $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$

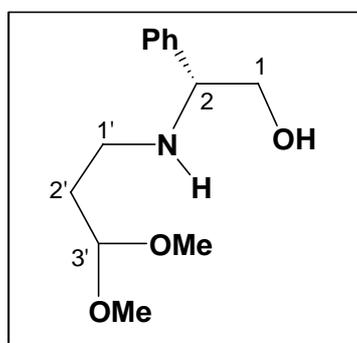
Dihydrure de sodium bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium [M= 202.16]

A une solution d'hydroxyamidoacétal phénylé **1** (76 mg, 0.30 mmol) dans du THF sec (1.5 mL ;  $c_{\text{substrat}} = 20 \times 10^{-2}$  M), on ajoute, sous agitation magnétique, par un goutte à goutte lent, une solution (65 % en poids,  $d_{\text{solution}} = 1.036$ ) de Red-Al dans le toluène (270  $\mu\text{L}$ , 0.90 mmol, 3 éq). La réaction est maintenue sous agitation magnétique, à température ambiante, pendant 26 h. L'excès de Red-Al est alors détruit par  $\text{H}_2\text{O}$  (405  $\mu\text{L}$ , 22.5 mmol, 25 eq / Red-Al). Après évaporation du THF, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3  $\times$  1 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et évaporées. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant le mélange  $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (gradient : 100/0 - 90/10) conduit à l'hydroxyaminoacétal attendu **9** (21 mg, 0.09 mmol, rendement 30%).

**II - 3 - Agent réducteur : LiAlH<sub>4</sub>** <sup>[3a,120]</sup>

Hydruure de lithium aluminium [M= 37.95]

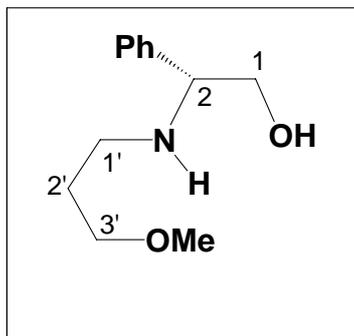
A une suspension de LiAlH<sub>4</sub> (151.8 mg, 4.0 mmol, 5 éq) dans du THF sec (2 mL), on ajoute, sous agitation magnétique, par un goutte à goutte lent, une solution d'hydroxyamidoacétal phényle **1** (202 mg, 0.80 mmol) dans du THF sec (10 mL;  $c_{\text{substrat}} = 6.7 \times 10^{-2}$  M). La réaction est portée à reflux pendant 1.5 h. L'excès de LiAlH<sub>4</sub> est alors détruit par H<sub>2</sub>O (720  $\mu$ L, 40 mmol, 10 éq / LAH). Les précipités d'hydroxydes d'aluminium et de lithium sont filtrés et lavés au THF (2 mL), puis au dichlorométhane (2 mL). La solution est évaporée sous pression réduite et le brut réactionnel repris par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solution est alors séchée sur MgSO<sub>4</sub> et évaporée à nouveau. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant le mélange Et<sub>2</sub>O/MeOH (gradient : 100/0 - 90/10) conduit à l'hydroxyaminoacétal attendu **9** (127 mg, 0.53 mmol, rendement 66%), taux de conversion = 100%.

**(2R)-2-(3,3-dimethoxypropylamino)-2-phényl-éthanol 9**C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> [239.317]CCM : R<sub>f</sub> = 0.35 [Et<sub>2</sub>O / MeOH : 98 / 2 (2 éluations)][ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 56.6 [ $c$  = 0.94, CHCl<sub>3</sub>]IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) : 3620 (OH), 3440, 3320 (NH).

RMN <sup>1</sup>H, COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  ppm : 1.77 (q, 2H, 2 H-2', J<sub>2'-3'</sub> = J<sub>2'-1'A</sub> = J<sub>2'-1'B</sub> = 6.0 Hz) ; 2.52 (dt, 1H, H-1'B, J<sub>1'B-1'A</sub> = 12.0 Hz, J<sub>1'B-2'</sub> = 6.0 Hz) ; 2.60 (dt, 1H, H-1'A, J<sub>1'A-1'B</sub> = 12.0 Hz, J<sub>1'A-2'</sub> = 6.0 Hz) ; 3.24 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.25 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.36 (large s, 2H, NH, OH) ; 3.54 (t, 1H, H-1B, J<sub>1B-1A</sub> = J<sub>1B-2</sub> = 9.8 Hz) ; 3.67 (dd, 1H, H-1A, J<sub>1A-1B</sub> = 9.8 Hz, J<sub>1A-2</sub> = 4.2 Hz) ; 3.74 (dd, 1H, H-2, J<sub>2-1B</sub> = 9.8 Hz; J<sub>2-1A</sub> = 4.2 Hz) ; 4.39 (t, 1H, H-3', J<sub>3'-2'A</sub> = J<sub>3'-2'B</sub> = 6.0 Hz) ; 7.30-7.40 (m, 5H, 5 Ar-H).

RMN <sup>13</sup>C, HSQC (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  ppm : 32.6 (C-2') ; 43.0 (C-1') ; 53.0 (OCH<sub>3</sub>) ; 64.8 (C-2) ; 66.4 (C-1) ; 103.6 (C-3') ; 127.3 (2 Ar-CH) ; 127.7 (Ar-CH) ; 128.7 (2 Ar-CH) ; 140.1 (Ar-C *ipso*).

SM (IC) m/z (%) : 240 (100) [MH<sup>+</sup>] ; 208 (7) [MH<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OH].SMHR (ES<sup>+</sup>) calculé pour [MH<sup>+</sup>] : 240.1600 ; trouvé : 240.1606.

**(2R)-2-(3-méthoxypropylamino)-2-phényl-éthanol 10**

$C_{12}H_{19}NO_2$  [209.291]

**CCM** :  $R_f = 0.30$  [Et<sub>2</sub>O / MeOH : 98 / 2 (2 éluions)]

$[\alpha]_D^{20} = -43.9$  [ $c = 0.54$ ; CHCl<sub>3</sub>]

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) : 3684 (OH) ; 3028 (NH).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), **COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H**,  $\delta$  ppm : 1.75 (quintuplet, 2H, 2 H-2',  $J_{2'-1'} = J_{2'-3'} = 6.6$  Hz) ; 2.58 (dt, 1H, H-1'B,  $J_{1'B-1'A} = 12.0$  Hz,  $J_{1'B-2'A} = J_{1'B-2'B} = 6.6$  Hz) ; 2.67 (dt, 1H, H-1'A,  $J_{1'A-1'B} = 12.0$  Hz,  $J_{1'A-2'B} = J_{1'A-2'A} = 6.6$  Hz) ; 3.32 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.44 (t, 2H, 2H-3',  $J_{3'-2'A} = J_{3'-2'B} = 6.2$  Hz) ; 3.51 (t, 1H, H-1B,  $J_{1B-1A} = J_{1B-2} = 9.6$  Hz) ; 3.71 (dd, 1H, H-1A,  $J_{1A-1B} = 9.6$  Hz,  $J_{1A-2} = 5.0$  Hz) ; 3.74 (dd, 1H, H-2,  $J_{2-1B} = 9.6$  Hz;  $J_{2-1A} = 5.0$  Hz) ; 7.30-7.40 (m, 5H, 5 Ar-H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), **HSQC**,  $\delta$  ppm : 30.2 (C-2') ; 45.0 (C-1') ; 58.7 (2 OCH<sub>3</sub>) ; 64.7 (C-2) ; 66.7 (C-1) ; 71.5 (C-3') ; 127.2 (2 Ar-CH) ; 127.6 (Ar-CH) ; 128.7 (2 Ar-CH) ; 140.1 (Ar-C).

**SM** (IC) **m/z** (%) : 210 (100) [MH<sup>+</sup>], 192 (20) [MH<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O], 178 (19) [MH<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OH], 150 (10), 121 (6) [MH<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>].

**SMHR** (ES<sup>+</sup>) calculé pour [MH<sup>+</sup>] : 210.1494 ; trouvé : 210.1498.

### III - Réductions des dicétals-dilactames

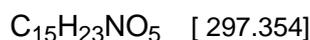
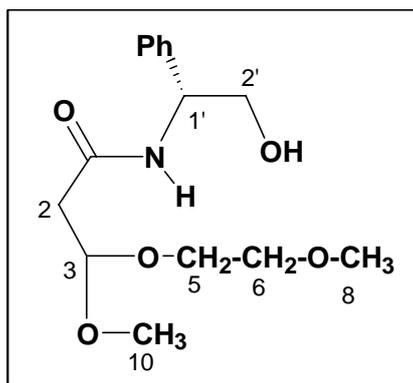
**III - 1 - Agent réducteur :** **Red-Al**<sup>® [84]</sup> =  $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$   
Dihydrure de sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminium [M= 202.16]

A une solution de dicétal-dilactame phénylé **5b** ou **5c** (53 mg, 0.12 mmol, 1éq) dans le THF sec (5 mL,  $c = 24 \times 10^{-3}$  M), on ajoute par un goutte à goutte lent, sous argon et sous agitation magnétique, une solution (65 % en poids,  $d_{\text{solution}} = 1.036$ ) de Red-Al dans le toluène (252  $\mu\text{L}$ , 0.84 mmol, 7 éq). La réaction est maintenue sous agitation, à température ambiante, pendant 6 jours. L'excès de Red-Al est alors détruit par  $\text{H}_2\text{O}$  (378  $\mu\text{L}$ , 21 mmol, 25 éq / Red-Al). Après évaporation du THF, la phase aqueuse est extraite à l'éther (3  $\times$  1 mL), puis au dichlorométhane (3  $\times$  1 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et évaporées.

Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant le mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (gradient : 100/0 – 95/5) conduit à l'amidoacétal mixte **11** obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères non séparables (rapport : 55/45), à l'amidoacétal **12**, et parfois, à une faible quantité de méthoxyamide insaturé **13**.

**Résultats au départ de 5b :** amidoacétal mixte **11** (16.1 mg, 54.1  $\mu\text{mol}$  , 47 %), amidoacétal **12** (3.2 mg, 9.4  $\mu\text{mol}$ , 8%), méthoxyamide insaturé **13** (1.0 mg, 4.5  $\mu\text{mol}$  , 4%), taux de transformation = 96%.

**Résultats au départ de 5c :** amidoacétal mixte **11** (14.7 mg, 49.5  $\mu\text{mol}$  , 43%), amidoacétal **12** (11.8 mg, 34.6  $\mu\text{mol}$ , 30%), taux de transformation = 96%.

**(1R)-N-(2-hydroxy-1-phényl-éthyl)-3-méthoxy-3-(2-méthoxyéthoxy)-propionamide 11**

**Diastéréoisomères majoritaire et minoritaire** (rapport : 55/45)

**CCM** : Rf = 0.4 [Et<sub>2</sub>O / MeOH : 96 / 4 (3 éluions)]

$[\alpha]_D^{25} = -19.4$  [*c* = 0.50 ; CHCl<sub>3</sub>]

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3615 et 3590 (OH), 3440 et 3370 (NH); 1667 (CO lactame).

**SM** (IC) **m/z** (%) : 298 (100) [MH<sup>+</sup>], 266 (23) [MH<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OH], 222 (17).

**SMHR** (ES<sup>+</sup>) calculé pour [MNa<sup>+</sup>] : 320.1474 ; trouvé : 320.1485.

**Diastéréoisomère majoritaire**

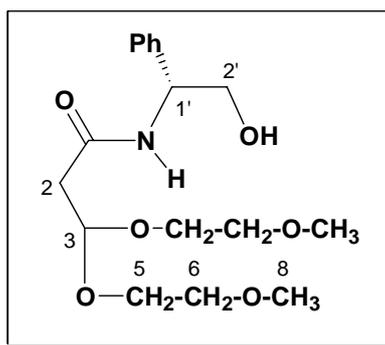
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$ (ppm) : 2.60 (dd, 1H, H-2B,  $J_{2B-2A} = 13.7$  Hz,  $J_{2B-3} = 4.4$  Hz) ; 2.68 (dd, 1H, H-2A,  $J_{2A-2B} = 13.7$  Hz,  $J_{2A-3} = 7.1$  Hz) ; 3.35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.53 - 3.70 (m, 3H, H-5B, 2 H-6) ; 3.75 - 3.88 (m, 3H, 2 H-2', H-5A) ; 4.83 (dd, 1H, H-3,  $J_{3-2A} = 7.1$  Hz;  $J_{3-2B} = 4.4$  Hz) ; 5.09 (ddd, 1H, H-1',  $J_{1'-NH} = 7.5$  Hz,  $J_{1'-2'B} = 6.5$  Hz,  $J_{1'-2'A} = 3.5$  Hz) ; 7.08 (d, 1H, NH,  $J_{NH-1'} = 7.5$  Hz) ; 7.28-7.38 (m, 5H, 5 Ar-H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$ (ppm) : 41.4 (C-2) ; 54.1 (OMe-10) ; 55.9 (C-1') ; 59.0 (OMe-8) ; 66.3 (C-2') ; 66.6 (C-5) ; 71.7 (C-6) ; 101.3 (C-3) ; 126.8 (2 Ar-CH) ; 127.8 (Ar-CH) ; 128.8 (2 Ar-CH) ; 139.2 (Ar-C) ; 169.5 (CO).

**Diastéréoisomère minoritaire**

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$ (ppm) : 2.59 (dd, 1H, H-2B,  $J_{2B-2A} = 13.8$  Hz,  $J_{2B-3} = 4.3$  Hz) ; 2.72 (dd, 1H, H-2A,  $J_{2A-2B} = 13.8$  Hz,  $J_{2A-3} = 6.3$  Hz) ; 3.32 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.40 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.53 - 3.70 (m, 3H, H-1''B, 2 H-2'') ; 3.75 - 3.88 (m, 3H, 2 H-2', H-1''A) ; 4.82 (dd, 1H, H-3,  $J_{3-2A} = 6.3$  Hz,  $J_{3-2B} = 4.3$  Hz) ; 5.08 (ddd, 1H, H-1',  $J_{1'-NH} = 6.8$  Hz,  $J_{1'-2'B} = 6.5$  Hz,  $J_{1'-2'A} = 3.5$  Hz) ; 7.19 (d, 1H, NH,  $J_{NH-1'} = 6.8$  Hz) ; 7.28-7.38 (m, 5H, 5 Ar-H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$ (ppm) : 40.9 (C-2) ; 53.7 (OMe-10) ; 55.7 (C-1') ; 59.0 (OMe-8) ; 65.3 (C-5) ; 66.1 (C-2') ; 71.7 (C-6) ; 101.1 (C-3) ; 126.8 (2 Ar-CH) ; 127.7 (Ar-CH) ; 128.8 (2 Ar-CH) ; 139.2 (Ar-C) ; 169.5 (CO).

**(1R)-N-(2-hydroxy-1-phényl-éthyl)-3-3-bis-(2-méthoxy-éthoxy)-propionamide 12**

$C_{17}H_{27}NO_6$  [341.408]

**CCM** :  $R_f = 0.30$  [Et<sub>2</sub>O / MeOH : 96 / 4 (3 éluions)].

$[\alpha]_D^{25} = -23.5$  [ $c = 0.71$  ; CHCl<sub>3</sub>]

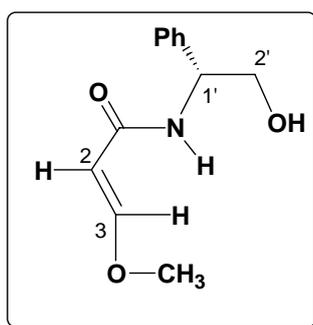
**IR** (CHCl<sub>3</sub>),  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) : 3615 et 3590 (OH), 3440 et 3370 (NH); 1667 (CO).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm) : 2.68 (d, 2H, 2 H-2,  $J_{2-3} = 5.2$  Hz) ; 3.34 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.54 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>) ; 3.57 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>) ; 3.68 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>) ; 3.78 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>) ; 3.86 (m, 2H, 2 H-2') ; 4.94 (t, 1H, H-3,  $J_{3-2} = 5.1$  Hz) ; 5.09 (ddd, 1H, H-1',  $J_{1'-NH} = 7.3$  Hz,  $J_{1'-2A} = 6.6$  Hz,  $J_{1'-2B} = 3.7$  Hz) ; 7.19 (d, 1H, NH,  $J_{NH-1'} = 7.3$  Hz) ; 7.31-7.36 (m, 5H, 5 Ar-H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm) : 41.5 (C-2) ; 55.7 (C-1') ; 59.0 (2 OMe) ; 65.0 et 65.9 (2 C-5) ; 66.2 (C-2') ; 71.7 (2 C-6) ; 100.3 (C-3) ; 126.8 (2 Ar-CH) ; 127.6 (1 Ar-CH) ; 128.7 (2 Ar-CH) ; 139.3 (Ar-C) ; 169.4 (CO).

**SM** (IC) :  $m/z$  (%) : 342 (100) [MH<sup>+</sup>], 298 (59), 266 (91), 222(24), 190 (97).

**SMHR** (ES<sup>+</sup>) calculé pour [MNa<sup>+</sup>] : 364.1736 ; trouvé : 364.1724.

**Trans-(1R)-N-(2-hydroxy-1-phényl-éthyl)-3-méthoxy-acrylamide 13**

$C_{12}H_{15}NO_3$  [221.258]

**CCM** :  $R_f = 0.42$  [Et<sub>2</sub>O / MeOH : 96 / 4 (3 éluions)]

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm) : 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.94 (spectre ABX, partie AB, 2H, 2 H-2',  $J_{2'A-2'B} = 11.0$  Hz,  $J_{2'A-1'} = 6.3$  Hz,  $J_{2'B-1'} = 3.8$  Hz,  $\Delta\nu = 18.6$  Hz) ; 5.15 (m, 1H, H-1') ; 5.24 (d, 1H, H-2,  $J_{2-3} = 12.1$  Hz) ; 5.88 (m, 1H, NH) ; 7.30-7.38 (m, 5H, 5 Ar-H) ; 7.61 (d, 1H, H-3,  $J_{3-2} = 12.1$  Hz).

**SMHR** (ES<sup>+</sup>) calculé pour [MNa<sup>+</sup>] : 244.0950 ; trouvé : 244.0955.

**III - 2 - Agent réducteur : LiAlH<sub>4</sub>** [3a,120]

Hydruure de lithium aluminium [M= 37.95]

**Méthode A :** A une suspension de LiAlH<sub>4</sub> (6-10 éq) dans le THF sec (0.5 mL / mmol de LAH) est ajouté de la triéthylamine (0.01-0.04 éq / LAH) puis une solution de dicétal-dilactame (1 éq) dans le THF sec (concentration en substrat dans le mélange réactionnel :  $c = 4 - 30 \times 10^{-3}$  M). Celui ci est porté à reflux pendant 7-22 h. L'excès de LiAlH<sub>4</sub> est détruit par 10 éq d'eau. Les précipités d'hydroxydes d'aluminium et de lithium sont filtrés, puis lavés au THF et au dichlorométhane. Les solutions sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> et évaporées sous pression réduite.

Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice avec, comme éluant, les mélanges Et<sub>2</sub>O/MeOH ou AcOEt/MeOH conduit aux dicétals-aminolactames et aux dicétals-diamines attendus.

**Méthode B :** A une solution de dicétal-dilactame (1 éq) dans le THF sec ( $c = 4 - 30 \times 10^{-3}$  M) est ajouté, goutte à goutte, sous agitation magnétique, une solution 1M de LiAlH<sub>4</sub> (6-10 éq) dans le THF, puis de la triéthylamine (0.01-0.04 éq / LAH). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 7-22 h.

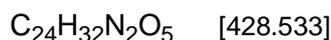
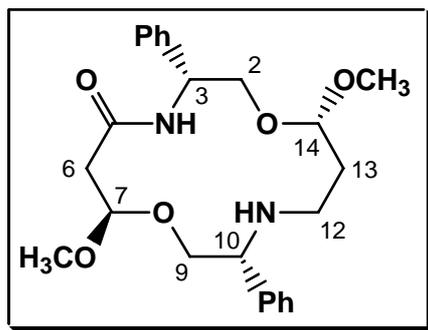
L'excès de LiAlH<sub>4</sub> est détruit par H<sub>2</sub>O (10 éq / LAH). Les précipités d'hydroxydes d'aluminium et de lithium sont filtrés, puis lavés au THF et au dichlorométhane. Les solutions organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> et évaporées sous pression réduite.

Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice avec, comme éluant, les mélanges Et<sub>2</sub>O/MeOH ou AcOEt/MeOH conduit aux dicétals-aminolactames et aux dicétals-diamines attendus.

**Formation des diphenyl-dicétal-aminolactame 14b et diphenyl-dicétal-diamine 15b**

Ces composés sont préparés selon la méthode A à partir des quantités suivantes : dicétal-dilactame **5b** (66.4 mg, 0.15 mmol, 1 éq), LiAlH<sub>4</sub> (57 mg, 1.5 mmol, 10 éq), NEt<sub>3</sub> (15 µL d'une solution 1M dans le THF, 15 µmol, 0.01 éq / LAH), THF [10.7 mL ( $c_{\text{substrat}} = 14 \times 10^{-3}$  M)] ; durée du reflux : 8 h. En fin de réaction l'excès de LAH est détruit par H<sub>2</sub>O (270 µL, 15 mmol, 10 éq / LAH). Une chromatographie éclair (AcOEt/MeOH, gradient 100/0 - 90/10) conduit à deux composés : le dicétal amino-lactame **14b** (26 mg, 61 µmol, 48%) et la dicétal diamine **15b** (2.1 mg, 5.1 µmol, 4%), taux de transformation = 85%.

## Diphényl-dicétal-aminolactame 14b



**Aspect :** Cristaux blancs;

**F** (°C) = 160

**CCM :** Rf = 0.40 [CH<sub>3</sub>COOEt / MeOH : 97 / 3 (2 éluions)].

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 46.9 [c = 0.51 ; CHCl<sub>3</sub>]

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) : 3420 (NH) ; 1682 (CO lactame).

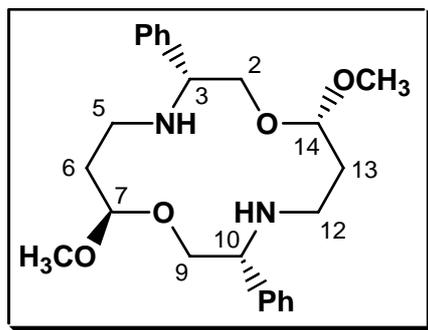
**RMN <sup>1</sup>H, COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$ (ppm) : 1.30 (large s, NH amine) ; 1.68 (dddd, 1H, H-13B, J<sub>13B-13A</sub> = 14.2 Hz, J<sub>13B-12A</sub> = 6.0 Hz, J<sub>13B-14</sub> = 1.8 Hz, J<sub>13B-12B</sub> = 0.4 Hz) ; 1.96 (dddd, 1H, H-13A, J<sub>13A-13B</sub> = 14.2 Hz, J<sub>13A-12B</sub> = 10.4 Hz, J<sub>13A-14</sub> = 9.4 Hz, J<sub>13A-12A</sub> = 2.2 Hz) ; 2.53 (ddd, 1H, H-12B, J<sub>12B-12A</sub> = 11.1 Hz, J<sub>12B-13A</sub> = 10.4 Hz, J<sub>12B-13B</sub> = 0.4 Hz) ; 2.63 (dd, 1H, H-6B, J<sub>6B-6A</sub> = 15.8 Hz, J<sub>6B-7</sub> = 1.6 Hz) ; 2.65 (ddd, 1H, H-12A, J<sub>12A-12B</sub> = 11.1 Hz, J<sub>12A-13B</sub> = 6.0 Hz, J<sub>12A-13A</sub> = 2.2 Hz) ; 2.85 (dd, 1H, H-6A, J<sub>6A-6B</sub> = 15.8 Hz, J<sub>6A-7</sub> = 8.1 Hz) ; 2.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.51 (dd, H, H-9B, J<sub>9B-10</sub> = 10.1 Hz, J<sub>9B-9A</sub> = 9.6 Hz) ; 3.75 (dd, 1H, H-2B, J<sub>2B-2A</sub> = 9.7 Hz, J<sub>2B-3</sub> = 3.0 Hz) ; 3.89 (dd, H, H-9A, J<sub>9A-9B</sub> = 9.6 Hz, J<sub>9A-10</sub> = 2.6 Hz) ; 3.96 (dd, 1H, H-10, J<sub>10-9B</sub> = 10.1 Hz, J<sub>10-9A</sub> = 2.6 Hz) ; 4.05 (dd, 1H, H-2A, J<sub>2A-2B</sub> = 9.7 Hz, J<sub>2A-3</sub> = 3.2 Hz) ; 4.66 (dd, 1H, H-14, J<sub>14-13A</sub> = 9.4 Hz, J<sub>14-13B</sub> = 1.8 Hz) ; 4.80 (dd, 1H, H-7, J<sub>7-6A</sub> = 8.1 Hz, J<sub>7-6B</sub> = 1.6 Hz) ; 5.24 (ddd, 1H, H-3, J<sub>3-NH</sub> = 7.4 Hz, J<sub>3-2A</sub> = 3.2 Hz, J<sub>3-2B</sub> = 3.0 Hz) ; 7.25-7.42 (m, 10H, 10 Ar-H) ; 7.62 (d, 1H, NH amide, J<sub>NH-3</sub> = 7.4 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C, HSQC** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$ (ppm) : 31.6 (C-13) ; 41.0 (C-6) ; 44.4 (C-12) ; 50.3 (O-CH<sub>3</sub> en 14) ; 52.7 (C-3) ; 53.4 (O-CH<sub>3</sub> en 7) ; 63.5 (C-10) ; 68.8 (C-2) ; 73.3 (C-9) ; 101.0 (C-7) ; 104.4 (C-14) ; 126.8-128.6 (10 Ar-CH) ; 139.9 (Ar-C) ; 140.0 (Ar-C) ; 168.2 (CO).

**SM** (IC) **m/z** (%) : 429 (100) [MH<sup>+</sup>], 397 (36)[MH<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OH], 192 (16), 121 (15), 105 (54)

**SMHR** (ES<sup>+</sup>) calculé pour MH<sup>+</sup> : 429.2390 ; trouvé : 429.2391.

## Diphényl-dicétal-diamine 15b



**Aspect :** Cristaux blancs

**CCM :** Rf = 0.20 [AcOEt/MeOH : 97/3 (2 éluions)].

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3430 et 3360 (NH).

**RMN <sup>1</sup>H, COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm) : 1.67 (dddd, 1H, H-6B, J<sub>6B-6A</sub> = 16.0 Hz, J<sub>6B-5A</sub> = 6.1 Hz, J<sub>6B-7</sub> = 1.8 Hz, J<sub>6B-5B</sub> = 1.5 Hz) ; 1.71 (dddd, 1H, H-13B, J<sub>13B-13A</sub> = 14.7 Hz, J<sub>13B-12A</sub> = 6.2 Hz, J<sub>13B-14</sub> = 2.0 Hz, J<sub>13B-12B</sub> = 1.5 Hz) ; 2.01 (m, 2H, H-6A, H-13A) ; 2.27 (large s, 2H, 2 NH) ; 2.53 (ddd, 1H, H-12B, J<sub>12B-12A</sub> = 10.6 Hz, J<sub>12B-13A</sub> = 10.2 Hz, J<sub>12B-13B</sub> = 1.0 Hz) ; 2.64 (m, 2H, H-5B, H-12A) ; 2.72 (ddd, 1H, H-5A, J<sub>5A-5B</sub> = 12.3 Hz, J<sub>5A-6B</sub> = 6.8 Hz, J<sub>5A-6A</sub> = 2.7 Hz) ; 3.14 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.29 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.42 (dd, H, H-9B, J<sub>9B-10</sub> = 10.0 Hz, J<sub>9B-9A</sub> = 9.6 Hz) ; 3.62 (dd, 1H, H-2B, J<sub>2B-2A</sub> = 9.7 Hz, J<sub>2B-3</sub> = 3.1 Hz) ; 3.78 (dd, 1H, H-2A, J<sub>2A-2B</sub> = 9.7 Hz, J<sub>2A-3</sub> = 7.5 Hz) ; 3.86 (dd, 1H, H-9A, J<sub>9A-9A</sub> = 9.6 Hz, J<sub>9A-10</sub> = 2.8 Hz) ; 3.95 (dd, 1H, H-10, J<sub>10-9B</sub> = 10.0 Hz, J<sub>10-9A</sub> = 2.8 Hz) ; 4.02 (dd, 1H, H-3, J<sub>3-2A</sub> = 7.5 Hz, J<sub>3-2B</sub> = 3.1 Hz) ; 4.56 (dd, 1H, H-7, J<sub>7-6A</sub> = 7.7 Hz, J<sub>7-6B</sub> = 1.8 Hz) ; 4.68 (dd, 1H, H-14, J<sub>14-13A</sub> = 9.1 Hz, J<sub>14-13B</sub> = 2.0 Hz) ; 7.25-7.42 (m, 10H, 10 Ar-H).

**RMN <sup>13</sup>C, HSQC** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm) : 31.70 (C-6) ; 31.89 (C-13) ; 42.74 (C-5) ; 44.11 (C-12) ; 50.68 (O-CH<sub>3</sub> en C-14) ; 52.53 (O-CH<sub>3</sub> en C-7) ; 61.55 (C-3) ; 63.59 (C-10) ; 66.59 (C-2) ; 73.44 (C-9) ; 104.63 (C-14) ; 105.17 (C-7) ; 127.18 - 128.75 (10 Ar-CH) ; 140.39 (2 Ar-C).

**SM (IC) m/z (%) :** 415 (93) [MH<sup>+</sup>], 383 (100) [MH<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OH].

**SMHR (ES<sup>+</sup>)** calculé pour MH<sup>+</sup> : 415.2597 ; trouvée : 415.2584

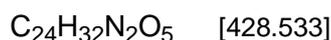
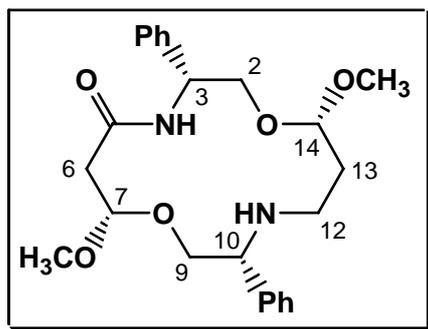
**Formation des diphényl-dicétal-aminolactame 14c et diphényl-dicétal-diamine 15c**

**Diphényl-dicétal-aminolactame 14c :** Ce composé est préparé selon la méthode A à partir des quantités suivantes : dicétal-dilactame **5c** (66.4 mg, 0.15 mmol, 1 éq), LiAlH<sub>4</sub> (57 mg, 1.5 mmol, 10 éq), NEt<sub>3</sub> (15 µL d'une solution 1M dans le THF, 15 µmol, 0.01 eq / LAH), THF [19 mL ( $c_{\text{substrat}} = 8.0 \times 10^{-3}$  M)] ; durée du reflux : 8 h. En fin de réaction l'excès de LAH est détruit par H<sub>2</sub>O (270 µL, 15 mmol, 10 éq / LAH). Une chromatographie éclair (Et<sub>2</sub>O/MeOH, gradient 100/0 - 60/40) conduit à trois composés : le dicétal-aminolactame **14c** (18.9 mg, 44 µmol, 35%), la dicétal-diamine **15c** (5.2 mg, 12.6 µmol, 10%) et le cétal-aminolactame insaturé **16** (4.0 mg, 10.1 µmol, 8%), taux de transformation = 84%.

**Diphényl-dicétal-diamine 15c :** Ce composé est préparé selon la méthode A à partir des quantités suivantes : dicétal-dilactame **5c** (66.4 mg, 0.15 mmol, 1 éq), LiAlH<sub>4</sub> (57 mg, 1.5 mmol, 10 éq), NEt<sub>3</sub> (60 µL d'une solution 1M dans le THF, 60 µmol, 0.04 éq / LAH), THF [6 mL ( $c_{\text{substrat}} = 25.0 \times 10^{-3}$  M)] ; durée du reflux : 11 h. En fin de réaction l'excès de LAH est détruit par H<sub>2</sub>O (270 µL, 15 mmol, 10 éq / LAH). Une chromatographie éclair (Et<sub>2</sub>O/MeOH, gradient 100/0 – 60/40) conduit à trois composés : le dicétal-aminolactame **14c** (4.9 mg, 11.4 µmol, 8%), la dicétal-diamine **15c** (17.7 mg, 42.8 µmol, 30%) et le cétal-aminolactame insaturé **16** (4.5 mg, 11.4 µmol, 8%), taux de transformation = 95%.

*Remarque :* une réaction identique effectuée avec une quantité plus faible de NEt<sub>3</sub> (15 µL d'une solution 1M dans le THF, 15 µmol, 0.01 éq / LAH) conduit aux trois composés précédents accompagnés d'un produit de coupure de cycle **17** dans les proportions suivantes : dicétal-aminolactame **14c** (7.7 mg, 18.0 µmol, 13%), dicétal-diamine **15c** (17.7 mg, 42.8 µmol, 31%), cétal-aminolactame insaturé **16** (6.0 mg, 15.2 µmol, 11%), amino-alcool **17** (1.0 mg, 5.8 µmol, 4%), taux de transformation = 92%.

## Diphényl-dicétal-aminolactame 14c



**Aspect :** Cristaux blancs

**CCM :** Rf = 0.30 [Et<sub>2</sub>O/MeOH : 96/4 (4 éluions)]

$[\alpha]_D^{25} = -59.0$  [*c* = 0.28 ; CHCl<sub>3</sub>]

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3420 (NH) ; 1660 (CO lactame).

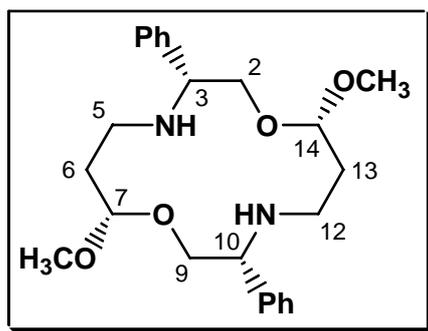
**RMN <sup>1</sup>H, COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta(\text{ppm})$  : 1.70 (dddd, 1H, H-13B,  $J_{13B-13A} = 14.0$  Hz,  $J_{13B-12A} = 6.0$  Hz,  $J_{13B-14} = 1.7$  Hz,  $J_{13B-12B} = 0.8$  Hz) ; 1.86 (large s, NH amine) ; 1.98(dddd, 1H, H-13A,  $J_{13A-13B} = 14.0$  Hz,  $J_{13A-12B} = 10.7$  Hz,  $J_{13A-14} = 9.2$  Hz,  $J_{13A-12A} = 0.5$  Hz) ; 2.47 (ddd, 1H, H-12B,  $J_{12B-12A} = 11.2$  Hz,  $J_{12B-13A} = 10.7$  Hz,  $J_{12B-13B} = 0.8$  Hz) ; 2.64 (dd, 1H, H-6B,  $J_{6B-6A} = 15.1$  Hz,  $J_{6B-7} = 2.0$  Hz) ; 2.65 (ddd, 1H, H-12A,  $J_{12A-12B} = 11.2$  Hz,  $J_{12A-13B} = 6.0$  Hz,  $J_{12A-13A} = 0.5$  Hz) ; 2.77 (dd, 1H, H-6A,  $J_{6A-6B} = 15.1$  Hz,  $J_{6A-7} = 5.5$  Hz) ; 2.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> en 14) ; 3.38 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> en 7) ; 3.60 (dd, 1H, H-9B,  $J_{9B-9A} = 9.5$  Hz,  $J_{9B-10} = 2.7$  Hz) ; 3.82 (dd, 1H, H-9A,  $J_{9A-10} = 10.1$  Hz,  $J_{9B-9A} = 9.5$  Hz) ; 3.84 (dd, 1H, H-2B,  $J_{2B-2A} = 10.2$  Hz,  $J_{2B-3} = 2.8$  Hz) ; 3.92 (dd, 1H, H-10,  $J_{10-9A} = 10.1$  Hz,  $J_{10-9B} = 2.7$  Hz) ; 3.97 (dd, 1H, H-2A,  $J_{2A-2B} = 10.2$  Hz,  $J_{2A-3} = 5.0$  Hz) ; 4.66 (dd, 1H, H-14,  $J_{14-13A} = 9.2$  Hz,  $J_{14-13B} = 1.7$  Hz) ; 4.83 (dd, 1H, H-7,  $J_{7-6A} = 5.5$  Hz,  $J_{7-6B} = 2.0$  Hz) ; 5.30 (ddd, 1H, H-3,  $J_{3-NH} = 8.0$  Hz,  $J_{3-2A} = 5.0$  Hz,  $J_{3-2B} = 2.8$  Hz) ; 7.25-7.39 (m, 10H, 10 Ar-H) ; 7.47 (d, 1H, NH,  $J_{NH-3} = 8.0$  Hz).

**RMN <sup>13</sup>C, HSQC** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta(\text{ppm})$  : 31.6 (C-13) ; 40.9 (C-6) ; 44.4 (C-12) ; 50.4 (O-CH<sub>3</sub> en 14) ; 52.5 (C-3) ; 54.7 (O-CH<sub>3</sub> en 7) ; 63.0 (C-10) ; 69.3 (C-2) ; 71.7 (C-9) ; 100.7 (C-7) ; 104.2 (C-14) ; 126.9-128.6 (10 Ar-CH) ; 139.6 (2 Ar-C) ; 168.4 (CO).

**SM** (IC) **m/z** (%) : 429 (100) [MH<sup>+</sup>], 397 (36) [MH<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OH], 371 (8), 339 (5).

**SMHR** (ES<sup>+</sup>) calculé pour MH<sup>+</sup> : 429.2390 ; trouvé : 429.23

## Diphényl-dicétal-diamine 15c



**Aspect :** cristaux blancs.

**CCM :**  $R_f = 0.20$  [Et<sub>2</sub>O/MeOH : 96/4 (4 éluions)].

$[\alpha]_D^{25} = -73.9$  [ $c = 0.42$  ; CHCl<sub>3</sub>]

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3368 et 3342 (NH).

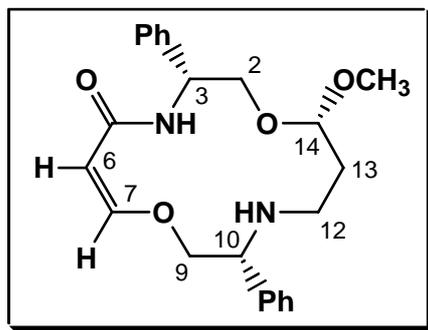
**RMN <sup>1</sup>H, COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm) : 1.79 (dddd, 2H, H-6B, H-13B,  $J_{6B-6A} = J_{13B-13A} = 4.4$  Hz,  $J_{6B-5A} = J_{13B-12A} = 7.9$  Hz,  $J_{6B-7} = J_{13B-14} = 2.1$  Hz,  $J_{6B-5B} = J_{13B-12B} = 1.0$  Hz) ; 1.96 (dddd, 2H, H-6A, H-13A,  $J_{6A-6B} = J_{13A-13B} = 14.4$  Hz,  $J_{6A-5B} = J_{13A-12B} = 9.5$  Hz,  $J_{6A-7} = J_{13A-14} = 8.0$  Hz,  $J_{6A-5A} = J_{13A-12A} = 1.5$  Hz) ; 2.46 (ddd, 2H, H-5B, H-12B,  $J_{5B-5A} = J_{12B-12A} = 11.3$  Hz,  $J_{5B-6A} = J_{12B-13A} = 9.5$  Hz,  $J_{5B-6B} = J_{12B-13B} = 1.0$  Hz) ; 2.50 (large s, 2H, 2 NH amine) ; 2.72 (ddd, 2H, H-5A, H-12A,  $J_{5A-5B} = J_{12A-12B} = 11.3$  Hz,  $J_{5A-6B} = J_{12A-13B} = 7.9$  Hz,  $J_{5A-6A} = J_{12A-13A} = 1.5$  Hz) ; 3.20 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>) ; 3.59 (dd, 2H, H-2B, H-9B,  $J_{2B-2A} = J_{9B-9A} = 10.2$  Hz,  $J_{2B-3} = J_{9B-10} = 2.8$  Hz) ; 3.78 (dd ou *pseudo-t*, 2H, H-2-A, H-9A,  $J_{2A-2B} = J_{9A-9B} = 10.2$  Hz,  $J_{2A-3} = J_{9A-10} = 9.1$  Hz) ; 3.93 (dd, 2H, H-3, H-10,  $J_{3-2A} = J_{10-9A} = 9.1$  Hz,  $J_{3-2B} = J_{10-9B} = 2.8$  Hz) ; 4.69 (dd, 1H, H-7, H-14,  $J_{7-6A} = J_{14-13A} = 8.0$  Hz,  $J_{7-6B} = J_{14-13B} = 2.1$  Hz) ; 7.25-7.44 (m, 10H, 10 Ar-H).

**RMN <sup>13</sup>C, HSQC** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm) : 31.6 (C-6, C-13) ; 43.5 (C-5, C-12) ; 51.5 (2 O-CH<sub>3</sub>) ; 63.0 (C-3, C-10) ; 72.1 (C-2, C-9) ; 104.4 (C-7, C-14) ; 127.5 (2 Ar-CH) ; 127.9 (4 Ar-CH) ; 128.4 (4 Ar-CH) ; 140.3 (2 Ar-C *ipso*).

**SM** (IC)  $m/z$  (%) : 415 (100) [MH<sup>+</sup>], 383 (76) [MH<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OH], 218 (22), 192 (26), [M/2+H<sup>+</sup>], 176.(40), 162.(17), 150.(26), 132.(12), 118.(34), 104.(21).

**SMHR** (FAB<sup>+</sup>) calculé pour MH<sup>+</sup> : 415.2596 ; trouvé : 415.2587.

## Diphényl-cétal amino-lactame insaturé 16



CCM : Rf = 0.65 [Et<sub>2</sub>O/ MeOH : 96/4 (4 éluions)].

$[\alpha]_D^{25} = 37.8$  [*c* = 0.34 ; CHCl<sub>3</sub>]

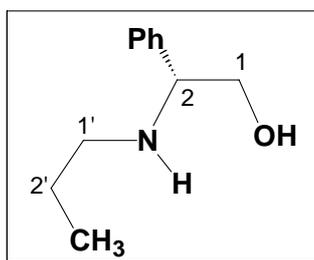
IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3440 (NH) ; 1670 (CO lactame) ; 1610 (C=C).

RMN <sup>1</sup>H, COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm) : 1.78 (large s, NH amine) ; 1.72 (dddd, 1H, H-13B, J<sub>13B-13A</sub> = 14.1 Hz, J<sub>13B-12A</sub> = 6.8 Hz, J<sub>13B-14</sub> = 1.7 Hz, J<sub>13B-12B</sub> = 0.5 Hz) ; 1.98 (dddd, 1H, H-13A, J<sub>13A-13B</sub> = 14.1 Hz, J<sub>13A-12B</sub> = 11.0 Hz, J<sub>13A-14</sub> = 9.5 Hz, J<sub>13A-12A</sub> = 0.5 Hz) ; 2.42 (ddd, 1H, H-12B, J<sub>12B-12A</sub> = 11.4 Hz, J<sub>12B-13A</sub> = 11.0 Hz, J<sub>12B-13B</sub> = 0.5 Hz) ; 2.68 (ddd, 1H, H-12A, J<sub>12A-12B</sub> = 11.4 Hz, J<sub>12A-13B</sub> = 6.8 Hz, J<sub>12A-13A</sub> = 0.5 Hz) ; 2.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.82 (dd, 1H, H-2B, J<sub>2B-2A</sub> = 9.4 Hz, J<sub>2B-3</sub> = 3.2 Hz) ; 3.93 (dd, H, H-10, J<sub>10-9A</sub> = 10.0 Hz, J<sub>10-9B</sub> = 3.3 Hz) ; 4.01 (dd, H, H-9B, J<sub>9B-9A</sub> = 10.3 Hz, J<sub>9B-10</sub> = 3.3 Hz) ; 4.14 (dd, 1H, H-2A, J<sub>2A-2B</sub> = 9.4 Hz, J<sub>2A-3</sub> = 2.0 Hz) ; 4.17 (dd, 1H, H-9A, J<sub>9A-9B</sub> = 10.3 Hz, J<sub>9A-10</sub> = 10.0 Hz) ; 4.63 (dd, 1H, H-14, J<sub>14-13A</sub> = 9.5 Hz, J<sub>14-13B</sub> = 1.7 Hz) ; 5.05 (d, 1H, H-6, J<sub>6-7</sub> = 6.9 Hz) ; 5.36 (ddd, 1H, H-3, J<sub>3-NH</sub> = 8.4 Hz, J<sub>3-2B</sub> = 3.2 Hz, J<sub>3-2A</sub> = 2.0 Hz) ; 6.55 (d, 1H, H-7, J<sub>7-6</sub> = 6.9 Hz) ; 7.25-7.42 (m, 10H, 10 Ar-H) ; 8.08 (d, 1H, NH amide, J<sub>NH-3</sub> = 8.4 Hz).

RMN <sup>13</sup>C, HSQC (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), HMBC (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz),  $\delta$  (ppm) : 31.6 (C-13) ; 44.6 (C-12) ; 49.5 (O-CH<sub>3</sub>) ; 51.9 (C-3) ; 63.8 (C-10) ; 70.3 (C-2) ; 79.1 (C-9) ; 104.1 (C-6) ; 104.6 (C-14) ; 127.0-128.9 (10 Ar-CH) ; 140.2 (2 Ar-C) ; 152.6 (C-7) ; 164.7 (CO).

SM (IC) *m/z* (%) : 397 (100) [MH<sup>+</sup>], 365 (45) [MH<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OH], 339 (27).

SMHR (ES<sup>+</sup>) calculé pour MH<sup>+</sup> : 397.2127 ; trouvé : 397.2128.

**(2R)-2-propylamino-2-phényléthanol 17**

$C_{11}H_{17}NO$  [179.264]

**CCM** :  $R_f = 0.60$  [Et<sub>2</sub>O/MeOH : 96/4 (4 éluions)].

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) : 3620 (OH), 3435 (NH).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$ (ppm) : 0.91 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J_{Me-2'A} = J_{Me-2'B} = 7.4$  Hz) ; 1.51 (m, 2H, 2 H-2') ; 1.91 (large s, 2H, OH, NH) ; 2.46 (ddd, 1H, H-1'B,  $J_{1'B-1'A} = 11.4$  Hz,  $J_{1'B-2'B} = 8.0$  Hz,  $J_{1'B-2'A} = 6.3$  Hz) ; 2.55 (ddd, 1H, H-1'A,  $J_{1'A-1'B} = 11.4$  Hz,  $J_{1'A-2'A} = 7.8$  Hz,  $J_{1'A-2'B} = 6.6$  Hz) ; 3.54 (dd, 1H, H-1B,  $J_{1B-1A} = 10.5$  Hz,  $J_{1B-2} = 8.5$  Hz) ; 3.72 (dd, 1H, H-1A,  $J_{1A-1B} = 10.5$  Hz,  $J_{1A-2} = 4.5$  Hz) ; 3.77 (dd, 1H, H-2,  $J_{2-1B} = 8.5$  Hz,  $J_{2-1A} = 4.5$  Hz) ; 7.28-7.40 (m, 5H, 5 Ar-H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$ (ppm) : 11.8 (CH<sub>3</sub>) ; 23.1 (C-2') ; 49.2 (C-1') ; 64.6 (C-2) ; 66.3 (C-1) ; 127.3 (2 Ar-H) ; 127.8 (Ar-H) ; 128.8 (2 Ar-H) ; 140.3 (Ar-C).

**SM** (IC)  $m/z$  (%) : 180 (100) [MH<sup>+</sup>], 162 (26) [MH<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O], 148 (32) [MH<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OH], 121 (47) [MH<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>].

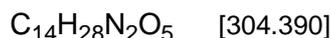
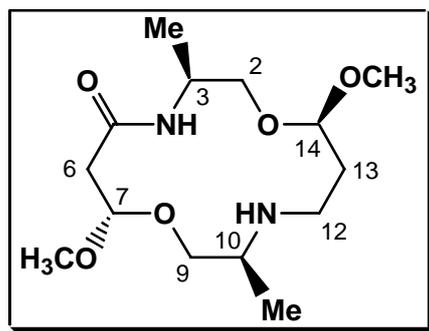
**SMHR** (ES<sup>+</sup>) calculé pour[MH<sup>+</sup>] : 180.1388 ; trouvé : 180.1384.

**Formation des diméthyl-dicétal aminolactame 18b et diméthyl-dicétal-diamine 19b**

**Diméthyl-dicétal amino-lactame 18b** : Ce composé est préparé selon la méthode A à partir des quantités suivantes : dicétal-dilactame **6b** (63.7 mg, 0.20 mmol, 1 éq), LiAlH<sub>4</sub> (76 mg, 2.0 mmol, 10 éq), NEt<sub>3</sub> (20 µL d'une solution 1M dans le THF, 20 µmol, 0.01 éq / LAH), THF [25 mL ( $c_{\text{substrat}} = 8.0 \times 10^{-3}$  M)] ; durée du reflux : 18 h. En fin de réaction l'excès de LAH est détruit par H<sub>2</sub>O (360 µL, 20 mmol, 10 éq / LAH). Une chromatographie éclair (Et<sub>2</sub>O/MeOH, gradient 100/0 - 0/100) conduit au dicétal-aminolactame **18b** (13.9 mg, 45.8 µmol, 26%), à la dicétal-diamine **19b** (6.1 mg, 21.1 µmol, 12%) et le cétal-aminolactame insaturé **20** (0.5 mg, 1.8 µmol, 1%), taux de transformation = 88%.

**Diméthyl-dicétal-diamine 19b** : Ce composé est préparé selon la méthode A à partir des quantités suivantes : dicétal-dilactame **6b** (63.7 mg, 0.20 mmol, 1 éq), LiAlH<sub>4</sub> (76 mg, 2.0 mmol, 10 éq), NEt<sub>3</sub> (40 µL d'une solution 1M dans le THF, 40 µmol, 0.02 éq / LAH), THF [8 mL ( $c_{\text{substrat}} = 25.0 \times 10^{-3}$  M)] ; durée du reflux : 18 h. En fin de réaction l'excès de LAH est détruit par H<sub>2</sub>O (360 µL, 20 mmol, 10 éq / LAH). Une chromatographie éclair (Et<sub>2</sub>O/MeOH, gradient 100/0 - 0/100) conduit au dicétal-aminolactame **18b** (11.4 mg, 37.6 µmol, 20%) et à la dicétal-diamine **19b** (22.4 mg, 77.1 µmol, 41%), taux de transformation = 94%.

## Diméthyl-dicétal-aminolactame 18b



**Aspect :** Cristaux blancs.

**CCM :**  $R_f = 0.40$  (MeOH: 3 éluions)

$[\alpha]_D^{25} = + 8.89$  [ $c = 0.74$  ;  $\text{CHCl}_3$ ].

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3407 et 3340 (NH) ; 1660 (CO lactame).

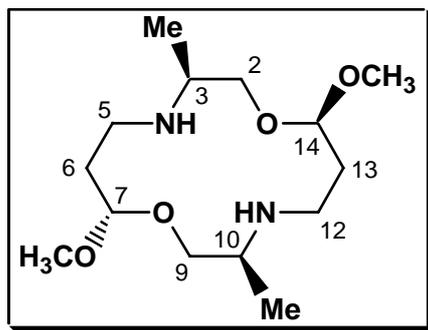
**RMN  $^1\text{H}$ , COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm) : 1.04 (d, 3H, Me en 10,  $J_{\text{Me-10}} = 6.4$  Hz) ; 1.25 (d, 3H, Me en 3,  $J_{\text{Me-3}} = 6.7$  Hz) ; 1.87 (ddt, 1H, H-13B,  $J_{13\text{B-13A}} = 14.2$  Hz,  $J_{13\text{B-12A}} = 6.4$  Hz,  $J_{13\text{B-14}} = J_{13\text{B-12B}} = 1.5$  Hz) ; 1.98 (large s, 1H, NH amine) ; 2.06 (dddd, 1H, H-13A,  $J_{13\text{A-13B}} = 14.2$  Hz,  $J_{13\text{A-12B}} = 10.5$  Hz,  $J_{13\text{A-14}} = 9.3$  Hz,  $J_{13\text{A-12A}} = 2.0$  Hz) ; 2.55 (dd, 1H, H-6B,  $J_{6\text{B-6A}} = 15.8$  Hz,  $J_{6\text{B-7}} = 1.5$  Hz) ; 2.59 (ddd, 1H, H-12B,  $J_{12\text{B-12A}} = 12.6$  Hz,  $J_{12\text{B-13A}} = 10.5$  Hz,  $J_{12\text{B-13B}} = 1.5$  Hz) ; 2.72 (dd, 1H, H-6A,  $J_{6\text{A-6B}} = 15.8$  Hz,  $J_{6\text{A-7}} = 8.2$  Hz) ; 2.93 (dq, 1H, H-10,  $J_{10-9\text{B}} = 9.3$  Hz,  $J_{10-\text{Me}} = 6.4$  Hz,  $J_{10-9\text{A}} = 2.0$  Hz) ; 2.94 (ddd, 1H, H-12A,  $J_{12\text{A-12B}} = 12.6$  Hz,  $J_{12\text{A-13B}} = 6.4$  Hz,  $J_{12\text{A-13A}} = 2.0$  Hz) ; 3.23 (dd, 1H, H-9B,  $J_{9\text{B-9A}} = 9.7$  Hz,  $J_{9\text{B-10}} = 9.3$  Hz) ; 3.30 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 3.35 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 3.45 (dd, 1H, H-2B,  $J_{2\text{B-2A}} = 9.6$  Hz,  $J_{2\text{B-3}} = 2.2$  Hz) ; 3.72 (dd, 1H, H-2A,  $J_{2\text{A-2B}} = 9.6$  Hz,  $J_{2\text{A-3}} = 2.1$  Hz) ; 3.78 (dd, 1H, H-9A,  $J_{9\text{A-9B}} = 9.7$  Hz,  $J_{9\text{A-10}} = 2.0$  Hz) ; 4.21 (dqdd, 1H, H-3,  $J_{3-\text{NH}} = 7.5$  Hz,  $J_{3-\text{Me}} = 6.7$  Hz,  $J_{3-2\text{B}} = 2.2$  Hz,  $J_{3-2\text{A}} = 2.1$  Hz) ; 4.60 (dd, 1H, H-14,  $J_{14-13\text{A}} = 9.3$  Hz,  $J_{14-13\text{B}} = 1.5$  Hz) ; 4.69 (dd, 1H, H-7,  $J_{7-6\text{A}} = 8.2$  Hz,  $J_{7-6\text{B}} = 1.5$  Hz) ; 7.03 (d, 1H, NH amide,  $J_{\text{NH-3}} = 7.5$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$ , HSQC** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm) : 16.1 ( $\text{CH}_3$  en 10) ; 17.7 ( $\text{CH}_3$  en 3) ; 31.9 (C-13) ; 40.8 (C-6) ; 43.8 (C-12) ; 44.9 (C-3) ; 50.9 (O- $\text{CH}_3$ ) ; 53.1 (C-10) ; 53.2 (O- $\text{CH}_3$ ) ; 69.6 (C-2) ; 71.5 (C-9) ; 100.7 (C-7) ; 104.4 (C-14) ; 168.1 (CO).

**SM (IC)  $m/z$  (%)** : 305 (100) [ $\text{MH}^+$ ], 273 (42) [ $\text{MH}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$ ], 247 (11), 215 (7).

**SMHR** ( $\text{ES}^+$ ) calculé pour  $\text{MH}^+$  : 305.2076 ; trouvé: 305.2063.

## Diméthyl-dicétal-diamine 19b



**Aspect :** Cristaux blancs.

**CCM :**  $R_f = 0.20$  (MeOH: 3 éluptions)

$[\alpha]_D^{25} = +21.23$  [ $c = 0.68$  ;  $\text{CHCl}_3$ ]

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3337 (NH amine).

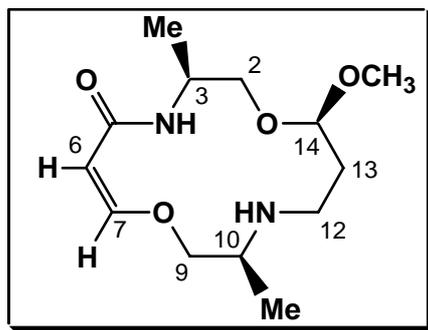
**RMN  $^1\text{H}$ , COSY  $^1\text{H}-^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm) : 1.00 (d, 3H, Me en 10,  $J_{\text{Me}-10} = 6.4$  Hz) ; 1.11 (d, 3H, Me en 3,  $J_{\text{Me}-3} = 6.6$  Hz) ; 1.82 (dddd, 1H, H-13B,  $J_{13\text{B}-13\text{A}} = 14.0$  Hz,  $J_{13\text{B}-12\text{A}} = 4.8$  Hz,  $J_{13\text{B}-14} = 1.6$  Hz,  $J_{13\text{B}-12\text{B}} = 1.5$  Hz) ; 1.83 (dddd, 1H, H-6B,  $J_{6\text{B}-6\text{A}} = 14.6$  Hz,  $J_{6\text{B}-5\text{A}} = 6.0$  Hz,  $J_{6\text{B}-5\text{B}} = 3.1$  Hz,  $J_{6\text{B}-7} = 2.6$  Hz) ; 1.94 (dddd, 1H, H-6A,  $J_{6\text{A}-6\text{B}} = 14.6$  Hz,  $J_{6\text{A}-7} = 8.1$  Hz,  $J_{6\text{A}-5\text{B}} = 7.3$  Hz,  $J_{6\text{A}-5\text{A}} = 2.6$  Hz) ; 2.05 (dddd, 1H, H-13A,  $J_{13\text{A}-13\text{B}} = 14.0$  Hz,  $J_{13\text{A}-12\text{B}} = 10.8$  Hz,  $J_{13\text{A}-14} = 9.2$  Hz,  $J_{13\text{A}-12\text{A}} = 2.4$  Hz) ; 2.30 (large s, 2H, 2 NH amine) ; 2.55 (ddd, 1H, H-12B,  $J_{12\text{B}-12\text{A}} = 12.0$  Hz,  $J_{12\text{B}-13\text{A}} = 10.8$  Hz,  $J_{12\text{B}-13\text{B}} = 1.5$  Hz) ; 2.68 (ddd, 1H, H-5B,  $J_{5\text{B}-5\text{A}} = 11.0$  Hz,  $J_{5\text{B}-6\text{A}} = 7.3$  Hz,  $J_{5\text{B}-6\text{B}} = 3.1$  Hz) ; 2.88 (m, 4H, H-3, H-5A, H-10, H-12A) ; 3.14 (dd, 1H, H-2B,  $J_{2\text{B}-3} = 9.7$  Hz,  $J_{2\text{B}-2\text{A}} = 9.5$  Hz) ; 3.28 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 3.33 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 3.54 (système ABX, partie AB, 2H, H-9A, H-9B,  $J_{9\text{A}-9\text{B}} = 9.7$  Hz,  $J_{9\text{B}-10} = 5.4$  Hz,  $J_{9\text{A}-10} = 1.9$  Hz,  $\Delta\nu = 6.9$  Hz) ; 3.77 (dd, 1H, H-2A,  $J_{2\text{A}-2\text{B}} = 9.5$  Hz,  $J_{2\text{A}-3} = 2.6$  Hz) ; 4.56 (dd, 1H, H-7,  $J_{7-6\text{A}} = 8.1$  Hz,  $J_{7-6\text{B}} = 2.6$  Hz) ; 4.61 (dd, 1H, H-14,  $J_{14-13\text{A}} = 9.2$  Hz,  $J_{14-13\text{B}} = 1.6$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$ , HSQC** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm) : 16.1 ( $\text{CH}_3$  en 10) ; 17.1 ( $\text{CH}_3$  en 3) ; 32.2 (C-13) ; 32.3 (C-6) ; 42.2 (C-5) ; 43.5 (C-12) ; 50.6 ( $\text{O}-\text{CH}_3$ ) ; 52.1 (C-10) ; 52.6 ( $\text{O}-\text{CH}_3$ ) ; 52.9 (C-3) ; 69.2 (C-9) ; 72.8 (C-2) ; 104.1 (C-14) ; 104.3 (C-7).

**SM** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  (%) : 313 (31) [ $\text{MNa}^+$ ], 291 (100) [ $\text{MH}^+$ ], 259 (18) [ $\text{MH}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$ ].

**SMHR** ( $\text{ES}^+$ ) calculé pour  $\text{MH}^+$  : 291.2284 ; trouvé : 291.2296.

## Diméthyl-cétal amino-lactame insaturé 20



**Aspect :** Cristaux blancs.

**CCM :** Rf = 0.60 (MeOH: 3 éluions) ; 0.80 (MeOH: 4 éluions).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) : 3426 (NH amine), 1662 (C=O), 1604 (C=C).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), **COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H**,  $\delta$  (ppm) : 1.04 (d, 3H, Me en 10,  $J_{\text{Me-10}} = 6.4$  Hz) ; 1.29 (d, 3H, Me en 3,  $J_{\text{Me-3}} = 6.9$  Hz) ; 1.78 (large s, 1H, NH amine) ; 1.90 (dddd, 1H, H-13B,  $J_{13\text{B-13A}} = 14.6$  Hz,  $J_{13\text{B-12A}} = 6.5$  Hz,  $J_{13\text{B-14}} = 1.8$  Hz,  $J_{13\text{B-12B}} = 1.0$  Hz) ; 2.06 (dddd, 1H, H-13A,  $J_{13\text{A-13B}} = 14.6$  Hz,  $J_{13\text{A-12B}} = 10.5$  Hz,  $J_{13\text{A-14}} = 9.5$  Hz,  $J_{13\text{A-12A}} = 1.5$  Hz) ; 2.51 (td, 1H, H-12B,  $J_{12\text{B-12A}} = J_{12\text{B-13A}} = 10.5$  Hz,  $J_{12\text{B-13B}} = 1.0$  Hz) ; 2.97 (m, 2H, H-12A, H-10) ; 3.30 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.51 (dd, 1H, H-2B,  $J_{2\text{B-2A}} = 9.2$  Hz,  $J_{2\text{B-3}} = 2.8$  Hz) ; 3.77 (dd, 1H, H-2A,  $J_{2\text{A-2B}} = 9.2$  Hz,  $J_{2\text{A-3}} = 1.6$  Hz) ; 3.90 (spectre ABX, 2H, H-9A, H-9B,  $J_{9\text{A-9B}} = 10.0$  Hz,  $J_{9\text{A-10}} = 13.0$  Hz,  $J_{9\text{B-10}} = 1.0$  Hz,  $\Delta\nu = 6.2$  Hz) ; 4.29 (dqdd, 1H, H-3,  $J_{3\text{-NH}} = 7.0$  Hz,  $J_{3\text{-Me}} = 6.9$  Hz,  $J_{3\text{-2B}} = 2.8$  Hz,  $J_{3\text{-2A}} = 1.6$  Hz) ; 4.57 (dd, 1H, H-14,  $J_{14\text{-13A}} = 9.5$  Hz,  $J_{14\text{-13B}} = 1.8$  Hz) ; 4.96 (d, 1H, H-6,  $J_{6\text{-7}} = 6.9$  Hz) ; 6.45 (d, 1H, H-7,  $J_{7\text{-6}} = 6.9$  Hz) ; 7.48 (d, 1H, NH amide,  $J_{\text{NH-3}} = 7.0$  Hz).

**SM (IC) :** m/z (%) = 295 (100) [MNa<sup>+</sup>], 273 (24) [MH<sup>+</sup>], 241 (44) [MH<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OH].

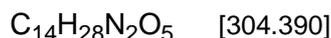
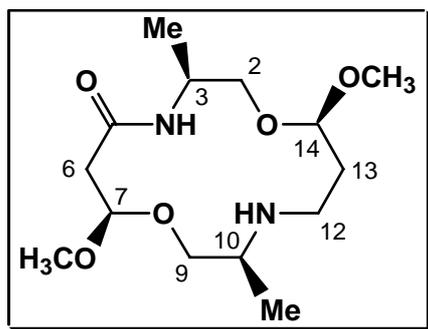
**SMHR (ES<sup>+</sup>)** calculé pour MH<sup>+</sup> : 273.1814 ; trouvé: 273.1829.

**Formation des diméthyl-dicétal-aminolactame 18c et diméthyl-dicétal-diamine 19c**

**Diméthyl-dicétal aminolactame 18c** : Ce composé est préparé selon la méthode A à partir des quantités suivantes : dicétal-dilactame **6c** (63.7 mg, 0.20 mmol, 1 éq), LiAlH<sub>4</sub> (45.5 mg, 1.2 mmol, 6 éq), NEt<sub>3</sub> (12 µL d'une solution 1M dans le THF, 12 µmol, 0.01 éq / LAH), THF [50.0 mL ( $c_{\text{substrat}} = 4.0 \times 10^{-3}$  M)] ; durée du reflux : 9 h. En fin de réaction, l'excès de LAH est détruit par H<sub>2</sub>O (216 µL, 12 mmol, 10 éq / LAH). Une chromatographie éclair (Et<sub>2</sub>O/MeOH, gradient 100/0 - 0/100) conduit au dicétal-aminolactame **18c** (4.4 mg, 14.4 µmol, 12%) et à la dicétal-diamine **19c** (7.7 mg, 26.5 µmol, 22%), taux de transformation = 60%.

**Diméthyl-dicétal-diamine 19c** : Ce composé est préparé selon la méthode A à partir des quantités suivantes : dicétal-dilactame **6c** (63.7 mg, 0.20 mmol, 1 éq), LiAlH<sub>4</sub> (76 mg, 2.0 mmol, 10 éq), NEt<sub>3</sub> (20 µL d'une solution 1M dans le THF, 20 µmol, 0.01 éq / LAH), THF [6.7 mL ( $c_{\text{substrat}} = 30.0 \times 10^{-3}$  M)] ; durée du reflux : 20 h. En fin de réaction, l'excès de LAH est détruit par H<sub>2</sub>O (360 µL, 20 mmol, 10 éq / LAH). Une chromatographie éclair (Et<sub>2</sub>O/MeOH, gradient 100/0 - 0/100) conduit à la dicétal-diamine **19c** (18.0 mg, 62 µmol, 33%), taux de transformation = 94%.

## Diméthyl-dicétal-aminolactame 18c



**CCM** : Rf = 0.40 (MeOH : 4 éluions)

$[\alpha]_D^{25} = +41.0$  [*c* = 0.54 ; CHCl<sub>3</sub>]

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3400 et 3330 (NH) ; 1656 (CO lactame).

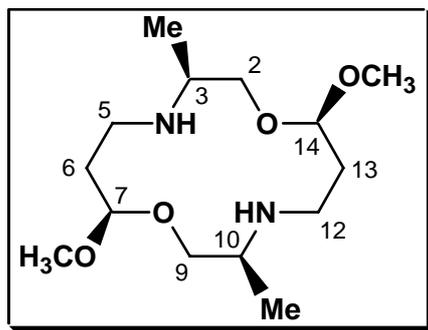
**RMN <sup>1</sup>H, COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  ppm : 1.03 (d, 3H, Me en 10,  $J_{\text{Me-10}} = 6.6$  Hz) ; 1.22 (d, 3H, Me en 3,  $J_{\text{Me-3}} = 6.9$  Hz) ; 1.26 (large s, 1H, NH amine) ; 1.84 (dddd, 1H, H-13B,  $J_{13B-13A} = 14.4$  Hz,  $J_{13B-12A} = 6.5$  Hz,  $J_{13B-12B} = 1.9$  Hz,  $J_{13B-14} = 1.8$  Hz) ; 2.01 (dddd, 1H, H-13A,  $J_{13A-13B} = 14.4$  Hz,  $J_{13A-12B} = 10.5$  Hz,  $J_{13A-14} = 9.0$  Hz,  $J_{13A-12A} = 2.2$  Hz) ; 2.51 (dd, 1H, H-6B,  $J_{6B-6A} = 15.0$  Hz,  $J_{6B-7} = 2.1$  Hz) ; 2.54 (ddd, 1H, H-12B,  $J_{12B-12A} = 11.6$  Hz,  $J_{12B-13A} = 10.5$  Hz,  $J_{12B-13B} = 1.9$  Hz) ; 2.67 (dd, 1H, H-6A,  $J_{6A-6B} = 15.0$  Hz,  $J_{6A-7} = 6.7$  Hz) ; 2.86 (dq, 1H, H-10,  $J_{10-9A} = 8.9$  Hz,  $J_{10-\text{Me}} = 6.6$  Hz,  $J_{10-9B} = 2.9$  Hz) ; 2.90 (ddd, 1H, H-12A,  $J_{12A-12B} = 11.6$  Hz,  $J_{12A-13B} = 6.5$  Hz,  $J_{12A-13A} = 2.2$  Hz) ; 3.29 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.52 (spectre ABX, partie AB, 2 H, H-9A, H-9B,  $J_{9A-9B} = 9.8$  Hz,  $J_{9A-10} = 8.9$  Hz,  $J_{9B-10} = 2.9$  Hz,  $\Delta\nu = 13.9$  Hz) ; 3.59 (spectre ABX, partie AB, 2H, H-2A, H-2B,  $J_{2A-2B} = 9.9$  Hz,  $J_{2A-3} = 3.8$  Hz,  $J_{2B-3} = 2.6$  Hz,  $\Delta\nu = 11.6$  Hz) ; 4.22 (qddd, 1H, H-3,  $J_{3-\text{NH}} = 7.3$  Hz,  $J_{3-\text{Me}} = 6.9$  Hz,  $J_{3-2A} = 3.8$  Hz,  $J_{3-2B} = 2.6$  Hz) ; 4.56 (dd, 1H, H-14,  $J_{14-13A} = 9.0$  Hz,  $J_{14-13B} = 1.8$  Hz) ; 4.73 (dd, 1H, H-7,  $J_{7-6A} = 6.7$  Hz,  $J_{7-6B} = 2.1$  Hz) ; 6.83 (d, 1H, NH amide,  $J_{\text{NH-3}} = 7.3$  Hz).

**RMN <sup>13</sup>C, HSQC** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$ (ppm) : 16.4 (CH<sub>3</sub> en 10) ; 17.5 (CH<sub>3</sub> en 3) ; 32.1 (C-13) ; 40.8 (C-6) ; 43.9 (C-12) ; 44.6 (C-3) ; 51.0 (O-CH<sub>3</sub>) ; 52.5 (C-10) ; 53.9 (O-CH<sub>3</sub>) ; 69.6 (C-2) ; 70.0 (C-9) ; 100.4 (C-7) ; 104.4 (C-14) ; 168.4 (CO).

**SM (IC) m/z (%)** : 305 (100) [MH<sup>+</sup>], 273 (49) [MH<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OH].

**SMHR (ES<sup>+</sup>)** calculé pour MH<sup>+</sup> : 305.2076 ; trouvé : 305.2076.

## Diméthyl-dicétal-diamine 19c



CCM : Rf = 0.30 (MeOH: 4 éluions).

$[\alpha]_D^{25} = +53.4$  [ $c = 0.97$  ;  $\text{CHCl}_3$ ]

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3332 (NH amine).

**RMN  $^1\text{H}$ , COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm) : 1.06 (d, 6H, Me en 3, Me en 10,  $J_{\text{Me-3}} = J_{\text{Me-10}} = 6.6$  Hz) ; 1.87 (dddd, 2H, H-6B, H-13B,  $J_{6\text{B-6A}} = J_{13\text{B-13A}} = 14.4$  Hz,  $J_{6\text{B-5A}} = J_{13\text{B-12A}} = 7.4$  Hz,  $J_{6\text{B-7}} = J_{13\text{B-14}} = 2.5$  Hz,  $J_{6\text{B-5B}} = J_{13\text{B-12B}} = 1.2$  Hz) ; 2.00 (dddd, 2H, H-6A, H-13A,  $J_{6\text{A-6B}} = J_{13\text{A-13B}} = 14.4$  Hz,  $J_{6\text{A-5B}} = J_{13\text{A-12B}} = 9.7$  Hz,  $J_{6\text{A-7}} = J_{13\text{A-14}} = 8.6$  Hz,  $J_{6\text{A-5A}} = J_{13\text{A-12A}} = 2.2$  Hz) ; 2.58 (ddd, 2H, H-5B, H-12B,  $J_{5\text{B-5A}} = J_{12\text{B-12A}} = 11.1$  Hz,  $J_{5\text{B-6A}} = J_{12\text{B-13A}} = 9.7$  Hz,  $J_{5\text{B-6B}} = J_{12\text{B-13B}} = 1.2$  Hz) ; 2.75 (large s, 2H, 2 NH amine) ; 2.86 (m, 4H, H-3, H-10, H-5A, H-12A) ; 3.30 (s, 6H, 2  $\text{OCH}_3$ ) ; 3.53 (système ABX, partie AB, 4H, H-2A, H-2B, H-9A, H-9B,  $J_{2\text{A-2B}} = J_{9\text{A-9B}} = 10.2$  Hz,  $J_{2\text{A-3}} = J_{9\text{A-10}} = 7.0$  Hz,  $J_{2\text{B-3}} = J_{9\text{B-10}} = 2.0$  Hz,  $\Delta\nu = 25.3$  Hz) ; 4.62 (dd, 2H, H-7, H-14,  $J_{7-6\text{A}} = J_{14-13\text{A}} = 8.6$  Hz,  $J_{7-6\text{B}} = J_{14-13\text{B}} = 2.5$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$ , HSQC** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm) : 16.7 ( $\text{CH}_3$  en 3,  $\text{CH}_3$  en 10) ; 31.8 (C-6, C-13) ; 43.0 (C-5, C-12) ; 51.5 (2  $\text{O-CH}_3$ ) ; 52.5 (C-3, C-10) ; 69.4 (C-2, C-9) ; 103.8 (C-7, C-14).

**SM** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  (%) : 313 (81) [ $\text{MNa}^+$ ], 291 (100) [ $\text{MH}^+$ ], 259 (22) [ $\text{MH}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$ ].

**SMHR** ( $\text{ES}^+$ ) calculé pour [ $\text{MH}^+$ ] : 291.2284 ; trouvé : 291.2295.

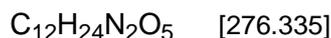
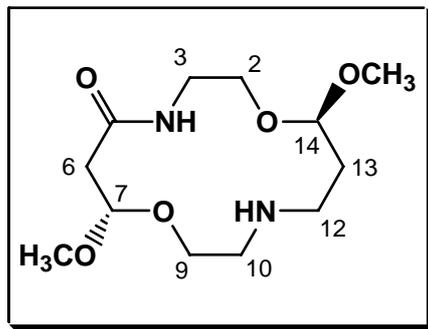
**Formation du dicétal-aminolactame 21b et de la dicétal-diamine 22b**

**Dicétal-aminolactame 21b** : Ce composé est préparé selon la méthode **A** à partir des quantités suivantes : dicétal-dilactame **8b** (72.6 mg, 0.25 mmol, 1 éq), LiAlH<sub>4</sub> (95 mg, 2.5 mmol, 10 éq), NEt<sub>3</sub> (50 µL d'une solution 1M dans le THF, 50 µmol, 0.02 éq / LAH), THF [50.0 mL ( $c_{\text{substrat}} = 5.0 \times 10^{-3}$  M)] ; durée du reflux : 10 h. En fin de réaction, l'excès de LAH est détruit par H<sub>2</sub>O (450 µL, 25 mmol, 10 éq / LAH). Une chromatographie éclair (Et<sub>2</sub>O/MeOH, gradient 100/0 - 0/100) conduit au dicétal-aminolactame **21b** (13.4 mg, 48.6 µmol, 27%) et à la dicétal-diamine **22b** (5.7 mg, 21.7 µmol, 12%), taux de transformation = 72%.

*Remarque* : une réaction identique effectuée avec une quantité plus faible de NEt<sub>3</sub> (25 µL d'une solution 1M dans le THF, 25 µmol, 0.01 éq / LAH) conduit aux deux composés précédents accompagnés du macrocycle insaturé **23** dans les proportions suivantes : dicétal-aminolactame **21b** (14.0 mg, 50.7 µmol, 26%), dicétal-diamine **22b** (9.7 mg, 37.0 µmol, 19%), cétal-aminolactame insaturé **23** (1.0 mg, 4.0 µmol, 2%), taux de transformation = 78%.

**Dicétal-diamine 21b** : Ce composé est préparé selon la méthode **B** à partir des quantités suivantes : dicétal-dilactame **8b** (58.0 mg, 0.20 mmol, 1 éq), LiAlH<sub>4</sub> (2 mL d'une solution 1M dans le THF, 2.0 mmol, 10 éq), NEt<sub>3</sub> (20 µL d'une solution 1M dans le THF, 20 µmol, 0.01 éq / LAH), THF [11.3 mL ( $c_{\text{substrat}} = 15.0 \times 10^{-3}$  M)] ; durée du reflux : 8 h. En fin de réaction, l'excès de LAH est détruit par H<sub>2</sub>O (360 µL, 20 mmol, 10 eq / LAH). Une chromatographie éclair (Et<sub>2</sub>O/MeOH, gradient 100/0 - 0/100) conduit à la dicétal-diamine **22b** (16.6 mg, 63.2 µmol, 40%), taux de transformation = 79%.

## Dicétal amino-lactame 21b



**Aspect :** Cristaux blancs.

**CCM :** Rf = 0.50 [MeOH / NH<sub>4</sub>OH : 99.5 / 0.5 (2 éluions)].

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) : 3450, 3420, 3340 (NH); 1660 (CO).

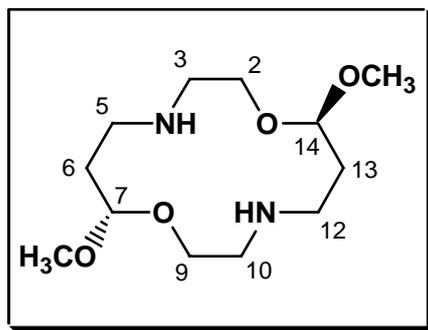
**RMN <sup>1</sup>H, COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  ppm : 1.89 (dddd, 1H, H-13B, J<sub>13B-13A</sub> = 14.5 Hz, J<sub>13B-12A</sub> = 7.6 Hz, J<sub>13B-12B</sub> = 2.7 Hz, J<sub>13B-14</sub> = 2.4 Hz) ; 1.99 (dddd, 1H, H-13A, J<sub>13A-13B</sub> = 14.5 Hz, J<sub>13A-12B</sub> = 8.7 Hz, J<sub>13A-14</sub> = 8.1 Hz, J<sub>13A-12A</sub> = 2.8 Hz) ; 2.53 (dd, 1H, H-6B, J<sub>6B-6A</sub> = 14.6 Hz, J<sub>6B-7</sub> = 1.9 Hz) ; 2.70 (dd, 1H, H-6A, J<sub>6A-6B</sub> = 14.6 Hz, J<sub>6A-7</sub> = 8.6 Hz) ; 2.75 (ddd, 1H, H-12B, J<sub>12B-12A</sub> = 11.5 Hz, J<sub>12B-13A</sub> = 8.7 Hz, J<sub>12B-13B</sub> = 2.7 Hz) ; 2.81 (ddd, 1H, H-10B, J<sub>10B-10A</sub> = 12.6 Hz, J<sub>10B-9A</sub> = 5.3 Hz, J<sub>10B-9B</sub> = 2.6 Hz) ; 2.89 (ddd, 1H, H-12A, J<sub>12A-12B</sub> = 11.5 Hz, J<sub>12A-13B</sub> = 7.6 Hz, J<sub>12A-13A</sub> = 2.8 Hz) ; 2.91 (ddd, 1H, H-10A, J<sub>10A-10B</sub> = 12.6 Hz, J<sub>10A-9B</sub> = 8.5 Hz, J<sub>10A-9A</sub> = 2.8 Hz) ; 3.33 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.38 (dddd, 1H, H-3B, J<sub>3B-3A</sub> = 13.7, J<sub>3B-2A</sub> = 6.4 Hz, J<sub>3B-NH</sub> = 5.2 Hz, J<sub>3B-2B</sub> = 2.4 Hz) ; 3.51 (ddd, 1H, H-2B, J<sub>2B-2A</sub> = 9.9 Hz, J<sub>2B-3A</sub> = 7.9 Hz, J<sub>2B-3B</sub> = 2.4 Hz) ; 3.55 (ddd, 1H, H-9B, J<sub>9B-9A</sub> = 9.9 Hz, J<sub>9B-10A</sub> = 8.5 Hz, J<sub>9B-10B</sub> = 2.6 Hz) ; 3.63 (dddd, 1H, H-3A, J<sub>3A-3B</sub> = 13.7, J<sub>3A-2B</sub> = 7.9 Hz, J<sub>3A-NH</sub> = 5.6 Hz, J<sub>3A-2A</sub> = 2.6 Hz) ; 3.82 (ddd, 1H, H-2A, J<sub>2A-2B</sub> = 9.9 Hz, J<sub>2A-3B</sub> = 6.4 Hz, J<sub>2A-3A</sub> = 2.6 Hz) ; 3.96 (ddd, 1H, H-9A, J<sub>9A-9B</sub> = 9.9 Hz, J<sub>9A-10B</sub> = 5.3 Hz, J<sub>9A-10A</sub> = 2.8 Hz) ; 4.62 (dd, 1H, H-14, J<sub>14-13A</sub> = 8.1 Hz, J<sub>14-13B</sub> = 2.4 Hz) ; 4.80 (dd, 1H, H-7, J<sub>7-6A</sub> = 8.6 Hz, J<sub>7-6B</sub> = 1.9 Hz) ; 7.00 (large s, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C, HSQC** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm) : 31.64 (C-13) ; 39.34 (C-3) ; 41.07 (C-6) ; 45.68 (C-12) ; 49.27 (C-10) ; 53.07 (O-CH<sub>3</sub>) ; 53.59 (O-CH<sub>3</sub>) ; 64.13 (C-2) ; 65.30 (C-9) ; 101.17 (C-7) ; 103.99 (C-14) ; 169.05 (CO).

**SM** (ES<sup>+</sup>) m/z (%) : 299 (28) [MNa<sup>+</sup>], 277 (100) [MH<sup>+</sup>], 245 (87) [MH<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OH].

**SMHR** (ES<sup>+</sup>) calculé pour [MH<sup>+</sup>] : 277.1763; trouvé : 277.1767.

## Dicétal Diamine 22b



CCM : Rf = 0.30 [MeOH / NH<sub>4</sub>OH : 99.5 / 0.5 (2 éluions)].

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) : 3300 (NH).

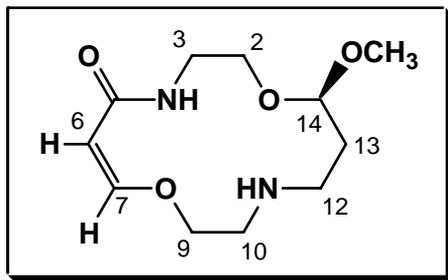
RMN <sup>1</sup>H, COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$ (ppm) : 1.27 (s, 2H, 2 NH amine) ; 1.87 (dddd, 2H, H-6B, H-13B, J<sub>6B-6A</sub> = J<sub>13B-13A</sub> = 14.5 Hz, J<sub>6B-5A</sub> = J<sub>13B-12A</sub> = 7.0 Hz, J<sub>6B-7</sub> = J<sub>13B-14</sub> = 2.2 Hz, J<sub>6B-5B</sub> = J<sub>13B-12B</sub> = 2.0 Hz) ; 2.02 (dddd, 2H, H-6A, H-13A, J<sub>6A-6B</sub> = J<sub>13A-13B</sub> = 14.5 Hz, J<sub>6A-5B</sub> = J<sub>13A-12B</sub> = 9.9 Hz, J<sub>6A-7</sub> = J<sub>13A-14</sub> = 8.6 Hz, J<sub>6A-5A</sub> = J<sub>13A-12A</sub> = 2.5 Hz) ; 2.70 (ddd, 2H, H-5B, H-12B, J<sub>5B-5A</sub> = J<sub>12B-12A</sub> = 11.9 Hz, J<sub>5B-6A</sub> = J<sub>12B-13A</sub> = 9.9 Hz, J<sub>5B-6B</sub> = J<sub>12B-13B</sub> = 2.0 Hz) ; 2.77 (ddd, 2H, H-3B, H-10B, J<sub>3B-3A</sub> = J<sub>10B-10A</sub> = 12.3 Hz, J<sub>3B-2A</sub> = J<sub>10B-9A</sub> = 4.1 Hz, J<sub>3B-2B</sub> = J<sub>10B-9B</sub> = 2.3 Hz) ; 2.87 (ddd, 2H, H-3A, H-10A, J<sub>3A-3B</sub> = J<sub>10A-10B</sub> = 12.3 Hz, J<sub>3A-2B</sub> = J<sub>10A-9B</sub> = 9.4 Hz, J<sub>3A-2A</sub> = J<sub>10A-9A</sub> = 2.7 Hz) ; 2.88 (ddd, 2H, H-5A, H-12A, J<sub>5A-5B</sub> = J<sub>12A-12B</sub> = 12.0 Hz, J<sub>5A-6B</sub> = J<sub>12A-13B</sub> = 7.1 Hz, J<sub>5A-6A</sub> = J<sub>12A-13A</sub> = 2.5 Hz) ; 3.32 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>) ; 3.54 (ddd, 2H, H-2B, H-9B, J<sub>2B-2A</sub> = J<sub>9B-9A</sub> = 10.0 Hz, J<sub>2B-3A</sub> = J<sub>9B-10A</sub> = 9.4 Hz, J<sub>2B-3B</sub> = J<sub>9B-10B</sub> = 2.3 Hz) ; 3.90 (ddd, 2H, H-2A, H-9A, J<sub>2A-2B</sub> = J<sub>9A-9B</sub> = 10.0 Hz, J<sub>2A-3B</sub> = J<sub>9A-10B</sub> = 4.1 Hz, J<sub>2A-3A</sub> = J<sub>9A-10A</sub> = 2.7 Hz) ; 4.60 (dd, 2H, H-7, H-14, J<sub>7-6A</sub> = J<sub>14-13A</sub> = 8.6 Hz, J<sub>7-6B</sub> = J<sub>14-13B</sub> = 2.2 Hz).

RMN <sup>13</sup>C, HSQC (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$ (ppm) : 32.0 (C-6, C-13) ; 46.0 (C-5, C-12) ; 49.50 (C-3, C-10) ; 51.93 (2 OCH<sub>3</sub>) ; 66.0 (C-2, C-9) ; 104.5 (C-7, C-14).

SM (ES<sup>+</sup>) m/z (%) : 263 (100) [MH<sup>+</sup>], 231 (37) [MH<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OH].

SMHR (ES<sup>+</sup>) calculé pour MH<sup>+</sup> : 263.1971; trouvé : 263.1973.

## Cétal amino-lactame insaturé 23



**Aspect :** Cristaux blancs.

**CCM :** Rf = 0.60 (MeOH : 3 éluions)

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) : 3429 (NH amine), 1663 (C=O), 1604 (C=C).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), **COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H**,  $\delta$  (ppm) :

1.60 (large s, 1H, NH amine); 1.82 (dddd, 1H, H-13B,  $J_{13B-13A} = 14.3$  Hz,  $J_{13B-12A} = 7.2$  Hz,  $J_{13B-14} = 2.2$  Hz,  $J_{13B-12B} = 2.1$  Hz); 1.99 (dddd, 1H, H-13A,  $J_{13A-13B} = 14.3$  Hz,  $J_{13A-12B} = 9.3$  Hz,  $J_{13A-14} = 8.5$  Hz,  $J_{13A-12A} = 2.3$  Hz); 2.70 (ddd, 1H, H-12B,  $J_{12B-12A} = 11.5$  Hz,  $J_{12B-13A} = 9.3$  Hz,  $J_{12B-13B} = 2.1$  Hz); 2.88 (m, 3H, H-10A, H-10B, H-12A); 3.28 (dddd, 1H, H-3B,  $J_{3B-3A} = 11.0$  Hz,  $J_{3B-NH} = 9.0$  Hz,  $J_{3B-2A} = 3.5$  Hz,  $J_{3B-2B} = 2.5$  Hz); 3.33 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.47 (td, 1H, H-2B,  $J_{2B-2A} = J_{2B-3A} = 10.0$  Hz,  $J_{2B-3B} = 2.5$  Hz); 3.85 (ddt, 1H, H-3A,  $J_{3A-3B} = 11.0$  Hz,  $J_{3A-2B} = 10.0$  Hz,  $J_{3A-2A} = J_{3A-NH} = 3.5$  Hz); 3.91 (dt, 1H, H-2A,  $J_{2A-2B} = 10.0$  Hz,  $J_{2A-3B} = J_{2A-3A} = 3.5$  Hz); 4.07 (ddd, 1H, H-9B,  $J_{9B-9A} = 10.3$  Hz,  $J_{9B-10A} = 4.3$  Hz,  $J_{9B-10B} = 4.1$  Hz); 4.21 (dd, 1H, H-9A,  $J_{9A-9B} = 10.3$  Hz,  $J_{9A-10B} = 5.9$  Hz,  $J_{9A-10A} = 4.9$  Hz); 4.58 (dd, 1H, H-14,  $J_{14-13A} = 8.5$  Hz,  $J_{14-13B} = 2.2$  Hz); 5.01 (d, 1H, H-6,  $J_{6-7} = 6.9$  Hz); 6.48 (d, 1H, H-7,  $J_{7-6} = 6.9$  Hz); 7.60 (large s, 1H, NH amide).

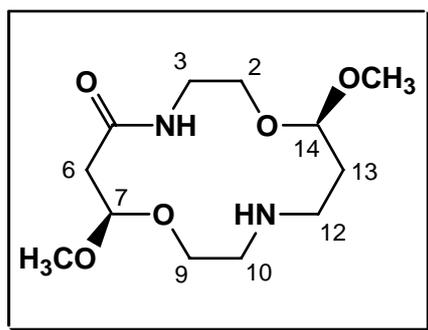
**SM** (ES<sup>+</sup>) **m/z** (%) : 267 (100) [MNa<sup>+</sup>], 245 (52) [MH<sup>+</sup>], 213 (98) [MH<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OH].

**Formation du dicétal-aminolactame 21c et de la dicétal-diamine 22c**

**Dicétal-aminolactame 21c :** Ce composé est préparé selon la méthode A à partir des quantités suivantes : dicétal-dilactame **8c** (116.1 mg, 0.40 mmol, 1 éq), LiAlH<sub>4</sub> (152 mg, 4.0 mmol, 10 éq), NEt<sub>3</sub> (80 µL d'une solution 1M dans le THF, 80 µmol, 0.02 éq / LAH), THF [133 mL ( $c_{\text{substrat}} = 3.0 \times 10^{-3}$  M)] ; durée du reflux : 10 h. En fin de réaction, l'excès de LAH est détruit par H<sub>2</sub>O (720 µL, 40 mmol, 10 éq / LAH). Une chromatographie éclair (Et<sub>2</sub>O/MeOH, gradient 100/0 - 0/100) conduit au dicétal-aminolactame **21c** (22.5 mg, 81.4 µmol, 29%) et à la dicétal-diamine **22c** (10.3 mg, 39.3 µmol, 14%), taux de transformation = 70%.

**Dicétal-diamine 22c :** Ce composé est préparé selon la méthode A à partir des quantités suivantes : dicétal-dilactame **8c** (58 mg, 0.20 mmol, 1 éq), LiAlH<sub>4</sub> (76 mg, 2.0 mmol, 10 eq), NEt<sub>3</sub> (20 µL d'une solution 1M dans le THF, 20 µmol, 0.01 éq / LAH), THF [6.7 mL ( $c_{\text{substrat}} = 30.0 \times 10^{-3}$  M)] ; durée du reflux : 7 h. En fin de réaction, l'excès de LAH est détruit par H<sub>2</sub>O (360 µL, 20 mmol, 10 éq / LAH). Une chromatographie éclair (Et<sub>2</sub>O/MeOH, gradient 100/0 - 0/100) conduit au dicétal-aminolactame **21c** (1.5 mg, 5.6 µmol, 3%) et à la dicétal-diamine **22c** (19.5 mg, 74.4 µmol, 40%), taux de transformation = 93%.

## Dicétal-aminolactame 21c



**CCM** : Rf = 0.45 [MeOH/NH<sub>4</sub>OH : 99.5/0.5 (2 éluions)].

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) : 3400, 3360, 3280 (NH); 1655 (CO).

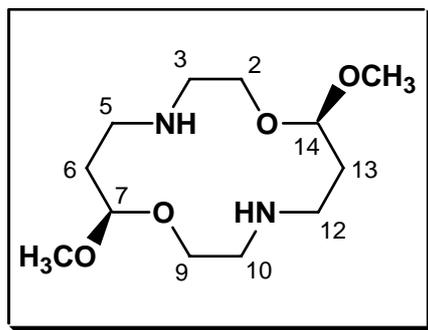
**RMN <sup>1</sup>H, COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$ (ppm) : 1.83 (dddd, 1H, H-13B, J<sub>13B-13A</sub> = 14.4 Hz, J<sub>13B-12A</sub> = 7.2 Hz, J<sub>13B-12B</sub> = 2.5 Hz, J<sub>13B-14</sub> = 2.2 Hz) ; 1.95 (dddd, 1H, H-13A, J<sub>13A-13B</sub> = 14.4 Hz, J<sub>13A-12B</sub> = 8.7 Hz, J<sub>13A-14</sub> = 7.9 Hz, J<sub>13A-12A</sub> = 2.5 Hz) ; 2.20 (large s, 1H, NH amine) ; 2.52 (dd, 1H, H-6B, J<sub>6B-6A</sub> = 14.8 Hz, J<sub>6B-7</sub> = 2.0 Hz) ; 2.67 (ddd, 1H, H-12B, J<sub>12B-12A</sub> = 11.4 Hz, J<sub>12B-13A</sub> = 8.7 Hz, J<sub>12B-13B</sub> = 2.5 Hz) ; 2.69 (dd, 1H, H-6A, J<sub>6A-6B</sub> = 14.8 Hz, J<sub>6A-7</sub> = 7.7 Hz) ; 2.77 (ddd, 1H, H-10B, J<sub>10B-10A</sub> = 12.7 Hz, J<sub>10B-9B</sub> = 6.8 Hz, J<sub>10B-9A</sub> = 2.6 Hz) ; 2.82 (m, 1H, H-10A, H-12A) ; 3.18 (ddd, 1H, H-3B, J<sub>3B-3A</sub> = 14.0 Hz, J<sub>3B-2B</sub> = 9.0 Hz, J<sub>3-NH</sub> = 4.0 Hz, J<sub>3B-2A</sub> = 2.5 Hz) ; 3.32 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.55 (ddd, 1H, H-2B, J<sub>2B-2A</sub> = 9.5 Hz, J<sub>2B-3B</sub> = 9.0 Hz, J<sub>2B-3A</sub> = 1.5 Hz) ; 3.58 (ddd, 1H, H-9B, J<sub>9B-9A</sub> = 9.7 Hz, J<sub>9B-10B</sub> = 6.8 Hz, J<sub>9B-10A</sub> = 2.6 Hz) ; 3.76 (dddd, 1H, H-3A, J<sub>3A-3B</sub> = 14.0 Hz, J<sub>3A-NH</sub> = 7.0 Hz, J<sub>3A-2A</sub> = 5.8 Hz, J<sub>3A-2B</sub> = 1.5 Hz) ; 3.80 (ddd, 1H, H-2A, J<sub>2A-2B</sub> = 9.5 Hz, J<sub>2A-3A</sub> = 5.8 Hz, J<sub>2A-3B</sub> = 2.5 Hz) ; 3.85 (ddd, 1H, H-9A, J<sub>9A-9B</sub> = 9.7 Hz, J<sub>9A-10A</sub> = 6.8 Hz, J<sub>9A-10B</sub> = 2.6 Hz) ; 4.56 (dd, 1H, H-14, J<sub>14-13A</sub> = 7.9 Hz, J<sub>14-13B</sub> = 2.2 Hz) ; 4.75 (dd, 1H, H-7, J<sub>7-6A</sub> = 7.7 Hz, J<sub>7-6B</sub> = 2.0 Hz) ; 6.95 (large s, 1H, NH amide).

**RMN <sup>13</sup>C, HSQC** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$ (ppm) : 31.6 (C-13) ; 39.3 (C-3) ; 40.8 (C-6) ; 45.3 (C-12) ; 48.8 (C-10) ; 53.0 (O-CH<sub>3</sub>) ; 53.8 (O-CH<sub>3</sub>) ; 64.4 (C-9) ; 65.8 (C-2) ; 100.6 (C-7) ; 104.2 (C-14) ; 169.2 (CO).

**SM** (ES<sup>+</sup>) **m/z** (%) : 315 (53) [MK<sup>+</sup>], 299 (80) [MNa<sup>+</sup>], 277 (100) [MH<sup>+</sup>], 263 (11), 245 (14) [MH<sup>+</sup>- CH<sub>3</sub>OH], 219 (12).

**SMHR** (ES<sup>+</sup>) calculé pour MH<sup>+</sup> : 277.1763 ; trouvé : 277.1776.

## Dicétal-Diamine 22c



CCM :  $R_f = 0.25$  [MeOH/NH<sub>4</sub>OH : 99.5/0.5 (2 éluions)].

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3350 (NH).

**RMN <sup>1</sup>H, COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta(\text{ppm})$  : 1.89 (dddd, 2H, H-6B, H-13B,  $J_{6B-6A} = J_{13B-13A} = 14.7$  Hz,  $J_{6B-5A} = J_{13B-12A} = 7.9$  Hz,  $J_{6B-7} = J_{13B-14} = 2.7$  Hz,  $J_{6B-5B} = J_{13B-12B} = 2.5$  Hz) ; 1.98 (dddd, 2H, H-6A, H-13A,  $J_{6A-6B} = J_{13A-13B} = 14.7$  Hz,  $J_{6A-5B} = J_{13A-12B} = 7.8$  Hz,  $J_{6A-7} = J_{13A-14} = 7.2$  Hz,  $J_{6A-5A} = J_{13A-12A} = 2.2$  Hz) ; 2.72 (large s, 2H, 2 NH amine) ; 2.77 (m, 4H, H-3B, H-10B, H-5B, H-12B) ; 2.89 (m, 4H, H-3A, H-10A, H-5A, H-12A) ; 3.35 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>) ; 3.61 (ddd, 2H, H-2B, H-9B,  $J_{2B-2A} = J_{9B-9A} = 9.8$  Hz,  $J_{2B-3A}(\text{ou } 3B) = J_{9B-10A}(\text{ou } 10B) = 7.7$  Hz,  $J_{2B-3B}(\text{ou } 3A) = J_{9B-10B}(\text{ou } 10A) = 1.7$  Hz) ; 3.89 (ddd, 2H, H-2A, H-9A,  $J_{2A-2B} = J_{9A-9B} = 9.8$  Hz,  $J_{2A-3B}(\text{ou } 3A) = J_{9A-10B}(\text{ou } 10A) = 6.3$  Hz,  $J_{2A-3A}(\text{ou } 3B) = J_{9A-10A}(\text{ou } 10B) = 2.8$  Hz).

**RMN <sup>13</sup>C, HSQC** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), **HMBC** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz),  $\delta(\text{ppm})$  : 31.09 (C-6, C-13) ; 44.92 (C-5, C-12) ; 48.90 (C-3, C-10) ; 53.41 (2 O-CH<sub>3</sub>) ; 65.68 (C-2, C-9) ; 104.50 (C-7, C-14).

**SM** (ES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%) : 275 (31) [MNa<sup>+</sup>], 263 (100) [MH<sup>+</sup>], 231 (14) [MH<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OH]

**SMHR** (ES<sup>+</sup>) calculé pour MH<sup>+</sup> : 263.1971 ; trouvé : 263.1982.

*III<sup>ème</sup> PARTIE*

**ETUDE DE MARQUAGE AU  
TECHNETIUM**

des dicétals dilactames, dicétals amino-  
lactames et dicétals diamines



Ils peuvent ainsi, en fonction du rayonnement émis, être classés en trois grandes familles :

- ① les radio-isotopes émetteurs de rayonnement  $\gamma$  (photon) utilisés en tomographie par émission monophotonique (TEM) pour un diagnostic scintigraphique.
- ② les radio-isotopes émetteurs de rayonnement  $\beta^+$  (positon : antiparticule de l'électron) utilisés en tomographie par émission de positrons (TEP), également pour un diagnostic.
- ③ les radio-isotopes émetteurs de rayonnement  $\beta^-$  (électron) utilisés pour les traitements radiothérapeutiques.

Le *tableau 1* regroupe les radioéléments susceptibles de fournir ces trois types de rayonnements et donne pour chacun les deux caractéristiques fondamentales à savoir : la demi-vie ( $t_{1/2}$ ) et l'énergie du rayonnement. Le radio-isotope doit en effet émettre un rayonnement suffisant, en durée et en puissance, pour atteindre un seuil de détection efficace, mais ce rayonnement doit décroître rapidement pour ne pas délivrer une dose trop élevée de radioactivité notamment lors de diagnostics.

*Tableau 1* : Classement des radioéléments par type de radiations émises <sup>[145b,146]</sup>

| Rayonnement | Radio-isotope     | $t_{1/2}$<br>h | E<br>(KeV)            | Rayonnement | Radio-isotope    | $t_{1/2}$<br>h | E<br>(KeV) |
|-------------|-------------------|----------------|-----------------------|-------------|------------------|----------------|------------|
| $\gamma$    | <sup>67</sup> Cu  | 62             | 91, 93, 185           | $\beta^+$   | <sup>55</sup> Co | 17.5           | 1513, 1037 |
|             | <sup>67</sup> Ga  | 78             | 91, 93, 185, 296, 388 |             | <sup>60</sup> Cu | 0.4            | 3920, 3000 |
|             | <sup>99m</sup> Tc | 6              | 141                   |             | <sup>61</sup> Cu | 3.3            | 1220, 1150 |
|             | <sup>111</sup> In | 68             | 245, 172              |             | <sup>62</sup> Cu | 0.2            | 2910       |
|             | <sup>123</sup> I  | 13             | 160                   |             | <sup>64</sup> Cu | 12.7           | 656        |
|             | <sup>131</sup> I  | 192            | 810                   |             | <sup>66</sup> Ga | 9.5            | 4150, 935  |
|             | <sup>201</sup> Tl | 72             | 135, 167              |             | <sup>68</sup> Ga | 1.1            | 1880, 770  |
| $\beta^-$   | <sup>67</sup> Cu  | 62             | 395, 484, 577         |             | <sup>82</sup> Rb | 0.02           | 3150       |
|             | <sup>89</sup> Sr  | 1212           | 1460                  |             | <sup>86</sup> Y  | 14.7           | 2335, 2019 |
|             | <sup>90</sup> Y   | 64             | 2288                  |             | <sup>18</sup> F  | 1.18           | 512        |
|             |                   |                |                       |             | <sup>11</sup> C  | 0.34           | 961        |

Tandis que l'iode est généralement partie intégrante de la molécule active, la plupart des radiométaux sont véhiculés sous forme de complexe au sein d'une molécule chélatante de type podant ou macrocycle (*figure 2*).

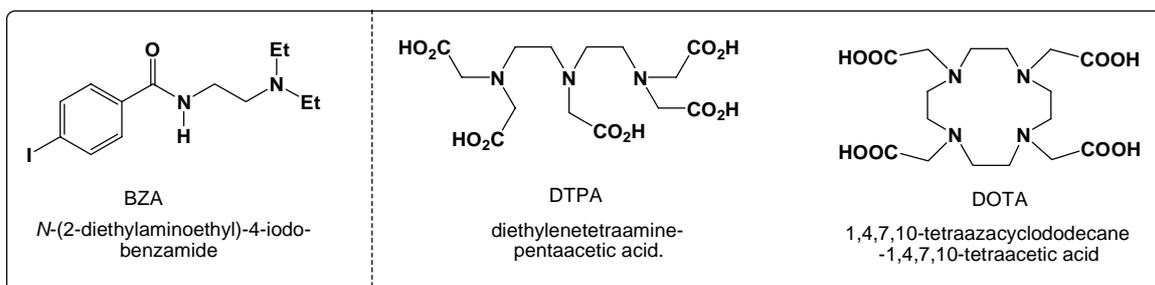
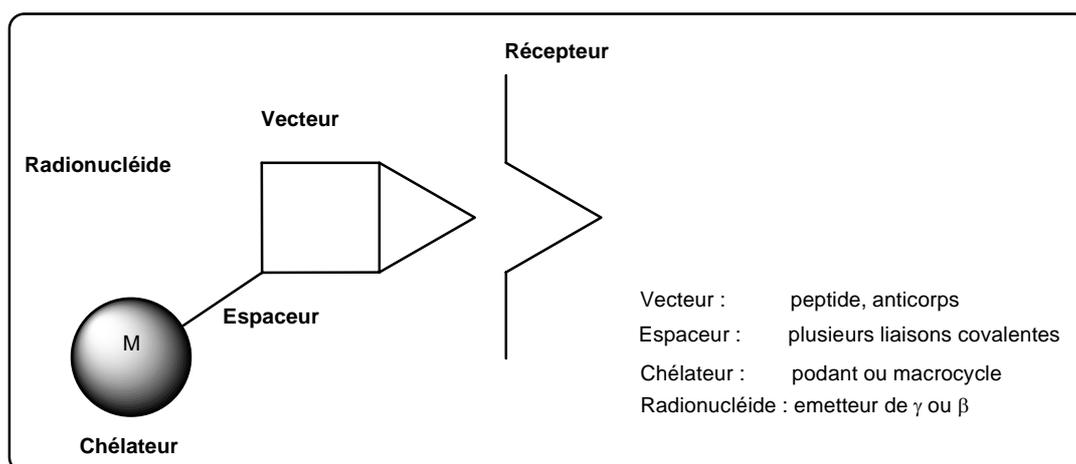


Figure 2 : Exemples de radiopharmaceutiques

i) iodé : le *N*-(2-diéthylaminoéthyl)- 4-iodobenzamide (BZA) utilisable dans la détection scintigraphique du mélanome.<sup>[147]</sup> ii) molécules chélatantes de Cu<sup>II</sup>, Y et In; le macrocycle DOTA donne des complexes plus stables que le podant DTPA.<sup>[146]</sup>

La nature et les propriétés du complexe ligand-métal (stabilité, charge, stéréochimie, lipophilie) vont régir son comportement *in vivo* et lui conférer une spécificité particulière pour tel organe ou tissu.<sup>[24,146a,148]</sup> Ainsi, les complexes chargés négativement seront-ils plus spécifiques des reins (élimination directe), ceux chargés positivement du cœur, les complexes neutres plus spécifiques du cerveau (franchissement facile de la barrière sang-cerveau) et les complexes lipophiles du système hépatobiliaire tandis que la stéréochimie joue un rôle important vis-à-vis de certains récepteurs.<sup>[146a]</sup>

De plus, un meilleur ciblage d'organe, de tissus ou de cellules tumorales peut être obtenu par couplage du chélateur à un agent vecteur de type peptide ou anticorps spécifique d'un récepteur ou d'un antigène, ceci *via* un bras espaceur (*figure 3*).<sup>[24,146a,148]</sup>

Figure 3 : Représentation schématique d'une molécule-vecteur marquée par un radionucléide.<sup>[148]</sup>

Parmi les différents radioéléments ci-dessus présentés, le technetium-99m [ $^{99m}_{43}\text{Tc}$ ] se situe au tout premier plan du fait de plusieurs considérations :

- son émission  $\gamma$  pure de 140 keV bien adaptée au matériel de détection par gamma caméra à cristaux d'iodure de sodium ;
- une demi-vie relativement courte ( $t_{1/2} = 6$  h) associée à une faible radiotoxicité ;
- sa disponibilité et de son faible coût d'exploitation à partir du molybdène  $^{99}\text{Mo}$  ;
- ses propriétés électrochimiques (8 états d'oxydation différents) qui expliquent son aptitude à former de nombreux complexes.

Ces diverses caractéristiques font que le technetium-99m est utilisé dans environ 80% des examens diagnostiques en médecine nucléaire.

Aussi avons-nous envisagé les premiers tests de complexation de nos macrocycles avec ce radioélément. Cette étude se divise en trois chapitres :

- le premier chapitre a trait à une étude bibliographique du technétium-99m (propriétés physico-chimique, préparation, synthèse des cœurs technétiés) et de quelques chélates de technétium utilisés comme traceurs en radiodiagnostic ou radiothérapie.
- le deuxième chapitre relate les résultats de marquage de nos molécules macrocycliques avec ce radioélément.
- le troisième chapitre donne les détails expérimentaux relatifs à la technique de marquage et à la méthode analytique utilisée.

# CHAPITRE I

## ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

### I - Technétium-99m

#### I - 1 - Caractéristiques <sup>[144,149]</sup>

Le technétium (du grec *technos*, artificiel) est un élément du groupe VII B, de numéro atomique 43 ( $^{99m}_{43}\text{Tc}$ ; structure électronique :  $[\text{Kr}] 4d^5s^2$ ). Il a été découvert par Carlo Perrier et Emilio Segré, chimiste et physicien italiens à Berkeley en 1937,<sup>[150,151]</sup> après qu'ils aient noté la présence d'activité  $\beta$  lors de l'irradiation du molybdène par des deutons générés par le cyclotron de Berkeley (*figure 4*). Tous les isotopes connus du technétium [ $^{85}\text{Tc}$  -  $^{115}\text{Tc}$ ] sont radioactifs mais avec des périodes extrêmement variables :  $4.2 \times 10^6$  années pour le plus stable ( $^{98}\text{Tc}$ ) et 0.83 s pour le moins stable ( $^{110}\text{Tc}$ ). Les plus étudiés sont le  $^{99m}\text{Tc}$  (6,02 h) pour ses applications médicales et le  $^{99}\text{Tc}$  ( $2.1 \times 10^5$  ans) pour son utilisation en chimie macroscopique. Ce dernier est obtenu par extraction des produits de fission de l'uranium 235.<sup>[144]</sup>

#### I - 2 - Préparation du technétium -99m <sup>[144,149,152]</sup>

Le technétium  $^{99m}_{43}\text{Tc}$  est obtenu à partir du molybdène  $^{99}_{42}\text{Mo}$  par désintégration  $\beta^-$  qui augmente d'une unité le numéro atomique du molybdène, le molybdène-99 étant lui-même obtenu à partir du molybdène naturel  $^{96}\text{Mo}$  ou du molybdène  $^{98}\text{Mo}$  par irradiation avec des neutrons dans un réacteur nucléaire (*figure 4*).<sup>[152]</sup> La séparation du technétium-99m et du molybdène-99 est effectuée dans un générateur  $^{99}\text{Mo} / ^{99m}\text{Tc}$  par élution sélective d'ions  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  d'une colonne d'aluminium contenant  $^{99}\text{MoO}_4^{2-}$ , ceci avec une solution saline de chlorure de sodium (*figure 5*).<sup>[144,149,152]</sup>

Le technétium  $^{99m}_{43}\text{Tc}$  est un élément métastable qui se transforme en  $^{99}_{43}\text{Tc}$  par émission d'un rayonnement  $\gamma$  (énergie 140 keV, période 6 h). A son tour,  $^{99}_{43}\text{Tc}$  donne le ruthénium  $^{99}_{44}\text{Ru}$  par une désintégration  $\beta^-$  (énergie 0.3 MeV, période  $2.1 \times 10^5$  ans) (*figure 4*).<sup>[152]</sup>

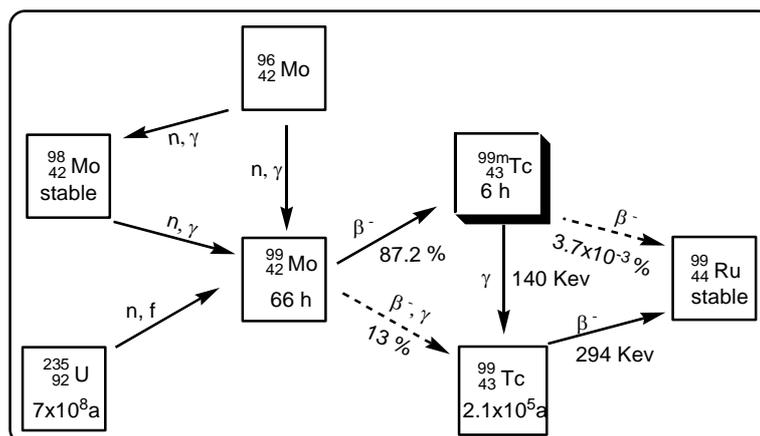


Figure 4 : Formation et désintégration du technétium-99m et du technétium-99 <sup>[152]</sup>  
(87% des transformations de <sup>99</sup>Mo donnent du <sup>99m</sup>Tc et 13% du <sup>99</sup>Tc)

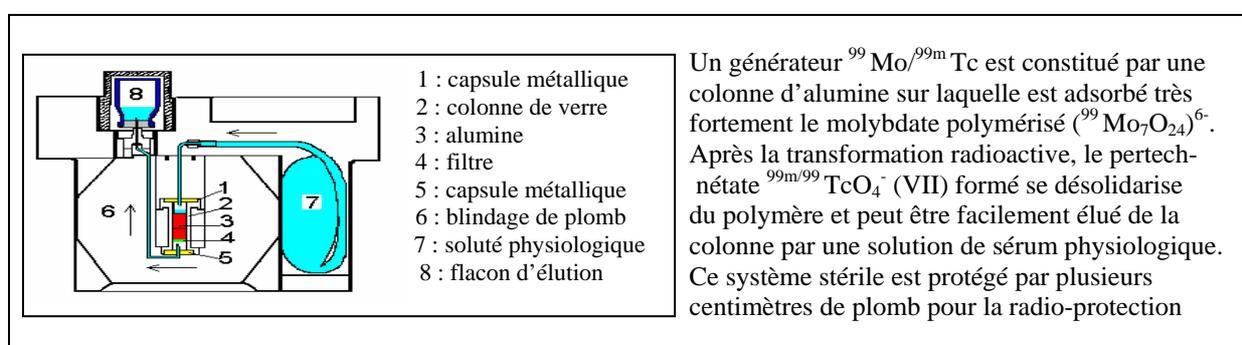


Figure 5 : Générateur <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc <sup>[144]</sup>

### I - 3 - Chimie de coordination du technétium

La position du technétium dans la classification périodique (milieu de la colonne VIIB) confère à cet élément la possibilité de former divers complexes. Le technétium peut en effet présenter huit états d'oxydation allant de -I à +VII, <sup>[153]</sup> tandis que le nombre de coordination peut varier de 4 à 9.

Toutefois dans les complexes, le technétium est le plus souvent engagé sous son degré d'oxydation V. La configuration électronique relative au degré V est  $4d_{xy}^2$ , correspondant à une orbitale non liante. <sup>[154]</sup> Le métal ne peut être stabilisé que par des ligands capables de donner des électrons  $\pi$ , pour occuper les orbitales vacantes du métal. Les anions  $O^{2-}$ ,  $S^-$  ou  $N^{3-}$  remplissent ces conditions. Les principaux représentants du Tc (V) sont les cœurs oxotechnétiés  $[Tc=O]^{3+}$ ,  $[O=Tc=O]^+$  et nitruro-technétiés  $[Tc\equiv N]^{2+}$ , avec deux coordinations possibles cinq ou six. <sup>[155-157]</sup>

La géométrie de ces cœurs est une pyramide  $[[Tc=O]^{3+}$  et  $[Tc\equiv N]^{2+}]$  ou bipyramide  $[O=T=O]^+$ , à base carrée, avec présence d'atomes donneurs dans le plan équatorial (figures 6

et 7). Dans le premier cas, le technétium occupe le centre de la base ou bien se trouve légèrement au dessus. Les distances moyennes mesurées sont aux alentours de 1.66 Å ou 1.70-1.80 Å pour la liaison Tc=O dans respectivement  $[\text{TcO}]^{3+}$  et  $[\text{TcO}_2]^+$  et de 1.59-1.63 Å pour la liaison  $[\text{Tc}\equiv\text{N}]^{2+}$ , tandis que le métal se trouve à environ 0.6 Å au dessus de la pyramide formée dans le cas d'une pentacoordination (TcO et TcN).<sup>[153,158,159]</sup>

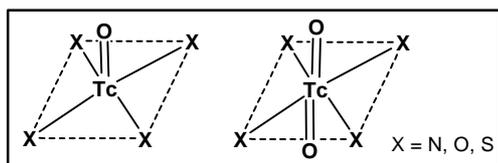


Figure 6 : Penta et hexacoordination des complexes à cœur oxo-technétié.

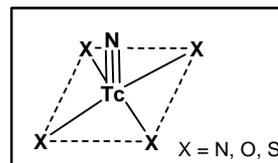


Figure 7: Pentacoordination du cœur nitruro-technétié

#### I - 4 - Synthèse des cœurs oxo et nitruro-technétiés ( $\text{Tc}^V$ )

De façon générale, la synthèse de ces cœurs se fait à partir de pertechnétate de sodium ( $\text{NaTcO}_4$ ) dans lequel le technétium est au degré d'oxydation VII. Le passage au degré d'oxydation VI ou V qui est celui des cœurs oxo et nitrurotechnétiés nécessite donc l'emploi d'un agent réducteur.

##### a - Cœurs oxo-technétiés

Le marquage du ligand L peut s'effectuer :

- soit directement en une seule étape (éq 1), méthode la plus fréquemment utilisée ;
- soit en deux étapes avec passage par un intermédiaire mettant en jeu un ligand substitutif L' (éq. 2). Cette seconde méthode présente l'avantage d'augmenter le rendement de marquage, les ligands intermédiaires accélérant les cinétiques d'échange et évitant la consommation d'un excès de ligand L (figure 8).

Dans le cas du marquage en une étape, les conditions les plus fréquemment utilisées sont  $\text{SnCl}_2$  (réducteur) en présence de NaOH.

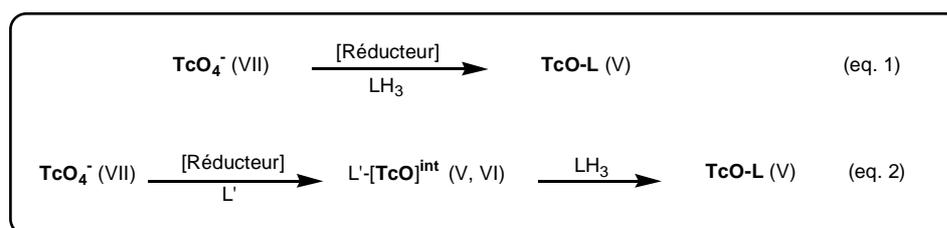


Figure 8 : Méthodes de synthèse des cœurs oxo-technétiés

### *b - Cœur nitruro-technétié*

La synthèse du cœur nitruro-technétié se fait en deux étapes. Parallèlement à l'emploi d'un réducteur et d'un ligand intermédiaire L', elle nécessite de plus la présence d'un donneur d'azote.

Les réactifs les plus fréquemment utilisés sont PPh<sub>3</sub> comme agent réducteur et le *N*-méthyl-*S*-méthyl-dithiocarbazate (MDTZ) qui sert à la fois de donneur d'azote et de ligand L'.<sup>[160]</sup> L'intermédiaire technétié L'-[TcN] est formé en milieu acide (HCl) à 100 °C. En revanche, l'échange de ligand conduisant au complexe L-[TcN] se fait en milieu neutre ou basique.

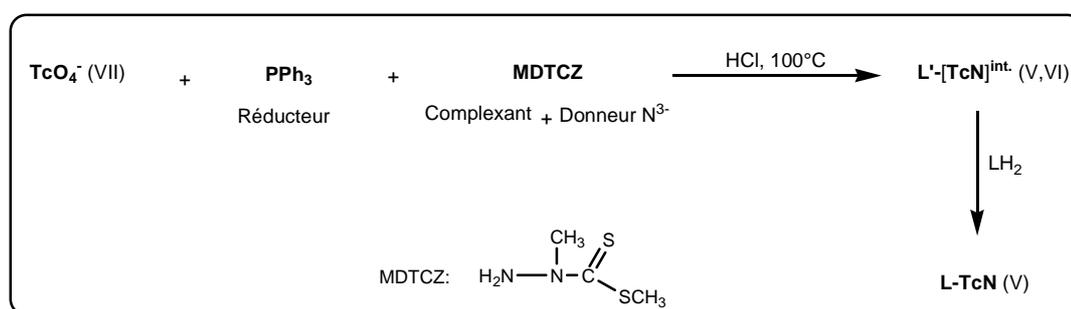


Figure 9 : Préparation de l'intermédiaire nitruro-technétié L'-[Tc≡N]<sup>int</sup>

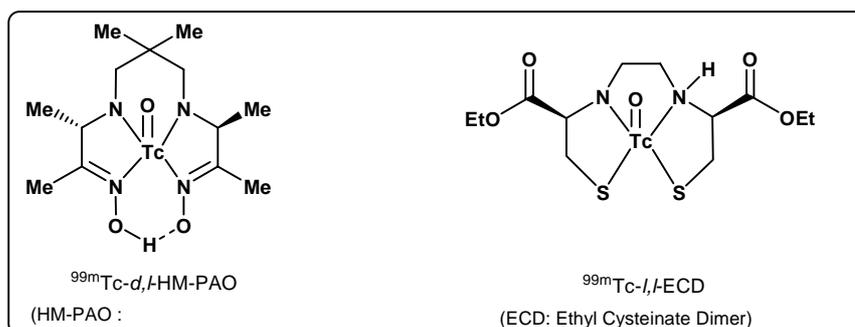
## II - Exemples de ligands du technétium (Tc<sup>V</sup>)

Deux types d'agents chélatants peuvent former des complexes avec le technétium : des chélatants ouverts (podants) ou macrocycliques.

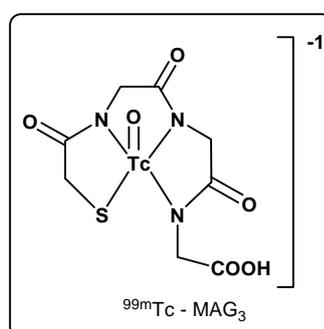
### II - 1 - Agents chélatants ouverts : podants

Certains ligands linéaires incorporant soit quatre atomes d'azote (amines, amides ou oximes), soit deux atomes d'azote et deux atomes de soufre forment avec le technétium des complexes stables. Parmi ceux-ci, on peut citer :

① le <sup>99m</sup>Tc-*d,l*-HM-PAO (Ceretec<sup>®</sup>) et le <sup>99m</sup>Tc-*l,l*-ECD (Neurolite<sup>®</sup>), utilisés pour image du flux sanguin cérébral (figure 10).<sup>[145a,149,152]</sup>

Figure 10 : Structure du Ceretec<sup>®</sup> et du NeuroLite<sup>®</sup>

② le  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  (Technescan<sup>®</sup>), utilisé pour image des fonctions rénales (figure 11).<sup>[145a,149,152]</sup>

Figure 11 : Structure du Technescan<sup>®</sup>

③ le  $^{99m}\text{Tc-BAT Cf}$  et le  $^{99m}\text{Tc-BAT Nf}$  utilisés comme radiotracer dans l'imagerie du mélanome (figure 10).<sup>[161,162]</sup> Ces molécules ne sont toutefois pas encore passées au stade clinique.

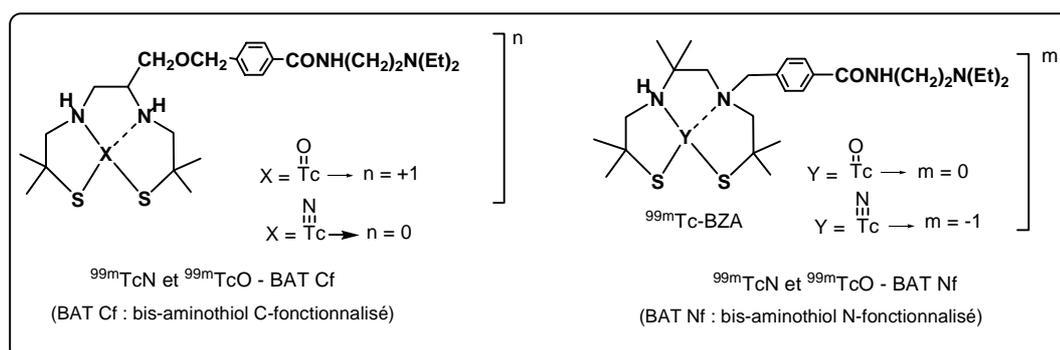


Figure 12 : Structures de complexes technétiés de bis-aminothiols C- et N-fonctionnalisés

## II - 2 - Agents chélatants : macrocycles

Le technétium se complexe aisément avec les polyaza-macrocycles (12-15 chaînons) pour former des complexes cinétiquement inertes et thermodynamiquement stables. Cette

stabilité permet, dans le cas de couplage du complexe avec un anticorps ou un peptide, d'effectuer le marquage radioactif avant le couplage.<sup>[25a,163]</sup>

Nous relatons ici plus particulièrement des complexes de macrocycles à 14 chaînons de type cyclames de structure proches de nos molécules. Plusieurs complexes oxo et nitruro-technétiés du cyclame et ses dérivés ont été étudiés par Marchi et al.<sup>[23]</sup> La stabilité des complexes obtenus augmente du cyclame à l'oxocyclame puis au dioxocyclame. Cela s'explique par une diminution de l'énergie de déprotonation de ligand. Le dioxocyclame est capable de libérer deux protons pour former un ligand dianionique, le complexe correspondant obtenu est alors neutre.<sup>[23]</sup>

**a - Exemples de chélates simples nitruro-technétiés.**<sup>[23]</sup>

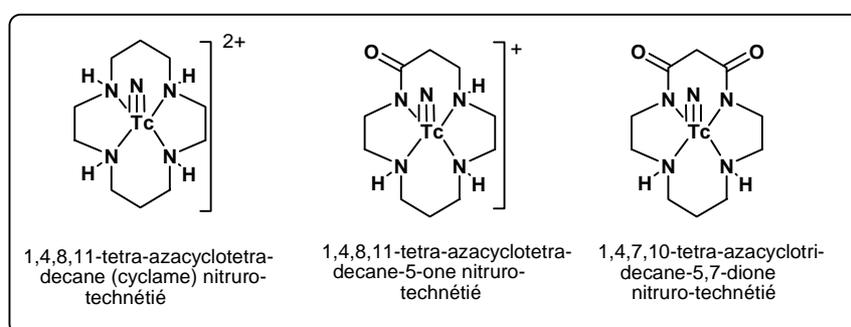


Figure 13: Exemples de chélates simples nitruro-technétiés

**b - Chélates bifonctionnels oxo-technétiés utilisés comme radiopharmaceutiques.**<sup>[25]</sup>

Nous donnons ici trois exemples de cyclames qui ont fait l'objet d'études de marquage avec  $[\text{TcO}_2]^+$ . Les complexes correspondants aux deux premières molécules ont été couplés avec un anticorps ; ainsi le premier complexe (Tc-Mac)<sup>[25a]</sup> a été couplé avec un anticorps anti-HSA de lapin (HSA = Human Serum Albumine) et le deuxième avec un anticorps B72.3 qui se lie aux protéines associées aux tumeurs cancéreuses du sein et du colon.<sup>[25b]</sup> Quant au troisième complexe, il est utilisé en imagerie médicale pour le diagnostic de tumeurs hypoxiques.<sup>[25c]</sup>

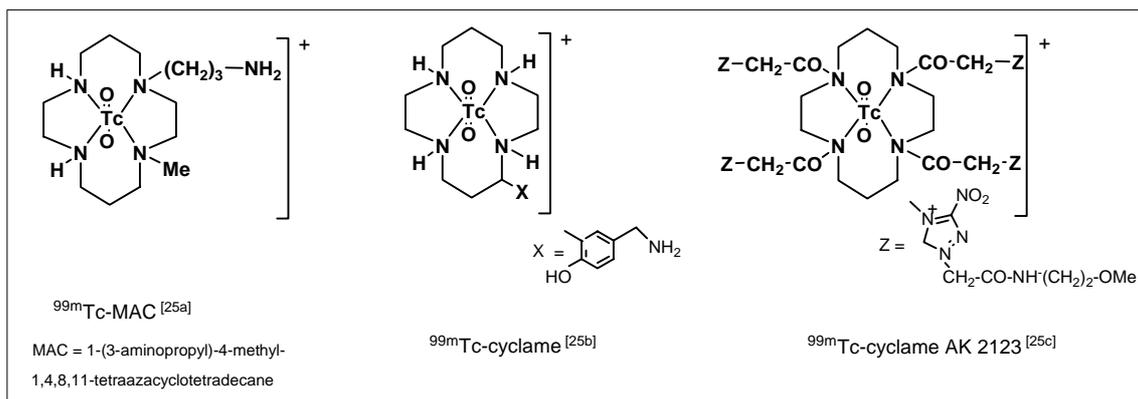


Figure 14: Complexes de cyclames oxo-technétiés utilisés comme radiopharmaceutiques

### III - Conclusion

Les caractéristiques physico-chimiques du technétium qui viennent d'être présentées font du technétium- $^{99m}$  (métastable), complexé avec un ligand vecteur (chélateur) un élément de choix pour des examens scintigraphiques : sa période courte réduit sa radio toxicité (d'autant plus que l'activité de son noyau fils est totalement négligeable) ; cet isotope est facilement produit en milieu hospitalier au moyen de générateurs peu coûteux ; enfin, la richesse de sa chimie permet de réaliser des marquages avec un nombre varié de complexes.

## CHAPITRE II

# RESULTATS

### I - Introduction

Les études de marquage ont été effectuées par P. Auzeloux au sein de l'UMR 484 INSERM, Centre Jean Perrin, Université d'Auvergne, Clermont Ferrand, dirigée par J.-C. Madelmont, ceci dans le cadre d'une collaboration.

Les trois types de macrocycles synthétisés ont été testés, à savoir :

- les dicétals dilactames phénylés (**5b**, **5c**), méthylés (**6b**, **6c**) et non substitués (**8b**, **8c**) ;
- les dicétals aminolactames phénylés (**14b**, **14c**), méthylés (**18b**) et non substitués (**21b**, **21c**);
- les dicétals diamines phénylées (**15b**, **15c**), méthylée (**19b**) et non substituées (**22b**, **22c**).

En revanche seul le cœur  $[\text{TcN}]^{2+}$  a été engagé dans l'étude, du fait que son incorporation dans le ligand est réalisable en milieu neutre.

### II - Conditions de marquage <sup>[162]</sup>

La méthode utilisée consiste à synthétiser dans un premier temps un intermédiaire nitruro-technétium pour ensuite réaliser un échange de ligand (*vide supra* p.157). La triphénylphosphine ( $\text{Ph}_3\text{P}$ ) est utilisée comme agent réducteur, tandis que le *N*-méthyl-*S*-méthyl-dithiocarbazate (MDTZ) sert à la fois de ligand intermédiaire  $\text{L}'$  et de donneur d'azote. Cette première étape se déroule en milieu acide à 70°C. L'intermédiaire  $[\text{Tc}\equiv\text{N}]^{\text{int}}$  est obtenu en un peu moins d'une demi-heure. Une chromatographie sur plaque permet de suivre la disparition du pertechnétate de sodium ( $^{99\text{m}}\text{TcO}_4\text{Na}$ ) de départ. La solution basifiée à pH 9.4 est alors additionnée au macrocycle et l'échange de ligand se déroule en moins de 30 minutes à 70°C (*figure 15*).

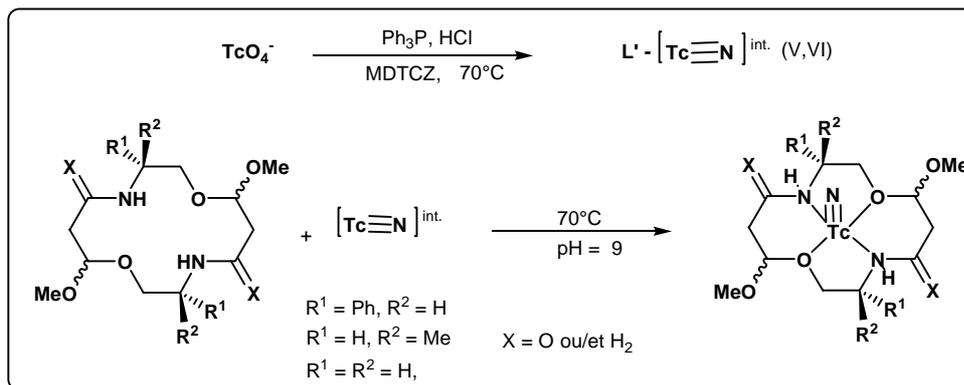


Figure 15 : Formation des complexes nitruro-technetiés des macrocycles synthétisés.

### III - Résultats obtenus :

La formation des complexes est contrôlée par chromatographie sur couche mince [plaque d'alumine ; éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$  (94 / 06)] et la lecture du marquage effectuée avec un compteur de radioactivité.

Aucun échange n'est observé avec les dicétals dilactames (**5b,c**, **6b,c** et **8b,c**) et avec les dicétals amino-lactames (**14b,c**, **18b** et **21b,c**). Seuls les dicétals diamines (**19b,c**, **22b** et **22b,c**) donnent de 11 à 18% de rendement de marquage (figure 16).

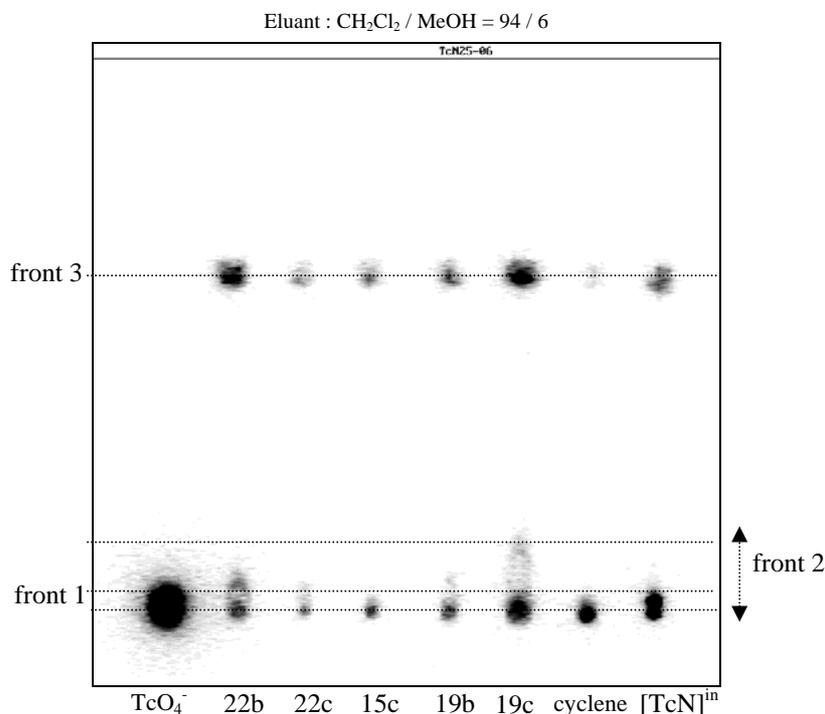


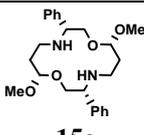
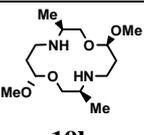
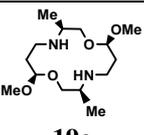
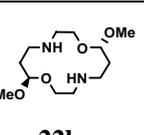
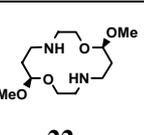
Figure 16 : Etude par CCM de l'échange nitruro-technétium avec les dicétals diamines (**15c**, **19b**, **19c**, **22b**, **22c**).

front 1 : pertechnetate initial ; front 2 (mobile) : complexes formés ; front 3 :  $[\text{TcN}]^{\text{int}}$

☞ Les ligands seuls ne migrent pas dans ces conditions d'élution.

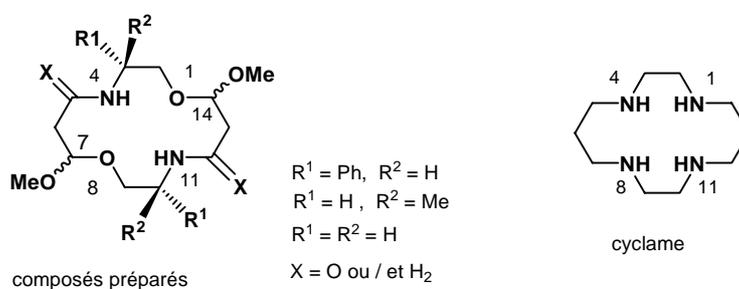
Il est possible de caractériser les cinq complexes des dicétals diamines nitruro-technétiés par le Rf et l'intensité des taches qu'ils forment au niveau du front 2. Les meilleurs résultats de complexation (17-18%) sont obtenus avec la dicétal diamine méthylée **19c** de stéréochimie *cis*-OMe et la dicétal diamine non substituée **22b** de stéréochimie *trans*-OMe (tableau 2). Ces rendements d'échanges restent malgré tout assez faibles (inférieur à 20%).

Tableau 2 : Résultats de marquage.

|                |   |   |   |   |   |
|----------------|---|---|---|---|---|
| Ligand         | <br><b>15c</b> | <br><b>19b</b> | <br><b>19c</b> | <br><b>22b</b> | <br><b>22c</b> |
| Complexe       | <b>15c-TcN</b>  | <b>19b-TcN</b>  | <b>19c-TcN</b>  | <b>22b-TcN</b>  | <b>22c-TcN</b>  |
| Quantité (mg)  | 1.0   | 0.7   | 1.2   | 1.1   | 0.9   |
| Marquage*      | 0 %   | 11 %  | 17 %  | 18 %  | 14 %  |
| Rf du complexe | -   | 0.20  | 0.24  | 0.08  | 0.07  |

\* Les valeurs de marquage ont été obtenues sur la même plaque chromatographique.

## IV - Discussion



L'absence de complexation observée au départ des dicétals dilactames et des dicétals aminolactames est vraisemblablement due au faible caractère nucléophile des doublets des atomes d'azote NH-CO délocalisés par effet mésomère.

En revanche, les résultats obtenus en ce qui concerne les dicétals diamines posent interrogation sur les raisons justifiant les faibles rendements d'échange observés. Deux différences essentielles pourraient expliquer de tels faits comparativement à la molécule cyclame :

- la différence liée à la nature des hétéroatomes endocycliques, à savoir deux azotes et deux oxygènes pour les dicétals diamines, quatre azotes pour le cyclame. Or ce facteur est inhérent à la nature même des macrocycles étudiés.

- une différence dans les dimensions de la cage macrocyclique des différentes molécules.

L'étude de modélisation moléculaire effectuée sur les dicétals diamines et sur le cyclame devrait permettre d'apporter une réponse à l'influence éventuelle de ce deuxième facteur. Les distances entre les quatre hétéroatomes, mesurées sur les différentes molécules, ont été regroupées dans les *tableaux 3 et 4*.

*Tableau 3*: Distances interatomiques relatives aux dicétals diamines **15b,c**, **19b,c**, **22b,c**.

| Distances interatomiques (Å)                    | O <sub>1</sub> -O <sub>8</sub> | N <sub>4</sub> -N <sub>11</sub> | N <sub>4</sub> -O <sub>8</sub> | O <sub>1</sub> -N <sub>11</sub> | O <sub>1</sub> -N <sub>4</sub> | O <sub>8</sub> -N <sub>11</sub> |
|---|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| <b>15c</b> (R <sup>1</sup> = Ph)                | 3.60                           | 3.40                            | 2.82                           | 2.82                            | 2.74                           | 2.73                            |
| <b>19b</b> (R <sup>2</sup> = Me)                | 5.03                           | 5.06                            | 4.28                           | 4.25                            | 2.70                           | 2.68                            |
| <b>19c</b> (R <sup>2</sup> = Me)                | 3.52                           | 3.47                            | 2.83                           | 2.83                            | 2.75                           | 2.75                            |
| <b>22b</b> (R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> =H) | 5.04                           | 5.02                            | 4.25                           | 4.25                            | 2.68                           | 2.68                            |
| <b>22c</b> (R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> =H) | 3.40                           | 3.83                            | 2.84                           | 2.84                            | 2.77                           | 2.77                            |

*Tableau 4*: Distances interatomiques relatives au cyclame

| Distances interatomiques (Å) | N <sub>1</sub> -N <sub>8</sub> | N <sub>4</sub> -N <sub>11</sub> | N <sub>4</sub> -N <sub>8</sub> | N <sub>1</sub> -N <sub>11</sub> | N <sub>1</sub> -N <sub>4</sub> | N <sub>8</sub> -N <sub>11</sub> |
|------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Cyclame                      | 3.31                           | 4.48                            | 2.84                           | 2.84                            | 2.77                           | 2.77                            |

L'examen de ceux-ci montre que les deux distances diagonales X<sub>1</sub>-X<sub>8</sub> et N<sub>4</sub>-N<sub>12</sub> des dérivés *trans* **b** sont supérieures à celles des dérivés *cis* **c** et supérieures à celles du cyclame. En revanche, la comparaison des ces mêmes distances entre les dérivés *cis* **c** et le cyclame montre que pour **15c**, **17c**, **19c**, d<sub>X<sub>1</sub>-X<sub>8</sub></sub> et d<sub>N<sub>4</sub>-N<sub>12</sub></sub> sont respectivement plus grandes et plus petites que pour le cyclame.

En conséquence, d'après la modélisation moléculaire, on serait en droit d'attendre, de façon générale, une meilleure complexation pour les dérivés *trans* que pour les dérivés *cis*. Or si les résultats expérimentaux sont en accord avec ces présomptions en série non substituée **22**, ils ne le sont pas en série méthylée **19**.

Il semble donc que la complexation ligand-Tc soit davantage liée à la nature des hétéroatomes.

## V - Conclusion, Perspectives

Les résultats ci-dessus présentés semblent indiquer que le remplacement dans le cyclame de deux fonctions amines par deux fonctions acétals diminue le pouvoir complexant de la molécule vis-à-vis du technétium.

En revanche, une meilleure complexation pourrait peut-être être obtenue entre :

**1** - les diverses molécules étudiées et d'autres éléments radioactifs ; par exemple :

\* dicétals diamines ou dicétals dilactames -  $^{64/67}\text{Cu(II)}$  ; cet élément forme avec avec le 3,9-dioxocyclame<sup>[163]</sup> ou le cyclame substitué par des groupements incluant un carboxylate [e.g. CPTA = 4-[(1,4,11-tetracyclotetradec-1-yl)méthyl]-benzoïc acid ; BAT = 6-[p-(bromoacétamido)benzyl]-1,4,8 ; 11-tetraazacyclotetradecane-1,4,8,11-tetraacetic acid]],<sup>[146]</sup> des chelates à applications radiothérapeutiques.

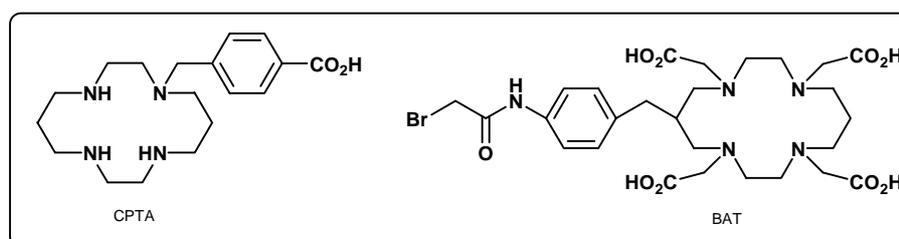


Figure 17 : Structure de ligands CPTA et BAT

\* dicétals dilactames -  $^{89}\text{Sr}$  ; le pouvoir complexant de ces ligands vis-à-vis du strontium stable a clairement été mis en évidence au laboratoire par études UV<sup>[35]</sup> et RMN<sup>[33]</sup> ; cette complexation mériterait d'être étudiée avec le strontium radioactif  $^{89}\text{Sr}$ , radioélément utilisé dans le traitement des douleurs osseuses liées à des métastases du squelette.<sup>[146b,164]</sup>

**2** - des N- et S-homologues des dicétals diamines et le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Les hétéroatomes présents sur ces molécules devraient donner une meilleure complexation avec le technétium. La synthèse de ces composés est actuellement à l'étude.

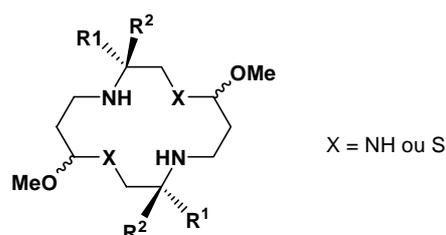


Figure 18 : N- et S-homologues des dicétals diamines

## CHAPITRE III

### PARTIE EXPERIMENTALE

Nous donnons ici les détails expérimentaux relatifs à la technique de marquage et à la méthode analytique utilisée.

#### I - Solutions de marquages <sup>[162b]</sup>

Tous les solvants utilisés sont préalablement dégazés à chaud sous argon.

Le milieu tampon est obtenu après dilution de 0.53 g de carbonate de sodium ( $\text{Na}_2\text{CO}_3 = 5.00 \text{ mmol}$ ) et 3.78 g de bicarbonate de sodium ( $\text{NaHCO}_3 = 45 \text{ mmol}$ ) dans 100 mL d'eau distillé dégazée sous argon.

La solution de triphénylphosphine est préparée à la concentration de 5 mg/mL dans de l'éthanol 95° dégazé sous argon.

La solution de *N*-méthyl-*S*-méthyl-dithiocarbazate (MDTZ) est préparée à la concentration de 2.5 mg/mL dans de l'éthanol 95° dégazé sous argon.

#### II - Synthèse du cœur $\text{Tc}\equiv\text{N}$ intermédiaire et ajustement du pH <sup>[162b]</sup>

Dans un pilulier sous atmosphère d'argon, sont introduits successivement, au moyen d'une seringue à usage unique, des solutions des différents composés :

| Solution                               | Volume (mL) |
|--|-------------|
| MDTCZ                                  | 0.4         |
| $\text{Ph}_3\text{P}$                  | 0.2         |
| HCl                                    | 0.1         |
| $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ | 2.7         |

Cette solution est laissée 30 minutes à 70°C sur une plaque chauffante. Puis après refroidissement et neutralisation par 0.1 mL de soude (1N), le pH (9.4) est ajusté par l'ajout de 1.3 mL de tampon bicarbonate.

#### III - Echange de ligand <sup>[162b]</sup>

Dans un pilulier, sous atmosphère d'argon, les complexants (1 à 2 mg) sont dilués par 1.0 mL d'alcool à 95°. A cette solution est ajoutée une solution de technétium intermédiaire (0.7 mL). L'échange est effectué en maintenant le mélange à 70°C pendant 30 minutes.

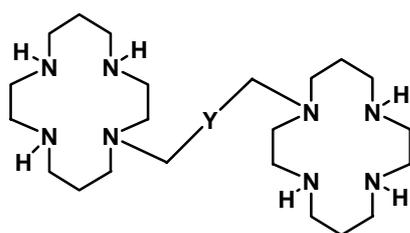
| Solution            | Volume (mL) |
|---------------------|-------------|
| 1 mg de ligand/EtOH | 0.7         |
| TcN intermédiaire   | 0.7         |

*IV<sup>ème</sup> PARTIE*

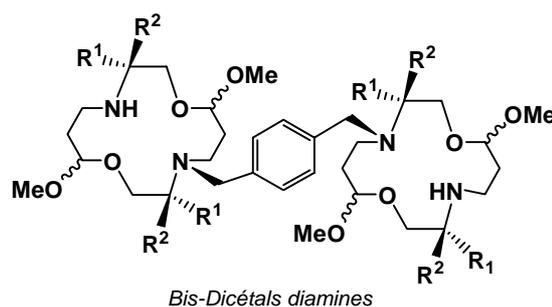
**SYNTHESE DE BIS-DICETALS DIAMINES**

homologues dioxygénés des bicyclames  
à activité antivirale

Le second objectif de notre travail de thèse est la synthèse de bis-dicétals diamines macrocycliques diversement substitués, homologues dioxygénés des bicyclames (inhibiteurs du VIH), et plus particulièrement de l'AMD 3100, molécule qui s'avère la plus active des différents bicyclames synthétisés et testés.<sup>[30a-c]</sup>



|                   |                                     |       |                              |
|-------------------|-------------------------------------|-------|------------------------------|
| <i>Bicyclames</i> | Y = (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> | n = 0 | : JM 2762                    |
|                   |                                     | n = 1 | : JM 2763                    |
|                   |                                     | n = 4 | : JM 2849                    |
|                   | Y = 2,6-pyridyl                     |       | : JM 3106                    |
|                   | Y = <i>p</i> -phényl                |       | : JM 3100 ou <b>AMD 3100</b> |



*Bis-Dicétals diamines*

Cette partie se divise en trois chapitres :

☐ Le premier chapitre est une étude bibliographique sur : *i*) le cycle du virus du sida ; *ii*) les médicaments antiviraux ; *iii*) le mode d'action des cyclames et des bicyclames.

☐ Le deuxième chapitre relate les résultats de nos synthèses ;

☐ La caractérisation des différents composés préparés dans cette dernière partie est détaillée dans le troisième chapitre.

# CHAPITRE I

## ETUDES BIBLIOGRAPHIQUES

### I - Introduction <sup>[165]</sup>

Le SIDA (Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise) est le stade final d'une maladie infectieuse provoquée par le VIH (Virus d'Immuno-Déficience Humaine). Jusqu'à présent deux types de virus, VIH-1 et VIH-2 ont été détectés ; le VIH-1 est le plus répandu. Le génome de ces deux virus est très proche (*figure 1*).

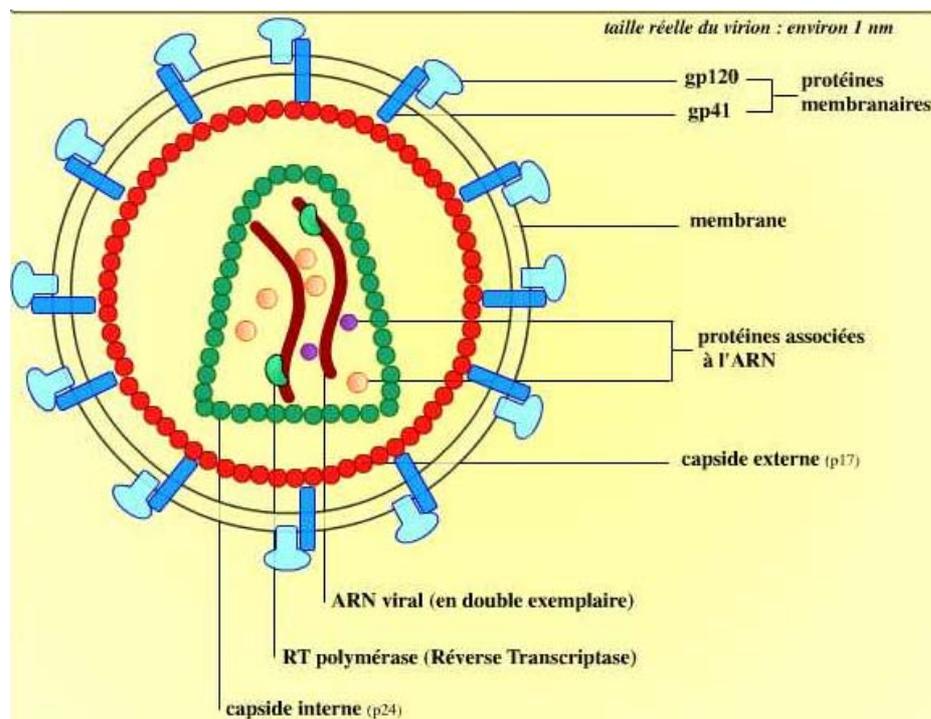


Figure 1 : Structure du VIH-1<sup>[166]</sup>

Le VIH-1 est composé d'un matériel génétique (ARN) et de protéines, le tout contenu dans deux « coques » protéiques les capsides internes et externes. La capside externe est entourée d'une membrane portant des glycoprotéines spécifiques gp120 et gp41 liées entre elles par des interactions non covalentes.<sup>[29a]</sup> Cette membrane et ces protéines forment l'enveloppe du virus.

Une des particularités de l'infection au VIH réside dans le fait que la période située entre le moment de la contamination et le stade final de la maladie (période de latence) est en moyenne de 12 ans. Les cas de sida connus aujourd'hui ne représentent qu'une partie de l'ensemble des personnes contaminées. Ils donnent une image de la propagation de l'infection, il y a une bonne dizaine d'années. La majorité des personnes infectées par le VIH contracteront tôt ou tard le sida à moins que l'apparition de la maladie puisse être différée, voire empêchée, grâce à des médicaments antirétroviraux.

L'infection s'est propagée *incognito* dans les années 60 et 70 par voie sexuelle tout d'abord en Afrique, puis sur le continent américain, en Europe et finalement en Asie. Ce n'est qu'en 1981 que le sida a été détecté en tant que maladie aux Etats-Unis, d'abord chez les homosexuels. On a tout d'abord cru que seuls les homosexuels étaient touchés par cette maladie sexuellement transmissible. Mais à cette époque-là déjà, elle se répandait de manière larvée dans la population hétérosexuelle des pays industrialisés de l'Ouest, les premiers contaminés ayant été les homosexuels et les toxicomanes qui s'injectaient de la drogue. En Afrique et en Asie, le VIH a frappé, dès l'apparition de l'infection, autant d'hommes que de femmes.

Le VIH s'attaque de manière quasi-exclusive à une population de globules blancs, les lymphocytes T4+, lesquels jouent un rôle essentiel dans les réponses immunitaires spécifiques contre des agents infectieux. Au cours de la progression du sida, le nombre de lymphocytes T4+ décroît. En dessous d'une certaine valeur (200 T4+ par millilitre de sang, au lieu de 1000 en général), le déficit immunitaire qui en résulte rend le malade de moins en moins capable de se défendre contre des germes, bactéries ou virus en général inoffensifs ou peu virulents.<sup>[167]</sup>

Les recherches de traitement contre le virus du SIDA sont multiples. En plus de la mise au point d'un vaccin qui doit neutraliser les virus libres et/ou les cellules où ils prolifèrent, une grande partie des travaux est consacrée au développement de médicaments antiviraux susceptibles d'empêcher la réalisation du cycle du virus. Ces recherches nécessitent une meilleure compréhension des mécanismes de réplication du virus.<sup>[168]</sup>

## II - Cycle de réplication du VIH dans une cellule humaine

### II - 1 - Etude globale<sup>[29a,166,168]</sup>

Les VIH ne sont pas des organismes indépendants. Pour survivre et se reproduire, ils ont besoin de certaines cellules de l'organisme humain qui, en quelque sorte, les hébergent. On les appelle cellules hôtes. Les spécialistes de la chimiothérapie antivirale divisent le cycle de réplication des virus en étapes successives. La recherche contre le VIH obéit à la même logique.

Ce cycle peut être décomposé globalement en 8 étapes (*figure 2*). La protéine virale gp120 de la membrane du VIH s'attache spécifiquement à la protéine CD4 portée par la membrane des lymphocytes T4. Cette association permet la fixation du VIH à ces cellules (étape 1). Le virus fusionne avec la membrane cellulaire (étape 2) et déverse son matériel génétique (ARN viral) et ses protéines dans la cellule hôte (étape 3). L'ARN viral simple brin, est ensuite transcrit, grâce à la transcriptase inverse, en ADN proviral double brin, qui pénètre ensuite dans le noyau cellulaire et s'intègre à l'ADN génomique de la cellule infectée. Cette intégration a lieu grâce à l'intervention d'une autre enzyme essentielle, l'intégrase (étape 4). Les ARN messagers du virus du SIDA subissent des maturations complexes. A la suite de celles-ci, ils sont traduits en trois précurseurs protéiques qui sont découpés par une troisième enzyme, la protéase, pour donner les différentes protéines du VIH (étape 5). L'ARN viral est associé aux protéines virales : l'ensemble permet de reformer un virus encapsidé. Les protéines membranaires du virus sont alors intégrées à la membrane de la cellule lymphocytaire (étape 6). Les nouveaux virions sont produits par bourgeo-nnement (étape 7) : les deux capsides (contenant le matériel génétique et quelques protéines) s'associent à un fragment de membrane plasmique qui contient les protéines membranaires virales. Un tel mode de libération des nouveaux virus permet de « conserver » la cellule infectée. Un lymphocyte T4 est ainsi capable de libérer un grand nombre de nouveaux virus de VIH, qui iront infecter de nouvelles cellules. Les nouveaux virus se détachent finalement de la membrane cellulaire (étape 8), sont libérés dans le milieu extracellulaire (sang, lymphe, etc.) et peuvent se fixer sur de nouvelles cellules.

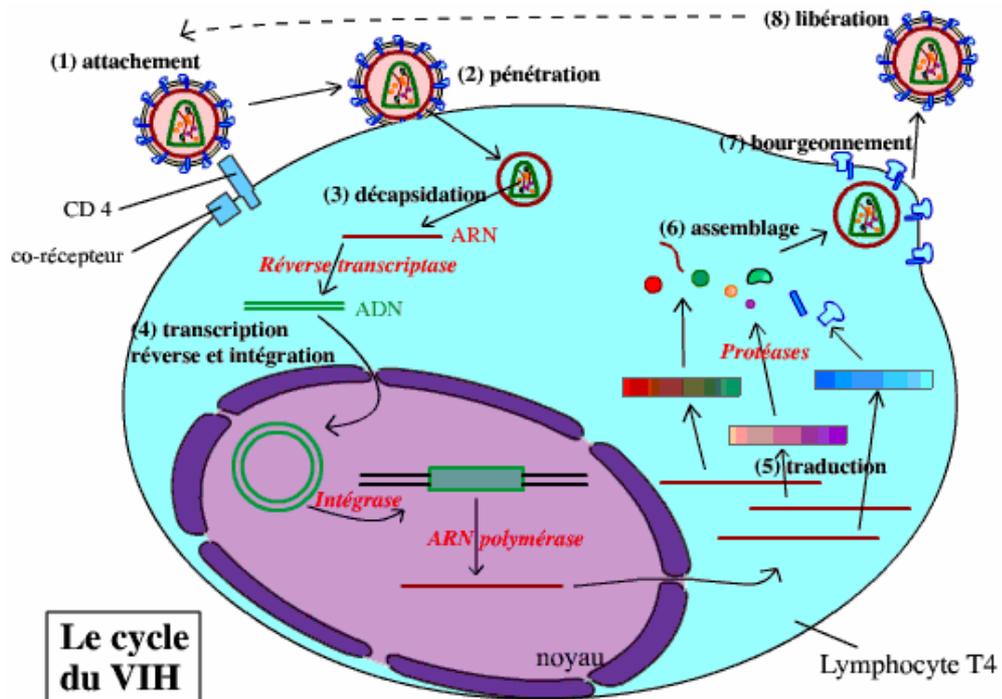


Figure 2 : Le cycle du VIH au sein d'un lymphocyte T4 <sup>[166]</sup>

## II - 2 - Etude plus spécifique de la phase d'entrée

### II - 2 - 1 - Récepteurs CD4, CCR5 et CXCR4

\* Pour rentrer dans la cellule hôte, le virus du SIDA utilise ses glycoprotéines et le récepteur protéinique CD4 de la membrane cellulaire. Parallèlement, deux autres corécepteurs de la membrane interviennent pour permettre l'entrée et la fusion. Ces corécepteurs, ligands naturels de chémokines,\* <sup>[29a,166]</sup> sont des G-protéines transmembranaires :

- la protéine CCR5 par laquelle le VIH infecte les macrophages et les lymphocytes T, et peut-être aussi les cellules dendritiques au début de la maladie ;
- la protéine CXCR4 utilisée ensuite par les souches qui apparaissent avec le développement de la maladie et qui infectent les lymphocytes T.

---

\* chemokines : médiateurs spécifiques contrôlant l'action des leucocytes ; les chemokines sont des polypeptides de 8-10 kD ayant en commun un motif de quatre cystéines. On distingue deux classes de ces composés en fonction de l'espace qui existe entre les deux premières cystéines : le groupe CXC possédant un acide aminé entre les deux cystéines et le groupe des CC dans lequel les deux cystéines terminales sont adjacentes.

\* Le processus d'entrée peut être décomposé en trois étapes (figure 3) :<sup>[29a]</sup>

a - Dans un premier temps il y a interaction des gp120 avec le récepteur CD4 de la cellule hôte. Cette interaction provoque au niveau des gp120 un premier changement de conformation qui "met à découvert" certains domaines de ces glycoprotéines.

b - Puis dans une deuxième étape, les parties "mises à découvert" des gp120 se lient aux corécepteurs CCR5 et CXCR4 de la membrane cellulaire. Cet attachement induit un deuxième changement conformationnel qui déstabilise le complexe gp120 - gp41.

c - Enfin dans une troisième étape, il y a fusion des membranes virales et cellulaires, ceci par insertion d'une portion (12 amino-acides) des glycoprotéines gp41 dans la membrane cellulaire.

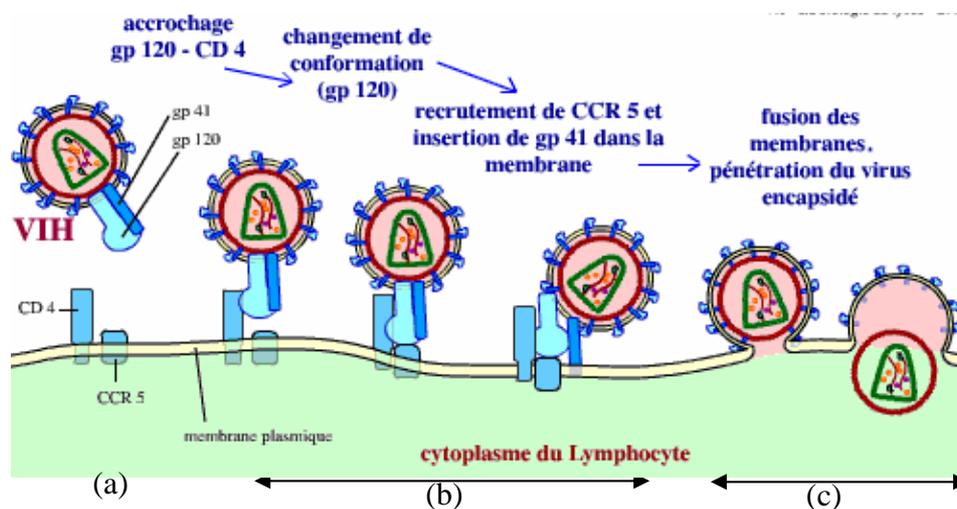


Figure 3 : Processus d'entrée du virus dans la cellule hôte.<sup>[166]</sup>

### II - 2 - 2 - Autre récepteur

Un troisième type de récepteur dit "transporteur" pourrait également intervenir dans le processus d'entrée du virus dans la cellule hôte: la protéine DC-SIGN. Elle est portée par les cellules dendritiques porteuses d'antigènes et localisées sur l'épithélium muqueux. En se fixant sur cette protéine, le virus du SIDA deviendrait plus résistant vis-à-vis du système immunitaire. Ces cellules dendritiques migrent vers les ganglions où se trouvent de nombreux lymphocytes T4 (figure 4).<sup>[166,169]</sup>

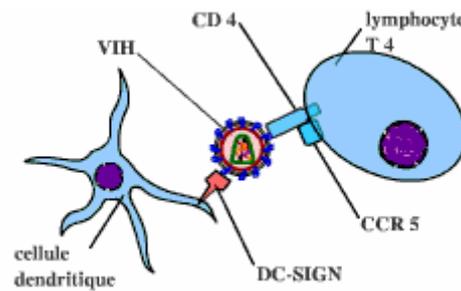


Figure 4 : Relation entre cellule dendritique, VIH et lymphocyte T4.<sup>[166]</sup>

### III - Médicaments antiviraux<sup>[171]</sup>

Chacune des étapes du cycle du virus constitue une cible potentielle contre le virus du sida. La stratégie du chimiothérapeute est de mettre au point des substances qui bloquent telle ou telle étape du cycle sans trop interférer avec la biologie cellulaire normale.

La chimiothérapie du sida, a tout d'abord été cantonnée : i) aux inhibiteurs de la transcriptase inverse qui permet au virus d'adopter le même code génétique que le noyau de la cellule hôte, et ii) aux inhibiteurs de la protéase qui permet la production de nouveaux virus infectieux. Toutefois, en raison des mutations induites rapides du VIH, ces drogues perdent une partie de leur efficacité.<sup>[170]</sup> De nouvelles pistes thérapeutiques doivent être explorées.

Les recherches actuellement développées ciblent d'autres étapes du cycle et plus particulièrement :

- 1 - l'intégration de l'ADN proviral dans le génome de la cellule (inhibiteurs de l'intégrase) ;
- 2 - l'assemblage des protéines virales et de l'ARN viral ;
- 3 - l'entrée du virus dans la cellule hôte (inhibiteurs de la phase d'entrée : interaction, attachement et fusion).<sup>[168]</sup>

#### III - 1 - Les inhibiteurs de la transcriptase inverse.

La majorité des substances admises à ce jour comme médicaments pour lutter contre le VIH sont des inhibiteurs de la transcriptase inverse. Ils se subdivisent en deux grands groupes.<sup>[171]</sup>

**a - Les inhibiteurs de la transcriptase inverse analogues de nucléosides et de nucléotides :**

Ces inhibiteurs, présentent en positions 3' de la structure nucléoside un substituant autre qu'un groupe OH, indispensable aux réactions de phosphorylation successives contribuant à la croissance de l'ADN (figure 5).<sup>[172]</sup>

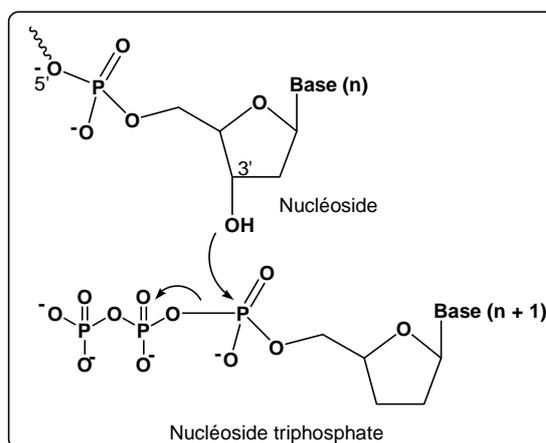


Figure 5 : Croissance de l'ADN

\* L'AZT appartient à ce type de composés.<sup>[167,171,172]</sup> Il présente en 3' un groupement N<sub>3</sub>. Il a été synthétisé pour la première fois en 1964, et a été testé sur des cellules infectées par le VIH en 1985. Font également partie de cette famille de produits : le Zalcitabine (ddC), le Lamivudine (3TC) et le Stavudine (d4T) analogues de l'AZT.<sup>[171,172]</sup>

\* D'autres substances sont en cours d'essais cliniques, par exemple : i) l'Emtricitabine (FTC), substance proche du 3TC, actuellement en phase II et III d'essai clinique ;<sup>[171f]</sup> ii) l'Amodoxovir (DAPD) ingéré dans une phase préliminaire (prodrogue) puis transformé en substance active par l'organisme (drogue) ; actuellement phase II d'essai clinique, il semble bloquer la transcriptase inverse des souches du VIH résistantes à l'AZT et au 3TC.<sup>[171i]</sup>

\* Le Ténofovir (bis-POC PMPA) homologue de nucléotides. C'est une prodrogue qui se transforme en substance active PMPA dans l'organisme. Ce médicament a prouvé son efficacité contre certains virus résistants à l'AZT et au 3TC. C'est le seul inhibiteur de la transcriptase inverse analogue de nucléotides à avoir été autorisé (figure 6).<sup>[167,171]</sup>

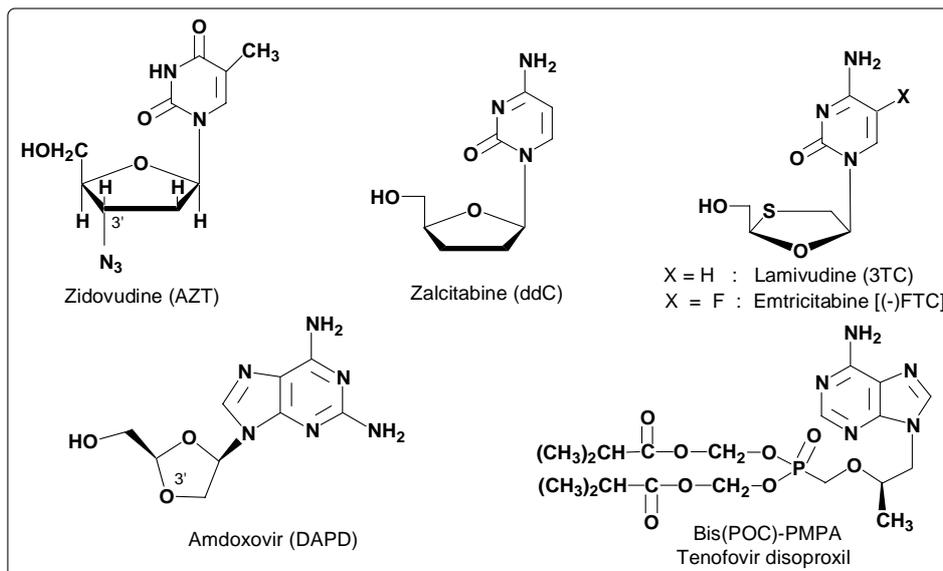


Figure 6 : Analogues de nucléosides et nucléotides, inhibiteurs de la transcriptase inverse

***b - Les inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidiques et non nucléotidiques :***<sup>[167,171]</sup>

Il s'agit de substances qui inhibent la transcriptase inverse *in vitro*, mais qui ne sont pas apparentées chimiquement aux inhibiteurs de la transcriptase inverse analogues de nucléosides et de nucléotides. Elles sont aussi appelées, substances TIBO, du nom de la première substance de ce groupe. L'on connaît à ce jour environ 25 substances TIBO différentes, dont la Névirapine, les dérivés de la pyridinone, de la pipérazine et de la thymine. Elles se caractérisent par leur capacité d'inhibition spécifique de la transcriptase inverse, c'est-à-dire qu'elles n'agissent que contre le VIH-1. Malheureusement, le VIH développe très vite une résistance à ces substances; voilà pourquoi elles ne sont potentiellement utilisables qu'en association.

La Névirapine, l'Efavirenz et la Delavirdine présentent ce qu'on appelle une résistance de classe. En effet, si l'un des médicaments n'est plus efficace contre le VIH dans une thérapie combinée, les deux autres lui emboîtent le pas. Ce n'est pas le cas de la Dapivirine (TMC125), une substance testée avec intérêt par des études en phase III.

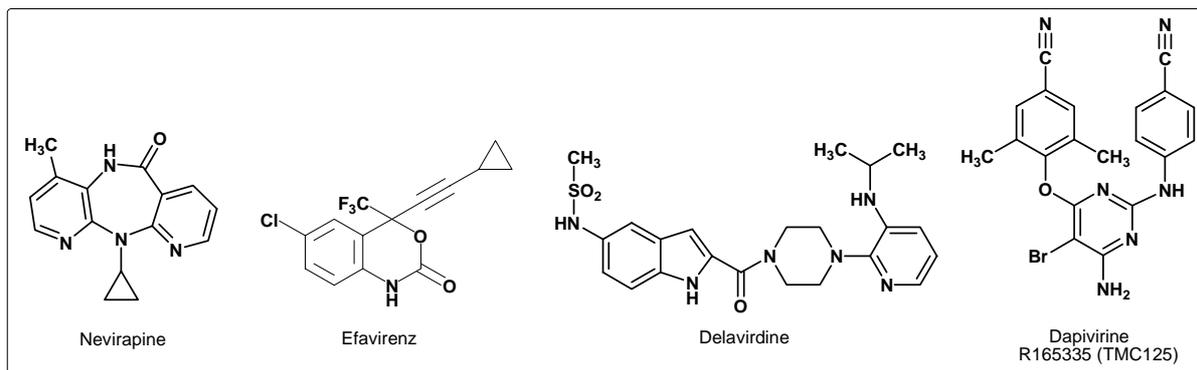


Figure 7 : Inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidiques et non nucléotidiques

### III - 2 - Inhibiteurs de la protéase

Les protéases sont des enzymes qui contribuent à hydrolyser une liaison peptidique.<sup>[172]</sup>

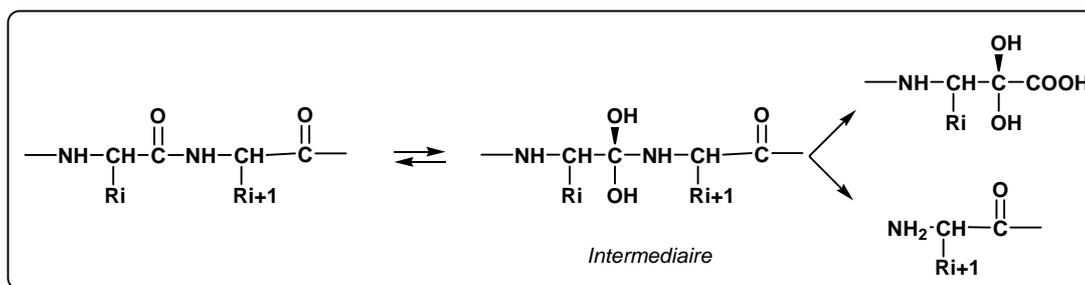


Schéma 1

La protéase de VIH appartient au groupe des protéases acides ou "aspartyl protéases". Les inhibiteurs de cette protéase sont dans la majorité des cas de  $\beta$ -aminoalcools qui miment l'intermédiaire peptidique ci-dessus indiqué (schéma 1).<sup>[172]</sup>

Parmi ceux-ci on peut citer : le Saquinavir, l'Indinavir et l'Amprénavir...<sup>[30,171,172]</sup> La mise au point de l'Atazanavir est très avancée (ATV). Il est utilisé avec l'Amprénavir, dans le cadre de tests en combinaison avec d'autres substances contre le VIH.

D'autres inhibiteurs de la protéase d'une famille autre que les amino-alcools sont en étude clinique tels que le Tipranavir .<sup>[171]</sup>

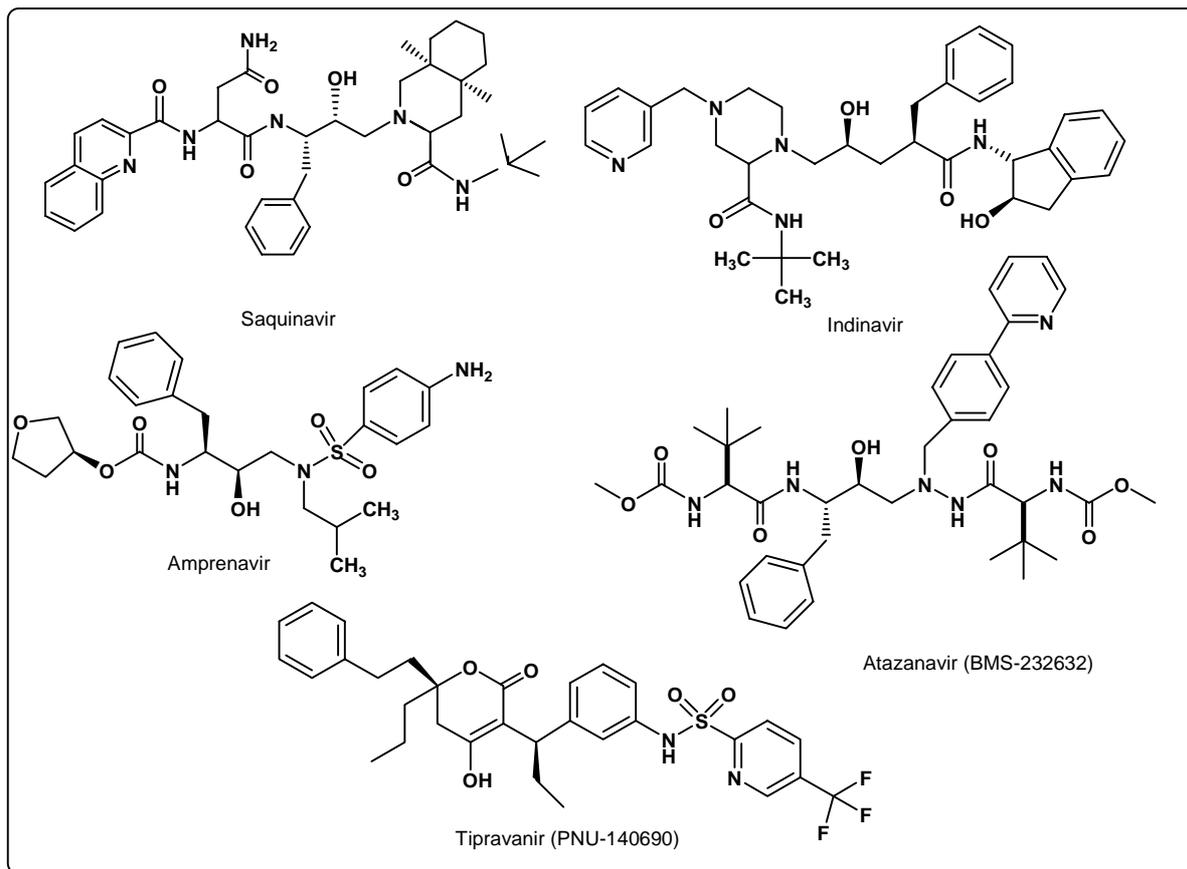


Figure 8 : Exemples de composés, inhibiteurs de la protéase.

### III - 3 - Inhibiteurs de l'intégrase.<sup>[171h,171i]</sup>

L'intégrase est une autre enzyme clé du cycle réplcatif du virus puisqu'elle catalyse l'intégration de l'ADN du virus dans le génome de la cellule humaine. Plusieurs substances ont été mises au point pour bloquer cette intégrase. Malheureusement, les tests cliniques effectués n'ont pas mis en évidence une inhibition suffisante du système enzymatique. Depuis, la recherche fondamentale a mis au point de nouveaux modèles permettant de comprendre le fonctionnement de l'intégrase. Trois substances (appartenant à la catégorie des dicétones) semblent être en mesure d'inhiber cette enzyme. En exemple, on peut citer : le L-acide chicorique, le S-1360 et le L-731,988.

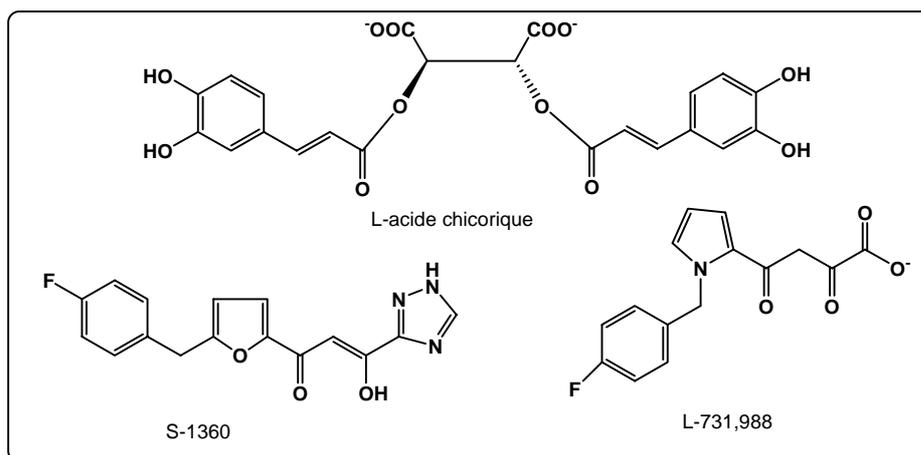


Figure 9 : Exemples de composés, inhibiteurs de l'intégrase.

### III - 4 - Inhibiteurs de la phase d'entrée

Les inhibiteurs de la phase d'entrée du virus dans la cellule (cf. étapes a, b, c, p. 172) ont pour mission d'empêcher le VIH de parvenir à la cellule cible. A l'heure actuelle, trois mécanismes au moins sont passés au crible :

#### *a - Inhibiteurs de l'attachement des virus sur la cellule hôte.*

La première de toutes les substances candidates à la lutte contre l'attachement des virus sur la cellule hôte fût la suramine. Pourtant, le développement de cette substance fut interrompu lorsqu'apparurent de graves effets secondaires sur le foie et les reins. Le sulfate de dextrane, le polysulfate de pentosane et le sulfate d'alcool de polyvinyle appartenaient aussi à ce même groupe.

Puis en 1987 le groupe américain de Capon<sup>[167]</sup> a tenté d'empêcher la fixation du virus sur la cellule hôte par injection de protéines CD4, fabriquées grâce au génie génétique et solubles dans la membrane des lymphocytes T4 contrairement au CD4 naturelles. Les études effectuées se sont révélées malheureusement décevantes.

Actuellement une substance nommée BMS 806 est à l'étude. En se liant aux glycoprotéines gp 120, elle bloque le changement conformationnel qui accompagne l'interaction gp120-récepteur CD4 (cf p.172).<sup>[173]</sup> Cette substance n'a toutefois pas encore été testée sur l'homme.

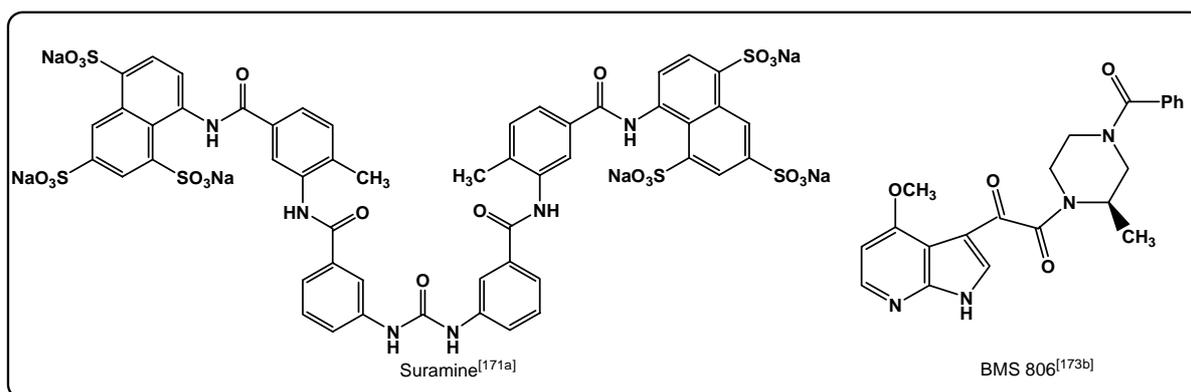


Figure 10 : Exemples de composés, inhibiteur de l'attachement du virus sur la cellule hôte<sup>[171a,173b]</sup>

### ***b - Inhibiteurs de la pénétration du virus dans la cellule hôte.***

Rappelons que les récepteurs CXCR4 et CCR5 sont des récepteurs naturels des chémokines CXC et CC (*vide supra* p. 174). Etant donné que ces chémokines provoquent dans l'organisme une activité immunitaire spécifique, il est important de ne bloquer sur les récepteurs précités que le site d'entrée du VIH dans la cellule, sans provoquer une éventuelle défense non souhaitée.

□ Dans le cadre de cette approche, un dérivé de la chemokine CC-RANTES, dérivé appelé AOP-RANTES, a été testé comme médicament. Il bloque le récepteur CCR5 et empêche ainsi l'entrée du VIH, sans pour autant provoquer de réaction immunitaire.<sup>[174]</sup>

□ Depuis une dizaine d'années, l'activité antivirale des composés de type cyclame et bicyclame a été relatée (*schéma 11*).<sup>[26,27]</sup> Ils présentent une activité accrue et une toxicité moindre sous forme de complexes avec les métaux de transitions divalents (Zn, Ni, Cu, Co...).<sup>[17,26a,27b,28]</sup>

Ces molécules interviennent lors de la phase d'entrée du virus dans la cellule hôte. Elles bloquent l'entrée du récepteur CXCR4 de la membrane cellulaire et empêchent ainsi la fixation du virus à la surface.<sup>[29,30a]</sup>

L'un des dérivés de la famille des bicyclames, l'AMD 3100, constitue à l'heure actuelle l'antagoniste le plus performant du récepteur CXCR4.<sup>[29a,30d-j]</sup> Il agit à une concentration de 0.005 µg / mL, 10<sup>5</sup> fois plus faible que la dose cytotoxique<sup>[30i]</sup> et présente un IC<sub>90</sub> inférieur à 1 nm.<sup>[30d]</sup> Toutefois, lors des études en phase II d'essais cliniques, des effets secondaires indésirables, consistant en des troubles de la propagation de l'excitation cardiaque, ont été décelés.<sup>[31,175]</sup>

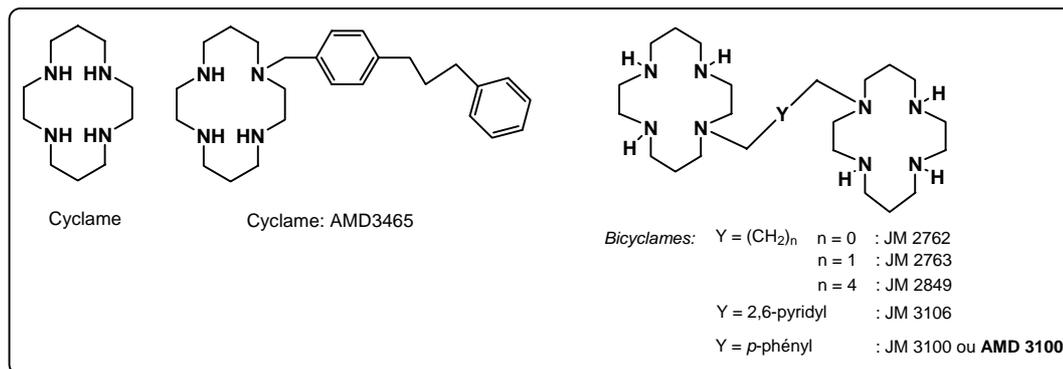


Figure 11 : Exemples d'inhibiteurs de la pénétration cellulaire du virus

□ Le bicyclame AMD 3100 a été combiné par Vierling & coll.<sup>[176a]</sup> à des analogues de GalCer\*, inhibiteurs des interactions gp120 / récepteur CD4.<sup>[176b]</sup> De telles molécules regroupant les structures bicyclame et glycolipide étaient susceptibles de conjuguer les activités de chacune d'elles. En fait les tests montrent qu'elles présentent une activité de 40 à 125 fois plus faible que celle de l'AMD 300.<sup>[176a]</sup>

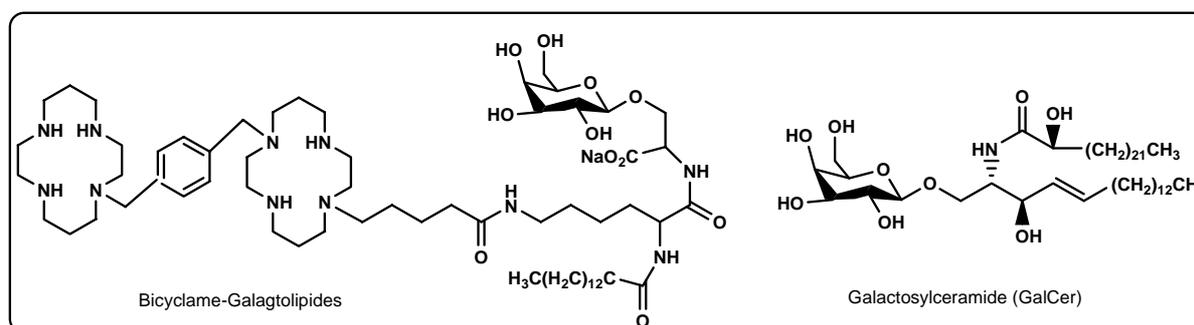


Figure 12 : Conjugué bicyclame-analogues de GalCer comme inhibiteurs de la pénétration cellulaire du virus

### c - Inhibiteurs de la fusion des virus avec la cellule hôte.

Lorsque le virus est amarré à la surface des cellules, il est également possible de bloquer la fusion du virus avec la cellule, par inhibition des fonctions des glycoprotéines gp41. Parmi ces inhibiteurs, on peut citer :

\* Les galactosylceramides (GalCer) sont les molécules par lesquelles les glycoprotéines gp120 se lient au récepteur CD4.

□ Le T-20 (pentafuside), ce composé est un peptidomimétique à longue chaîne (36 amino-acides) qui correspond à une partie de la protéine transmembranaire. En se liant aux glycoprotéines gp41, il empêche le changement conformationnel qui accompagne la fusion des gp41 avec la membrane cellulaire.<sup>[177]</sup>

□ L'acide betulinique RPR 103611, est un dérivé terpénique de faible masse moléculaire. C'est le seul composé non peptidique jamais relaté qui est susceptible de bloquer l'infection virale par action sur les glycoprotéines gp41. Il agit à une concentration d'environ 10 nm (figure 13).<sup>[171a,171h]</sup>

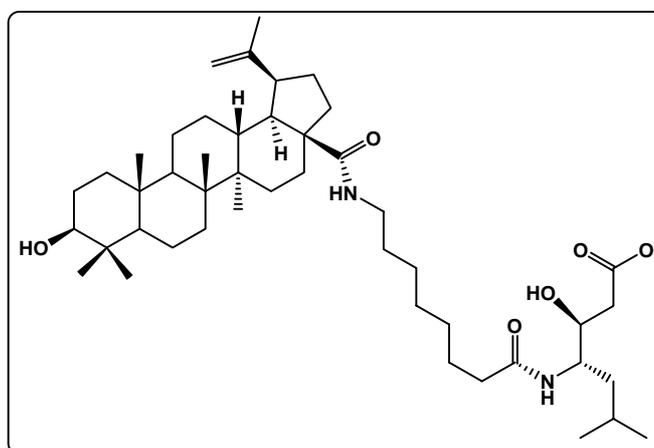


Figure 13: RPR 103611 inhibiteurs de la fusion des virus de la cellule

Toutefois, si les inhibiteurs de la fusion connus jusqu'à présent sont administrés seuls, on assiste rapidement à la formation de souches résistantes du VIH. Ces produits doivent par conséquent être utilisés en combinaison avec d'autres médicaments.

### III - 5 - Inhibiteurs de deux phases du cycle du virus.

Les stratégies thérapeutiques employées actuellement pour combattre le sida reposent sur l'utilisation de combinaisons de médicaments orientés contre deux ou plusieurs protéines enzymatiques du VIH. L'intérêt de ces polythérapies est de viser simultanément plusieurs étapes du cycle de réplication. Les combinaisons utilisées actuellement en trithérapie sont des antitranscriptases et des antiprotéases.

Dans ce contexte, Kraus & coll.<sup>[178]</sup> ont combiné l’AZT, inhibiteur de la transcriptase inverse, avec le bicyclame AMD 3100, inhibiteur de la pénétration du virus dans la cellule hôte. Les études effectuées sur la molécule conjuguée, ont montré que lorsque les fonctions amines de l’AMD 3100 sont protégées (R = Boc), l’AMD 3100-AZT présente une activité comparable à celle de l’AZT seul ; en revanche, la déprotection de ces fonctions (R = H) se traduit par une meilleure activité et une meilleure sélectivité vis-à-vis des cellules infectées.

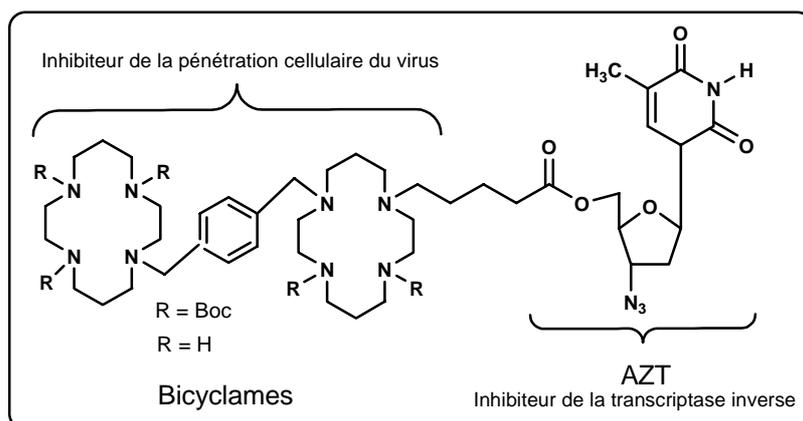


Figure 15 : Conjugué bicyclame-AZT :

#### IV - Mode d’action des cyclames et bicyclames et de leurs complexes au début du cycle du virus

Le récepteur CXCR4 est une protéine trans membranaire à 7 segments incorporant sur les segments IV et VI, en 171 et 262, des unités acides aspartiques et sur le segment VII en 288 une unité acide glutamique (voir *planche 1 figure 16*).<sup>[17,179,180]</sup>

##### IV -1 - Mode d’action des bicyclames et plus particulièrement de l’AMD 3100

Ces molécules interviennent au début du cycle du virus, lors de la phase d’entrée. Elles bloquent l’étape b (cf. p. 172) c’est à dire l’interaction des gp 120 avec le récepteur CXCR<sub>4</sub>.<sup>[17,29a]</sup> Deux fonctions amines antipériplanaires des bicyclames se lient avec les groupes acides carboxyliques libres des unités aspartiques 171 et 262 des segments IV et VI de la protéine transmembranaire et bloquent ainsi l’entrée du récepteur (*figure 16*).

Parmi tous les bicyclames testés présentant des groupements Y variés (*figure 11*, p. 180), l’AMD 3100 est celui qui donne les résultats les plus performants. Vraisemblablement, le bras espaceur diméthylphényl de ce composé présente la longueur la plus adéquate pour

permettre aux deux fonctions amines libres antipériplanaire de réagir avec les fonctions acides aspartiques en 171 et 262.

Un effet semblable, bien que moindre, est également obtenu avec deux molécules de cyclame.

T. W. Schwartz et Coll., *J. Biol. Chem.*, 2001, 276 (17) 14153 - 14160.

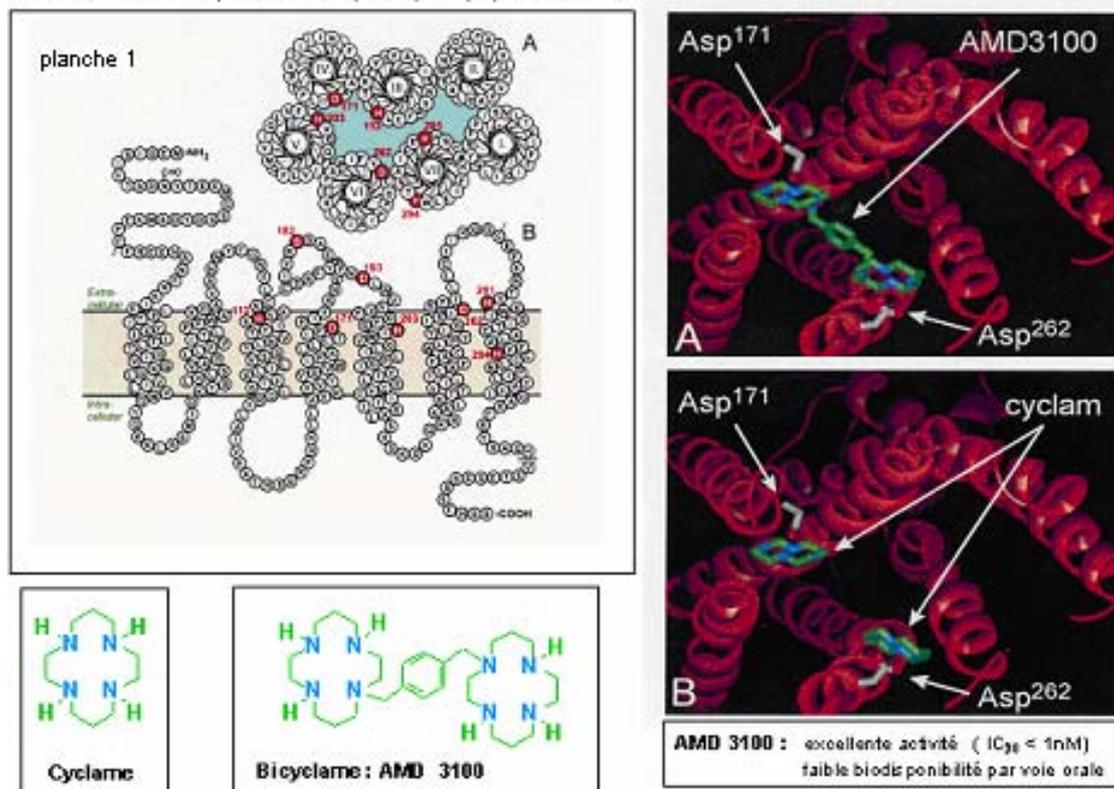


Figure 16 : Interaction : récepteur CXCR4-cyclame ou bicyclame

#### IV - 2 - Mode d'action du complexe bicyclame - zinc (AMD 3479)

Le complexe Zn-bicyclame bloque également l'interaction des gp 120 avec le co-récepteur CXCR4.<sup>[17,28]</sup> L'entité de configuration *cis-V* forme : *i*) une liaison de coordination axiale entre Zn et les oxygènes COO<sup>-</sup> de l'unité acide aspartique Asp262, *ii*) deux liaisons hydrogène entre deux NH du complexe et les deux oxygènes de l'unité acide glutamique Glu288. Quant au complexe de configuration *trans-I*, il se lie avec les groupes acides carboxyliques libres de l'unité aspartique Asp171 grâce à une liaison de coordination axiale (*figure 17, 18*).<sup>[17,28]</sup>

Deux complexes Zn-cyclame (AMD 3465) non liés agissent de la même façon sur le co-récepteur CXCR4 mais avec une activité plus faible.<sup>[17,28]</sup>

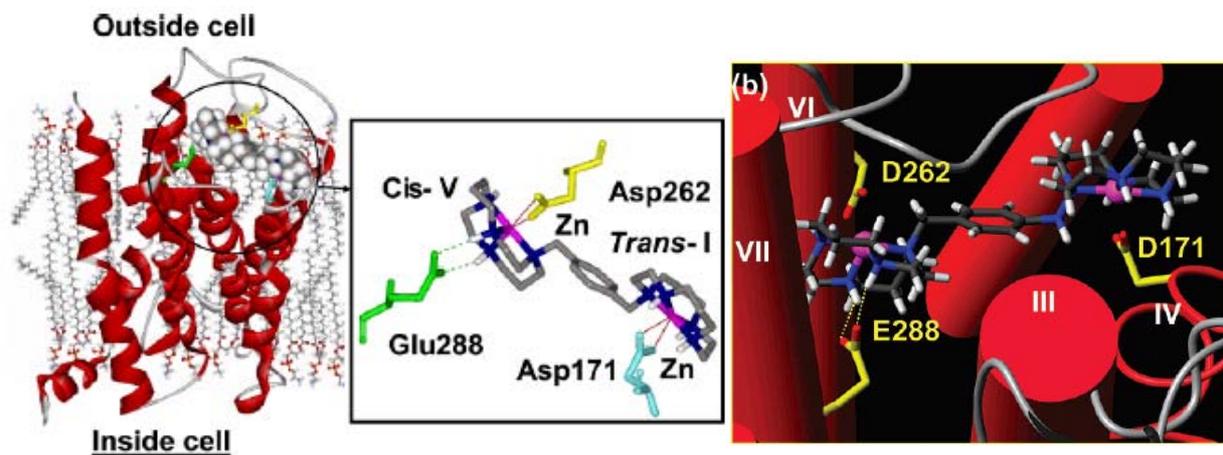


Figure 17 : Interaction : CXCR4-complexe Zn-bicyclame

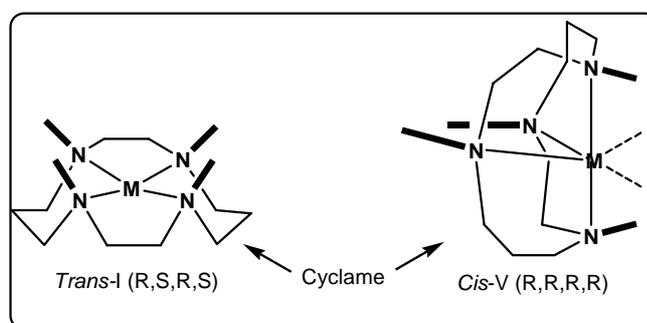


Figure 18 : configurations *trans-I* et *cis-V* du complexe métal-cyclame

## V- Conclusion

Le cyclame et le bicyclame, et plus particulièrement l'AMD 3100, présentent une activité extrêmement intéressante contre le VIH. Ce sont des inhibiteurs de la phase d'entrée du virus dans la cellule hôte.

L'AMD 3100 peut agir selon trois modes différents :

- sous forme libre
- sous forme de complexe avec les métaux de transition divalents
- ou en combinaisons avec d'autres inhibiteurs du VIH

Cette molécule présente toutefois une faible biodisponibilité par voie orale et est suspectée d'effets secondaires au niveau cardiaque. D'où l'intérêt de synthétiser des molécules analogues susceptibles d'offrir une meilleure biodisponibilité et de présenter une toxicité réduite.

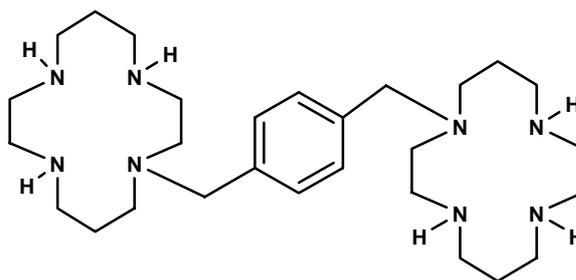
## CHAPITRE II

### SYNTHESE DE BIS-DICETALS DIAMINES

#### homologues dioxygénés des bicyclames

#### I - Introduction

Comme nous l'avons préalablement mentionné, notre deuxième objectif est la synthèse des bis-dicétals diamines macrocycliques diversement substitués, homologues dioxygénés des bicyclames, et plus particulièrement de l'AMD 3100, molécule incorporant un pont aromatique entre deux unités macrocycliques.

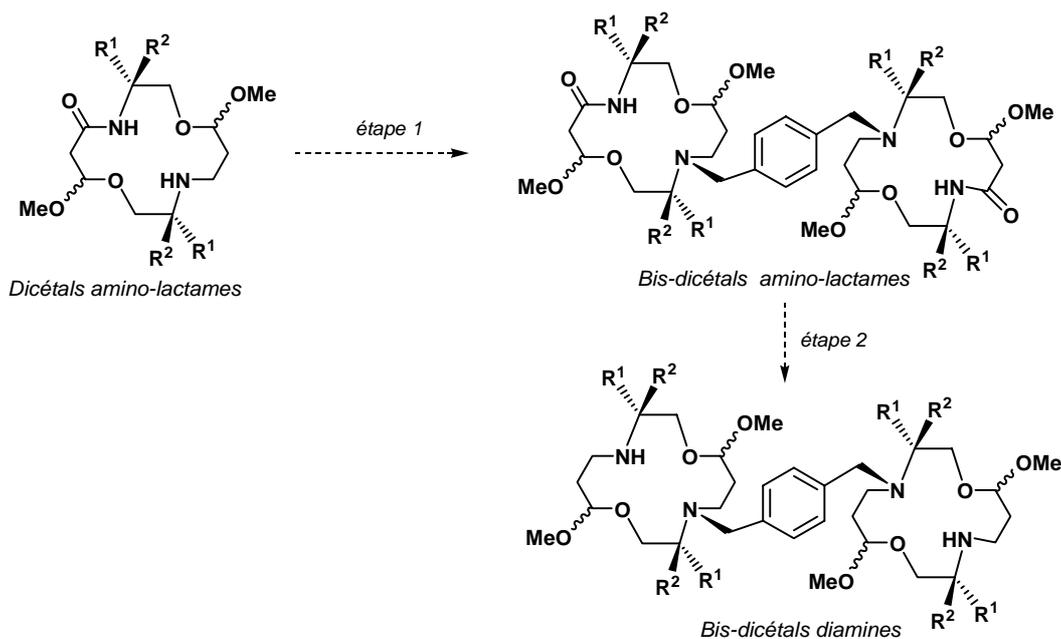


AMD 3100

Nous avons fait le choix du même bras espaceur (diméthylphényl) puisque c'est celui qui confère aux bicyclames la meilleure activité (cf *vide supra* p.11 (activité antivirale)).

L'accès à ces molécules a été envisagé en deux étapes :

- i) étape 1 : couplage des dicétals amino-lactames avec le  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xylène selon la méthode décrite par Hegedus & coll.<sup>[42]</sup>
- ii) étape 2 : réduction des fonctions carbonyles des bis-dicétals amino-lactames formés dans l'étape 1.



## II - Réaction de couplage des dicétals amino-lactames

L'étude de couplage a été conduite sur les dicétals amino-lactames phénylés (**14b,c**), méthylé **18b** et non substitués (**21b,c**). Elle n'a pas été faite sur le dicétal amino-lactame méthylé **18c** obtenu en très faible pourcentage (cf partie II, p. 107).

Les réactions sont effectuées à reflux du solvant ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ;  $E_b = 81-82^\circ\text{C}$ ) à une concentration en substrat de  $50 \times 10^{-3}$  M, et en utilisant  $\text{K}_2\text{CO}_3$  comme agent basique.

Afin de déterminer les conditions optimales de formation des produits couplés, plusieurs essais ont été réalisés au départ de chaque dicétal amino-lactame.

### II - 1 - Réaction de couplage des dicétals amino-lactames phénylés **14b** et **14c**

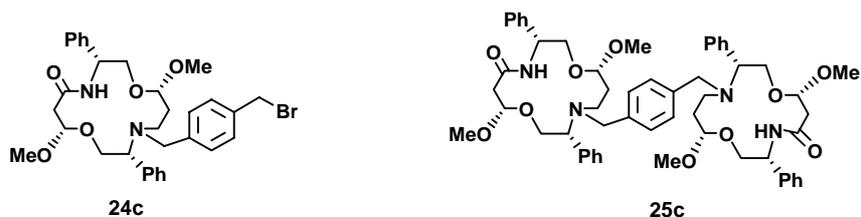
#### II - 1 - 1 - Réaction de couplage du dicétal amino-lactame phénylé **14c**

Compte tenu des difficultés de purification du composé **14c**, seuls deux essais de couplage ont été effectués au départ de ce produit (tableau 2):

Tableau 1: Réaction de couplage du dicétal amino-lactame **14c**\*

| Expérience | Dibromoxylène (ég/ <b>14c</b> ) | $\text{K}_2\text{CO}_3$ (ég/ <b>14c</b> ) | Durée (h) | Taux de Conversion (%) | <b>24c</b> (%) | <b>25c</b> (%) |
|------------|---------------------------------|---|-----------|------------------------|----------------|----------------|
| 1          | 0.6                             | 1.2                                       | 8         | 100                    | 22             | 32             |
| 2          | 0.6                             | 1.2                                       | 9         | 100                    | 19             | 37             |

\* Solvant :  $\text{CH}_3\text{CN}$  ; c en **14c** =  $50 \times 10^{-3}$  M ; t = 81-82 °C



L'examen du tableau montre que la formation du produit de bicouplage **25c** est invariablement accompagnée de celle du produit intermédiaire de monocouplage **24c**. Une augmentation du temps de réaction d'une heure améliore très légèrement le rendement en **25c** (comparaison *expérience 1* et 2).

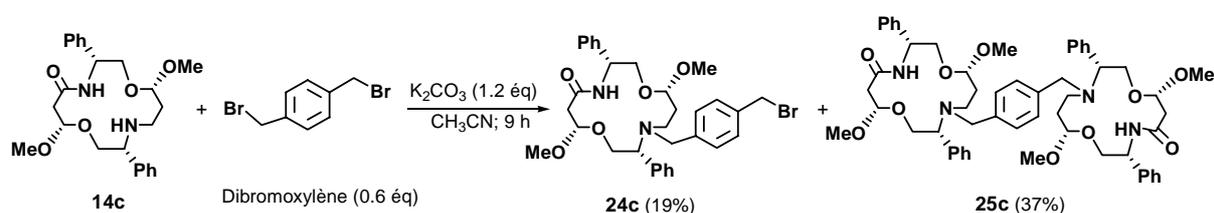


Schéma 1: Réaction de couplage du dicétal amino-lactame phénylé **14c**

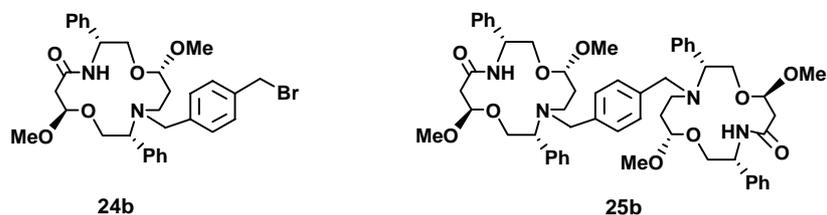
### II - 1 - 2 - Réaction de couplage du dicétal amino-lactame phénylé **14b**

Le *tableau 2* regroupe les deux essais qui ont donné les meilleurs résultats de formation de **25b**.

Tableau 2 : Réaction de couplage du dicétal amino-lactame **14b**\*

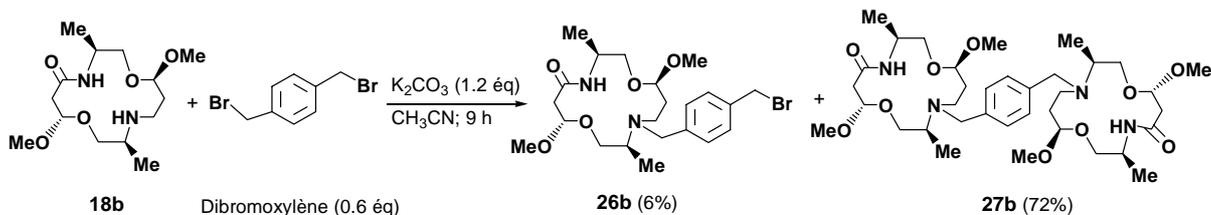
| Expérience | Dibromoxylène (éq/ <b>14b</b> ) | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (éq/ <b>14b</b> ) | Durée (h) | Taux de conversion (%) | <b>24b</b> (%) | <b>25b</b> (%) |
|------------|---------------------------------|--|-----------|------------------------|----------------|----------------|
| 3          | 0.5                             | 1.0  | 8         | 91                     | 17             | 61             |
| 4          | 0.6                             | 1.2  | 8         | 79                     | 20             | 58             |

\* Solvant : CH<sub>3</sub>CN ; c en **14b** = 50 × 10<sup>-3</sup> M ; t = 81-82 °C



L'examen du tableau montre qu'une amélioration sensible du taux de conversion et du rendement en **25b** est obtenue par l'emploi de quantités légèrement plus faibles de réactifs, correspondant aux quantités stœchiométriques, ceci contrairement à l'effet attendu (comparaison *expérience 3* et 4).




 Schéma 3 : Réaction de couplage du dicétal amino-lactame méthylé **18b**

## II - 3 - Réaction de couplage des dicétals amino-lactames non substitués **21b** et **21c**

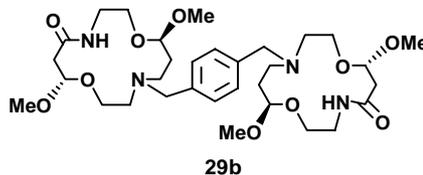
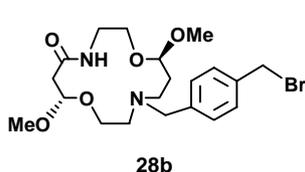
### II - 3 - 1 - Réaction de couplage du dicétal amino-lactame non substitué **21b**

Le tableau 4 rassemble les différents essais effectués.

 Tableau 4 : Réaction de couplage du dicétal amino-lactame non substitué **21b**\*

| Expérience | Dibromoxylène (éq/ <b>21b</b> ) | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (éq/ <b>21b</b> ) | Durée (h) | Taux de Conversion (%) | <b>28b</b> (%) | <b>29b</b> (%) |
|------------|---------------------------------|--|-----------|------------------------|----------------|----------------|
| 9          | 0.5                             | 1.0  | 9.0       | 84                     | -              | 48             |
| 10         | 0.6                             | 1.2  | 9.0       | 72                     | -              | 39             |
| 11         | 0.8                             | 1.6  | 9.5       | 87                     | -              | 24             |
| 12         | 1.0                             | 3.0  | 15.0      | 89                     | 4              | 10             |

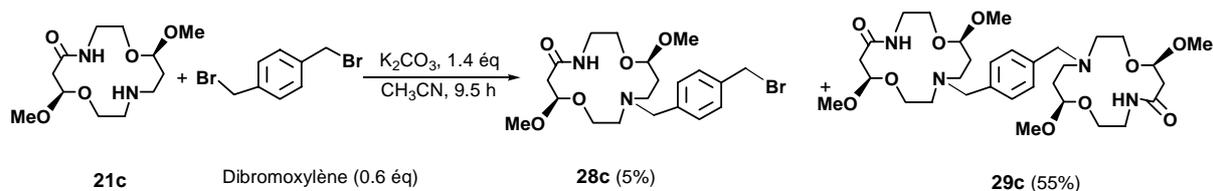
\* Solvant : CH<sub>3</sub>CN ; c en **21b** = 50 × 10<sup>-3</sup> M ; t = 81-82 °C



L'examen de celui-ci montre que le produit de monocouplage **28b** est très rarement obtenu. Les conditions optimales de formation du dimère **29b** sont celles de l'expérience 9 correspondant à l'emploi de quantités stoechiométriques de réactifs et à un temps de réaction de 9 h.

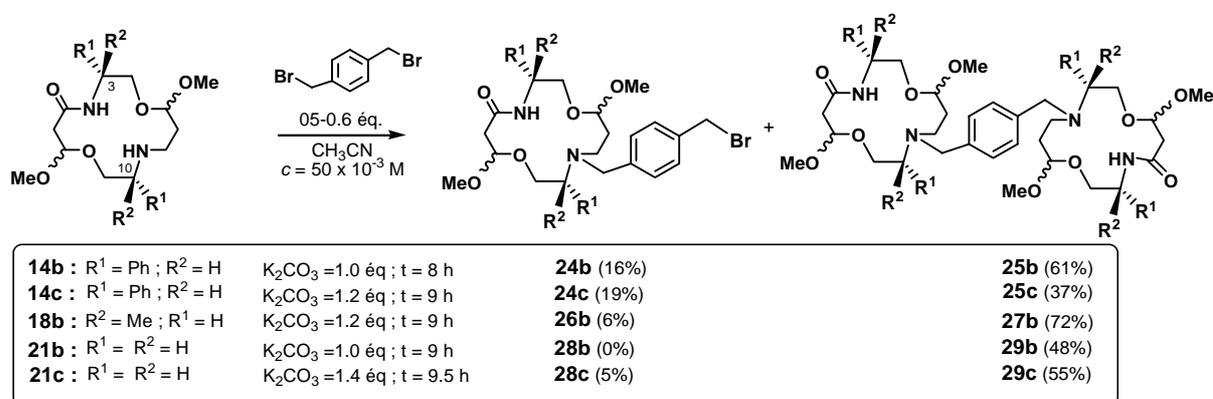
Un nombre d'équivalents plus élevé de réactifs et un temps de réaction prolongé induisent la formation de produits secondaires et de ce fait une chute du pourcentage de formation de **29b** (exp. 10+11+12).




 Schéma 5 : Réaction de couplage du dicétal amino-lactame non substitué **21c**

## II - 4 - Conclusion

Le schéma 6 regroupe les conditions optimales de formation des produits couplés phénylés **25b,c**, méthylé **27b** et non substitués **28b,c** au départ respectivement des dicétals amino-lactames phénylés **14b,c**, méthylé **18b** et non substitués **21b,c**.


 Schéma 6 : Conditions optimales de couplage des dicétals amino-lactames phénylés **14b,c**, méthylé **18b** et non substitués **21b,c**.

Les résultats ci-dessus regroupés montrent que le produit de monocouplage intermédiaire est isolé essentiellement en séries substituées et plus particulièrement en série phénylée. Ce fait traduit la gêne exercée par les substituants en position 3 et 10 du macrocycle lors de l'attaque nucléophile des doublets d'atome d'azote N-9 sur les carbones CH<sub>2</sub>Br du dibromoxyène.

Une réaction totale en séries substituées, permettant la transformation du produit de monocouplage en produit de bicouplage, nécessiterait un temps de réaction prolongé mais celui-ci donne lieu à la formation de produits secondaires de dégradation.

### III - Réaction de réduction des produits couplés

L'étude a été effectuée sur les produits couplés méthylé **27b** et non substitué **29c**. En revanche, elle a été uniquement abordée, par manque de temps, sur les composés phénylés **25b** et non substitué **29b**.

Les réductions ont été réalisées avec  $\text{LiAlH}_4$ , réactif préalablement utilisé lors de la réduction des dicétals dilactames en dicétals diamines (cf. partie II, chapitre II). Compte tenu des faibles quantités de produits de départ disponibles, les réactions ont été conduites par addition « inverse » c'est-à-dire addition d'une solution de LAH à une solution de substrat. Elles ont été effectuées dans le THF, en présence de 10 éq. d'agent réducteur et de petites quantités de  $\text{NEt}_3$  (0.02 éq / LAH), cette dernière servant à neutraliser les traces d' $\text{AlCl}_3$  présentes dans LAH (cf partie 2, p. 100).

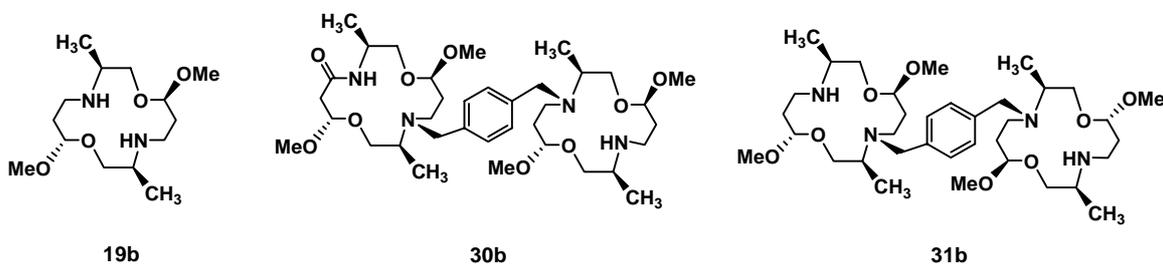
#### III - 1 - Réaction de réduction du bis-dicétal amino-lactame méthylé **27b**.

Les différents essais de réduction effectués au départ de ce produit sont regroupés dans le *tableau 6*.

*Tableau 6* : Réduction par LAH du bis-dicétal amino-lactame méthylé **27b**\*

| Expérience | $c$ en <b>27b</b><br>( $10^{-3}$ M) | Durée<br>(h) | Taux<br>conversion<br>(%) | <b>19b</b><br>(%) | <b>30b</b><br>(%) | <b>31b</b><br>(%) |
|------------|-------------------------------------|--------------|---------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 19         | 25                                  | 4            | 100                       |                   | 10                | 8                 |
| 20         | 100                                 | 8            | 100                       | 5                 | -                 | 21                |
| 21         | 100                                 | 10           | 100                       | 10                | -                 | 26                |

\* Solvant : THF ; LAH : 10 éq / **27b** ;  $\text{NEt}_3$  : 0.02 éq / LAH.



Une expérience exploratoire réalisée dans des conditions arbitraires (4 h de réaction,  $c = 25 \times 10^{-3}$  M) montre que la réaction conduit à la bis-dicétal diamine attendue **31b** accompagnée du produit de monoréduction **30b** (identifié uniquement par spectrométrie de masse,  $[\text{MH}^+] = 697$ ) (*exp. 19*).

Afin de rendre totale la réaction de réduction, plusieurs essais ont été réalisés, d'une part à des concentrations plus élevées, d'autre part avec des temps de réactions plus longs. Nous relatons dans le *tableau 6* les deux expériences qui ont donné les meilleurs résultats.

Celles-ci montrent que la modification des facteurs précités contribue à rendre totale la réaction de réduction et à augmenter de ce fait le rendement en tétraamine **31b** ; mais en revanche elle contribue également à favoriser une coupure benzylique de la tétraamine engendrant la diamine correspondante **19b** dont le pourcentage augmente avec le temps de réaction.

En conséquence, les conditions optimales de formation de **31b** sont celles de l'expérience 21 ( $c = 0.1 \text{ M}$ , durée : 10 h, rdt en **31b** : 26%).

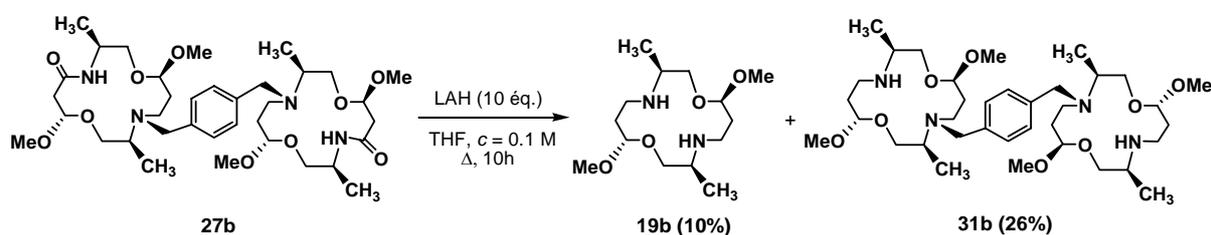


Schéma 9 : Réduction par LAH du bis-dicétal amino-lactame méthylé **27b**

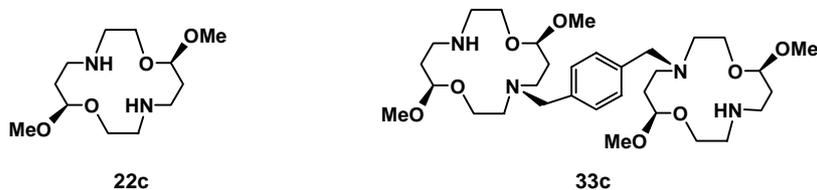
### III - 2 - Réaction de réduction du bis-dicétal aminolactame non substitué **29c**.

Le *tableau 7* relate deux des essais effectués.

Tableau 7 : Réduction par LAH du bis-dicétal amino-lactame non substitué **29c**\*

| Expérience | $c$ en <b>29c</b><br>( $10^{-3} \text{ M}$ ) | Durée<br>(h) | Taux conversion<br>(%) | <b>22c</b><br>(%) | <b>33c</b><br>(%) |
|------------|--|--------------|------------------------|-------------------|-------------------|
| 22         | 60   | 6            | 100                    | 12                | 20                |
| 23         | 40   | 6.5          | 100                    | 24                | -                 |

\* Solvant : THF ; LAH : 10 éq / **29c** ;  $\text{NEt}_3$  : 0.02 éq / LAH.



L'examen de ce tableau montre que l'expérience 22 correspond aux conditions les plus favorables de formation du composé **33c** ( $c$  en **29c**:  $60 \times 10^{-3} \text{ M}$  ; durée: 6 h, rdt en **33c**: 20%).

Quant au résultat de l'expérience 23, il semble problématique : une concentration plus faible que celle de l'expérience 22 aurait due au contraire défavoriser la coupure benzylique; or la diamine **22c** est le seul produit de cette réaction.

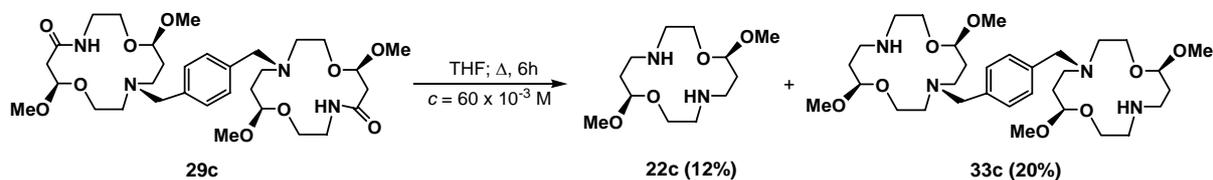


Schéma 10 : Réduction par LAH du bis-dicétal amino-lactame non substitué **29c**

### Remarque :

Un seul essai de réduction du bis-dicétal amino-lactame non substitué **29b** a été effectué à une concentration de  $60 \times 10^{-3}$  M. Après 7 h de chauffage, la réaction conduit à un mélange de tétraamine **33b** et de produit monoréduit **32b**.

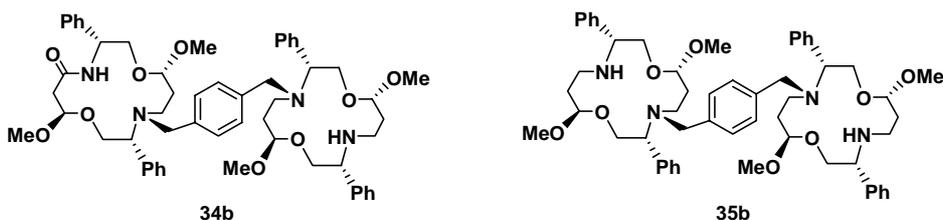


### III - 3 - Essais de réduction du bis-dicétal aminolactame phénylé **25b**.

Les essais exploratoires effectués sur ce composé sont regroupés dans le *tableau 8*

Tableau 8 : Réduction par LAH du bis-dicétal amino-lactame phénylé **25b**\*

| Expérience | c en <b>25b</b><br>( $10^{-3}$ M) | Durée<br>(h) | Taux de conversion<br>(%) | Rapport<br><b>34b/35b</b> | Pdts de coupures |
|------------|-----------------------------------|--------------|---------------------------|---------------------------|------------------|
| 25         | 20                                | 5            | 70                        | $\approx 70 / 30$         | non              |
| 26         | 30                                | 8            | 80                        | $\approx 50 / 50$         | oui              |
| 27         | 40                                | 9            | 90                        | $\approx 50 / 50$         | oui              |
| 28         | 50                                | 12           | 100                       | $\approx 50 / 50$         | oui              |



L'examen de celui-ci montre que dans la gamme de concentration et de durée de réaction testée, la réaction de réduction n'est jamais complète puisque la tétraamine attendue **35b** est invariablement accompagnée du produit de monoréduction **34b**. Par ailleurs à partir de 8 h de réaction, la formation de produits provenant d'une coupure de cycle est observée.

De ce fait, les investigations sur ce substrat n'ont pas été poussées plus avant ; cette série semblant peu prometteuse.

#### IV - Conclusion

L'accès aux tétraamines homologues de l'AMD 3100 a été envisagé en deux étapes à partir des dicétals aminolactames phénylés **14b,c**, méthylé **18b** et non substitués **21b,c**.

❖ Dans un premier temps, une réaction de couplage avec le  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xylène conduit aux bis-dicétals aminolactames correspondants avec des rendements variant de 37% (**25c**, série phénylée *cis*-OMe) à 72% (**27b**, série méthylée *trans*-OMe). Ces composés sont parfois accompagnés du produit bromé de monocouplage dont le pourcentage faible en série non substituée augmente de façon sensible en série phénylée.

❖ La deuxième étape consiste en la réduction par LAH des bis-dicétals aminolactames. L'étude de cette réaction a été conduite à son terme au départ des composés méthylé **27b** et non substitué **29c**, et uniquement abordée au départ des composés phénylé **25b** et non substitué **27b**. Les tétraamines méthylée **31b** et non substituée **33c** ont été obtenues avec des rendements respectifs de 26 et 20%, rendements non optimisés.

## CHAPITRE III

### PARTIE EXPERIMENTALE

#### I - Indications générales

(cf. partie 1, p. 29-30, partie 2, p. 120-121)

#### II - Synthèse des bis-dicétals-aminolactames

##### *Mode opératoire général*

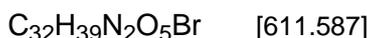
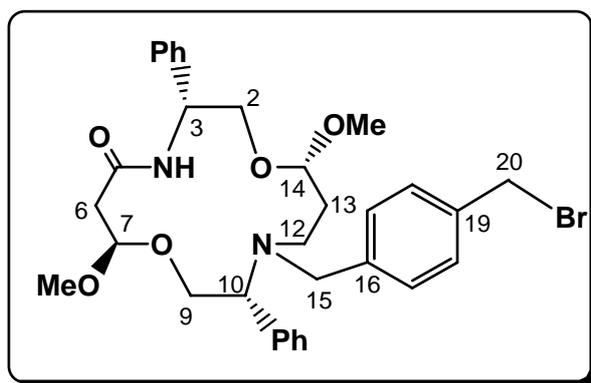
Une suspension de dicétal-aminolactame (1.0 éq), d' $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xylène (0,5-0.7 éq) et de  $K_2CO_3$  (1.0-1.4 éq) dans  $CH_3CN$  sec (20 mL pour 1 mmol de dicétal-aminolactame;  $c = 50 \times 10^{-3} M$ ) est portée à reflux sous agitation pendant 8-9 h. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par  $CH_2Cl_2$ . La solution est filtrée sur papier filtre, puis évaporée sous pression réduite.

Une purification, réalisée par chromatographie éclair sur gel de silice, en utilisant comme éluant un mélange  $Et_2O/MeOH$  (100/0 - 0/100), conduit aux bis-dicétals-aminolactames attendus, accompagnés d'une faible quantité de produits monobromés résultant d'une réaction de monocouplage.

##### II - 1 - Synthèse du bis-diphényl-dicétal amino-lactame phénylé **25b**

Ce composé est préparé selon le mode opératoire général à partir des quantités suivantes : dicétal-aminolactame **14b** (25.7 mg, 60.0  $\mu mol$ , 1.0 éq),  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xylène (7.9 mg, 30.0  $\mu mol$ , 0,5 éq),  $K_2CO_3$  (8.3 mg, 60.0  $\mu mol$ , 1.0 éq),  $CH_3CN$  sec (1.2 mL;  $c = 50 \times 10^{-3} M$ ) ; durée de réaction : 8 h. Une chromatographie éclair ( $Et_2O/MeOH$  : 100/0 - 90/10) conduit à deux produits : le dérivé monobromé **24b** (5.7 mg, 9.3  $\mu mol$ , 17%) et le bis-dicétal-aminolactame **25b** (16.0 mg, 16.7  $\mu mol$ , 61%); taux de transformation = 91%.

## Diphényl-dicétal-aminolactame bromé 24b



CCM : Rf = 0.60 [Ether / MeOH : 100 / 0 (1 élution)].

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -56.6$  [ $c = 0.57$ ,  $\text{CHCl}_3$ ]

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3360 (NH); 1660 (CO lactame).

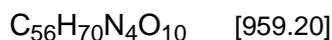
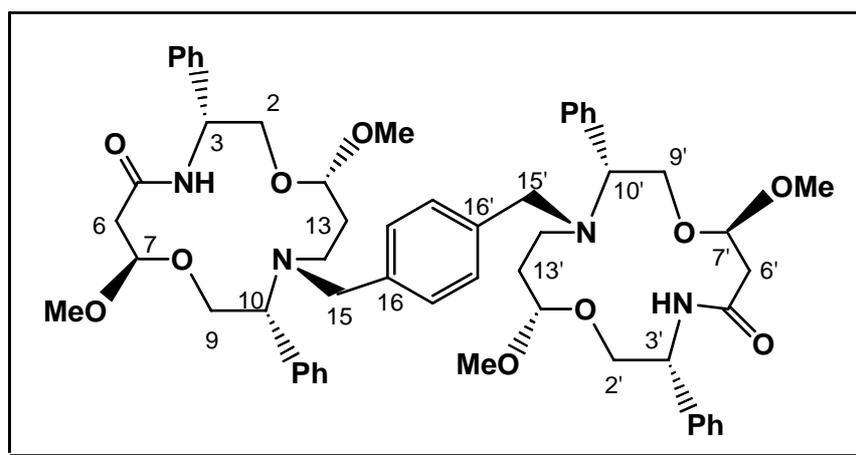
**RMN  $^1\text{H}$ , COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm) : 1.85 (m, 2H, H-13A, H-13B) ; 2.55 (ddd, 1H, H-12B,  $J_{12\text{B}-12\text{A}} = 11.8$  Hz,  $J_{12\text{B}-13\text{A}} = 4.7$  Hz,  $J_{12\text{B}-13\text{B}} = 0.5$  Hz) ; 2.57 (dd, 1H, H-6B,  $J_{6\text{B}-6\text{A}} = 16.2$  Hz,  $J_{6\text{B}-7} = 1.6$  Hz) ; 2.83 (dd, 1H, H-6A,  $J_{6\text{A}-6\text{B}} = 16.2$  Hz,  $J_{6\text{A}-7} = 8.7$  Hz) ; 3.11 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$  en C-7) ; 3.14 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$  en C-14) ; 3.31 (d, 1H, H-15B,  $J_{15\text{B}-15\text{A}} = 15.0$  Hz) ; 3.32 (ddd, 1H, H-12A,  $J_{12\text{A}-12\text{B}} = 11.8$  Hz,  $J_{12\text{A}-13\text{B}} = 10.2$  Hz,  $J_{12\text{A}-13\text{A}} = 6.5$  Hz) ; 3.74 (dd, 1H, H-2B,  $J_{2\text{B}-2\text{A}} = 10.0$  Hz,  $J_{2\text{B}-3} = 3.3$  Hz) ; 3.79 (d, 1H, H-15A,  $J_{15\text{A}-15\text{B}} = 15.0$  Hz) ; 3.89 (dd, 1H, H-9B,  $J_{9\text{B}-9\text{A}} = 10.2$  Hz,  $J_{9\text{B}-10} = 2.6$  Hz) ; 3.96 (dd, 1H, H-10,  $J_{10-9\text{A}} = 8.4$  Hz,  $J_{10-9\text{B}} = 2.6$  Hz) ; 4.09 (dd, 1H, H-2A,  $J_{2\text{A}-2\text{B}} = 10.0$  Hz,  $J_{2\text{A}-3} = 2.7$  Hz) ; 4.13 (dd, 1H, H-9A,  $J_{9\text{A}-9\text{B}} = 10.2$  Hz,  $J_{9\text{A}-10} = 8.4$  Hz) ; 4.52 (s, 2H, 2 H-20) ; 4.78 (dd, 1H, H-14,  $J_{14-13\text{A}} = 5.9$  Hz,  $J_{14-13\text{B}} = 5.3$  Hz) ; 4.79 (dd, 1H, H-7,  $J_{7-6\text{A}} = 8.7$  Hz,  $J_{7-6\text{B}} = 1.6$  Hz) ; 5.27 (ddd, 1H, H-3,  $J_{3-\text{NH}} = 7.6$  Hz,  $J_{3-2\text{B}} = 3.3$  Hz,  $J_{3-2\text{A}} = 2.7$  Hz) ; 7.22-7.42 (m, 14H, 14 Ar-H) ; 7.90 (d, 1H, NH amide,  $J_{\text{NH}-3} = 7.6$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$ , HSQC** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm) : 31.1 (C-13) ; 33.6 (C-20) ; 40.1 (C-6), 44.4 (C-12) ; 52.1 (O- $\text{CH}_3$  en 14) ; 52.2 (C-3) ; 53.2 (O- $\text{CH}_3$  en 7) ; 53.4 (C-15) ; 63.6 (C-10) ; 66.3 (C-9) ; 70.6 (C-2) ; 100.0 (C-7) ; 102.3 (C-14) ; 127.0-129.4 (14 Ar-CH) ; 136.1 (C-19) ; 136.6 (Ar-C en  $\alpha$  de C-10) ; 140.2 (Ar-C en  $\alpha$  de C-3) ; 140.4 (C-16) ; 168.2 (CO).

**SM** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  (%) : 635 (9) [ $\text{MNa}^+$  ( $^{81}\text{Br}$ )], 633 (9) [ $\text{MNa}^+$  ( $^{79}\text{Br}$ )], 613 (98) [ $\text{MH}^+$  ( $^{81}\text{Br}$ )], 611 (100) [ $\text{MH}^+$  ( $^{79}\text{Br}$ )], 555 (16), 553 (16).

**SMHR** ( $\text{ES}^+$ ) calculé pour  $\text{MH}^+$  : 611.2121 ; trouvé : 611.2132.

## Bis-diphényl-dicétal-aminolactame 25b



CCM : Rf = 0.40 [Ether / MeOH : 98 / 2 (3 éluions)].

$[\alpha]_D^{25} = -68.0$  [ $c = 0.90$ ,  $\text{CHCl}_3$ ]

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3367 (NH lactame); 1665 (CO lactame)

**RMN  $^1\text{H}$ , COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm) : 1.86 (m, 4H, H-13A, H-13'A, H-13B, H-13'B) ; 2.56 (dd, 2H, H-6B, H-6'B,  $J_{6B-6A} = J_{6'B-6'A} = 16.1$  Hz,  $J_{6B-7} = J_{6'B-7'} = 1.5$  Hz) ; 2.61 (dt, 2H, H-12B, H-12'B,  $J_{12B-12A} = J_{12'B-12'A} = 12.8$  Hz,  $J_{12B-13A} = J_{12'B-13'A} = J_{12B-13B} = J_{12'B-13'B} = 4.9$  Hz) ; 2.84 (dd, 2H, H-6A, H-6'A,  $J_{6A-6B} = J_{6'A-6'B} = 16.1$  Hz,  $J_{6A-7} = J_{6'A-7'} = 8.7$  Hz) ; 3.10 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$  en C-7,  $\text{OCH}_3$  en C-7') ; 3.16 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$  en C-14,  $\text{OCH}_3$  en C-14') ; 3.30 (d, 2H, H-15B, H-15'B,  $J_{15B-15A} = J_{15'B-15'A} = 14.7$  Hz) ; 3.34 (m, 2H, H-12A, H-12'A) ; 3.76 (dd, 2H, H-2B, H-2'B,  $J_{2B-2A} = J_{2'B-2'A} = 9.8$  Hz,  $J_{2B-3} = J_{2'B-3'} = 3.2$  Hz) ; 3.80 (d, 2H, H-15A, H-15'A,  $J_{15A-15B} = J_{15'A-15'B} = 14.7$  Hz) ; 3.92 (dd, 2H, H-9B, H-9'B,  $J_{9B-9A} = J_{9'B-9'A} = 10.0$  Hz,  $J_{9B-10} = J_{9'B-10'} = 2.2$  Hz) ; 3.97 (dd, 2H, H-10, H-10',  $J_{10-9A} = J_{10'-9'A} = 7.3$  Hz,  $J_{10-9B} = J_{10'-9'B} = 2.2$  Hz) ; 4.10 (dd, 2H, H-2A, H-2'A,  $J_{2A-2B} = J_{2'A-2'B} = 9.8$  Hz,  $J_{2A-3} = J_{2'A-3'} = 2.9$  Hz) ; 4.11 (dd, 2H, H-9A, H-9'A,  $J_{9A-9B} = J_{9'A-9'B} = 10.0$  Hz,  $J_{9A-10} = J_{9'A-10'} = 7.3$  Hz) ; 4.79 (dd, 2H, H-7, H-7',  $J_{7-6A} = J_{7'-6'A} = 8.7$  Hz,  $J_{7-6B} = J_{7'-6'B} = 1.5$  Hz) ; 4.84 (t, 2H, H-14, H-14',  $J_{14-13A} = J_{14'-13'A} = J_{14-13B} = J_{14'-13'B} = 5.3$  Hz) ; 5.28 (ddd, 2H, H-3, H-3',  $J_{3-\text{NH}} = J_{3'-\text{NH}} = 7.9$  Hz,  $J_{3-2B} = J_{3'-2'B} = 3.2$  Hz,  $J_{3-2A} = J_{3'-2'A} = 2.9$  Hz) ; 7.27-7.42 (m, 24H, 24 Ar-H) ; 7.90 (d, 2H, 2 NH amide,  $J_{\text{NH}-3} = J_{\text{NH}-3'} = 7.9$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$ , HSQC** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm) : 31.1 (C-13, C-13') ; 40.0 (C-6, C-6') ; 44.7 (C-12, C-12') ; 52.0 (O- $\text{CH}_3$  en 14) ; 52.3 (C-3, C-3') ; 53.4 (O- $\text{CH}_3$  en 7) ; 53.5 (C-15, C-15') ; 63.4 (C-10, C-10') ; 66.4 (C-9, C-9') ; 70.5 (C-2, C-2') ; 100.1 (C-7, C-7') ; 102.3 (C-14, C-14') ; 126.7-129.4 (14 Ar-CH) ; 136.6 (Ar-C en  $\alpha$  de C-10, C-10') ; 138.3 (Ar-C en  $\alpha$  de C-3, C-3') ; 140.4 (C-16, C-16') ; 168.3 (2 CO).

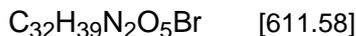
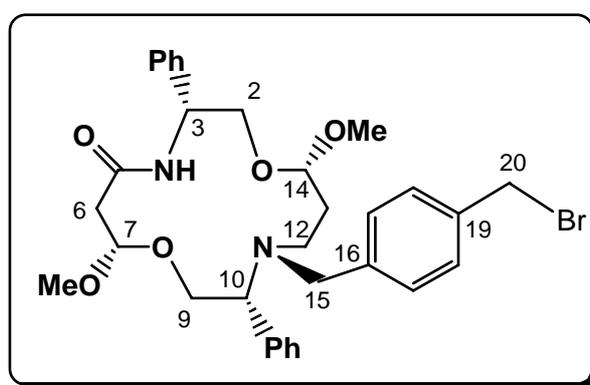
**SM** ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  (%) : 981 (21) [ $\text{MNa}^+$ ], 959 (7) [ $\text{MH}^+$ ], 451 (100) [ $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{Na}^+$ ], 429 (84) [ $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H}^+$ ], 339 (42).

**SMHR** ( $\text{ES}^+$ ) calculé pour  $\text{MH}^+$  : 959.5170 ; trouvé : 959.5210.

## II - 2 - Synthèse du bis-diphényl-dicétal-aminolactame 25c

Ce composé est préparé selon le mode opératoire général à partir des quantités suivantes : dicétal-aminolactame **14c** (17.1 mg, 40.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 éq),  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xylène (6.3 mg, 24.0  $\mu\text{mol}$ , 0,6 éq),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6.6 mg, 48.0  $\mu\text{mol}$ , 1.2 éq),  $\text{CH}_3\text{CN}$  sec (0.8 mL;  $c = 50 \times 10^{-3} \text{ M}$ ) ; durée de réaction : 8 h. Une chromatographie éclair ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$  : 100/0 - 90/10) conduit à deux produits : le dérivé monobromé **24c** (4.7 mg, 7.7  $\mu\text{mol}$ , 19%) et le bis-dicétal aminolactame **25c** (7.1 mg, 7.4  $\mu\text{mol}$ , 37%); taux de transformation = 100%.

### Diphényl-dicétal-aminolactame bromé 24c



CCM :  $R_f = 0.66$  [ $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$  : 98/2 (1 élution)].

$[\alpha]_D^{20} = -77.2$  [ $c = 0.23$ ,  $\text{CHCl}_3$ ].

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3435 et 3360 (NH lactame); 1666 (CO lactame).

**RMN  $^1\text{H}$ , COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm) : 1.85 (m, 2H, H-13A + H-13B) ; 2.60 (dd, 1H, H-6B,  $J_{6B-6A} = 14.6$  Hz,  $J_{6B-7} = 2.6$  Hz) ; 2.66 (dd, 1H, H-6A,  $J_{6A-6B} = 14.6$  Hz,  $J_{6A-7} = 6.8$  Hz) ; 2.74 (ddd, 1H, H-12B,  $J_{12B-12A} = 13.3$  Hz,  $J_{12B-13A} = 6.8$  Hz,  $J_{12B-13B} = 5.7$  Hz) ; 3.15 (ddd, 1H, H-12A,  $J_{12A-12B} = 13.3$  Hz,  $J_{12A-13B} = 7.5$  Hz,  $J_{12A-13A} = 5.6$  Hz) ; 3.18 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 3.24 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 3.45 (d, 1H, H-15B,  $J_{15B-15A} = 14.7$  Hz) ; 3.74 (d, 1H, H-15A,  $J_{15A-15B} = 14.7$  Hz) ; 3.79 (dd, 1H, H-9B,  $J_{9B-9A} = 10.5$  Hz,  $J_{9B-10} = 2.9$  Hz) ; 3.83 (dd, H, H-2B,  $J_{2B-2A} = 10.7$  Hz,  $J_{2B-3} = 3.6$  Hz,) ; 3.91 (dd, 1H, H-10,  $J_{10-9A} = 7.7$  Hz,  $J_{10-9B} = 2.9$  Hz) ; 3.92 (dd, 1H, H-2A,  $J_{2A-2B} = 10.7$  Hz,  $J_{2A-3} = 4.9$  Hz) ; 4.25 (dd, 1H, H-9A,  $J_{9A-9B} = 10.5$  Hz,  $J_{9A-10} = 7.7$  Hz) ; 4.51 (s, 2H, 2 H-20) ; 4.77 (dd, 1H, H-14,  $J_{14-13A} = 6.6$  Hz,  $J_{14-13B} = 4.0$  Hz) ; 4.78 (dd, 1H, H-7,  $J_{7-6A} = 6.8$  Hz,  $J_{7-6B} = 2.6$  Hz) ; 5.24 (ddd, 1H, H-3,  $J_{3-\text{NH}} = 7.7$  Hz,  $J_{3-2B} = 4.9$  Hz,  $J_{3-2A} = 3.6$  Hz) ; 7.15 (d, 1H, NH amide,  $J_{\text{NH}-3} = 7.7$  Hz) ; 7.28-7.40 (m, 14H, 14 Ar-H).

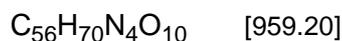
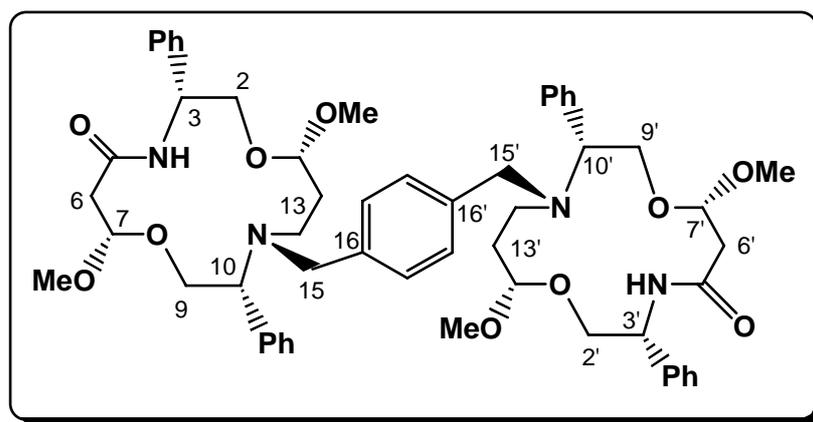
**RMN  $^{13}\text{C}$ , HSQC** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz), **HMBC** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz),  $\delta$  (ppm) : 31.7 (C-13) ; 33.7 (C-20) ; 41.2 (C-6) ; 45.3 (C-12) ; 52.5 (C-3) ; 52.5 (O- $\text{CH}_3$ ) ; 54.2 (C-15) ; 53.3 (O- $\text{CH}_3$ ) ; 63.1 (C-10) ; 67.3 (C-9) ; 69.8 (C-2) ; 101.8 (C-7) ; 102.2 C-14) ; 127.0-129.2 (14 Ar-

CH) ; 136.4 (C-19) ; 138.0 (Ar-C en  $\alpha$  de C-10) ; 139.6 (Ar-C en  $\alpha$  de C-3) ; 140.6 (C-16) ; 168.6 (CO).

**SM** ( $\text{ES}^+$ ) **m/z** (%) : 635 (29) [ $\text{MNa}^+$  ( $^{81}\text{Br}$ )], 633 (28) [ $\text{MNa}^+$  ( $^{79}\text{Br}$ )], 613 (100) [ $\text{MH}^+$  ( $^{81}\text{Br}$ )], 611 (98) [ $\text{MH}^+$  ( $^{79}\text{Br}$ )].

**SMHR** ( $\text{ES}^+$ ) calculé pour  $\text{MH}^+$  : 611.2121 ; trouvé : 611.2131.

### Bis- diphényl-dicétal-aminolactame 25c



**CCM** :  $R_f = 0.33$  [ $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$  : 98/2 (1 élution)].

$[\alpha]_D^{25} = -56.1$  [ $c = 0.25$  ;  $\text{CHCl}_3$ ].

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3436 et 3372 (NH); 1666 (CO).

**RMN  $^1\text{H}$ , COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm) : 1.87 (q, 4H, H-13A, H-13'B, H-13B, H-13'B,  $J_{13-14} = J_{13-12A} = J_{13-12B} = 6.4$  Hz) ; 2.59 (dd, 2H, H-6B, H-6'B,  $J_{6B-6A} = J_{6'B-6'A} = 14.5$  Hz,  $J_{6B-7} = J_{6'B-7'} = 2.4$  Hz) ; 2.63 (dd, 2H, H-6A, H-6'A,  $J_{6A-6B} = J_{6'A-6'B} = 14.5$  Hz,  $J_{6A-7} = J_{6'A-7'} = 7.0$  Hz) ; 2.76 (dt, 2H, H-12B, H-12'B,  $J_{12B-12A} = J_{12'B-12'A} = 12.9$  Hz,  $J_{12B-13A} = J_{12'B-13'A} = J_{12B-13B} = J_{12'B-13'B} = 6.4$  Hz) ; 3.11 (dt, 2H, H-12A, H-12'A,  $J_{12A-12B} = J_{12'A-12'B} = 12.9$  Hz,  $J_{12A-13B} = J_{12'A-13'B} = J_{12A-13A} = J_{12'A-13'A} = 6.4$  Hz) ; 3.19 (s, 12H, 4  $\text{OCH}_3$ ) ; 3.43 (d, 2H, H-15B, H-15'B,  $J_{15B-15A} = J_{15'B-15'A} = 14.3$  Hz) ; 3.74 (d, 2H, H-15A, H-15'A,  $J_{15A-15B} = J_{15'A-15'B} = 14.3$  Hz) ; 3.83 (dd, 2H, H-9B, H-9'B,  $J_{9B-9A} = J_{9'B-9'A} = 10.3$  Hz,  $J_{9B-10} = J_{9'B-10'} = 3.3$  Hz) ; 3.84 (dd, 2H, H-2B, H-2'B,  $J_{2B-2A} = J_{2'B-2'A} = 10.8$  Hz,  $J_{2B-3} = J_{2'B-3'} = 4.2$  Hz,) ; 3.91 (dd, 2H, H-2A, H-2'A,  $J_{2A-2B} = J_{2'A-2'B} = 10.8$  Hz,  $J_{2A-3} = J_{2'A-3'} = 4.9$  Hz) ; 3.92 (dd, 2H, H-10, H-10',  $J_{10-9A} = J_{10'-9'A} = 7.4$  Hz,  $J_{10-9B} = J_{10'-9'B} = 3.3$  Hz) ; 4.23 (dd, 2H, H-9A, H-9A,  $J_{9A-9B} = J_{9'A-9'B} = 10.3$  Hz,  $J_{9A-10} = J_{9'A-10'} = 7.4$  Hz) ; 4.78 (dd, 2H, H-7, H-7',  $J_{7-6A} = J_{7'-6'A} = 7.0$  Hz,  $J_{7-6B} = J_{7'-6'B} = 2.4$  Hz) ; 4.79 (t, 2H, H-14, H-14',  $J_{14-13A} = J_{14'-13'A} = J_{14-13B} = J_{14'-13'B} = 6.4$  Hz) ; 5.24 (ddd, 2H, H-3, H-3',  $J_{3-NH} = J_{3'-NH} = 7.7$  Hz,  $J_{3-2B} = J_{3'-2'B} = 4.9$  Hz,  $J_{3-2A} = J_{3'-2'A} = 4.2$  Hz) ; 7.13 (d, 2H, 2 NH amide,  $J_{\text{NH-3}} = J_{\text{NH-3}'} = 7.7$  Hz) ; 7.28-7.40 (m, 24H, 24 Ar-H).

**RMN  $^{13}\text{C}$ , HSQC** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm) : 31.6 (C-13, C-13') ; 41.3 (C-6, C-6') ; 45.4 (C-12, C-12') ; 52.4 (2 O-CH<sub>3</sub> en 14) ; 52.4 (C-3, C-3') ; 54.1 (2 O-CH<sub>3</sub> en 7) ; 54.2 (C-15, C-15') ; 62.8 (C-10, C-10') ; 67.3 (C-9, C-9') ; 69.7 (C-2, C-2') ; 101.7 (C-7, C-7') ; 102.2 (C-14, C-14) ; 127.0-128.9 (24 Ar-CH) ; 138.3 (2 Ar-C en  $\alpha$  de C-10, C-10') ; 138.4 (2 Ar-C en  $\alpha$  de C-3, C-3') ; 139.6 (C-16, C-16') ; 168.7 (2 CO).

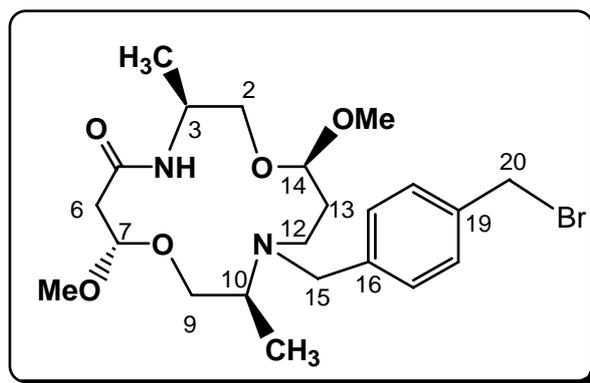
**SM** ( $\text{ES}^+$ ) **m/z** (%) : 981 (23) [ $\text{MNa}^+$ ], 959 (100) [ $\text{MH}^+$ ], 613 (14), 499 (23), 491 (10).

**SMHR** ( $\text{ES}^+$ ) calculé pour  $\text{MH}^+$  : 959.5170 ; trouvé : 959.5214.

### II - 3 - Synthèse du bis-méthyl-dicétal-aminolactame **27b**

Ce composé est préparé selon le mode opératoire général à partir des quantités suivantes : dicétal-aminolactame **18b** (15.2 mg, 50.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 éq),  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xylène (7.9 mg, 30.0  $\mu\text{mol}$ , 0,6 éq),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8.3 mg, 60.0  $\mu\text{mol}$ , 1.2 éq),  $\text{CH}_3\text{CN}$  sec (1.0 mL;  $c = 50 \times 10^{-3} \text{ M}$ ) ; durée de réaction : 9 h. Une chromatographie éclair ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$  : 100/0 - 90/10) conduit à deux produits : le dérivé monobromé **26b** (1.3 mg, 2.7  $\mu\text{mol}$ , 6%) et le bis-dicétal-aminolactame **27b** (11.5 mg, 16.2  $\mu\text{mol}$ , 72%); taux de transformation = 90%.

## Diméthyl-dicétal-aminolactame bromé 26b



CCM : Rf = 0.55 [Et<sub>2</sub>O/MeOH : 50/50 (1 élution)].  
= 0.75 [MeOH/NH<sub>4</sub>OH : 99/1 (1 élution)]

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +19.0$  [*c* = 0.65 ; CHCl<sub>3</sub>]

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) : 3365 et 3290 (NH lactame); 1662 (CO lactame).

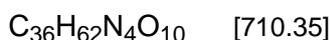
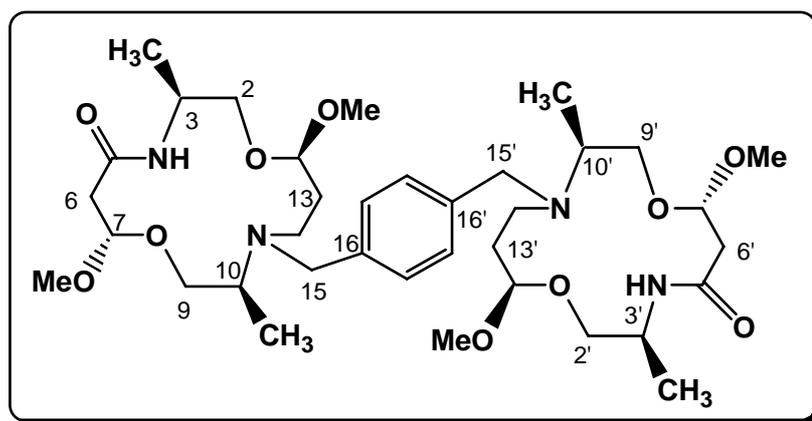
RMN <sup>1</sup>H, COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  ppm : 1.02 (d, 3H, Me en 10, J<sub>Me-10</sub> = 6.8 Hz) ; 1.25 (d, 3H, Me en 3, J<sub>Me-3</sub> = 6.8 Hz) ; 1.84 (m, 2H, H-13A, 13B) ; 2.50 (dd, 1H, H-6B, J<sub>6B-6A</sub> = 16.6 Hz, J<sub>6B-7</sub> = 1.9 Hz) ; 2.54 (ddd, 1H, H-12B, J<sub>12B-12A</sub> = 12.5 Hz, J<sub>12B-13A</sub> = 4.1 Hz, J<sub>12B-13B</sub> = 4.1 Hz) ; 2.73 (dd, 1H, H-6A, J<sub>6A-6B</sub> = 16.6 Hz, J<sub>6A-7</sub> = 9.0 Hz) ; 2.92 (dq, 1H, H-10, J<sub>10-Me</sub> = 6.8 Hz, J<sub>10-9A</sub> = 6.0 Hz, J<sub>10-9B</sub> = 2.0 Hz) ; 3.15 (ddd, 1H, H-12A, J<sub>12A-12B</sub> = 12.5 Hz, J<sub>12A-13B</sub> = 11.0 Hz, J<sub>12A-13A</sub> = 6.1 Hz) ; 3.25 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3.41 (d, 1H, H-15B, J<sub>15B-15A</sub> = 14.7 Hz) ; 3.44 (dd, 1H, H-2B, J<sub>2B-2A</sub> = 10.0 Hz, J<sub>2B-3</sub> = 2.8 Hz) ; 3.55 (spectre ABX, partie AB, 2H, H-9A, H-9B, J<sub>9A-9B</sub> = 10.0 Hz, J<sub>9A-10</sub> = 6.0 Hz, J<sub>9B-10</sub> = 2.0 Hz,  $\Delta\nu$  = 11.1 Hz) ; 3.75 (dd, 1H, H-2A, J<sub>2A-2B</sub> = 10.0 Hz, J<sub>2A-3</sub> = 1.8 Hz) ; 3.81 (d, 1H, H-15A, J<sub>15A-15B</sub> = 14.7 Hz) ; 4.26 (m, 1H, H-3) ; 4.50 (s, 2H, 2 H-20) ; 4.71 (dd, 1H, H-7, J<sub>7-6A</sub> = 9.0 Hz, J<sub>7-6B</sub> = 1.9 Hz) ; 4.75 (dd, 1H, H-14, J<sub>14-13A</sub> = 7.8 Hz, J<sub>14-13B</sub> = 3.2 Hz) ; 7.46 (d, 1H, NH amide, J<sub>NH-3</sub> = 8.1 Hz).

RMN <sup>13</sup>C, HSQC (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm) : 8.10 (CH<sub>3</sub> en 10) ; 18.09 (CH<sub>3</sub> en 3) ; 30.85 (C-13) ; 33.56 (C-20) ; 39.45 (C-6) ; 44.31 (C-12) ; 44.54 (C-3) ; 52.01 (O-CH<sub>3</sub>) ; 53.00 (C-10) ; 53.97 (C-15) ; 54.30(O-CH<sub>3</sub>) ; 67.74 (C-2) ; 71.35 (C-9) ; 99.69 (C-7) ; 102.28 (C-14) ; 128.5-129.2 (4 Ar-CH) ; 136.9 (C-19) ; 143.1 (C-16) ; 167.3 (CO).

SM (ICPA) m/z (%) : 489 (92) [MH<sup>+</sup> (<sup>81</sup>Br)], 487 (79) [MH<sup>+</sup> (<sup>79</sup>Br)], 457 (57) [MH<sup>+</sup> (<sup>81</sup>Br) - CH<sub>3</sub>OH], 455 (36) [MH<sup>+</sup> (<sup>79</sup>Br) - CH<sub>3</sub>OH], 431 (100), 429 (91), 385 (15), 127 (49).

SMHR (ES<sup>+</sup>) calculé pour [MH<sup>+</sup>] : 487.1808 ; trouvé : 487.1826.

## Bis-dicétal-aminolactame méthylé 27b



**CCM :** Rf = 0.35 [Ether / MeOH : 50/50 (1 élution)]  
Rf = 0.45 [MeOH / NH<sub>4</sub>OH : 99/1 (1 élution)].

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +55.2$  [ $c = 0.69$  ; CHCl<sub>3</sub>].

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3365 (NH amide) ; 1653 (CO lactame).

**RMN <sup>1</sup>H, COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$ (ppm) : 1.02 (d, 6H, Me en 10, Me en 10',  $J_{\text{Me-10}} = J_{\text{Me-10}'} = 6.9$  Hz) ; 1.24 (d, 6H, Me en 3, Me en 3',  $J_{\text{Me-3}} = J_{\text{Me-3}'} = 6.7$  Hz) ; 1.86 (m, 4H, H-13A, H-13'A, H-13B, H-13'B) ; 2.49 (dd, 2H, H-6B, H-6'B,  $J_{6\text{B-6A}} = J_{6'\text{B-6'A}} = 16.8$  Hz,  $J_{6\text{B-7}} = J_{6'\text{B-7}'} = 1.9$  Hz) ; 2.53 (dt, 2H, H-12B, H-12'B,  $J_{12\text{B-12A}} = J_{12'\text{B-12'A}} = 12.5$  Hz,  $J_{12\text{B-13A}} = J_{12'\text{B-13'A}} = J_{12\text{B-13B}} = J_{12'\text{B-13'B}} = 3.9$  Hz) ; 2.72 (dd, 2H, H-6A, H-6'A,  $J_{6\text{A-6B}} = J_{6'\text{A-6'B}} = 16.8$  Hz,  $J_{6\text{A-7}} = J_{6'\text{A-7}'} = 9.0$  Hz) ; 2.90 (qdd, 2H, H-10, H-10',  $J_{10-\text{Me}} = J_{10'-\text{Me}} = 6.9$  Hz,  $J_{10-9\text{A}} = J_{10'-9'\text{A}} = 6.3$  Hz,  $J_{10-9\text{B}} = J_{10'-9'\text{B}} = 2.2$  Hz) ; 3.16 (ddd, 2H, H-12A, H-12'A,  $J_{12\text{A-12B}} = J_{12'\text{A-12'B}} = 12.5$  Hz,  $J_{12\text{A-13B}} = J_{12'\text{A-13'B}} = 11.5^*$  Hz,  $J_{12\text{A-13A}} = J_{12'\text{A-13'A}} = 5.1^*$  Hz) ; 3.27 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>) ; 3.32 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>) ; 3.35 (d, 2H, H-15B, H-15'B,  $J_{15\text{B-15A}} = J_{15'\text{B-15'A}} = 14.3$  Hz) ; 3.45 (dd, 2H, H-2B, H-2'B,  $J_{2\text{B-2A}} = J_{2'\text{B-2'A}} = 9.7$  Hz,  $J_{2\text{B-3}} = J_{2'\text{B-3}'} = 3.1$  Hz) ; 3.54 (système ABX, 4H, H-9A, H-9'A, H-9B, H-9'B,  $J_{9\text{B-9A}} = J_{9'\text{B-9'A}} = 10.0$  Hz,  $J_{9\text{A-10}} = J_{9'\text{A-10}'} = 6.3$  Hz,  $J_{9\text{B-10}} = J_{9'\text{B-10}'} = 2.2$  Hz,  $\Delta\nu = 13.4$  Hz) ; 3.76 (dd, 2H, H-2A, H-2'A,  $J_{2\text{A-2B}} = J_{2'\text{A-2'B}} = 9.7$  Hz,  $J_{2\text{A-3}} = J_{2'\text{A-3}'} = 2.0$  Hz) ; 3.81 (d, 2H, H-15A, H-15'A,  $J_{15\text{A-15B}} = J_{15'\text{A-15'B}} = 14.3$  Hz) ; 4.27 (m, 2H, H-3, H-3') ; 4.73 (dd, 2H, H-7, H-7',  $J_{7-6\text{A}} = J_{7'-6'\text{A}} = 9.0$  Hz,  $J_{7-6\text{B}} = J_{7'-6'\text{B}} = 1.9$  Hz) ; 4.81 (dd, 1H, H-14,  $J_{14-13\text{A}} = 8.7$  Hz,  $J_{14-13\text{B}} = 2.6$  Hz) ; 7.48 (d, 1H, NH amide,  $J_{\text{NH-3}} = 8.6$  Hz).

**RMN <sup>13</sup>C, HSQC** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$ (ppm) : 8.04 (Me en 10 et 10') ; 18.10 (Me en 3 et 3') ; 30.83 (C-13, C-13') ; 39.42 (C-6, C-6') ; 44.40 (C-12, C-12') ; 44.55 (C-3, C-3') ; 51.89 (2 O-CH<sub>3</sub>) ; 53.79 (C-10, C-10') ; 53.94 (C-15, C-15') ; 54.43 (2 O-CH<sub>3</sub>) ; 67.83 (C-9, C-9') ; 71.38 (C-2, C-2') ; 99.74 (C-7, C-7') ; 102.26 (C-14, C-14') ; 128.43 (4 Ar-CH) ; 138.84 (C-16, C-16') ; 167.87 (2 CO).

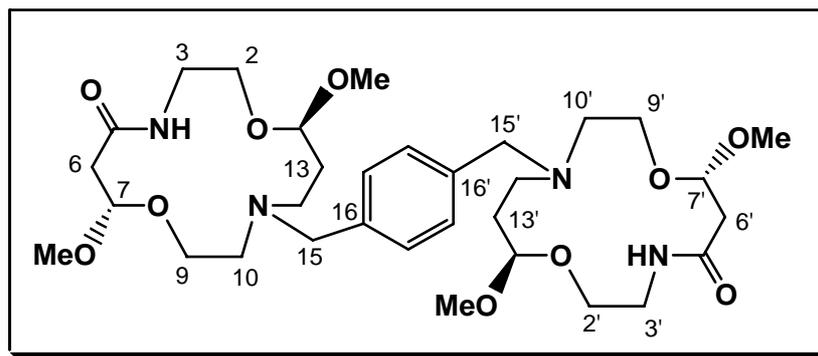
**SM** (CIPA)  $m/z$  (%) : 711 (100) [MH<sup>+</sup>], 679 (30) [MH<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>OH], 647 (7).

**SMHR** (ES<sup>+</sup>) calculé pour MH<sup>+</sup> : 711.4544 ; trouvé : 711.4576.

## II - 4 - Synthèse du bis-dicétal-aminolactame 29b

Ce composé est préparé selon le mode opératoire général à partir des quantités suivantes : dicétal-aminolactame **21b** (13.8 mg, 50.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 éq),  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xylène (6.6 mg, 25.0  $\mu\text{mol}$ , 0.5 éq),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6.9 mg, 50.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 éq),  $\text{CH}_3\text{CN}$  sec (1.0 mL;  $c = 50 \times 10^{-3} \text{ M}$ ) ; durée de réaction : 9 h. Une chromatographie éclair ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH} : 100/0 - 0/100$ ) conduit à un seul produit : le bis-dicétal-aminolactame **29b** (6.6 mg, 10.1  $\mu\text{mol}$ , 48%); taux de transformation = 84%.

### Bis-dicétal-aminolactame 29b



CCM :  $R_f = 0.38$  [ $\text{MeOH} / \text{NH}_4\text{OH} : 99/1$  (1 élution)].

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3450 et 3369 (NH); 1656 (CO).

RMN  $^1\text{H}$ , COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),  $\delta$  (ppm) : 1.25 (large s, 2H, 2 NH amine) 1.91 (m, 4H, H-13A, H-13'A, H-13B, H-13'B) ; 2.48 (m, 2H, H-10B, H-10'B) ; 2.52 (dd, 6H, H-6B, H-6'B,  $J_{6B-6A} = J_{6'B-6'A} = 15.1 \text{ Hz}$ ,  $J_{6B-7} = J_{6'B-7'} = 1.0 \text{ Hz}$ ) ; 2.58 (m, 2H, H-12B, H-12'B) ; 2.66 (dd, 6H, H-6A, H-6'A,  $J_{6A-6B} = J_{6'A-6'B} = 15.1 \text{ Hz}$ ,  $J_{6A-7} = J_{6'A-7'} = 7.8 \text{ Hz}$ ) ; 2.68 (m, 2H, H-10A, H-10'A) ; 2.88 (m, 2H, H-12A, H-12'A) ; 3.30 (s, 6H, 2  $\text{OCH}_3$ ) ; 3.31 (s, 6H, 2  $\text{OCH}_3$ ) ; 3.42 (d, 2H, H-15B, H-15'B,  $J_{15B-15A} = J_{15'B-15'A} = 15.0 \text{ Hz}$ ) ; 3.50 (système ABX, 4H, H-3A, H-3'A, H-3B, H-3'B) ; 3.51 (m, 2H, H-2B, H-2'B) ; 3.57 (ddd, 2H, H-9B, H-9'B,  $J_{9B-9A} = J_{9'B-9'A} = 9.0 \text{ Hz}$ ,  $J_{9B-10A} = J_{9'B-10'A} = 8.4 \text{ Hz}$ ,  $J_{9B-10B} = J_{9'B-10'B} = 1.0 \text{ Hz}$ ) ; 3.70 (d, 2H, H-15A, H-15'A,  $J_{15A-15B} = J_{15'A-15'B} = 15.0 \text{ Hz}$ ) ; 3.73 (m, 2H, H-9A, H-9'A) ; 3.78 (m, 2H, H-2A, H-2'A) ; 4.70 (dd, 2H, H-7, H-7',  $J_{7-6A} = J_{7'-6'A} = 7.8 \text{ Hz}$ ,  $J_{7-6B} = J_{7'-6'B} = 1.0 \text{ Hz}$ ) ; 4.73 (dd, 2H, H-14, H-14',  $J_{14-13A} = J_{14'-13'A} = 10.4 \text{ Hz}$ ,  $J_{14-13B} = J_{14'-13'B} = 5.2 \text{ Hz}$ ) ; 7.25 (large s, 2H, 2 NH amide).

RMN  $^{13}\text{C}$ , HSQC ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  (ppm) : 30.22 (C-13, C-13') ; 38.78 (C-3, C-3') ; 40.49 (C-6, C-6') ; 49.95 (C-12, C-12') ; 52.51 (2  $\text{O-CH}_3$ ) ; 53.36 (2  $\text{O-CH}_3$ ) ; 54.02 (C-10, C-10') ; 57.94 (C-15, C-15') ; 64.66 (C-2, C-2') ; 65.18 (C-9, C-9') ; 100.44 (C-7, C-7') ; 101.38 (C-14, C-14') ; 129.02 (4 Ar-CH) ; 140.3 (C-16, C-16') ; 168.96 (2 CO).

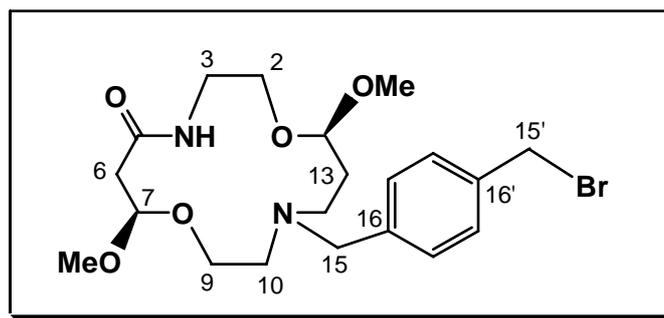
SM ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  (%) : 693 (5) [ $\text{MK}^+$ ], 677 (76) [ $\text{MNa}^+$ ], 655 (100) [ $\text{MH}^+$ ], 623 (4) [ $\text{MH}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$ ].

SM ( $\text{ES}^+$ ) calculé pour  $\text{MH}^+$  : 655.3918 ; trouvée : 655.3931.

## II - 5 - Synthèse du bis-dicétal-aminolactame **29c**

Ce composé est préparé selon le mode opératoire général à partir des quantités suivantes : dicétal-aminolactame **21c** (16.6 mg, 60.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 éq),  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xylène (9.5 mg, 36.0  $\mu\text{mol}$ , 0,6 éq),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (11.6 mg, 84.0  $\mu\text{mol}$ , 1.4 éq),  $\text{CH}_3\text{CN}$  sec (1.2 mL;  $c = 50 \times 10^{-3} \text{ M}$ ); durée de réaction : 9 h. Une chromatographie éclair ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH} : 100/0 - 0/100$ ) conduit à deux produits : le dérivé monobromé **28c** (1.2 mg, 2.6  $\mu\text{mol}$ , 5%) et le bis-dicétal-aminolactame **29c** (9.4 mg, 14.3  $\mu\text{mol}$ , 55%); taux de transformation = 87%.

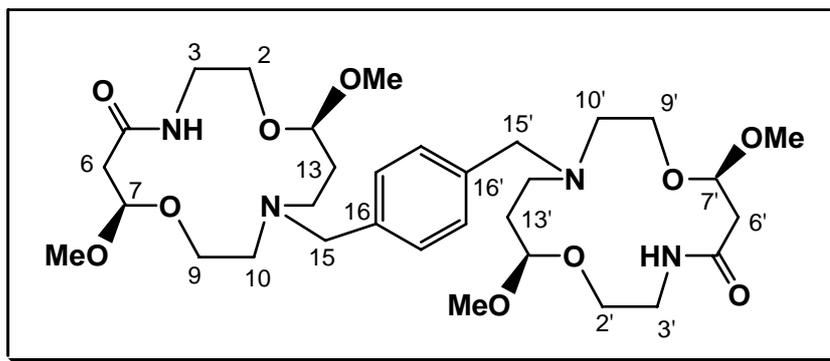
### Diméthyl-dicétal-aminolactame bromé **28c**



CCM :  $R_f = 0.50$  [MeOH (1 élution)]

SM ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  (%) : 462 (98) [ $\text{MH} (^{81}\text{Br})^+$ ], 460 (100) [ $\text{MH} (^{79}\text{Br})^+$ ].

## Bis-dicétal aminolactame 29c



CCM : Rf = 0.35 [MeOH (1 élution)].

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3450 et 3350 (NH amide) ; 1660 (CO lactame).

RMN <sup>1</sup>H, COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm) : 1.88 (m, 4H, H-13A, H-13'A, H-13B, H-13'B) ; 2.53 (m, 6H, H-6B, H-6'B, H-10B, H-10'B, H-12B, H-12'B) ; 2.64 (m, 4H, H-6A, H-6'A, H-10A, H-10'A) ; 2.90 (dt, 2H, H-12A, H-12'A, J<sub>12A-12B</sub> = J<sub>12'A-12'B</sub> = 12.0 Hz, J<sub>12A-13B</sub> = J<sub>12'A-13'B</sub> = J<sub>12A-13A</sub> = J<sub>12'A-13'A</sub> = 6.0 Hz) ; 3.21 (dddd, 2H, H-3B, H-3'B, J<sub>3B-3A</sub> = J<sub>3'B-3'A</sub> = 11.2 Hz, J<sub>3B-NH</sub> = J<sub>3'B-NH</sub> = 7.7 Hz, J<sub>3B-2A</sub> = J<sub>3'B-2'A</sub> = 3.0 Hz, J<sub>3B-2B</sub> = J<sub>3'B-2'B</sub> = 1.0 Hz) ; 3.30 (s, 12H, 4 OCH<sub>3</sub>) ; 3.40 (d, 2H, H-15B, H-15'B, J<sub>15B-15A</sub> = J<sub>15'B-15'A</sub> = 14.0 Hz) ; 3.50 (ddd, 2H, H-9B, H-9'B, J<sub>9B-9A</sub> = J<sub>9'B-9'A</sub> = 8.1 Hz, J<sub>9B-10A</sub> = J<sub>9'B-10'A</sub> = 7.3 Hz, J<sub>9B-10B</sub> = J<sub>9'B-10'B</sub> = 1.0 Hz) ; 3.57 (ddd, 2H, H-2B, H-2'B, J<sub>2B-2A</sub> = J<sub>2'B-2'A</sub> = 9.0 Hz, J<sub>2B-3A</sub> = J<sub>2'B-3'A</sub> = 8.4 Hz, J<sub>2B-3B</sub> = J<sub>2'B-3'B</sub> = 1.0 Hz) ; 3.72 (d, 2H, H-15A, H-15'A, J<sub>15A-15B</sub> = J<sub>15'A-15'B</sub> = 14.0 Hz) ; 3.76 (m, 4H, H-2A, H-2'A, H-9A, H-9'A) ; 3.81 (m, 2H, H-3A, H-3'A) ; 4.66 (dd, 2H, H-7, H-7', J<sub>7-6A</sub> = J<sub>7'-6'A</sub> = 6.8 Hz, J<sub>7-6B</sub> = J<sub>7'-6'B</sub> = 1.0 Hz) ; 4.72 (t, 2H, H-14, H-14', J<sub>14-13A</sub> = J<sub>14'-13'A</sub> = J<sub>14-13B</sub> = J<sub>14'-13'B</sub> = 5.2 Hz) ; 7.16 (large s, 2H, 2 NH amide).

RMN <sup>13</sup>C, HSQC (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz),  $\delta$  (ppm) : 30.9. (C-13, C-13') ; 39.2 (C-3, C-3') ; 40.8 (C-6, C-6') ; 50.2 (C-12, C-12') ; 52.6 (2 O-CH<sub>3</sub>) ; 53.6 (2 O-CH<sub>3</sub>) ; 54.1 (C-10, C-10') ; 58.2 (C-15, C-15') ; 66.0 (C-9, C-9', C-2, C-2') ; 100.9 (C-7, C-7') ; 102.2 (C-14, C-14') ; 128.8 - 129.3 (4 Ar-CH) ; 140.2 (C-16, C-16') ; 169.1 (2 CO).

SM (ES<sup>+</sup>) m/z (%) : 693 (19) [MK<sup>+</sup>], 677 (8) [MNa<sup>+</sup>], 655 (100) [MH<sup>+</sup>], 627 (4) [MH<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>OH].

SMHR (ES<sup>+</sup>) calculé pour MH<sup>+</sup> : 655.3918 ; trouvé : 655.3887.

### III - Synthèse des bis-dicétals-diamines

#### *Mode Opérateur Général*

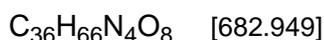
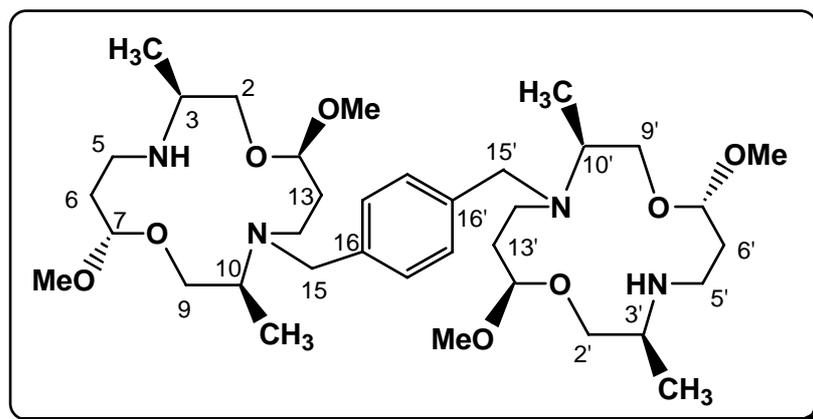
A une solution de bis-dicétal-aminolactame (1.0 éq) dans le THF ( $c = 60 - 100 \times 10^{-3}$  M) est ajouté, goutte à goutte, sous agitation magnétique, une solution 1M de  $\text{LiAlH}_4$  (10 éq) dans le THF, puis de la triéthylamine (0.02 éq / LAH). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 6-8 h. L'excès de  $\text{LiAlH}_4$  est détruit par  $\text{H}_2\text{O}$  (10 éq / LAH). Les précipités d'hydroxydes d'aluminium et de lithium sont filtrés puis lavés au THF et au dichlorométhane. Les filtrats sont séchés sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporés sous pression réduite.

Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice, en utilisant comme éluant les mélanges  $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (100/0 – 0/100) puis  $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (100/0 - 70/30), conduit aux bis-dicétals-diamines attendues.

#### **III - 1 - Formation de la bis-diméthyl-dicétal-diamine 31b**

Ce produit est préparé selon le mode opératoire ci-dessus décrit à partir des quantités suivantes : bis-dicétal-aminolactame **27b** (11.4 mg, 16  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{LiAlH}_4$  (160  $\mu\text{L}$ , 160  $\mu\text{mol}$ , 10 éq),  $\text{NEt}_3$  (3.2  $\mu\text{mL}$  d'une solution 1M dans le THF, 3.2  $\mu\text{mol}$ , 0.02 éq /  $\text{LiAlH}_4$ ), THF = 160  $\mu\text{L}$  ( $c = 100 \times 10^{-3}$  M) ;  $\text{H}_2\text{O}$  pour détruire  $\text{LiAlH}_4$  en excès (29  $\mu\text{l}$ , 1.6 mmol, 10éq /  $\text{LiAlH}_4$ ) ; durée du reflux 10 h ; une chromatographie éclair [ $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (100/0–0/100), puis  $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (100/0 – 90/10)] conduit à la bis-dicétal-diamine **31b** (2.9 mg, 4.2  $\mu\text{mol}$ , 26%) accompagnée de dicétal-diamine **19b** (0.9 mg, 3.2  $\mu\text{mol}$ , 10%).

## Bis-diméthyl-dicétal-diamine 31b

**Aspect :**

**CCM :**  $R_f = 0.20$  [MeOH/NH<sub>4</sub>OH : 97/3 (1 élution)].

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 3340 (NH amine).

**RMN <sup>1</sup>H, COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$  (ppm) : 1.01 (d, 6H, Me en C-10, Me en C-10',  $J_{\text{Me-10}} = J_{\text{Me-10}'} = 6.8$  Hz) ; 1.10 (d, 6H, Me en C-3, Me en C-3',  $J_{\text{Me-3}} = J_{\text{Me-3}'} = 6.6$  Hz) ; 1.81 (m, 4H, H-13A, H-13'A, H-13B, H-13'B) ; 1.92 (m, 4H, H-6A, H-6'A, H-6B, H-6'B) ; 2.00 (large s, 2H, 2 NH) ; 2.53 (dt, 2H, H-12B, H-12'B,  $J_{12\text{B-12A}} = J_{12\text{B}'-12\text{A}'} = 12.5$  Hz,  $J_{12\text{B-13A}} = J_{12\text{B}'-13\text{A}'} = J_{12\text{B-13B}} = J_{12\text{B}'-13\text{B}'} = 5.1$  Hz) ; 2.70 (m, 2H, H-5B, H-5'B) ; 2.90 (m, 6H, H-3, H-3', H-5, H-5', H-10, H-10') ; 3.07 (ddd, 2H, H-12A, H-12'A,  $J_{12\text{A-12B}} = J_{12\text{A}'-12\text{B}'} = 12.6$  Hz,  $J_{12\text{A-13B}} = J_{12\text{A}'-13\text{B}'} = 9.5$  Hz,  $J_{12\text{A-13A}} = J_{12\text{A}'-13\text{A}'} = 6.2$  Hz) ; 3.28 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub> en C-14) ; 3.32 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub> en C-7) ; 3.45 (d, 2H, H-15B, H-15'B,  $J_{15\text{B-15A}} = J_{15\text{B}'-15\text{A}'} = 14.4$  Hz) ; 3.46 (dd, 2H, H-2B, H-2B,  $J_{2\text{B-2A}} = J_{2\text{B}'-2\text{A}'} = 10.0$  Hz,  $J_{2\text{B-3}} = J_{2\text{B}'-3'} = 2.4$  Hz) ; 3.48 (td, 2H, H-9B, H-9'B,  $J_{9\text{B-9A}} = J_{9\text{B}'-9\text{A}'} = 10.0$  Hz,  $J_{9\text{B-10}} = J_{9\text{B}'-10'}$  = 6.0 Hz) ; 3.61 (td, 2H, H-9A, H-9'A,  $J_{9\text{B-9A}} = J_{9\text{B}'-9\text{A}'} = 10.0$  Hz,  $J_{9\text{A-10}} = J_{9\text{A}'-10'}$  = 2.5 Hz) ; 3.66 (dd, 2H, H-2A, H-2'A,  $J_{2\text{A-2B}} = J_{2\text{A}'-2\text{B}'}$  = 10.0 Hz,  $J_{2\text{A-3}} = J_{2\text{A}'-3'}$  = 2.3 Hz) ; 3.75 (d, 2H, H-15A, H-15'A,  $J_{15\text{A-15B}} = J_{15\text{A}'-15\text{B}'}$  = 14.4 Hz) ; 4.58 (dd, 2H, H-7, H-7',  $J_{7-6\text{A}} = J_{7'-6\text{A}'} = 6.4$  Hz,  $J_{7-6\text{B}} = J_{7'-6\text{B}'}$  = 3.8 Hz) ; 4.77 (dd, 1H, H-14,  $J_{14-13\text{A}} = 7.1$  Hz,  $J_{14-13\text{B}} = 1.8$  Hz).

**RMN <sup>13</sup>C, HSQC** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz), **HMBC** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz),  $\delta$  (ppm) : 9.68 (Me en 10 et 10') ; 15.96 (Me en 3 et 3') ; 32.00 (C-6, C-6', C-13, C-13') ; 42.16 (C-5, C-5') ; 44.44 (C-12, C-12') ; 52.76 (C-3, C-3') ; 52.94 (2 O-CH<sub>3</sub> en 14, 14') ; 54.29 (2 O-CH<sub>3</sub> en 7, 7') ; 54.48 (C-10, C-10') ; 54.55 (C-15, C-15') ; 68.29 (C-2, C-2') ; 69.99 (C-9, C-9') ; 101.80 (C-14, C-14') ; 103.41 (C-7, C-7') ; 128.28 (4 Ar-CH) ; 139.17 (C-16, C-16').

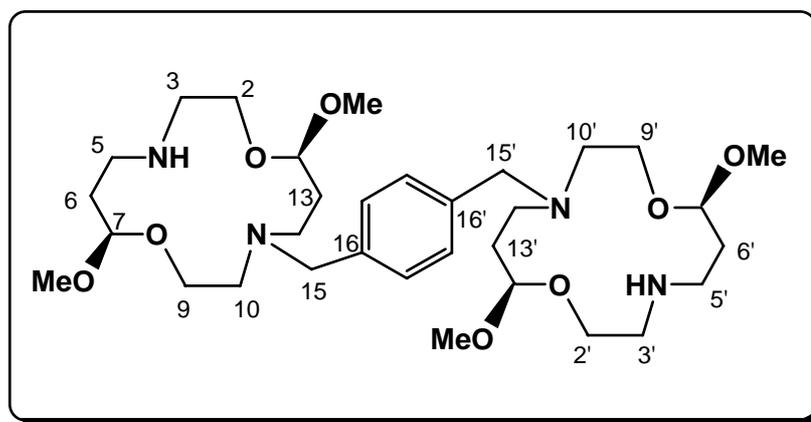
**SM** (ICPA)  $m/z$  (%) : 705 (9) [MNa<sup>+</sup>], 683 (100) [MH<sup>+</sup>], 655 (7), 613 (8).

**SMHR** (ES<sup>+</sup>) calculé pour MH<sup>+</sup> : 683.4959 ; trouvé : 683.4955.

### III - 2 - Formation de la bis-dicétal-diamine 33c

Ce produit est préparé selon le mode opératoire ci-dessus décrit à partir des quantités suivantes : bis-dicétal-aminolactame **29c** (10.5 mg, 16  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{LiAlH}_4$  (160  $\mu\text{L}$ , 160  $\mu\text{mol}$ , 10 éq),  $\text{NEt}_3$  (3.2  $\mu\text{mL}$  d'une solution 1M dans le THF, 3.2  $\mu\text{mol}$ , 0.02 éq /  $\text{LiAlH}_4$ ), THF = 267  $\mu\text{L}$  ( $c = 60 \times 10^{-3} \text{ M}$ ) ;  $\text{H}_2\text{O}$  pour détruire  $\text{LiAlH}_4$  en excès (29  $\mu\text{l}$ , 1.6 mmol, 10 éq /  $\text{LiAlH}_4$ ) ; durée du reflux 6h ; une chromatographie éclair [ $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (100/0 – 0/100), puis  $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (100/0 – 70/30)] conduit à la bis-dicétal-diamine attendue **33c** (2.1 mg, 3.4  $\mu\text{mol}$ , 21%) accompagnée de dicétal-diamine **22c** (1.0 mg, 3.8  $\mu\text{mol}$ , 12%).

#### Bis dicétal diamine 33c



CCM :  $R_f = 0.25$  [ $\text{MeOH} / \text{NH}_4\text{OH} = 94 / 4$  (2 éluions)].

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3300 (NH)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz), COSY  $^1\text{H}-^1\text{H}$  (incomplète),  $\delta$  (ppm) : 1.61 - 2.18 (m, 10 H, H-6A, H-6'A, H-6B, H-6'B, H-13A, H-13'A, H-13B, H-13'B, 2 NH); 2.34 (m, 2H, H-12B, H-12'B); 2.54 (m, 6H, H-3B, H-3'B, H-5B, H-5'B, H-10B, H-10'B); 2.69 (m, 6H, H-3A, H-3'A, H-5A, H-5'A, H-10A, H-10'A); 3.24 (m, 4H, H-12A, H-12'A, 4H, H-15B, H-15'B); 3.30 (s, 6 H, 2  $\text{OCH}_3$ ); 3.38 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.39 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.68 - 3.57 (m, 4H, H-2B, H-2'B, H-9B, H-9'B); 3.90 - 3.87 (m, 4H, H-2A, H-2'A, H-9A, H-9'A); 3.99 (d, 2H, H-15A, H-15'A,  $J_{15A-15B} = J_{15'A-15'B} = 11.7 \text{ Hz}$ ); 4.51 - 4.57 (m, 4H, H-7, H-7', H-14, H-14'); 7.34 (d, 4H, 4 Ar-H,  $J = 3.8 \text{ Hz}$ ).

SM ( $\text{ES}^+$ ) :  $m/z$  (%) = 649 (40,  $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 627 (100,  $\text{MH}^+$ )

SMHR ( $\text{ES}^+$ ) calculé pour  $\text{MH}^+$  : 627.4333; trouvé : 627.4329.

# CONCLUSION

Les travaux rassemblés dans ce mémoire concernent la synthèse de dicétals diamines et de bis-dicétals diamines homologues dioxygénés des cyclames et des bicyclames, inhibiteurs du VIH.

□ Dans la première partie, nous avons reproduit, dans quatre séries (phénylglycinol, alaninol, noréphedrine, aminoéthanol), la synthèse de dicétals dilactames préalablement effectuée au laboratoire.<sup>[33,35]</sup> La voie de synthèse mise en jeu est basée sur la *trans*-acétalisation en milieu acide d'hydroxyamidocétals secondaires.

Les macrocycles sont obtenus :

- en séries chirales (phénylglycinol, alaninol, noréphedrine) sous trois formes diastéréoisomères dont deux présentent une symétrie  $C_2$ .

- En série achirale aminoéthanol, sous deux formes diastéréoisomères, l'une possédant un centre de symétrie, l'autre un axe de symétrie.

Les dicétals dilactames synthétisés sont obtenus avec des rendements variant de 23 à 38%.

□ Dans la deuxième partie, nous avons étudié la réaction de réduction des dicétals dilactames en dicétals diamines. Du fait de la présence de deux fonctions carbonyles sur ces molécules, la réaction s'effectue *via* un dicétal amino-lactame.

En série substituée ( $R = Ph, Me$ ), la facilité de la réduction dépend de la nature des substituants et de la stéréochimie *cis* ou *trans* des groupements OMe : les dérivés *cis* étant plus faciles à réduire que les dérivés *trans*. En revanche en série non substituée ( $R = H$ ), la facilité de la réduction des composés *cis* et *trans*-OMe est sensiblement la même.

Dans les différentes séries, des concentrations faibles ( $3 \text{ à } 5 \times 10^{-3} \text{ M}$ ) favorisent la formation des produits monoréduits (dicétals amino-lactames, rdt : 26 à 48%), tandis que des concentrations plus élevées favorisent la formation des produits diréduits (dicétals diamines, rdt : 30 à 41%). Ces rendements dépendent essentiellement de l'encombrement du macrocycle. Leurs valeurs moyennes est vraisemblablement dues au fait que les amines engendrées sont susceptibles de complexer le cation  $Li^+$ , ce qui nuit à l'activation de l'oxygène du carbonyle (cf p. 72 et p. 86).

Cette réaction nous a permis de préparer six dicétals amino-lactames et six dicétals diamines. Tous les composés synthétisés ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques classiques.

Les données de la modélisation moléculaire et de la RMN  $^1\text{H}$  montrent que les conformères de plus basse énergie de toutes les dicétals diamines synthétisés présentent des groupements OMe équatoriaux. En série substituée, les groupements Ph et Me sont également en position équatoriale, énergétiquement favorable, chez les composés *cis*-OMe à symétrie  $C_2$ . En revanche, chez les dérivés *trans*, l'un de ces substituants est axial du fait de l'assymétrie de la molécule.

□ Dans la troisième partie nous nous sommes attachés à l'étude des propriétés complexantes des différentes molécules synthétisées vis-à-vis du radioélément technetium-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). Parmi les molécules testées seules les dicétals diamines donnent un certain pourcentage de complexation (17-18%).

□ La quatrième partie est consacrée à la synthèse de bis-dicétals diamines, homologues dioxygénés des bicyclames. Cette synthèse a été effectuée en deux étapes : *i*) une réaction de couplage des différents dicétals amino-lactames avec le  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xylène conduit aux bis-dicétals amino-lactames ; *ii*) la réduction de ces derniers composés par LAH permet d'accéder aux bis-dicétals diamines.

Nous avons ainsi pu préparer :

\* cinq bis-dicétals amino-lactames avec des rendements variant de 37% (**25c**, série phénylée *cis*-OMe) à 72% (**27b**, série méthylée *trans*-OMe)

\* deux bis-dicétals diamines avec des rendements de 26% (**31b**, série méthylée *trans*-OMe) et 20% (**33c**, non substituée *cis*-OMe).

Tous les composés synthétisés ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques classiques.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

- [01] - (a) C.J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 386-391 et 391-394.  
New macrocyclic polyethers. Crystalline salt complexes of macrocyclic polyethers.
- (b) C.J. Pedersen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1021-1027.  
The discovery of crown ethers (Nobel lecture).
- [02] - (a) R.C. Helgeson, K. Koga, J.M. Timko, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3021-3023 et 3023-3025.  
Complete optical resolution by differential complexation in solution between a chiral cyclic polyether and an  $\alpha$ -amino acid. Structural requirements for cyclic ethers to complex and lipophilize metal cations or  $\alpha$ -amino acids.
- (b) D.J. Cram, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1009-1020.  
The design of molecular hosts, guests, and their complexes (Nobel lecture).
- [03] - (a) B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, J. Blanzat, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1629-1645.  
Cryptates-X : Synthèses et propriétés physiques de systèmes diaza-polyoxa-macrobicycliques.
- (b) J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 89-112.  
Supramolecular chemistry-scope and perspectives, molecules, supermolecules, and molecular devices (Nobel lecture).
- [04] - M. Nazhaoui, J.-P. Joly, S. Kitane, M. Berrada, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 3845-3450.  
1,6-Dideoxy-D-mannitol-based 20-crown-6-ethers: synthesis and influence of the substituents upon complexing properties toward phenylglycinium methyl esters.
- [05] - C. Garcia, J. Guyot, G. Jeminet, E. Leize-Wagner, H. Nierengarten, A. Van Dorsseleer, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4997-5000.  
Chiral recognition properties of spiroacetal polyethers using electrospray ionisation mass spectrometry.
- [06] - T.J. Collins, R.D. Powell, C. Slebadnick, E.S. Uffelman, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8419-8425.  
Stable highly oxidizing cobalt complexes of macrocyclic ligands.
- [07] - (a) E. Kimura, C.A. Dalimunte, A. Yamashita, R. Machida, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1041-1043.  
A proton-driven copper (III) ion pump with a macrocyclic dioxotetramine. A new type of carrier for solvent extraction of copper.
- (b) M. Kodama, T. Yatsunami, E. Kimura, *J. Chem. Soc., Dalton Trans* **1979**, 1783-1788.  
Kinetics and ligand-displacement reactions of copper(II) complexes of deprotonated linear and macrocyclic dioxotetraamines. Comparative studies with glycylglycylglycine and glycylglycylhistidine.
- [08] - T.R. Wagler, Y. Fang, C.J. Burrows, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1584-1589.  
Optically active difunctionalized dioxocyclam macrocycles: ligands for nickel-catalyzed oxidation of alkenes.
- [09] - J. Petranek, O. Ryba, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1980**, *45*, 1567-1574.  
Synthesis of macrocyclic polyether-diamides and their membrane selectivity.
- [10] - M.C. Duriez, T. Pigot, C. Picard, L. Cazaux, P. Tisnès, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4347-4358.  
Macrocyclic polyether tetralactams I: synthesis and cyclisation studies.
- [11] - J.S. Bradshaw, K.E. Krakowiak, R.M. Izatt in "*Azacrown Macrocycles*", John Wiley & Sons, New-York, **1993**, ch VI.
- [12] - T. Pigot, M.-C. Duriez, C. Picard, L. Cazaux, P. Tisnès, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4359-4368.  
Macrocyclic polyether tetralactams II: A study of their binding properties with alkaline-earth cations.

- [13] - (a) C.A. Hunter, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *23*, 101-109.  
Meldola lecture. The role of aromatic interactions in molecular recognition.
- (b) S.K. Chang, D. Van Engen, E. Fan, A. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7640-7645.  
Hydrogen bonding and molecular recognition: synthetic, complexation, and structural studies on barbiturate binding to an artificial receptor.
- [14] - (a) E. Kimura, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6175-6217.  
Macrocyclic polyamines with intelligent functions.
- (b) M. Shionoya, E. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9237-9245.  
Mono-, di- and tetrafluorinated cyclams.
- [15] - F.R. Muller, H. Handel, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2769-2772.  
Tetraazamacrocycles lipophiles : synthèse et application a l'extraction de Cu (II), Cd (II) et Pb (II).
- [16] - F. Bellouard, F. Chuburu, J.J. Yaouanc, H. Handel, Y. Le Mest, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3257-3261.  
A convenient synthetic route to polyether-tagged cyclam ligands and their nickel derivatives.
- [17] - X. Liang, P.J. Sadler. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 246-266.  
Cyclam complexes and their applications in medicine.
- [18] - G. Dubois, R. Tripier, S. Brandès, F. Denat, R. Guilard, *J. Mat. Chem.* **2002**, *12*, 2255-2261.  
Cyclam complexes containing silica gels for dioxygen adsorption.
- [19] - R. Guilard, B. Roux-Fouillet, G. Lagrange, M. Meyer, A.T. Bucaille, WO 01/46202 A1 **2001**.  
Polyazacycloalcanes, complexes organométalliques les incorporant comme ligands ainsi que utilisation desdits composés à l'extraction de métaux lourds.
- [20] - F. Barbette, F. Rascalou, H. Chollet, J.L. Babouhot, F. Denat, R. Guilard, *Analytica Chimica Acta* **2004**, *502*, 179-187.  
Extraction of uranyl ions from aqueous solutions using silica-gel-bound macrocycles for alpha contaminated waste water treatment.
- [21] - E. Kimura, Y. Kurogi, T. Takahashi, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 4117-4121.  
The first gold(III) macrocyclic polyamine complexes and application to selective gold(III) uptake.
- [22] - (a) L. Messori, F. Abbate, G. Marcon, P. Orioli, M. Fontani, E. Mini, T. Mazzei, S. Carotti, T. O'Connell, P. Zanello, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3541-3548.  
Gold (III) complexes as potential antitumor agents: solution chemistry and cytotoxic properties of some selected gold (III) compounds.
- (b) L. Messori, P. Orioli, C. Tempi, G. Marcon, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2001**, *281*, 352-360.  
Interactions of selected gold (III) complexes with calf thymus DNA.
- (c) G. Marcon, L. Messori, P. Orioli, M.-A. Cinellu, G. Minghetti, *Eur. J. Biochem.* **2003**, *270*, 4655-4661.  
Reactions of gold (III) complexes with serum albumine.
- [23] - A. Marchi, R. Rossi, L. Magon, A. Duatti, U. Casellato, R. Graziani, M. Vidal, F. Riché, *J. Chem Soc., Dalton Trans.* **1990**, 1935-1940.  
Technetium(v) nitrido complexes with tetra-azamacrocycles: Monocationic and neutral octahedral complexes containing the  $[Tc\equiv N]^{2+}$  core. Crystal structure of  $[TcN(L^1)(H_2O)]_2 \cdot 2H_2O$  ( $H^2L^1 = 1,4,8,11$ -tetraazacyclotetradecane-5,7-dione).
- [24] - S. Liu, D.S. Edwards, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2235-2268.

- <sup>99m</sup>Tc-labeled small peptides as diagnostic radiopharmaceuticals.
- [25] - (a) J. Franz, W.A. Volkert, E.K. Barefield, R.A. Holmes, *Nucl. Med. Biol.* **1987**, *14*, 569-572.  
The production of <sup>99m</sup>Tc-labeled conjugated antibodies using a cyclam-based bifunctional chelating agent.
- (b) J.R. Morphy, D. Parker, R. Alexander, A. Bains, A.F. Carne, M.A.W. Eaton, A. Harrison, A. Millican, A. Phipps, S.K. Rhind, R. Titmas, D. Weatherby, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 156-158.  
Antibody labelling with functionalised cyclam macrocycles.
- (c) S. Murugesan, S.J. Shetty, O.P.D. Noronha, A.M. Samuel, T.S. Srivastava, C.K.K. Nair, L. Kothari. *Appl. Radiat. Isot.* **2001**, *54*, 81-88.  
Technetium-99m-cyclam AK 2123: a novel marker for tumor hypoxia.
- [26] - (a) Y. Inouye, T. Kanamori, T. Yoshida, X. Bu, M. Shionoya, T. Koike, E. Kimura, *Biol. Pharm. Bull.* **1994**, *17*, 243-250.  
Inhibition of human immunodeficiency virus proliferation by macrocyclic polyamines and their metal complexes.
- (b) Y. Inouye, T. Kanamori, M. Sugiyama, T. Yoshida, T. Koike, M. Shionoya, K. Enomoto, K. Suehiro, E. Kimura, *Antivir. Chem. Chemother.* **1995**, *6*, 337-344.  
Dimeric macrocyclic polyamines with potent inhibitory activity against human immunodeficiency virus.
- [27] - (a) E. De Clercq, N. Yamamoto, R. Pauwels, M. Baba, D. Schols, H. Nakashima, J. Balzarini, Z. Debyser, B.A. Murrer, D. Schwartz, D. Thornton, G. Bridger, S. Fricker, G. Henson, M. Abrams, D. Picker, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1992**, *89*, 5286-5290.  
Potent and selective inhibition of human immunodeficiency virus HIV-1 and HIV-2 replication by a class of bicyclams interacting with a viral uncoating event.
- (b) G.J. Bridger, R.T. Skerlj, D. Thornton, S. Padmanabhan, S.A. Martellucci, G.W. Henson, M.J. Abrams, N. Yamamoto, K. De Vreese, R. Pauwels, E. De Clercq, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 366-378.  
Synthesis and structure-activity relationships of phenylenebis(methylene)-linked bis-tetraazamacro-cycles that inhibit HIV replication. Effects of macrocyclic ring size and substituents on the aromatic linker.
- [28] - X. Liang, J.A. Parkinson, M. Weishaupl, R.O. Gould, S.J. Paisey, H.S. Park, T.M. Hunter, C.A. Blindauer, S. Parsons, P.J. Sadler, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9105-9112.  
Structure and dynamics of metallomacrocycles: recognition of zinc xylyl-bicyclam by an HIV-coreceptor.
- [29] - (a) O. Wallace, *Chemistry in Britain* **2000**, 38-40.  
No entry for HIV.
- (b) S. Borman, *Chem. Eng. News* **2001**, 63-67.  
Nipping AIDS in the bud. New class of medications prevents initial step in infection: attachment to and entry into cells.
- [30] - (a) E. De Clercq, N. Yamamoto, R. Pauwels, J. Balzarini, M. Witvrouw, K. De Vreese, Z. Debyser, B. Rosenwirth, P. Peichl, R. Datema, D. Thornton, R. Skerlj, F. Gaul, S. Admanabhan, G. Bridger, G. Henson, M. Abrams, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, 668-674.  
Highly potent and selective inhibition of human immunodeficiency virus by the bicyclam derivative JM3100.
- (b) H.C. Joao, K. De Vreese, R. Pauwels, E. De Clercq, G.W. Henson, G.J. Bridger, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3865-3873.  
Quantitative structural activity relationship study of bis-tetraazacyclic compounds. A novel serie of HIV-1 and HIV-2 inhibitors.

- (c) G.J. Bridger, R.T. Skerlj, S. Padmanabhan, S.A. Martellucci, G.W. Henson, M.J. Abrams, H.C. Joao, M. Witvrouw, K. De Vreese, R. Pauwels, E. De Clercq, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 109-119.  
Synthesis and structure-activity relationships of phenylenebis(methylene)-linked bis-tetraazamacrocycles that inhibit human immunodeficiency virus replication. 2. Effect of heteroaromatic linkers on the activity of bicyclams.
- (d) G.A. Donzella, D. Schols, S.W. Lin, J.A. Esté, K.A. Nagashima, P.J. Maddon, G.P. Allaway, T.P. Sakmar, G. Henson, E. De Clercq, J.P. Moore, *Nature Med.* **1998**, *4*, 72-77.  
AMD 3100, a small molecule inhibitor of HIV-1 entry via the CXCR4 co-receptor.
- (e) B. Labrosse, A. BreLOT, N. Heveker, N. Sol, D. Schols, E. De Clercq, M. Alizon, *J. Virol.* **1998**, *72*, 6381-6388.  
Determinants for sensitivity of human immunodeficiency virus coreceptor CXCR4 to the bicyclam AMD 3100.
- (f) J.A. Este, C. Cabrera, E. De Clercq, S. Struyf, J. Van Damme, G. Bridger, R.T. Skerlj, M.J. Abrams, G. Henson, A. Gutierrez, B. Clotet, D. Schols, *Mol. Pharmacol.* **1999**, *55*, 67-73.  
Activity of different bicyclam derivatives against human immunodeficiency virus depends on their interaction with the CXCR4 chemokine receptor.
- (g) H.F. Egberink, E. De Clercq, A.L.V. Valiet, J. Balzarini, G.J.G. Henson, M.C. Horzinek, D. Schols, *J. Virol.* **1999**, *73*, 6346-6352.  
Bicyclams, selective antagonists of the human chemokine receptor CXCR4, potently inhibit feline immunodeficiency virus replication.
- (h) E. De Clercq, *Mol. Pharmacol.* **2000**, *57*, 833-839.  
Inhibition of HIV infection by bicyclams, highly potent and specific CXCR4 antagonists.
- (i) E. De Clercq, *Nature Reviews Drug Discovery* **2003**, *2*, 581-587.  
The bicyclam AMD 3100 story.
- [31] - A. Scozzafava, A. Mastrolorenzo, C.T. Supuran, *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2002**, *17*, 69-76.  
Non-peptidic chemokine receptors antagonists as emerging anti-HIV agents.
- [32] - (a) J.B. Rubin, A.L. Kung, R.S. Klein, J.A. Chan, Y. Sun, K. Schmidt, M.W. Kieran, A.D. Luster, R.A. Segal, *Proc Natl Acad Sci USA.* **2003**, *100*, 13513-13518.  
A small-molecule antagonist of CXCR4 inhibits intracranial growth of primary brain tumors.
- (b) L.L. Parker, F.M. Anderson, C.C. O'Hare, S.M. Lacy, J.P. Bingham, D.J. Robins, J.A. Hartley, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2389-2395.  
Synthesis of novel DNA cross-linking antitumour agents based on polyazamacrocycles.
- [33] - A. G. Valade, *Thèse de Doctorat*, Université Blaise Pascal de Clermont Ferrand, n° d'ordre : D. U. 1256, 19 décembre **2000**.  
(a) 2<sup>ème</sup> partie, chap. 2, p. 269.  
(b) 2<sup>ème</sup> partie, chap. 2.  
(c) 1<sup>ère</sup> partie, chap. 1, pp. 27-71.  
(d) 1<sup>ère</sup> partie, chap. 2, pp. 75-118.  
(e) 1<sup>ère</sup> partie, chap. 2, p. 78 et pp. 97-100.  
(f) 1<sup>ère</sup> partie chap. 2, pp. 111-118.
- [34] - (a) D. Dugat, A. Chiaroni, C. Riche, J. Royer, H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5801-5804.  
A new and rapid access to a 14-membered diketal dilactam ring.

- (b) A.-G. Valade, D. Dugat, G. Jeminet, J. Royer, H.-P. Husson, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2041-2053.  
Structural features in the seven-membered vs. fourteen-membered ring cyclization of hydroxyamido ketals derived from  $\beta$ -aminoalcohols.
- [35] - Y. Pointud, A.-G. Valade, C. Pointon, D. Dugat, G. Jeminet, *Supramol. Chem.* **2003**, *15*, 261-269.  
Macrocyclic 14-membered ring diketal dilactams : evaluation of their divalent cation binding properties.
- [36] - I.V. Mikhura, A.A. Formanovskii, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1992**, *2*, 247-255; *Chem Abst.* **117** : 233995c.  
Synthesis of aza-crown compounds by intramolecular cyclization of  $\omega$ -amino acids.
- [37] - (a) P. Ruggli, *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *392*, 92-100.  
Über einen ring mit dreifacher bindung.
- (b) P. Ruggli, *Liebigs Ann. Chem.* **1917**, *412*, 1-13.  
Über ringe mit dreifacher bindung; zur konstitution des cyclosuccinyldiamidotolans.
- [38] - (a) A. Lüttringhaus, K. Ziegler, *Liebigs Ann. Chem.* **1934**, *511*, 1-6.  
Über vielgliedrige ringsysteme: III. Meta-u. para-ringschlüsse in der benzolreihe.
- (b) A. Lüttringhaus, K. Ziegler, *Liebigs Ann. Chem.* **1937**, *528*, 155-161.  
Über vielgliedrige ringsysteme: VIII. Über eine neue anwendung des verdünnungsprinzips.
- [39] - G. Illuminati, L. Mandolini, B. Masci, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4142-4145.  
Ring-closure reactions 19. Kinetics of formation of benzo-crown ethers by intramolecular nucleophilic substitution. A comparison between poly(oxyethylene) and polymethylene chains.
- [40] - (a) N. Leygue, C. Picard, P. Tisnès, L. Cazaux, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5845-5856.  
Macrocyclisation en séries lactone, thiolactone et lactame à motif éthylène dioxy. Effets de matrice du silicium et de l'étain.
- (b) J. Breitenbach, J. Boosfeld, F. Vögtle, *Comprehensive Supramolecular chemistry*, Pergamon, Oxford, New-York, Tokyo, **1995**, Vol.2, Chap. 2, pp. 29-67.  
Some general synthetic strategies towards macrocyclic systems.
- [41] - R. Tripier, F. Denat, R. Guilard, H. Ledon. WO 2 810 035 **2001**.  
Procédé de préparation de tetraaza macrocycles et nouveaux composés.
- [42] - M. Achmatowicz, L.S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6435-6436.  
Direct synthesis of 1,1'-[1,4-phenylenebis(methylene)]-bis-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane octahydrochloride (AMD 3100) without the use of protecting groups.
- [43] - (a) I. Tabushi, Y. Taniguchi, H. Kato, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *12*, 1049-1052.  
Preparation of C-alkylated macrocyclic polyamines.
- (b) P. Moreau, M. Tinkl, M. Tsukazaki, P.S. Bury, E. J. Griffen, V. Snieckus, R.B. Maharajh, C.S. Kwok, V.V. Somayaji, Z. Peng, T.R. Sykes, A.A. Noujaim, *Synthesis* **1996**, 1010-1012.  
Synthesis of the bifunctional chelating agent 6-(4-aminobenzyl)-1,4,8,11-tetra-azacyclotetradecane-N, N',N'',N'''-tetraacetic acid (H2NBn-TETA).
- [44]- (a) E. Kimura, T. Koike, R. Machida, R. Nagai, M. Kodama, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 4181-4188.  
Effects of imide anions and axial donors on the stability and oxidation behavior of square-planar 13-15-membered macrocyclic tetraamine complexes of nickel (II) and COPP4W.

- (b) E. Kimura, T. Koike, K. Uenishi, M. Hediger, M. Kuramoto, S. Joko, Y. Arai, M. Kodama, Y. Iitaka, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 2975-2983.  
New-dimensional cyclam. Synthesis, crystal structure, and chemical properties of macrocyclic tetraamines bearing a phenol pendant.
- (c) E. Kimura, T. Koike, M. Takahashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 385-386.  
Novel synthesis and complex properties of macrocyclic tetra-amines appended with phenol as an axial donor.
- (d) E. Kimura, T. Koike, H. Nada, Y. Iitaka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1322-1323.  
A new cyclam providing the first example unequivocally proven by X-ray crystallography of a pendent co-ordinated pyridyl group.
- (e) E. Kimura, M. Shionoya, T. Mita, Y. Iitaka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1712-1714.  
A new cyclam with an appended imidazole. The first biomimetic ligation of imidazole for axial  $\pi$ -interaction with metal ions
- (f) E. Kimura, Y. Kotake, T. Koike, M. Shionoya, M. Shiro, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 4991-4996.  
A novel cyclam appended with 3-hydroxypyridine. An ambident donor ligand comprising a pyridyl N and a pyridinololate O donor.
- (g) E. Kimura, Y. Kodama, M. Shionoya, T. Koike, *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *246*, 151-158.  
A new cyclam with a triphenylphosphine-pendant and its metal complexes.
- [45] - M. Shakir, S.P. Varkey, S.M. Nasman, *Indian J. Chem. Sect. A; EN*; **1996**, *35A*, *8*, 671- 676  
Studies on the interaction of iron (II), nickel (II), and zinc (II) with tetraazamacrocycles.
- [46] - (a) B. Cathala, L. Cazaux, C. Picard, P. Tisnès, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1863-866.  
Macrobicyclic and macrotricyclic tetralactams with 1,10-phenanthroline units. Dinuclear  $\text{Eu}^{3+}$  cryptate of the macrotricyclic ligand.
- (b) B. Cathala, K. Raouf-Benchekroun, C. Galaup, C. Picard, L. Cazaux, P. Tisnès, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9793-9804.  
Synthesis and structure of macrocyclic dioxa-, dithia-, diazatetralactams and derivatives
- [47] - (a) N. Arnaud, C. Picard, L. Cazaux, P. Tisnès, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5531-5534.  
Access to macrocyclic lactams. Application to a new series: the dibenzotetralactams.
- (b) N. Arnaud, L. Cazaux, P. Tisnès, C. Picard, *Synlett* **1994**, 553-554.  
A practical synthesis of aromatic diamide diamines.
- [48] - (a) F.J. Carver, C.A. Hunter, R.J. Shannon, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 1277-1280.  
Directed macrocyclisation reactions.
- (b) C.A. Hunter, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5303-5311.  
Synthesis and structure elucidation of a new [2]-catenane.
- [49] - T.J. Collins, K.L. Kostka, E.S. Uffelman, T.L. Weinberger, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 4204-4210.  
Design, synthesis, and structure of a macrocyclic tetraamide that stabilizes high-valent middle and later transition metals.
- [50] - L.S. Hegedus, W.H. Moser, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7779-7784.  
Synthesis and exchange reactions of 1,4,8,11-tetraazacyclotetradeca-7(E),14(E)-diene-5,12-diones.
- [51] - C. Betschart, L.S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5010-5017.  
Synthesis of azapenamams, diazepinones, and dioxocyclams via the photolytic reaction of chromium

- alkoxycarbene complexes with imidazolines.
- [52] - (a) A.G. Schultz, M.S. Smyth, F.S. Tham, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6952-6954.  
Bimolecular cyclisation of 2-fluoro-*N*-(hydroxyalkyl) benzamides. Synthesis and structural characterization of 17- and 20-membered macrocycles.
- (b) A.G. Schultz, D.J.P. Pinto, M. Welch, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1372-1380.  
Synthesis of chiral dibenzo-1,8-diaza-14-crown-4, dibenzo-1,9-diaza-16-crown-4, and dibenzo-1,10-diaza-18-crown-4 ethers by aromatic nucleophilic substitution. Application to the preparation of bicyclic chiral crown-Li I complexes.
- (c) A.G. Schultz, Z. Guo, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 659-662.  
Synthesis of monomeric and oligomeric naphtho- and biaryl-fused 1,8-diaza-14-crown-4 macrocycles.
- [53] - (a) S. Kumar, N. Kaur, H. Singh, *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 13483-13492.  
Synthetic ionophores part 14: effects of pyridine and thioether ligating units on Ag<sup>+</sup> selectivity in 18-membered diamide-diester macrocycles.
- (b) S. Kumar, V. Bhalla, H. Singh, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5575-5586.  
Synthetic ionophores part 19: synthesis of ionophores character of 2-aminothiophenol based silver selective acyclic and cyclic receptors.
- [54] - C. Galaup, M.-C. Carrié, J. Azéma, C. Picard, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1573-1576.  
Eu (III) complex of a macrocyclic ligand derived from 2, 2'-bipyridine and iminodiacetic acid: synthesis, luminescence and phosphate diester transesterification properties.
- [55] - (a) J.S. Bradshaw, K.E. Krakowiak, H.-A., R.M Izatt, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 2113-2116.  
Preparation of macrocyclic di- and tetraamides containing unsubstituted macrocyclic nitrogen atoms, Tertiary amine sidearms and/or piperazine subcyclic units.
- (b) K.E. Krakowiak, J.S. Bradshaw, R.M Izatt, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1585-1589.  
Preparation of a variety of macrocyclic di- and tetraamides and their peraza -crown analogs using the crablike cyclization reaction.
- (c) K.E. Krakowiak, J.S. Bradshaw, R.M Izatt, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3364-3368.  
Preparation of triaza-, tetraaza- and peraza -crown compounds containing aminoalkyl side groups or unsubstituted ring nitrogen atoms.
- [56] - J.S. Bradshaw, K.E. Krakowiak, R.M Izatt, D.J. Zamecka-Krakowiak, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1077-1080.  
New high yield syntheses of cyclams using the crab-like cyclization reaction.
- [57] - A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5517-5518.  
An improved, convenient procedure for reduction of aminoacids to aminoalcohols : use of NaBH<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.
- [58] - T. Högberg, P. Ström, M. Ebner, S. Råmsby, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2033-2036.  
Cyanide as an efficient and mild catalyst in the aminolysis of esters.
- [59] - W.C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.  
Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution.
- [60] - Catalogue ALDRICH.
- [61] - M.B. Smith, J. March, *March's advanced organic chemistry, reactions, mechanisms and structure*, 5<sup>th</sup> edition, J. Wiley & sons, New-York, Singapore, Toronto, 2001.  
a) ch. 19, pp. 1549-1550.  
b) ch. 8, p.341.

- [62] - J. Zabicky, *The chemistry of amides*, Interscience publishers, J. Wiley and Sons, London, New-York, Sydney, Toronto, **1970**, pp. 795-800
- [63] - N.G. Gaylord, *Reduction with complex metal hydrides*, Interscience publishers, New-York, London, **1956**, ch. 10, pp. 544-642.
- [64] - M. Hudlicky, *Reductions in organic chemistry*, Ellis Horwood, J. Wiley and Sons, New-York, Toronto, **1984**, pp. 164-171.
- [65] - (a) B. Wojcik, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 2419.  
Catalytic hydrogenation of amides to amines.
- (b) J.C. Sauer, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 402.  
The selective hydrogenation of substituted amides.
- [66] - R.L. Augustine, *Reduction: techniques and applications in organic synthesis*, M. Dekker, New-York, **1968**, pp.68-71.
- [67] - F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Chimie organique avancée : réactions et synthèses*, Tome 2, Chapitre 5, pp. 232-244.
- [68] - E.R.H. Walker, *Chem. Soc. Rev.* **1976**, *5*, 23-50.  
The functional group selectivity of complex hydride reducing agents.
- [69] - (a) H.C. Brown, P. Heim, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3566-3567.  
Diborane as a mild reducing agent for the conversion of primary, secondary, and tertiary amides into the corresponding amines.
- (b) H.C. Brown, B.C. Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 681.  
Hydroboration. III. The reduction of organic compounds by diborane, an acid-type reducing agent.
- (c) Z.B. Papanastassiou, R.J. Bruni, *J. Org. Chem.* **1964**, *298*, 2870-2872.  
Potential carcinolytic agents. II. Fluoroethylamines by reduction of fluoroacetamides with diborane.
- [70] - (a) H.C. Brown, P. Heim, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 912-916.  
Selective reductions. XVIII. The fast reaction of primary, secondary, and tertiary amides with diborane. A simple convenient procedure for the conversion of amides to the corresponding amines.
- (b) H.C. Brown, P. Heim, N.M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1637-1646.  
Selective reductions. XV. Reaction of diborane in tetrahydrofuran with selected organic compounds containing representative functional groups.
- [71] - M.J. Kornet, P.A. Thio, S.I. Tan, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3637-3639.  
The borane reduction of amido esters.
- [72] - (a) C.F. Lane, *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 773-799.  
Reduction of organic compounds with diborane.
- (b) C.F. Lane, *Aldrichimica Acta* **1974**, *7*, 7-8.  
Selective reduction using borane-tetrahydrofuran complex.
- (c) C.F. Lane, *Aldrichimica Acta* **1977**, *10*, 41-51.  
Selective reductions using borane complexes.
- [73] - C.F. Lane, *Aldrichimica Acta* **1975**, *8*, 20-23.  
Reduction of organic functional groups with borane-methyle sulfide.
- [74] - (a) H.C. Brown, Y.M. Choi, S. Narasimhan, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3153-3163.

- Selective reductions. 29. A simple technique to achieve an enhanced rate of reduction of representative organic compounds by borane-dimethyl sulfide.
- (b) H.C. Brown, S. Narasimhan, Y.M. Choi, *Synthesis* **1981**, 996-997.  
Improved procedure for borane-dimethyl sulfide reduction of tertiary and secondary amides in the presence of boron trifluoride etherate.
- [75] - (a) H.C. Brown, N.M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1464-1472.  
Selective reductions. X. Reaction of aluminum hydride with selected organic compounds containing representative functional groups. Comparison of the reducing characteristics of lithium aluminum hydride and its derivatives.
- (b) N.M. Yoon, H.C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2927-2938.  
Selective reductions. XII. Explorations in some representative applications of aluminum hydride for selective reductions.
- [76] - J. Seyden-Penne, *Réduction par les alumino- et borohydrures en synthèse organique*, Ed. Lavoisier, **1988**, p 81.
- [77] - (a) N.M. Yoon, Y.S. Gyoung, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2443-2450.  
Reaction of diisobutylaluminum hydride with selected organic compounds containing representative functional groups.
- (b) L.I. Zakharkin, I.M. Khorlina, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1959**, 2146; *Chem. Abst.* **1960**, *54*, 10932b.  
Reduction of substituted amides of acids to aldehydes and amines by means of diisobutylaluminum hydride.
- [78] - E. Winterfeldt, *Synthesis*, **1975**, 617-630.  
Applications of diisobutylaluminum hydride (DIBAH) and triisobutylaluminum (TIBA) as reducing agents in organic synthesis.
- [79] - H.C. Brown, P.M. Weissman, N.M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1458-1463.  
Selective Reductions. IX Reaction of lithium aluminum hydride with selected organic compounds containing representative functional groups.
- [80] - (a) R.B. Moffett, J.L. White, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 407-413.  
Substituted pyrrolidines and pyrrolidylethanol.
- (b) M. Shamma, P.D. Rosenstock, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 718-725.  
The synthesis and properties of some  $\alpha,\beta$ -unsaturated valerolactams.
- (c) V.M. Micovic, M.L.J. Mihailovic, *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1190-1200.  
The reduction of acid amides with lithium aluminum hydride.
- (d) C. Maury, T. Gharbaoui, J. Royer, H.-P. Husson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3687-3693.  
Asymmetric synthesis of  $\alpha$ -amino phosphonic acids by diastereoselective addition of trimethyl phosphite onto chiral oxazolidines.
- (e) C. Garcia, Y. Pointud, G. Jeminet, D. Dugat, J. L. Beltran, *Tetrahedron Asymmetry*. **1998**, *9*, 4253-4265.  
Chiral macrocyclic polyethers incorporating a tetraoxaspiro[5.5]undecane or trioxa-azaspiro[5.5]undecane moiety.
- (f) A.C. Cope, E. Ciganek, *Org. Synth.* **1963**, *4*, 339-342.  
*N,N*-Dimethylcyclohexylmethylamine.
- [81] - R.F. Nystrom, C.R.A. Berger, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2896-2898.  
Reduction of organic compounds by mixed hydrides. II- Hydrogenolysis of ketones and alcohols.

- [82] - H.C. Brown, P.M. Weissman, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5614-5620.  
Selective Reductions. VII Reaction of lithium trimethoxyaluminumhydride with selected organic compounds containing representative functional groups.
- [83] - J. Malek, M. Cerny, *Synthesis* **1972**, 217-234.  
Reduction of organic compounds by alkoxyaluminumhydrides.
- [84] - (a) V. Bazant, M. Capka, M. Cerny, V. Chvalovsky, K. Kochloefl, M. Kraus, J. Malek, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3303-3306.  
Properties of sodium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydride. I- Reduction of some organic functional groups.
- (b) M. Cerny, J. Malek, M. Capka, V. Chvalovsky, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1969**, *34*, 1033-1041.  
Properties of sodium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydride. IV. Reduction of oximes, amides, lactams imides and nitriles.
- (c) J. Malek, *Org. Synth.* **1989**, *36*, chapitre 3, pp.289-298.  
Reductions by metal alkoxyaluminium hydrides. Part II; Carboxylic acids and derivatives, nitrogen compounds, and sulfur compounds.
- [85] - C. Viel, *Ann. Chim.* **1963**, *8*, 515-544.  
Recherche sur la préparation de l'homovératrylamine et sur son utilisation pour des synthèses de composés bis-isoquinoléiques.
- [86] - A.S. Bhanu Prasad, J.V. Bhaskar Kanth, M. Periasamy, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4623-4628.  
Convenient methods for the reduction of amides, nitriles, carboxylic esters, acids and hydroboration of alkenes using NaBH<sub>4</sub>/I<sub>2</sub> system.
- [87] - (a) K. Masuzawa, M. Kitagawa, H. Uchida, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1967**, *40*, 224.  
Reduction of 4-benzoyl-2-piperazinone with sodium borohydride in triethylamine.
- (b) Y. Kikugawa, S. Ikegami, S.I Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **1969**, *17*, 98-104.  
Chemistry of diborane and sodium borohydride. VI. The reaction of amides with sodium borohydride.
- [88] - Y. Maki, K. Kikuchi, H. Sugiyama, S. Seto, *Chem and Ind.* **1976**, 322-323.  
Thiol-activated sodium borohydride reduction of acid amide and imide.
- [89] - (a) S. Akabori, Y. Takanohashi, *Chem. Letters*, **1990**, 251-252.  
A novel highly selective reduction of tertiary amides to amines with sodium borohydride-bis-(2-bromoethyl) selenium dibromide.
- (b) S. Akabori, Y. Takanohashi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1991**, 479-482.  
A novel borane-selenium complex: highly selective reduction of tertiary amides and nitriles to the corresponding amines with sodium borohydride-dialkylselenium dibromide.
- [90] - (a) H.C. Brown, B.C. Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2582-2588.  
A new powerful reducing agent - Sodiumborohydride in the presence of aluminium chloride and other polyvalent metal halides.
- (b) T. Yamakawa, M. Masaki, H. Nohira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2730-2734.  
A new reduction of some carboxylic esters with sodium borohydride and zinc chloride in the presence of tertiary amine.
- (c) T. Satoh, S. Susuki, Y. Susuki, Y. Miyaji, Z. Imai, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4555-4558.  
Reduction of organic compounds with sodium borohydride-transition metal salt systems. 1. Reduction of organic nitrile, nitro and amide compounds to primary amines.

- [91] - (a) R.F. Borch, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *1*, 61-65.  
A new method for the reduction of secondary and tertiary amides.
- (b) S. Raucher, P. Klein, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4061-4064.  
A convenient method for the selective reduction of amides to amines.
- (c) Y. Tsuda, T. Sano, H. Watanabe, *Synthesis* **1977**, 652-654.  
Sodium borohydride/tin(IV) chloride dietherate; a versatile reagent for the reduction of imidic esters.
- [92] - (a) M.E. Kuehne, P.J. Shannon, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2082-2087.  
Reduction of amides and lactams to amines by reactions with phosphorus oxychloride and sodium borohydride.
- (b) R. Atta-ur, B. Anwer, W. Nighat, A. Shahid, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 219-222.  
A new method for the reduction of amides to amines with sodium borohydride.
- [93] - N. Umino, T. Iwakuma, N. Itoh, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 763-766.  
Sodium acyloxyborohydride as new reducing agents. I. Reduction of carboxamides to the corresponding amines.
- [94] - R.O. Hutchins, K. Learn, F. El-Telbany, Y.P. Stercho, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2438-2443.  
Aminoborohydrides as reducing agents. 1. Sodium (dimethylamino)- and (*tert*-butylamino)borohydrides as selective reducing agents.
- [95] - G.B. Fisher, J.C. Fuller, J. Harrison, C.T. Goralski, B. Singaram, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1091-1094.  
Aminoborohydrides. 3. A facile reduction of tertiary amides to the corresponding amines and alcohols in high purity using lithium aminoborohydrides. Sterically controlled selective C-N or C-O bond cleavage.
- [96] - (a) H.C. Brown, D.B. Bigley, S.K. Arora, N.M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7161-7167.  
Selective reductions. XVI. Reaction of disiamylborane in tetrahydrofuran with selected organic compounds containing representative functional groups.
- (b) H.C. Brown, D.B. Bigley, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 486-487.  
Bis-3-methyl-2-butylborane as a selective reagent for the reduction of representative functional groups.
- [97] - (a) H.C. Brown, A. Tsukamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4549-4552.  
Selective reductions. I. The partial reduction of tertiary amides with lithium aluminium hydride. A new aldehyde synthesis *via* the 1-acylaziridines.
- (b) H.C. Brown, A. Tsukamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2016-2017.  
The reaction of 1-acylaziridines with lithium aluminium hydride. A new aldehyde synthesis.
- (c) F. Weygand, G. Eberhardt, H. Linden, F. Schäfer, I. Eigen, *Angew. Chem.* **1953**, *65*, 525-548.  
Darstellung von Aldehyden aus Carbonsäuren. III. Mitteilung.
- [98] - (a) H.C. Brown, A. Tsukamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1089-1095.  
Selective reductions. V. The partial reduction of tertiary amides with lithium di- and triethoxyaluminumhydride. A new aldehyde synthesis *via* the dimethylamides.
- (b) H.C. Brown, A. Tsukamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 502-503.  
Lithium diethoxyaluminumhydride as a selective reducing agent. The reduction of dimethylamides to aldehydes.
- [99] - (a) H.C. Brown, S.C. Kim, S. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1-12.  
Selective reductions. 26. Lithium triethylborohydride as an exceptionally powerful and selective reducing agent in organic synthesis. Exploration of the reactions with selected organic compounds containing representative functional groups.

- (b) H.C. Brow, S.C. Kim, *Synthesis* **1977**, 635-636.  
An unusual reduction of tertiary amides with carbon-nitrogen fission.
- [100] - (a) A. Stock, C. Massenez, *Chem. Ber.* **1912**, 45, 3539.
- (b) H.G. Weiss, I. Shapiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 6167-6168.  
Diborane from the sodium borohydride-sulfuric acid reaction.
- (c) B.J. Duke, J.R. Gilbert, I.A. Read, *J. Chem. Soc.* **1964**, 540-541.  
Preparation and purification of diborane.
- (d) A.D. Norman, W.L. Jolly, *Inorg. Syn.* **1968**, 11, 15.
- (e) H.C. Brown, P.A. Tierney, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 1552-1558.  
The reaction of lewis acids of boron with sodium hydride and borohydride.
- (f) G.F. Freeguard, L.H. Long, *Chem. Ind. (London)* **1965**, 471.
- [101] - H.C. Brown, B. Singaram, *Inorg. Chem.* **1980**, 19, 455-457.  
Molecular addition compounds. 7. Synthesis of addition compounds of boron trifluoride, borane, and alane with *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine and triethylenediamine by precipitation from ether solvents
- [102] - R.D. Schuetz, G.P. Nilles, R.L. Titus, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1556-1559.  
The total synthesis of ( $\pm$ )-1-deaza-1-thiareserpine.
- [103] - H.J. Brabander, W.B. Wright, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 4053-4055.  
The ring opening and defluorination of *N*-cyclopropyl- $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-*n*-toluamide with lithium aluminum hydride.
- [104] - H.C. Brown, S. Krishnamurthy, *Tetrahedron* **1979**, 35, 567-607.  
Forty years of hydride reductions.
- [105] - R.C. Northrop, P.L. Russ, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 4148-4150.  
Selective reduction of some *N*-formyl dipeptide esters with borane-tetrahydrofuran.
- [106] - W.V. Curran, R.B. Angier, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3867-3868.  
Selective borane reduction of a trifluoroacetamide substituent in the presence of a carbamate.
- [107] - J.C. Hinshaw, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 47-50.  
Pyridazino[1,2- $\alpha$ ] pyridazine chemistry. An attempted synthesis of 1,6-diazacyclodecapentaene.
- [108] - S. Brandès, F. Denat, S. Lacour, F. Rabiet, F. Barbette, P. Pullumbi, R. Guillard, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2349-2360.  
Synthesis of macropolycyclic ligands based on tetraazacycloalkanes.
- [109] - H.C. Brown, S. Narasimhan, Y.M. Choi, *Synthesis* **1981**, 441-442.  
Improved procedure for borane-dimethyl sulfide reduction of primary amides to amine.
- [110] - J. Jurczack, T. Stankiewicz, P. Salanski, S. Kasprzyk, P. Lipkowski, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 49, 1478-1488.  
A new method for the synthesis of diazaronands *via* double-amidation reaction.
- [111] - S.F. Martin, H. Rüeger, S.A. Williamson, S. Grejszczak, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6124-6134.  
General strategies for the synthesis of indole alkaloids. Total syntheses of ( $\pm$ )-reserpine and ( $\pm$ )- $\alpha$ -yohimbine.

- [112] - M.B. Jackson, L.N. Mander, T.M. Spotswood, *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 779-788.  
Reduction of N-substituted azetidines-2-ones to azetidines.
- [113] - M. Yamashita, I. Ojima, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6339-6342.  
Effective route to azetidines from azetidines-2-ones using hydroalanes as specific reducing agents.
- [114] - E.L. Eliel, V.G. Badding, M.N. Rerick, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2371-2377.  
Reduction with metal hydrides. XII. Reduction of acetals and ketals with lithium aluminum hydride-aluminum chloride.
- [115] - A. Mori, J. Fujiwara, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4581-4584.  
Asymmetric reduction of ketone reductive cleavage of chiral acetals using organoaluminum reagents.
- [116] - M. Kornet, *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 2125-2127.  
Phenylurethans of pyrazolidinols and piperidazinols as anticonvulsants.
- [117] - (a) J.-L. Pierre, H. Handel, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *26*, 2317-2320.  
Sur le rôle fondamental du cation alcalin dans la réduction des cétones par les hydrures métalliques. Utilisation de coordinats macrocycliques.
- (b) J.-L. Pierre, H. Handel, R. Perraud, *Tetrahedron* **1975**, *26*, 2795-2798.  
Sur le rôle fondamental du cation alcalin dans la réduction des cétones par les hydrures métalliques. Utilisation de coordinats macrocycliques - III. Etude de divers groupements fonctionnels réduits par LiAlH<sub>4</sub>.
- [118] - E.C. Ashby, J.R. Boone, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5524-5531.  
Mechanism of lithium aluminium hydride reduction of ketones. Kinetics of reduction of mesityl phenyl ketone.
- [119] - M.A. Lang, W. Beck, *Z. Naturforsch. B.* **2003**, *58*, 447-450.  
C-Substituted cyclams from cyclotetrapeptides.
- [120] - G.W. Gokel, D.M. Dishong, R.S. Schultz, V.J. Gatto, *Synthesis* **1982**, 997-1012.  
Synthesis of aliphatic azacrown compounds.
- [121] - (a) H.C. Brown, R.F. McFarlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 252.  
Lithium tri-*t*-butoxyaluminiumhydride-a new reagent for converting acid chlorides to aldehydes. The reaction of lithium aluminium hydride with alcohols lithium Tri-*t*-butoxyaluminiumhydride as a new selective reducing agent.
- [122] - H.C. Brown, C.J. Shoaf, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1079-1085.  
Selective reductions. III. Further studies of the reaction of alcohols with lithium aluminium hydride as a route to the lithium alkoxyaluminumhydrides
- [123] - D.A. Horne, A. Jordan, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1357-1358.  
An efficient reduction of acetals and ketals to methyl ethers.
- [124] - R. Johansson, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1984**, 201-202.  
Regioselective reductive ring opening of 4-methoxybenzylidene acetals of hexopyranosides. Access to a novel protective group strategy.
- [125] - J.E. Richman, T.J. Atkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2268-2270.  
Nitrogen analogs of crown ethers.
- [126] - V. Panetta, J.J. Yaouane, H. Handel, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5505-5508.  
Triflamides for protection and cyclization of tetraamines to tetraazamacrocycles.

- [127] - T.R. Wagler, C.J. Burrows. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 277-278.  
Synthesis of an optically active C-functionalized cyclam: (S) -5-(hydroxymethyl)-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane and its nickel (II) complex.
- [128] - (a) J.P.L. Cox, K.J. Jankowski, R. Katakay, D. Parker, N.R.A. Beeley, B.A. Boyce, M.A.W. Eaton, K. Millar, A.T. Millican, A.Harrison, C. Walker, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 797-798.  
Synthesis of a kinetically stable yttrium-90 labelled macrocycle-antibody conjugate.
- (b) J.P.L. Cox, A.S. Craig, I.M. Helps, K.J. Jankowski, D. Parker, M.A.W. Eaton, A.T. Millican, K. Millar, N.R.A. Beeley, B.A. Boyce, *J.Chem. Soc., Perkin Trans.* **1990**, 2567-2576.  
Synthesis of C-and N-functionalised derivatives of 1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-trityltriacetic acid (NOTA), 1,4,7,10-tetra-azacyclododecane-1,4,7,10-tetrayltetra-acetic acid (DOTA), and diethylenetriaminepenta-acetic acid (DTPA): bifunctional complexing agents for the derivatisation of antibodies.
- [129] - M.K. Moi, C.F. Meares, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6266-6267.  
The peptide way to macrocyclic bifunctional chelating agents: Synthesis of 2-( $\rho$ -nitrobenzyl)-1,4,7,10 tetraazacyclododecane-*N,N',N'',N'''*-tetraacetic acid and study of its yttrium (III) complex.
- [130] - E.K. Barefield, *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 2273-2274.  
A new synthesis of 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane (cyclam) via the nickel(II) complex.
- [131] - (a) N.F. Curtis, L. Xin, D.C. Weatherburn, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 5838-5843.  
Compounds of iron(III) with trans-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-6,13-dicarboxylic acid: structures of trans-(trans-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-6,13-dicarboxylato)iron(III) perchlorate and trans-(trans-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-6,13-dicarboxylato)iron(III) trans-(trans-1,4,8,11-tetraazacyclotetra-decane -6,13-dicarboxylic acid) dichloroiron(III) trans-1,4,8,11-tetraazoniacyclotetradecane-6,13-dicarboxylic acid dichloride tetraperchlorate tetrahydrate.
- (b) P. Comba, N.F. Curtis, G.A. Lawrance, M.A. O'Leary, B.W. Skelton, A.H. White, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1988**, 2145-2152.  
Comparison of thirteen- to sixteen-membered tetra-azacyclic copper (II) complexes derived from template syntheses involving nitroethane and formaldehyde. Crystal structures of (10-methyl-10-nitro-1,4,8,12-tetra-azacyclopentadecane)copper (II) and (3-methyl-3-nitro-1,5,9,13-tetra-azacyclohexadecane)-copper (II) perchlorates.
- [132] - P. Comba, N.F. Curtis, G. A. Lawrance, A.M. Sargeson, B.W. Skelton, A.H. White, *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 4260-4267.  
Template syntheses involving carbon acids. Synthesis and characterization of (3,10-dimethyl-3,10-dinitro-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane)copper(II) and (1,9-diamino-5-methyl-5-nitro-3,7-diazanonane) -copper(II) cations and nitro group reduction products.
- [133] - (a) F. Boschetti, F. Denat, E. Espinosa, R. Guilard, *Chem. Commun.* **2002**, 312-313.  
An organic template approach for the synthesis of selectively functionalised tetraazacycloalkanes.
- (b) F. Boschetti, F. Denat, E. Espinosa, J.-M Lagrange, R. Guilard, *Chem. Commun.* **2004**, 588-589.  
A powerful route to C-functionalised tetraazamacrocycles.
- [134] - R. Tripier, F. Chuburu, M.L. Baccon, H. Handel, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4573-4579.  
Phenylglyoxal for polyamines modification and cyclam synthesis.
- [135] - D. Dugat, résultats non publiés.
- [136] - J.A. Bennek, G.R. Gray, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 892-897.  
An efficient synthesis of anhydroalditols and allyl C-glycosides.

- [137] - J.G. Jun, G.R. Gray, *Carbohydr. Res.* **1987**, *163*, 247-261.  
A new catalyst for reductive cleavage of methylated glycans.
- [138] - B. Wunsch, G. Höfner, G. Bauschke, *Arch. Pharm.* **1993**, *326*, 127-133.  
2,9-Epoxy-3-benzazocine : zentralwirksame N/O-acetale durch ringschluß von amino- und aminoacetalen.
- [139] - T.M. Yuan, Y.T. Hsieh, S.M. Yeh, J.J. Shyue, T.Y. Luh, *Synlett* **1996**, 53-54.  
Tunable C-2 chiral 1,2-diols. Syntheses of 1,4-bis-alkoxybutane-2*S*,3*S*-diols.
- [140] - K. Kobayashi, H. Suginome, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 951-952.  
A simple synthesis of ( $\pm$ )-*cis*-(6-methyltetrahydro-2-pyranyl)acetic acid, a constituent of civet.
- [141] - D. Dugat, A.-G. Valade, B. Combourieu, J. Guyot, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5641-5653.  
Conformational analysis of new 14-membered ring diketal dilactam macrocycles : molecular mechanics, liquid and solid state NMR studies.
- [142] - F. Mohamadi, N.G.J. Richards, W.C. Guida, R. Liskamp, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W.C. Still, *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440-467.
- [143] - S.J. Weiner, P.A. Kollman, D.A. Case, U.C. Singh, C. Ghio, G. Alagona, S. Profeta, Jr., P. Weiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 765-784.  
A new force field for molecular mechanical simulation of nucleic acids and proteins.
- [144] - H. Belhadj-Tahar, M.-H. Darbieu, *L'actualité chimique*, novembre-décembre **2003**, 57-63.  
Application de la chimie de coordination du technétium 99 dans le domaine de la biologie et de la médecine.
- [145] - (a) S. Jurisson, D. Berning, W. Jia, D. Ma, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1137-1156.  
Coordination compounds in nuclear medicine.
- (b) D. E. Milenic, E. D. Brady, M. W. Brechbiel, *Nature Reviews Drug Discovery*, **2004**, *3*, 488-499.  
Review antibody-targeted radiation cancer therapy.
- [146] - (a) C. J. Anderson, M.J. Welch, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2219-2234.  
Radiometal-labeled agents (non-technetium) for diagnostic imaging.
- (b) W.A. Volkert, T. J. Hoffman, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2269-2292.  
Therapeutic radiopharmaceuticals.
- [147] - (a) P. Labarre, J. Papon, M.-F. Moreau, N. Moins, M. Bayle, A. Veyre, J.-C. Madelmont, *Melanoma Research*, **2002**, *12*, 115-121  
Melanin affinity of *N*-(2-diethylaminoethyl)-4-iodobenzamide, an effective melanoma imaging agent.
- (b) N. Moins, J. Papon, H. Seguin, D. Gardette, M.-F. Moreau, P. Labarre, M. Bayle, J. Michelot, J.-C. Gramain, J.-C. Madelmont, A. Veyre, *Nuclear Medicine and Biology* **2001**, *28*, 799-808.  
Synthesis, characterization and comparative biodistribution study of a new series of *p*-iodine-125 benzamides as potential melanoma imaging agents.
- [148] - T.A. Kaden, *Chimia*. **2000**, *54*, 46-47.  
Labeling monoclonal antibodies with metal complexes: A challenge for coordination chemists.
- [149] - S.S. Jurisson, J. D. Lydon, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2205-2218.  
Potential technetium small molecule radiopharmaceuticals.

- [150] - C. Perrier, E. Segré, *J. Chem. Phys.* **1939**, 7, 155.
- [151] - L. Schriver, M.L. Jungfleisch, S. Tribalat, *Compléments au Nouveau Traité de Chimie Minérale - Technétium-Rhénium*, Masson, **1978**, p. 42.
- [152] - K. Schowchau, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2258-2267.  
Technetium radiopharmaceuticals-fundamentals, synthesis, structure, and development
- [153] - Y. Wei, B.-L. Liu, H.F. Kung, *Appl. Radiol. Isot.* **1990**, 41, 763-771.  
Quantitative study of the structure-stability relationship of Tc complexes.
- [154] - A. Marchi, A. Duatti, R. Rossi, L. Magon, R. Pasqualini, V. Bertolasi, G. Gilli, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1988**, 1743-1749.  
Technetium (v)-nitrido complexes of dithiocarbamic acid derivatives. Reactivity of  $[\text{TcN}]^{2+}$  core towards schiff bases derived from S-methyl dithiocarbamate. Crystal structures of [ S-methyl 3-(2-hydroxyphenyl-methylene)dithiocarbazato]nitrido (triphenylphosphine) technetium (v) and bis (S-methyl 3-isopropylidenedithiocarbazato) nitridotechnetium (v)
- [155] - D. J. Canney, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1032-1040.  
Dicarboxylate diamide dimercaptide ( $\text{N}_2\text{S}_2$ ) Technetium-99m complexes: Synthesis and biological evaluation as potential renal radiopharmaceuticals.
- [156] - F. Riche, H. Vidal, *Appl. Radiol. Isot.* **1992**, 43, 437-442.  
Etude de la complexation du cœur  $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_2]^+$  par le 2,4-dioxo-1,5,8,12-tétraazacyclotétradécane, le 2-dioxo-1,5,8,12-tétraazacyclotétradécane, et leurs dérivés méthylés en position 3.
- [157] - J. Baldas, J. Bonnyman, *Appl. Radiol. Isot.* **1985**, 36, 133-139.  
 $^{99\text{m}}\text{TcNCl}_4^-$  -A route to a new class of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -radiopharmaceuticals.
- [158] - H. F. Kung, B.-L. Liu, Y. Wie, S. Pan, *Appl. Radiol. Isot.* **1990**, 41, 773-781.  
Quantitative study of the structure-stability relationship of  $\text{Tc}^{\text{VO}}(\text{III})$  complexes.
- [159] - F. Tisato, F. Refosco, G. Bandoli. *Coord. Chem. Rev.* **1994**, 135/136, 1301-1307.  
Structural survey of technetium complex.
- [160] - (a) A. Duatti, A. Marchi, R. Pasqualini, Eighth international symposium on radio pharmaceuticals chemistry abstracts. *J. Label. Compds. Radiopharm.* **1991**, 30, 13.  
A new method for the preparation of Tc-99m radiopharmaceuticals containing the  $\text{Tc}\equiv\text{N}$  multiple bond.  
  
(b) A. Marchi, L. Marvelli, R. Rossi, P. Poncarà, L. Uccelli. M. Giganti. Dans: *Technetium and rhenium in chemistry and nuclear medicine, Vol 4*, **1995**, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi, SGE Ditoriali, Padova, 113-116.  
Study on the role of N-methyl, S-methyl dithiocarbamate in the formation of the  $^{99\text{m}}\text{Tc}\equiv\text{N}$  multiple bond.  
  
(c) R. Pasqualini, V. Comazzi, E. Bellande, A. Duatti, A. Marchi, *Appl. Radiol., isot.* **1992**, 43, 1329-1333.  
A new efficient method for the preparation of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -radiopharmaceuticals containing  $\text{Tc}\equiv\text{N}$  multiple bond.
- [161] - (a) P. Auzeloux, J. Papon, E.-M. Azim, M. Borel, R. Pasqualini, A. Veyre, J.-C Madelmont, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 190-198.  
A Potential melanoma tracer: synthesis, radiolabeling, and biodistribution in mice of a new nitridotechnetium bis(aminothiol) derivative pharmacomodulated by a N-(diethylaminoethyl)-benzamide.  
  
(b) P. Auzeloux, M.-F. Moreau, J. Papon, M. Bayle, M. Borel, R. Pasqualini, J.-C. Madelmont, *J. Label. Compds. Radiopharma.* **1999**, 42, 567-579.

- Technetium-99m radiolabeling of an N-amino-alkyl-benzamide nitrido- and oxo-technetium bis(aminoethanethiol) derivative synthesis and biological results. Potential melanoma tracer agents.
- (c) P. Auzeloux, J. Papon, R. Pasqualini, J.-C. Madelmont, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1116-1121.  
Synthesis and biodistribution of a new oxo-technetium-99m bis(aminothiols) complex as a potential melanoma tracer
- [162] - P. Auzeloux, *Thèse de doctorat*, Université d'Auvergne de Clermont-Ferrand I, 5 juin **1998**.  
Pharmacomodulation de chélates technétiés, application potentielle au diagnostic du mélanome malin  
(a) Partie bibliographique, pp. 60-63.; (b) Partie expérimentale, pp. 220-222.
- [163] - C.A. Cutler, M. Wuiest, C.J. Anderson, D.E. Reichert, Y. Sun, A.E. Martell, M.J. Welch, *Nuclear Medicine Biology* **2000**, *27*, 375-380.  
Labeling and in vivo evaluation of novel copper (II) dioxotetraazamacrocyclic complexes.
- [164] - I.G. Finlay, M.D. Mason, M. Shelley, *Lancet Oncol.* **2005**, *6*, 392-400.  
Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review.
- [165] - SIDA Information Suisse, octobre **2000**.  
<http://www.aids-info.ch/aas-f-f1.htm>
- [166] - G. Furelaud, Vie- La Biologie au lycée, mars **2002**.  
<http://www.sbv.jussieu.fr/vie/dossiers/SIDA/3cycle.htm>
- [167] - E. De Clercq, La recherche 241 Mars **1992**, *23*, 288-295.  
La chimiothérapie du sida.
- [168] - Le journal du CNRS, novembre **1998**, 12-16.  
Sida, l'état se resserre.
- [169] - M.A. Naarding, I.S. Ludwig, F. Groot, B. Berkhout, T.B.H. Geijtenbeek, G. Pollakis, W.A. Paxton, *J. Clin. Invest.* **2005**, 1-9.  
Lewis X component in human milk binds DC-SIGN and inhibits HIV-1 transfer to CD4 T lymphocytes.
- [170] - *Sciences chimiques* CNRS-info n° 75, Mars **2001**, 8-9.
- [171] - (a) E. De Clercq, *Clinical Microbiology Rev.* **1995**, 200-239.  
Antiviral therapy for human immunodeficiency virus infections.
- (b) E. De Clercq, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2491-2517.  
Toward improved anti-HIV chemotherapy : therapeutic strategies for intervention with HIV infections.
- (c) E. De Clercq, *Clin. Microb. Rev.* **1997**, 674-693.  
In search of a selective antiviral chemotherapy.
- (d) E. De Clercq, *Drugs R&D* **1999**, *Nov*: 2, 321-331.  
The emerging role of fusion inhibitors in HIV infection.
- (e) E. De Clercq, *Rev. Med. Virol.* **2000**, *10*, 255-277.  
Novel compounds in preclinical / early clinical development for the treatment of HIV infections.
- (f) E. De Clercq, *J. Clin Virol.* **2001**, *22*, 73-89.  
Antiviral drugs: current state of the art.
- (g) E. De Clercq, *Nature Reviews Drug Discovery* **2002**, *1*, 13-25.

- Strategies in the design of antiviral drugs.
- (h) E. De Clercq, *Biochim. Biophys. Acta*, **2002**, 1587, 258-725.  
New developments in anti-HIV chemotherapy.
- (i) E. De Clercq, *Med. Res. Rev.* **2002**, 22, 531-565.  
New anti-HIV agents and targets.
- [172] - A. Marquet, *Lettre des Sciences Chimiques du CNRS / L'Actualité Chimique*, Novembre **1999**, 12-16  
Je suis la clé de la vie...
- [173] - (a) N. Madani, A.L. Perdigoto, K. Srinivasan, J.M. Cox, J.J. Chruma, J. LaLonde, M. Head, A.B. Smith III, J.G. Sodroski, *J. Virol.* **2004**, 78, 3742-3752.  
Localized changes in the gp120 envelope glycoprotein confer resistance to human immunodeficiency virus entry inhibitors BMS-806 and #155.
- (b) T. Wang, Z. Zhang, O.B. Wallace, M. Deshpande, H. Fang, Z. Yang, L.M. Zadjura, D.L. Tweedie, S. Huang, F. Zhao, S. Ranadive, B.S. Robinson, Y.-F. Gong, K. Ricarrdi, T.P. Spicer, C. Deminie, R. Rose, H.-G.H. Wang, W.S. Blair, P.-Y. Shi, P.-F. Lin, R.J. Colonna, N.A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4236-4239.  
Discovery of 4-benzoyl-1-[(4-methoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)oxoacetyl]-2-(R)-methylpiperazine (BMS-378806): A novel HIV-1 attachment inhibitor that interferes with CD4-gp120 interactions
- [174] - A.E.I. Proudfoot, Y. Chvatchko *Revue de l'ACOMEN*, **1999**, 5, 259-270.  
Les chémokines: des cibles thérapeutiques potentielles de l'asthme au VIH.
- [175] - <http://www.aids.ch/webEdition/>:  
Recherche: perspectives -nouvelles approches dans le combat contre le VIH
- [176] - (a) J. M. Daoudi, J. Greiner, A. M. Aubertin, P. Vierling, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 495- 498.  
New bicyclam-galcer analogue conjugates: synthesis and in vitro anti-HIV activity.
- (b) B. Faroux-Corlay, J. Greiner, R. Terreux, R. Carbol-BASS, A. M. aubertin, P. Vierling, J. Fantini, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2188-2203.  
Amphiphilic anionic analogues of galactosylceramide: Synthèse, Anti-HIV-1 activity, and gp120 binding
- [177] - J. Barretina, J. Blanco, M. Arnand. Ugon, A. Gutierrez, B. Clotet, J.A. Este, *Antivir. Ther.* **2003**, 8, 155-161.  
Anti-HIV-1 activity of enfuvirtide (T-20) by inhibition of bystander cell death.
- [178] - J. Dessolin, P. Galea, P. Vlieghe, J.-Claude Chermenn, J.-L Kraus *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 229-241.  
New bicyclam-AZT conjugates: design, synthesis, anti-HIV evaluation, and their interaction with CXCR-4 coreceptor.
- [179] - T.M. Hunter, L.W. McNae, X. Liang, J. Bella, S. Parsons, M.D. Walkinshaw, P.J. Sadler, *PNAS*, **2005**, 102, 2288-2292.  
Protein recognition of macrocycles : binding of anti-HIV metallocyclams to lysozyme.
- [180] - (a) L.O. Gerlach, R.T. Skerlj, G.J. Bridger, T.W. Schwartz, *J. Biol. Chem.* **2001**, 42, 229-241.  
Molecular interactions of cyclam and bicyclam non-peptide antagonists with the CXCR<sub>4</sub> chemokine receptor.
- (b) M. M Rosenkilde, L.O. Gerlach, J.S. Jacobsen, R.T. Skerlj, G.J. Bridger, T. W. Schwartz,

*J. Biol. Chem.* **2003**, 279, 3033-3041.

Molecular mechanism of AMD3100 antagonism in the CXCR4 receptor: transfer of binding site to the CXCR3 receptor.

(c) S. Hatse, K. Princen, K. Vermeire, L.O. Gerlach, M.M. Rosenkilde, T.W. Schwartz, G. Bridger, E. De Clercq, D. Schols, *FEBS Lett.* **2003**, 546, 300-306.

Mutations at the CXCR4 interaction sites for AMD3100 influence anti-CXCR4 antibody binding and HIV-1 entry.

**ANNEXE**

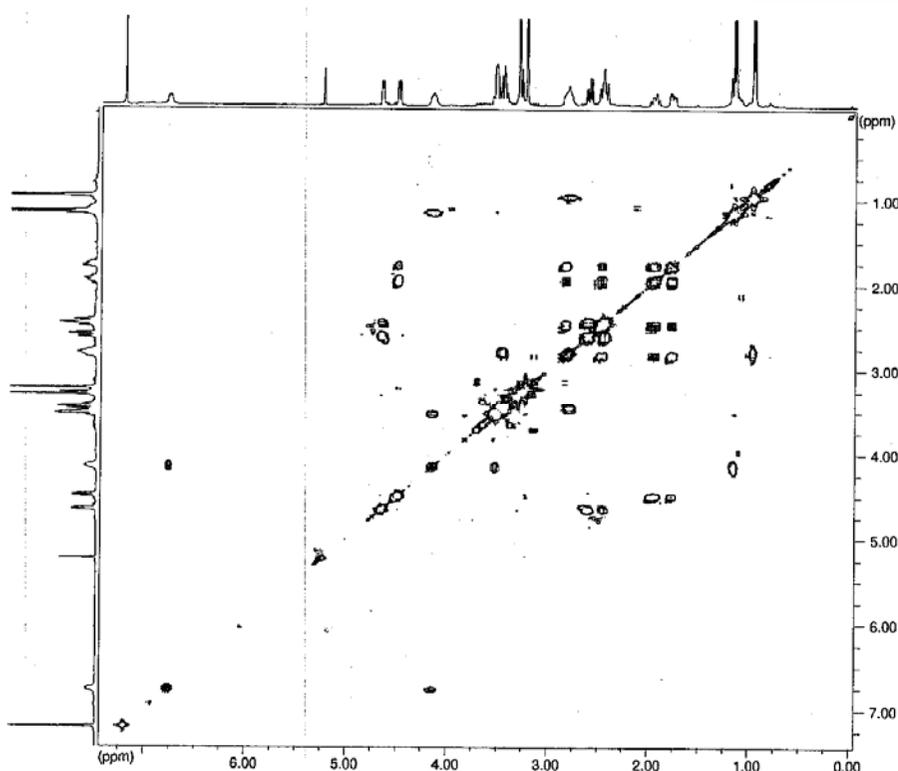
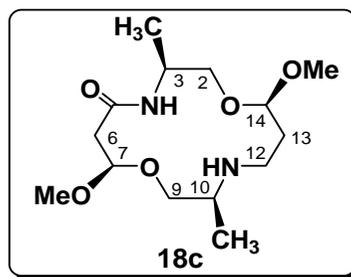


Figure 1: Spectre COSY du composé **18c** réalisé dans le chloroforme deutéré

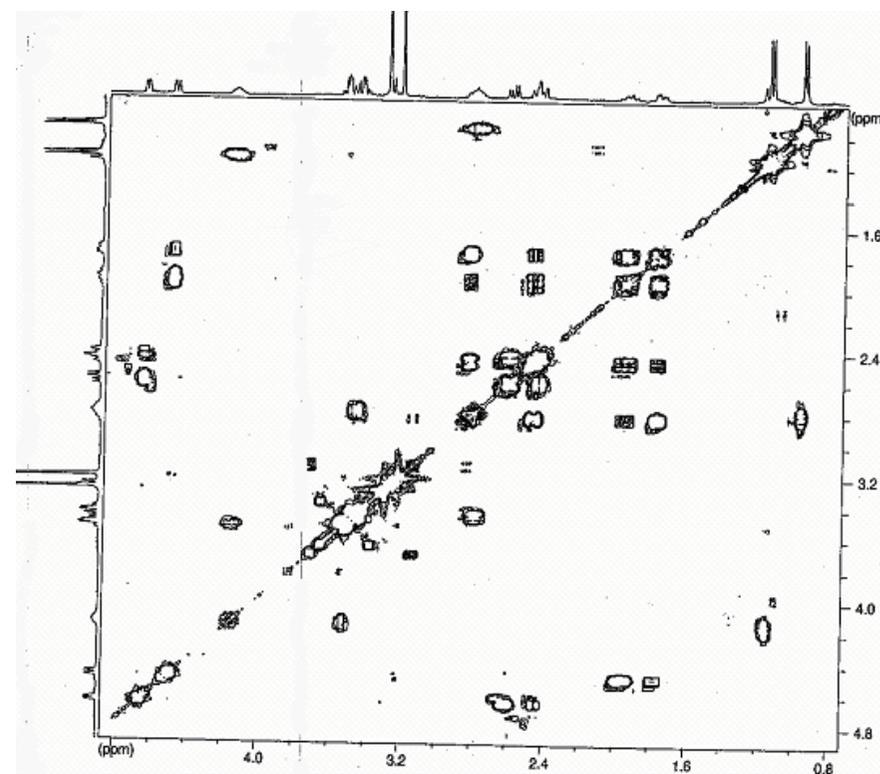


Figure 2 : Agrandissement du Spectre COSY du composé **18c** réalisé dans le chloroforme deutéré

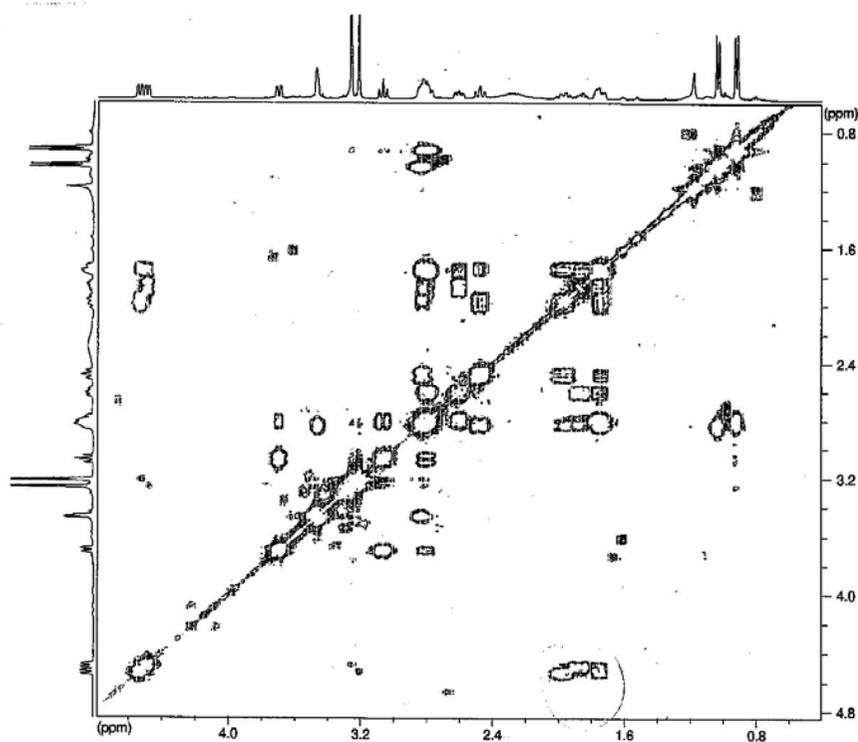
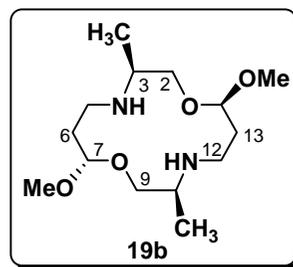


Figure 3 : Agrandissement du spectre COSY du composé **19b** réalisé dans le chloroforme deutéré

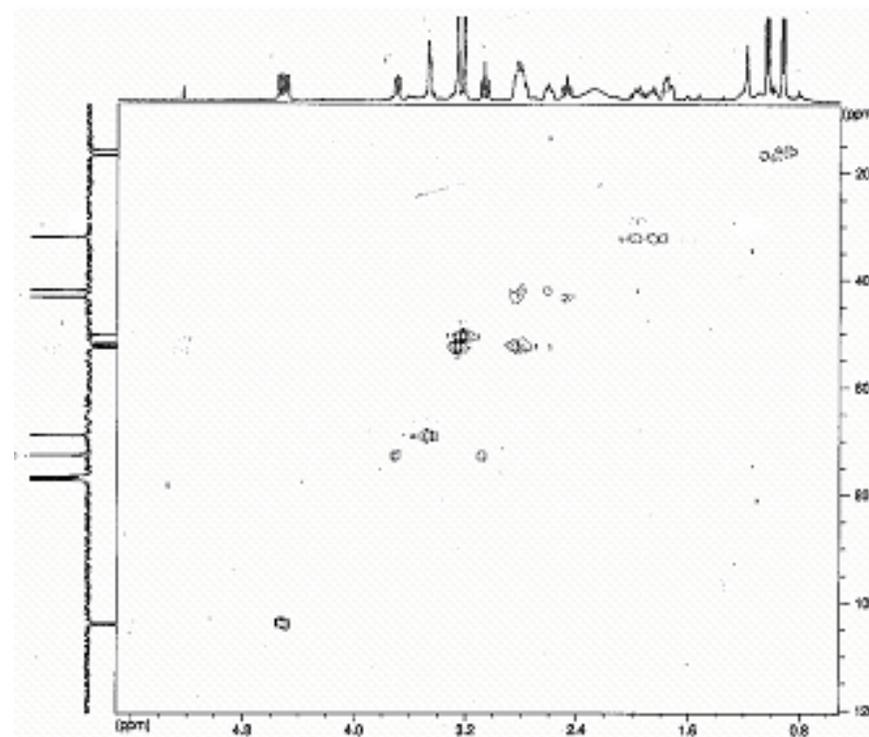


Figure 4 : Agrandissement du spectre HSQC du composé **19b** réalisé dans le chloroforme deutéré

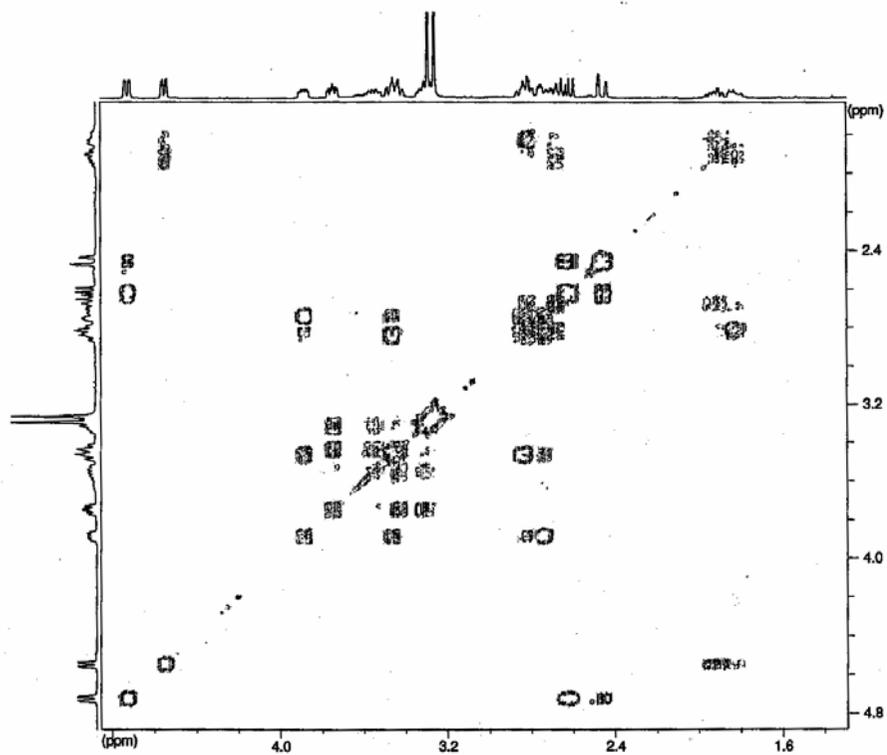
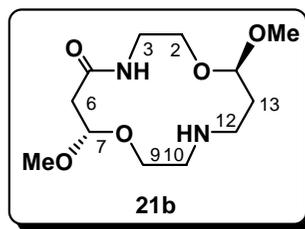


Figure 5 : Agrandissement du spectre COSY du composé **21b** réalisé dans le chloroforme deutéré

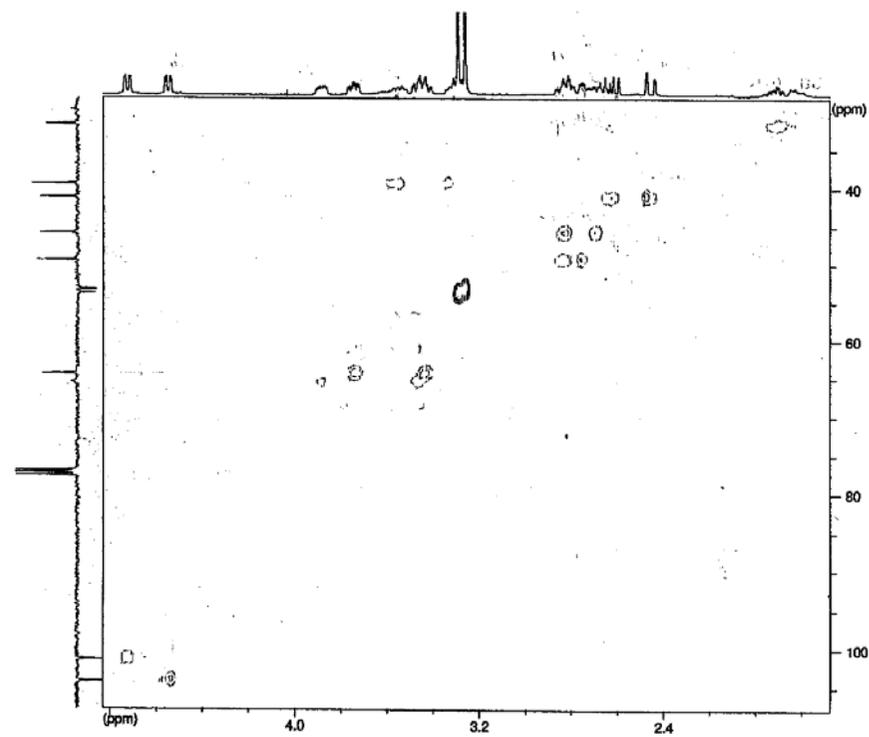


Figure 6 : Agrandissement du spectre HSQC du composé **21b** réalisé dans le chloroforme deutéré

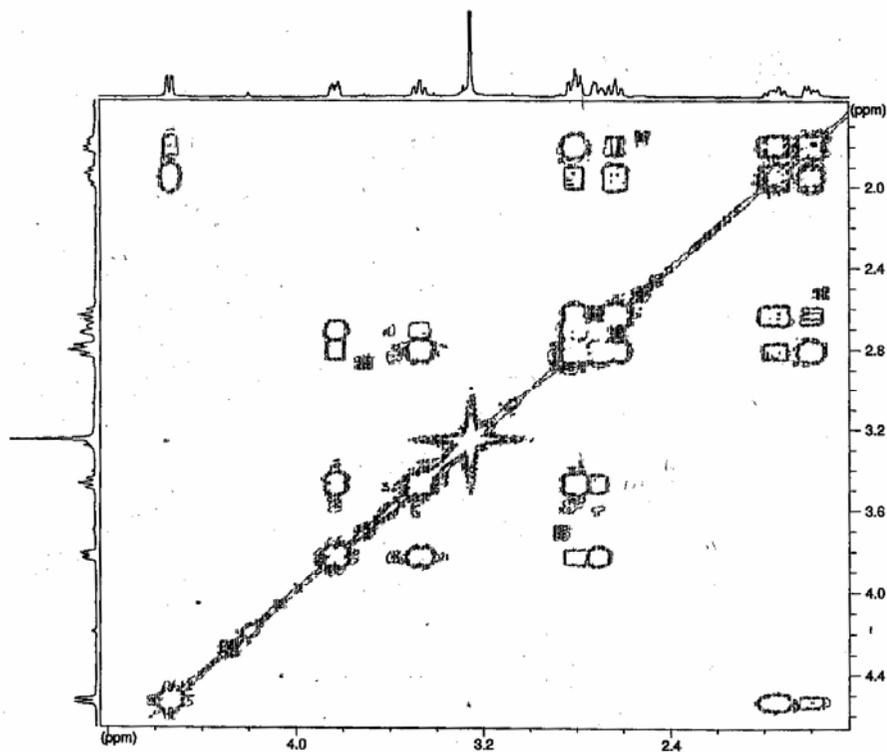
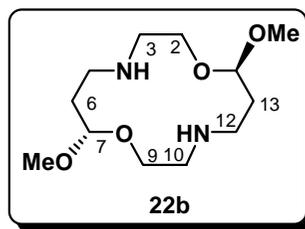


Figure 7 : Agrandissement du spectre COSY du composé **22b** réalisé dans le chloroforme deutéré

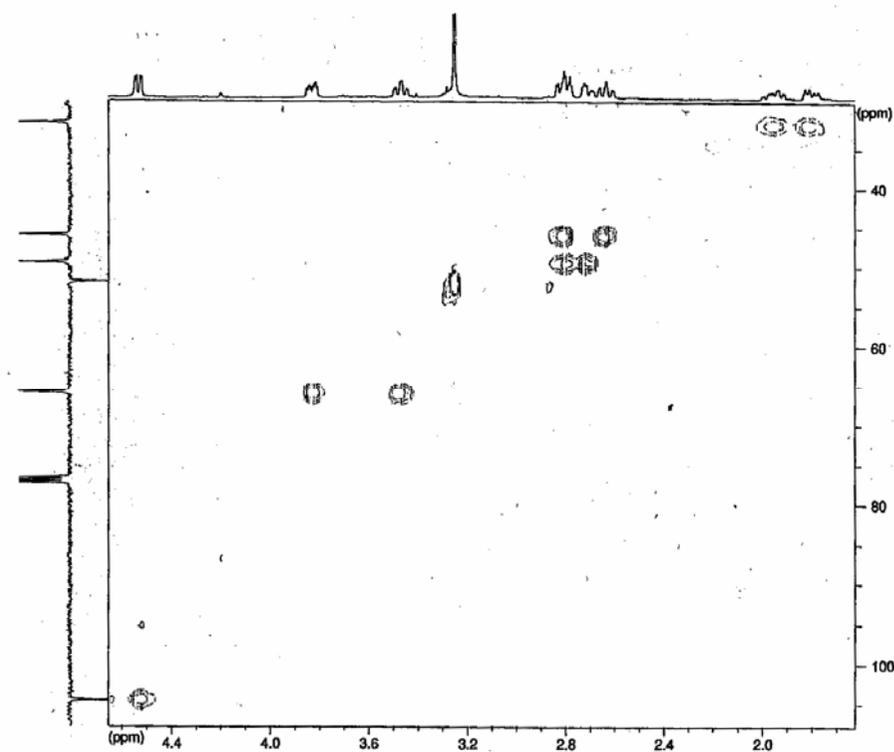


Figure 8 : Agrandissement du spectre HSQC du composé **22b** réalisé dans le chloroforme deutéré

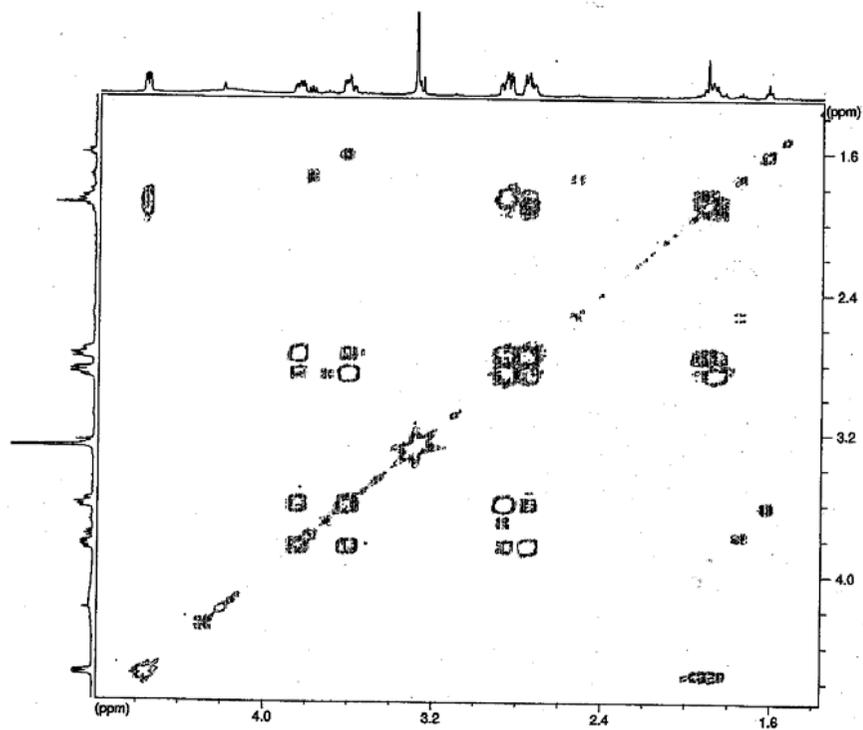
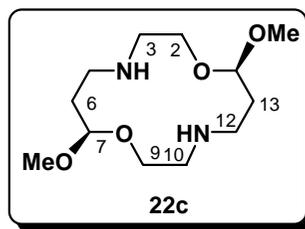


Figure 9 : Agrandissement du spectre COSY du composé **22c** réalisé dans le chloroforme deutéré

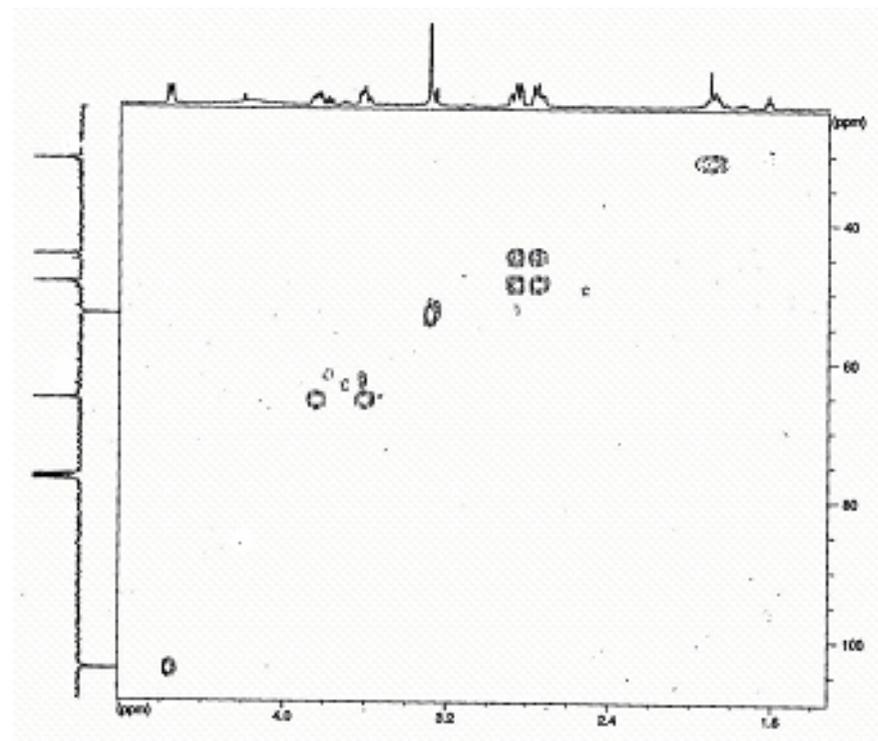


Figure 10 : Agrandissement du spectre HSQC du composé **22c** réalisé dans le chloroforme deutéré

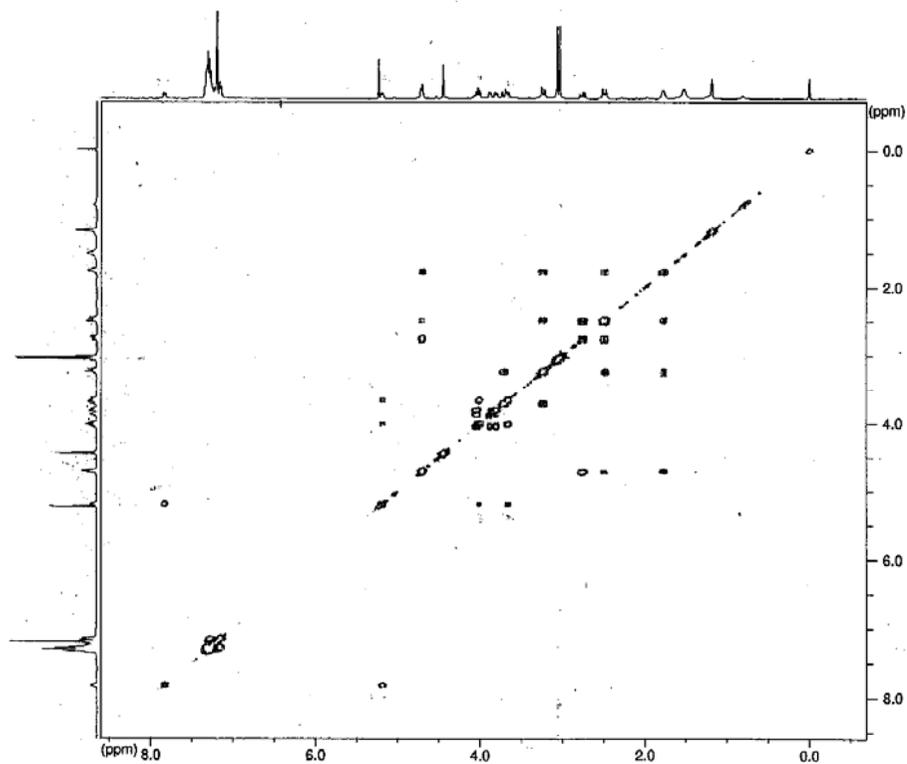
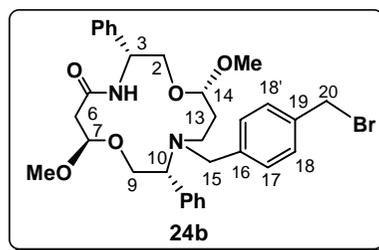


Figure 11 : Spectre COSY du composé **24b** réalisé dans le chloroforme deutéré

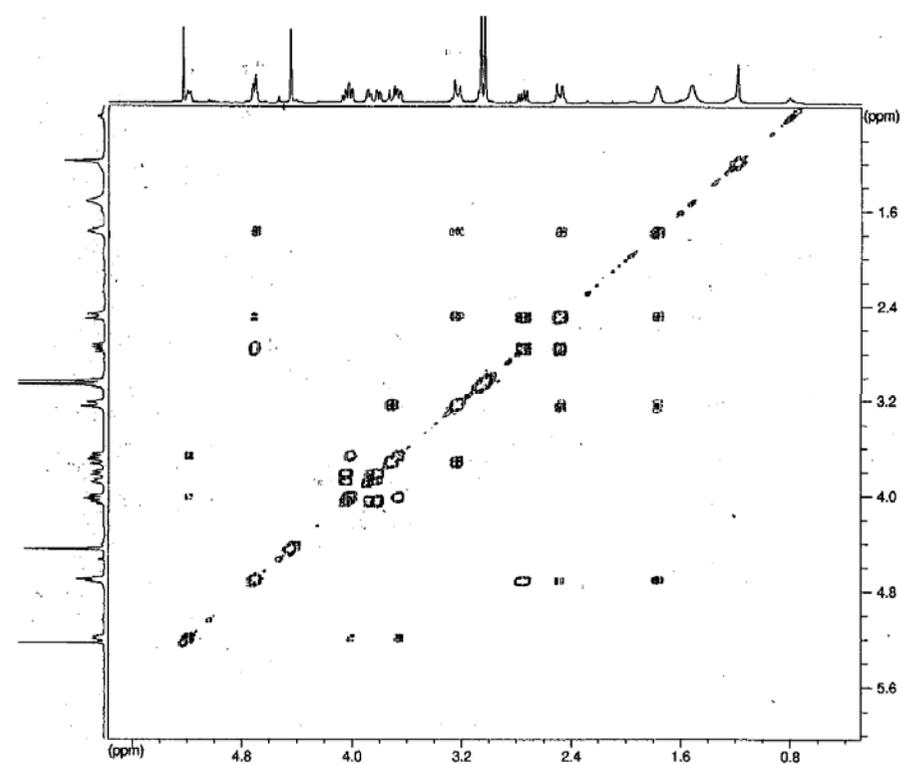


Figure 12 : Agrandissement du spectre COSY du composé **24b** réalisé dans le chloroforme deutéré

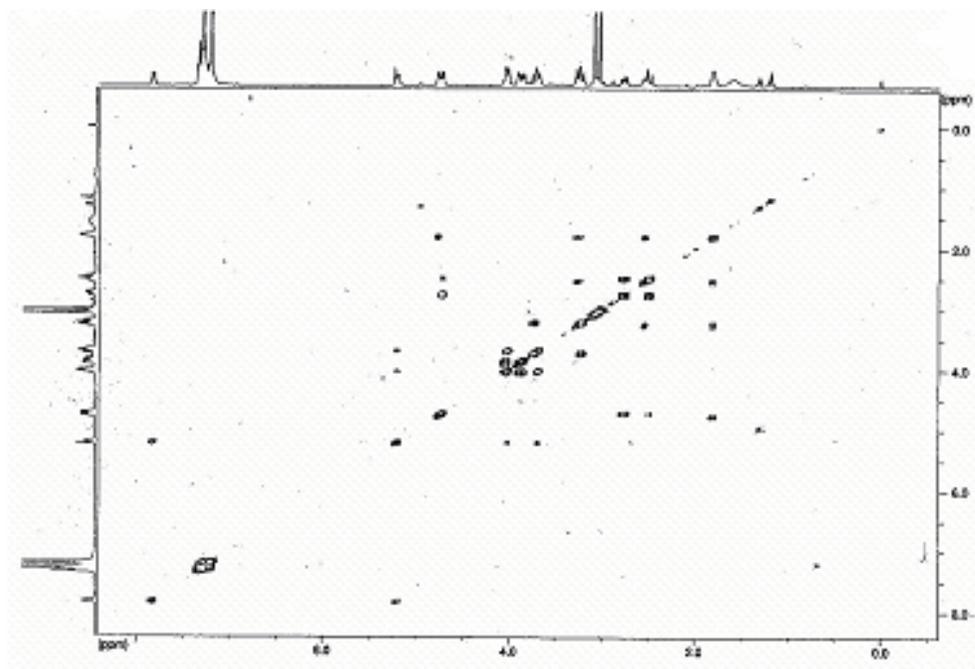
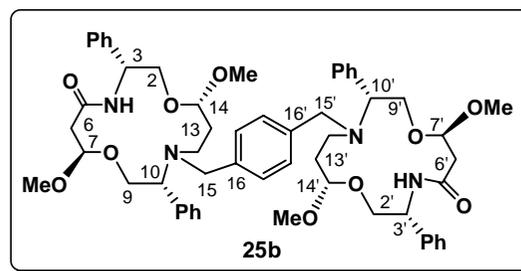


Figure 13 : Spectre COSY du composé **25b** réalisé dans le chloroforme deutéré

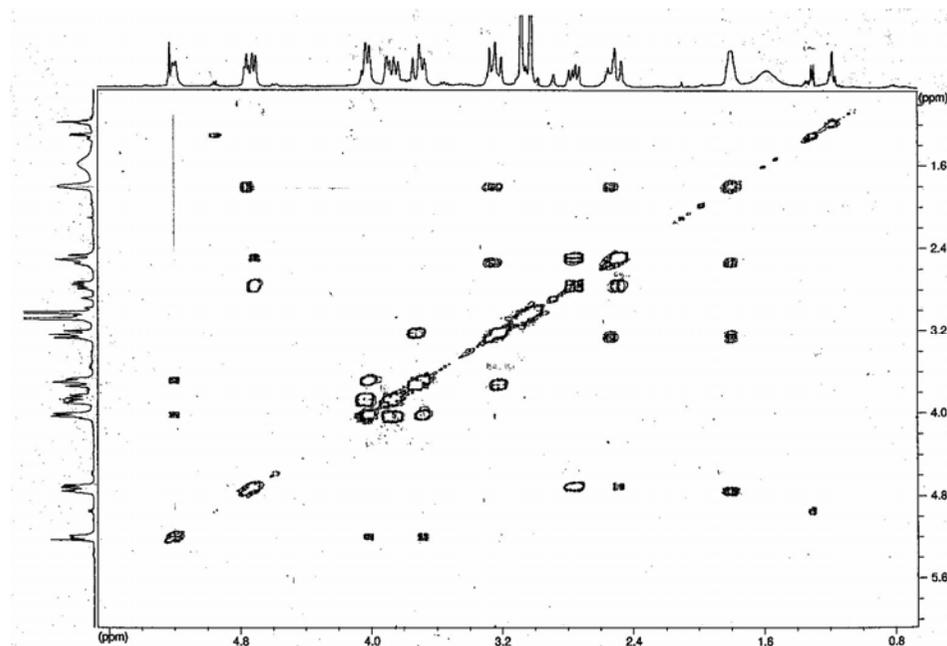


Figure 14 : Agrandissement du spectre COSY du composé **25b** réalisé dans le chloroforme deutéré

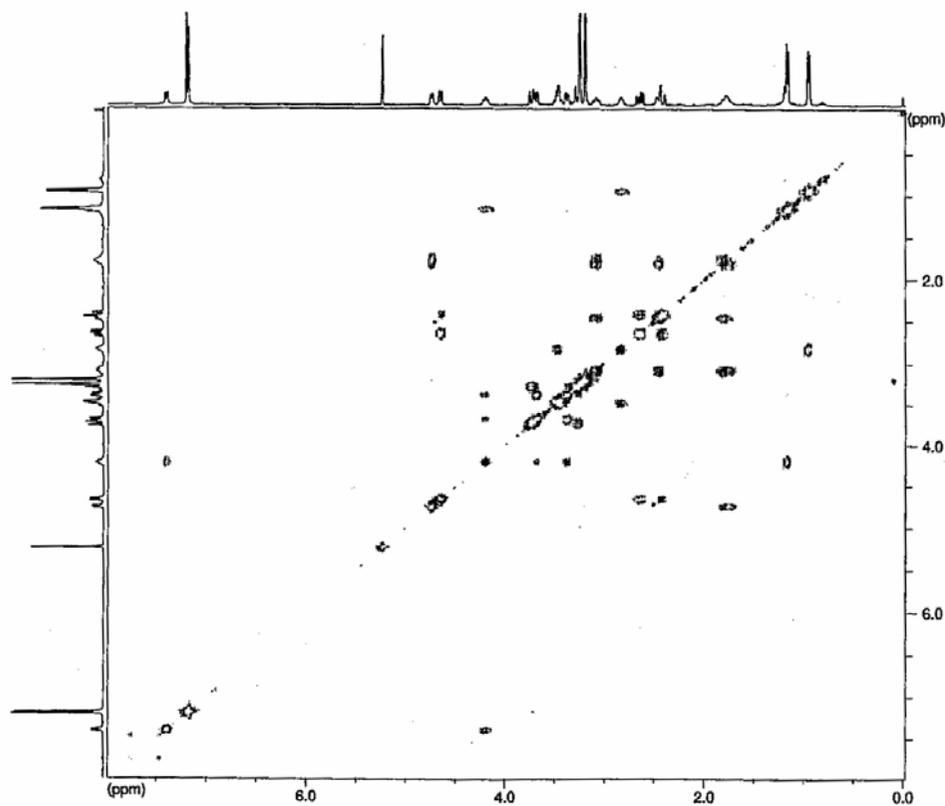
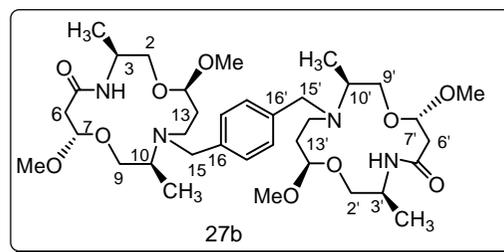


Figure 15 : Spectre COSY du composé **27b** réalisé dans le chloroforme deutéré

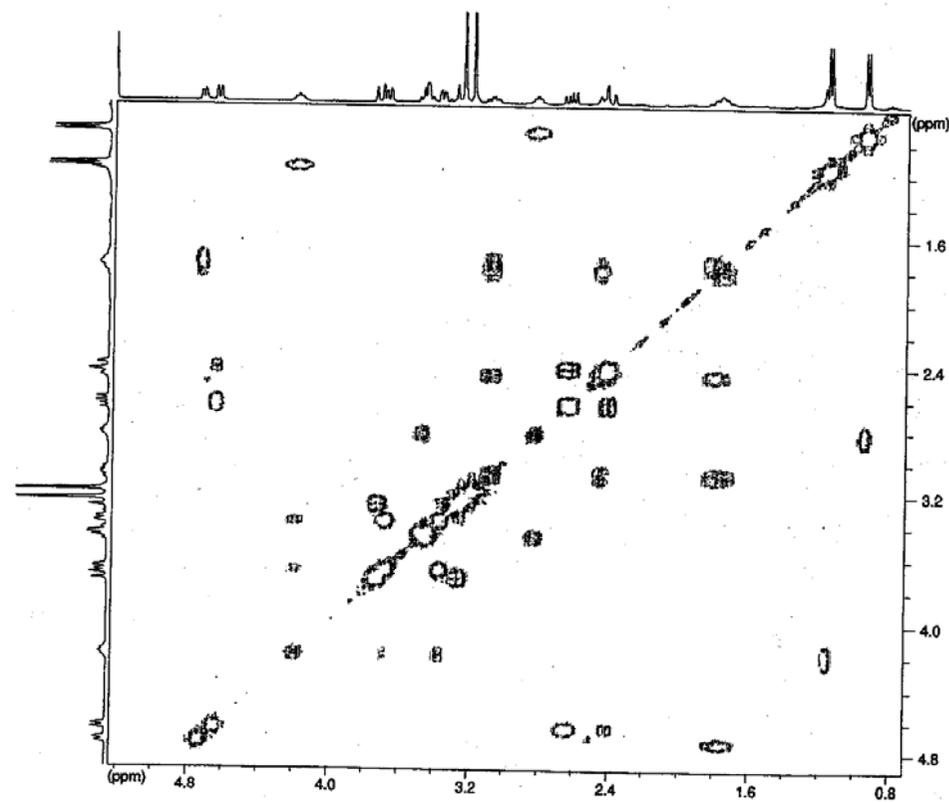


Figure 16 : Agrandissement du spectre COSY du composé **27b** réalisé dans le chloroforme deutéré

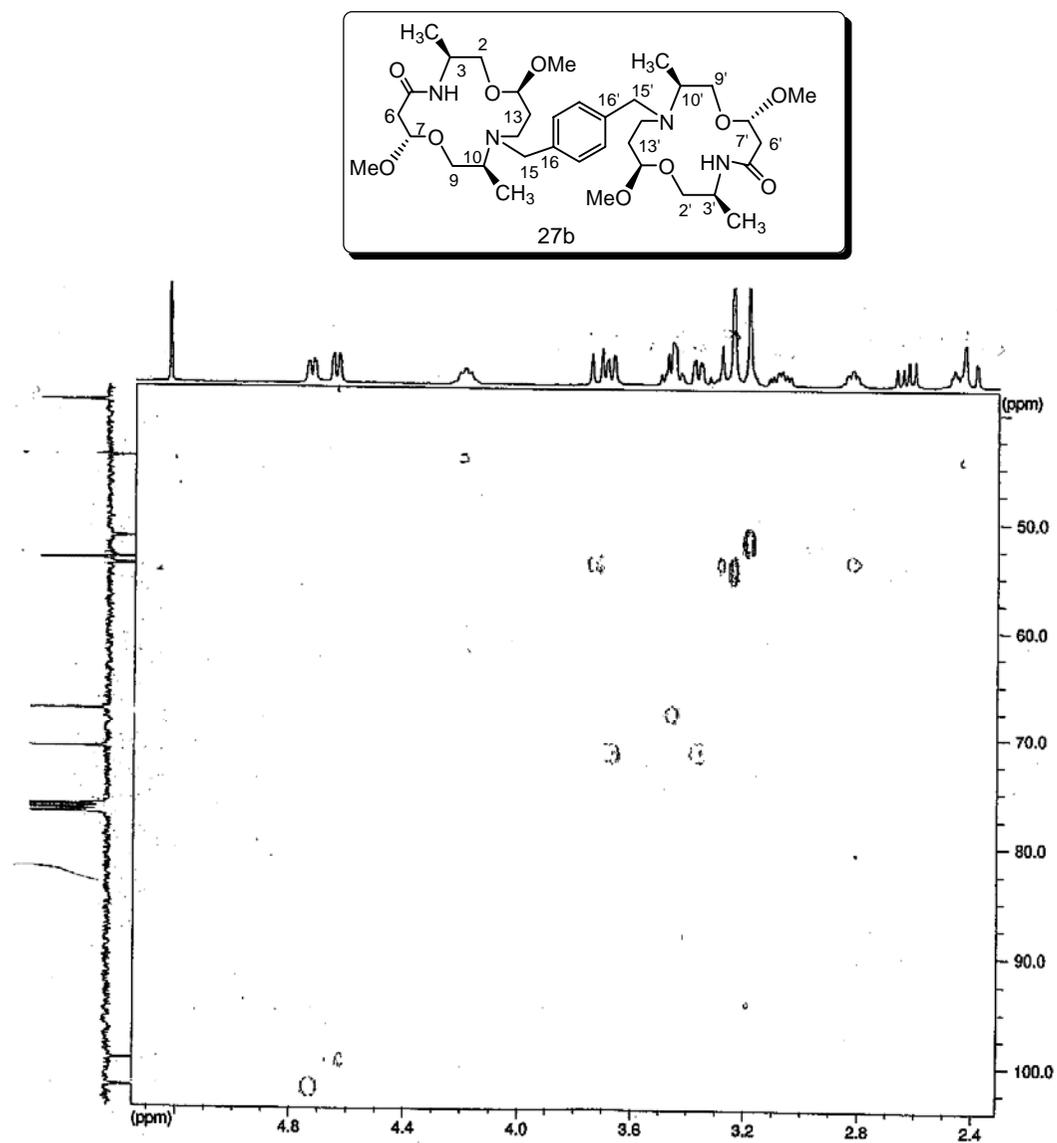


Figure 17 : Agrandissement du spectre HSQC du composé **27b** réalisé dans le chloroforme deutéré

## Résumé

Au cours des quatre dernières décennies, de nombreux travaux se sont attachés à la conception de macrocycles synthétiques dans le but d'accéder à des molécules **biologiquement actives**.

Dans ce contexte, nous avons étudié la **réduction** des fonctions carbonyles de **dicétals dilactames** qui sont engendrées à partir d'**hydroxyamidoacétals**. Ces derniers sont obtenus à partir de  **$\beta$ -aminoalcools**.

Cette **réduction** nous a permis d'isoler **6 dicétals amino-lactames** (composés mono-réduits) et **6 dicétals diamines** (composés diréduits), homologues dioxygénés des **cyclames**.

Nous avons montré que la facilité de la réduction dépend de la nature des substituants et de la stéréochimie *cis* ou *trans* des groupements OMe : les dérivés *cis* étant plus faciles à réduire que les dérivés *trans*.

Les **dicétals amino-lactames** sont obtenus à des concentrations faibles ( $3$  à  $14 \times 10^{-3}$  M) et les **dicétals diamines** à des concentrations plus élevées ( $15$  à  $30 \times 10^{-3}$  M).

L'étude des propriétés complexantes des différentes molécules synthétisées vis-à-vis du radioélément **technetium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ )** montre que seules les **dicétals diamines** se prêtent à une complexation avec des pourcentages maximum de **18%**.

Les études d'accès aux composés dimères ont permis d'isoler **5 bis-dicétals amino-lactames** et **2 bis-dicétals diamines**, homologues des **bicyclames** à **activité anti-virale**.

## Mots clés

|                          |                                       |
|--------------------------|---------------------------------------|
| Réduction                | Technétium                            |
| Dicétals dilactames      | Bis-dicétals amino-lactames           |
| Dicétals amino-lactames  | Bis-dicétals diamines                 |
| Dicétals diamines        | Spectrométrie de RMN                  |
| Modélisation moléculaire | Spectrométrie de masse (électrospray) |

## Abstract

Over the last 40 years, much work has been achieved for the conception of macrocycles in order to access to new **biologically active** compounds.

In this context, we investigated the **reduction** of carbonyl functions from **diketal dilactams** to access both **6 diketal amino-lactams** and **cyclams** homologues of **6 diketal diamines**.

**Diketal dilactams** were produced from **hydroxyamidoketals**, which are obtained from corresponding  **$\beta$ -aminoalcools**.

We have shown that the efficiency of **the reduction** was dependent on both the nature of the substituant and the stereochemistry of the ketal OMe group.

**Diketal amino-lactames** were obtained at low concentrations in **diketal dilactams** ( $3$  to  $14 \times 10^{-3}$  M) whereas **diketal diamines** were obtained at high concentrations ( $15$  to  $30 \times 10^{-3}$  M).

Among the different molecules synthetised, **diketal diamines** led to the maximum **complexation** rate of **18%** with **technetium radioelement-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ )**.

We also optimised a new route for the synthesis of dimeric compounds; **5 bis-diketal amino-lactames** and **2 bis-diketal diamines** were isolated. These latter compounds are homologues of **bicyclams** which display **anti-viral activity**.