

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique Et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère De L'Enseignement Supérieur Et De La Recherche scientifique

Université du Ziane Achour-Djelfa
Faculté des Sciences Exactes et Informatique
Département de chimie



جامعة زيان عاشور – الجلفة
كلية العلوم الدقيقة والإعلام الآلي
قسم الكيمياء

THESE PRESENTEE POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTORAT EN SCIENCES

Spécialité : **CHIMIE ORGANIQUE**
Option : **Synthèse Organique**
Présentée Par : **BELKHIRI Kaouthar Imane**

THEME :

PREPARATION DES COMPOSES SPIRO-CYCLIQUES PAR LA REACTION DE DIELS-ALDER

Devant le Jury :

Nom et Prénom	Grade	Etablissement et rattachement	Désignation
Mr BACHA Abdelkader	Professeur	Université De Djelfa	Président
Mr BRAHIMI Ali	Dr. d'Etat	Université De Djelfa	Promoteur
Mr LAHRECH Mokhtar	Professeur	Université De Djelfa	Co-Promoteur
SAOULI Lahcen	Docteur	Université De Djelfa	Examineur
ZERROUKI Hayat	Docteur	Université De Djelfa	Examinatrice
CHARBI Rokia	Docteur	Université De Djelfa	Examinatrice
AISSAOUI Regadia	Docteur	Université De Djelfa	Invitée

ANNEE 2024

Remerciement

Merci, mon Dieu, d'avoir placé sur ma route des parents, des formateurs et des amis qui m'ont aidé à élaborer ce travail et expérimenter ta miséricorde.

Qu'il me soit permis de présenter ici mes remerciements à tout un petit monde de personnes qui ont rendu possible la présente étude et qui ont contribué à son élaboration sous quelque forme que ce soit.

*Je tiens tout d'abord à dire ma reconnaissance envers Monsieur le Co-promoteur le prof. **B. M. LAHRECH** qui, pour l'aide compétente qu'il m'a apportée, pour sa patience et son encouragement à finir un travail commencé il y a longtemps. Son œil critique m'a été très précieux pour structurer ce travail.*

*Mes remerciements vont également à mon promoteur **Dr. A. BRAHIMI** qui a eu l'amabilité de discuter avec moi certains points clés de mon analyse, ses remarques pertinentes m'ont amené à reconsidérer ma position et réviser bien des points. Je le remercie aussi pour sa disponibilité chaque fois qu'elle ait été sollicitée.*

J'exprime mes profonds remerciements à mon professeur, a accepté sans réserve, de présider cette thèse.

Mes remerciements s'étendent également aux membres du jury :

Monsieur « », Maître assistant; qui ont accepté, sans aucune réserve, d'évaluer cette thèse à sa juste valeur, et de me faire part de leur remarques sûrement pertinentes qui, avec un peu de recul, contribueront, sans nul doute, au perfectionnement du présent travail.

*Je saisisrai aussi cette occasion pour prononcer un mot de gratitude à l'égard de très chers professeurs, prof. **LAHRECH, Dr. BERICHI, Dr. BRAHIMI, Dr. BACHA**, pour leurs qualités scientifiques, pédagogiques, mais surtout humaines. Merci d'avoir guidé mes premiers pas dans le chemin de la recherche.*

Et j'en viens à ma famille, à mon père, à mon adorable mère, à celle qui est toujours présente et continue de l'être pour faire mon bonheur. Merci de l'être sacrifiée pour que tes enfants grandissent et prospèrent. Merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de l'âge, de la santé, de la vie, au bien-être de tes enfants. Enfin ! Merci tout simplement d'être... ma mère. Merci papa merci d'être toujours à mes côtés, par votre présence, par votre amour, pour donner du goût et du sens à ma vie. et je te dis aussi pour moi tu es le meilleur papa au monde. Merci d'être là.

*Merci à mon mari pour son aide et surtout son soutien moral, et sa confiance en moi les moments où j'ai pu perdre mon équilibre. Merci aussi à mes chers frères AHMED, KASSEM, HAMOUDA, YACINE, mes chères sœurs MERIEM, ASSMA, Pour leurs encouragements
Enfin, J'espère que l'effort déployé dans le présent travail réponde aux attentes des uns et des autres.*

TITRE DE LA THESE :

**PREPARATION DES COMPOSES SPIRO-CYCLIQUES PAR LA REACTION DE
DIELS-ALDER**

.....

RESUME :

Nous avons développé un nouveau système spirocyclique tel que le diazaspéro (5.5) undéc-8-ène et l'oxaspéro (bicyclo (2,2,1) heptane-2,1-cyclohexane) dione avec la réaction catalysée de Diels-Alder par TiCl_4 hautement regio-stéréosélective et avec d'excellentes performances. Initialement, nous avons développé différents diénophiles et confirmé leurs structures par des méthodes spectroscopiques, ^1H RMN, ^{13}C . Ensuite, nous avons étudié l'action mécanistique et stéréochimique des différents diénophiles par rapport aux diènes. La structure des différents produits nouvellement synthétisés a été établie par des méthodes spectroscopiques : RMN ^1H , RMN ^{13}C , les aspects stéréochimiques de la réaction de Diels-Alder et de la cycloaddition [4 + 2] ont été établis, dans les conditions de réaction mentionnées

.....

Mots clés : Diels-Alder, composés spirocyclique, spirodione ; spiro- [5.5] squelette undécène

.....

TITLE OF THESE:

PREPARATION OF
SPIRO-CYCLIC COMPOUNDS BY DIELS-ALDER REACTION

.....

ABSTRACT:

We have developed a novel system spirocyclic like **diazaspiro (5,5) undec-8-ene** and **oxaspiro (bicyclo (2,2,1) heptane-2,1-cyclohexan) dione** system with reaction of Diels-Alder catalysed with TiCl_4 in high regio and stéréosélective way and in excellent yield. Initially, we developed different dienophiles and confirmed their structures by spectroscopic methods, ^1H NMR, ^{13}C . then we studied the mechanistic and stereochemical action of the various dienophiles with respect to the dienes. The structure of the various newly synthesized products was established by the spectroscopic methods: ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, the stereochemical aspects of the Diels-Alder reaction and cycloaddition [4 + 2] were established, the reaction conditions were mentioned

.....

Key words: Diels-Alder, spirocyclic compounds, spirodione; spiro-[5.5]undecene skeleton

.....

عنوان المذكرة:

تركيب مركبات جديدة حلقة بواسطة تفاعل Diels-Alder

ملخص:

في هذا العمل نقوم بتركيب مركبات جديدة حلقة (spiro) بواسطة تفاعل معروف في الكيمياء العضوية المسمى ب : Diels-Alder محفز بواسطة $TiCl_4$ عن طريق الجمع الحلقي [2 + 4].

- في البداية قمنا بتحضير مجموعة مختلفة من Diénophiles حيث تحققنا من هيكلها التركيبي بواسطة تقنية الرنين المغناطيسي الخاصة بالبروتون 1H و الكربون ^{13}C
- في المرحلة الموالية قمنا بدراسة هذه المركبات بالقيام بتفاعلات بينها وبين مجموعة أخرى من Diènes حيث حصلنا على مركبات جديدة وذلك بتحقيق التفاعل الكيميائي Diels-Alder مع ذكر جميع المراحل.

المفاتيح: التفاعل الكيميائي Diels-Alder و مركبات جديدة حلقة (spiro)

Table des matières

Table des matières

REMERCIEMENT	
Résumé	III
Table des Matières	7
Liste des figures	11
Liste des tableaux	13
Abréviations Utilisées	15
INTRODUCTION GENERALE	17
I. LES COMPOSES SPIROCYCLIQUES	21
I.1 Introduction.....	21
I.2. Les composés spiraniques	21
I.2.1 Généralités sur les spirocycles	22
I.2.2 Motifs spiraniques retrouvés dans les produits naturels	23
I.2.2.1 Famille des 3,3'-pyrrolidinyl-spirooxindoles	24
I.2.2.2 Les spiroindolines	25
I.2.2.3 En série totalement saturée	26
Charpentes spirocycliques terpénoïdiques	26
Les azaspirocycles saturés	27
I.2.3 Utilisés dans la recherche de médicaments	29
I.2.3.1 Les systèmes spirocycliques à 3 chaînons	29
I.2.3.2 Les systèmes spirocycliques à 4 chaînons	30
I.2.3.3 Les systèmes spirocycliques à 5 ou 6 chaînons	32
I.3. Méthodes de synthèse pour la construction de spirocycles	34
I.3.1 Méthodes de cycloaddition	36
I.3.1.1 Approche de Diels Alder [4+2]	37
I.3.1.2 Les cycloadditions [3+2]	37
I.3.1.3 Les cyclisations oxydatives	38
I.3.1.4 Les azaspirocycles.....	39
I.3.1.5 Conclusion	39
I.3.2 Autres stratégies	39
I.4. Conclusion	40
II CONDENSATION ET REACTION	42
II.1. Condensation de Knoevenagel.....	42
II.2. Rappel sur la réaction de condensation de Knoevenagel (l'aldolisation)	42

II.2.1- Réactifs et conditions	43
II.2.2- Mécanisme de la condensation de Knoevenagel	45
II.3. Conclusion	46
II.2.LA REACTION DE DIELS-ALDER.....	48
II.2. Rappels bibliographiques concernant la réaction de Diels-Alder	48
II.2.1. Définition	48
II.2.2. Caractéristiques	48
II.2.2.1. Diène	49
II.2.2.2. Diénophiles	50
II.2.2.3. Stéréospécificité et mécanisme	50
II.2.2.4. Régiosélectivités	51
II.2.2.5 Orientations <i>endo</i> et <i>exo</i>	52
II.2.3. Emploi de la réaction de Diels-Alder en synthèse.....	52
II.2.4. La réaction de Diels-Alder catalysés	53
II.2.5. Utilisation de la réaction de Diels-Alder dans des méthodologies modernes.....	54
II.2.2. Conclusion.....	57
II.2.3. Positionnement du sujet.....	57
III RESULTATS ET DISCUSSIONS	59
III.1- Obtention des composés issus de la condensation de Knoevenagel.....	59
III.1.1- Mécanisme de condensation : Le mécanisme général de cette condensation est dans Le schéma 25.....	60
III.1.2- Détermination des structures des produits	62
III.1.3- Exemple : Synthèse de A2 (2-benzylidene-5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione).....	62
III.1.4- Conclusion	65
III.2- Obtention des composés issus de la réaction de Diels-Alder	66
III.2.1- Préparation des composés spirocycliques par la réaction Diels-Alder catalysés par le TiCl ₄ : 68	
III.2.2- Le mécanisme général de la réaction de Diels Alder	68
III.2.3- Les résultats obtenus par la réaction de Diels Alder	69
III.2.4-Exemple : La préparation de 3,3,9-trimethyl-11-phenylspiro (5,5) undec-8-ene-1,5-dione....	70
III.2.4.1- Les analyses spectroscopiques.....	71
III.3. La synthèse des composés spiro-hétérocycliques	73
III.3.1. Étape 1 : La réaction de Diels-Alder catalysée avec le TiCl ₄	73
III.3.2. Étape 2 : la cyclisation pour synthétiser le composé spirocyclique désiré (1)	75

III.3.3. Les analyses spectroscopiques des composés spiro-hétérocycliques	76
III.4. Conclusion	77
IV LA PARTIE EXPERIMENTALE	82
IV.1- Généralités	82
IV.1.1- Chromatographie	82
IV.1.2- Résonance Magnétique Nucléaire	82
IV.2- Mode opératoires	82
a- Condensation de Knoevenagel (1er étape).....	82
b- Réaction de Diels-Alder (2em étape)	83
2-benzylidenecyclohexane-1,3-dione	84
2-benzylidene-5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione.....	85
Dimethyl 2-benzylidenemalonate C.....	86
2-(4 methoxy benzylidene)-5,5dimethylcyclohexane-1,3-dione D	87
2-(4 methoxy benzylidene) cyclohexane -1,3-dione E.....	88
2-(4-nitrobenzylidene) cyclohexane-1,3-dione H.....	89
Les composés spirocyclickiques	90
3,3,9-trimethyl-11-phenylspiro[5,5]undec-8-ene-1,5-dione	90
Diméthyle 3-phenylbicyclo [2,2,1] hept-5-ene -2,2-dicarboxylate.....	91
Dimethyl 4-methyl-6-phenylcyclohex-3-ene-1,1-dicarboxylate	92
1,4-dimethoxy-4',4'-dimethyl-3-phenyl-7-oxaspiro [bicyclo [2.2.1] heptane-2,1'-cyclohexan] -5-ene-2',6'-dione.....	92
3-phenylspiro [bicyclo [2,2,1] heptane-2,1`-cyclohexan]-5-ene -2`,6`-dione	93
3-(4-nitrophenyl)spiro[bicyclo[2.2.1]heptane-2,1'-cyclohexan]-5-ene-2',6'-dione:	93
8,9-dimethyl-11-phenylspiro [5,5] undec-8-ene-1,5-dione	94
3phenyl-2H-spiro [bicyclo [2,2,1] heptane-2,5`-pyrimidin] -5-ene -2,4`,6`[1H,3H`] –trione.....	94
9-methyl-11-phenyl-2,4-diazaspiro [5,5] undec-8-ene-1,3,5-trione	94
CONCLUSION GENERALE.....	95
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	97
ANNEXES	102

*Liste des figures, schémas et
tableaux*

Liste des figures

- Figure 1 :** Chiralité des spirocycles.
- Figure 2 :** Comparaison schématique entre le biphényle et le spiro [3.4] octane.
- Figure 3 :** Représentation d'alcaloïdes à structure spirooxindolique.
- Figure 4 :** Vinca-alcaloïdes.
- Figure 5 :** Structures des spiroacétals Phorbaketal A et Alotaketal A.
- Figure 6 :** Représentation de spirocarbocycles terpénoïdes naturels.
- Figure 7 :** Représentation du noyau spiropipéridinique
- Figure 8 :** Exemple de motif spiropyrrolidinique.
- Figure 9 :** Représentation de spirocycles à 3 chaînons
- Figure 10 :** Structures des antidiabétiques AM-5262 et AM-1638.
- Figure 11 :** Représentation de spirocycles à 4 chaînons
- Figure 12 :** Structure du Taxol.
- Figure 13 :** Composé spirocyclique contenant le motif oxétane.
- Figure 14 :** Médicaments commercialisés contenant des entités spirocycliques à 5 ou 6 chaînons.
- Figure 15 :** Représentation de spirocycles à 5 chaînons.
- Figure 16 :** Représentation de spirocycles à 6 chaînons.
- Figure 17 :** Inhibiteurs spirooxindoliques de l'interaction MDM2/p53.
- Figure 18 :** Diverses approches pour la construction des spirocycles.
- Figure 19 :** Le motif spiro de la (-)-Gymnodimine.
- Figure 20 :** La synthèse de spirocyclopentane silylé.
- Figure 21 :** Les azaspirocycles.
- Figure 22 :** La synthèse de l'Halichlorine.
- Figure 23 :** La synthèse des azaspirocyclique.
- Figure 24 :** La synthèse des composés spirocycliques avec l'étain.
- Figure 25 :** Les pics de spectre RMN 1H du (2-benzylidene-5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione)
- Figure 26 :** Les pics de spectre RMN 13C du (2-benzylidene-5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione)
- Figure 27 :** Les pics de spectre RMN Dept du (2-benzylidene-5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione)
- Figure 28 :** La coordination de TiCl4 avec le diénophile
- Figure 29 :** O-acryloyllactate-TiCl4
- Figure 30 :** Les différents modes de coordination.
- Figure 31 :** les pics de spectre RMN1H du 3,3,9-triméthyl-11-phénylspiro (5,5) undec-8-ene-1,5-dione
- Figure 31 :** Les pics de spectre RMN1H du 3phényl-2H-spiro (bicyclo (2,2,1) heptane-2,5'-pyrimidin) -5-ene -2,4',6'(1H,3H') -trione
- Figure 33 :** Les pics de spectre RMN1H du 9-méthyl-11-phényl-2,4-diazaspiro (5,5) undec-8-ene-1,3,5-trione.

Liste des schémas

- Schéma 1 :** Condensation de Knoevenagel
Schéma 2 : Mécanisme de la réaction de Gewald.
Schéma 3: La synthèse de Hantzsch pyridine.
Schéma 4 : Synthèse de Feist-Benary.
Schéma 5: Synthèse de drogue antimalarique par la condensation de Knoevenagel.
Schéma 6 : Mécanisme générale de la condensation de Knoevenagel (amines tertiaires)
Schéma 7: Mécanisme générale de la condensation de Knoevenagel (amines secondaires)
Schéma 8 : Réaction de Diels-Alder
Schéma 9 : Cycloaddition de Diels-Alder et stéréoisomirisation
Schéma 10 : Réaction de Diels-Alder avec les conformations possibles des diènes
Schéma 11 : Types des diénophiles utilisées dans la réaction de Diels-Alder
Schéma 12 : Quelques exemples des diénophiles.
Schéma 13 : Approches des réactifs et Stéréospécificité
Schéma 14 : Réaction de Diels -Alder et Régiosélectivités.
Schéma 15 : Réaction de Diels -Alder et régiosélectivités.
Schéma 16 : Approches des réactifs conduisant à la formation d'adduits exo et endo.
Schéma 17 : Exemple de la réaction d'Hétéro Diels-Alder
Schéma 18 : Réaction de HDA catalysée par l'acide de Lewis
Schéma 19 : Structure de la molécule qui se dimérise et de la capsule formée
Schéma 20 : Accélération de la réaction de Diels-Alder par encapsulation des réactifs
Schéma 21: Réaction de Diels-Alder catalysée par RNA (D- or L-Ribozyme)
Schéma 22 : Réaction de Knoevenagel / Hétéro Diels-Alder sous irradiation micro-onde
Schéma 23 : Schéma général de la synthèse des composés spirocycliques
Schéma 24 : Réaction de Knoevenagel
Schéma 25 : Mécanisme général de la réaction de Knoevenagel
Schéma 26 : Condensation de benzaldéhyde et Dimedone par la réaction de Knoevenagel.
Schéma 27 : Mécanisme de la condensation
Schéma 28 : Préparation des composés spiraniques par la réaction de Diels-Alder
Schéma 29 : Préparation des composés polycycliques par la réaction d' Hétéro Diels-Alder
Schéma 30 : Le mécanisme général de la réaction de Diels-Alder .
Schéma 31 : Réaction de Diels-Alder avec l'isoprène comme un Diène.
Schéma 32 : Le mécanisme réactionnel de la Réaction de Diels-Alder.
Schéma 33 : Schéma général de la synthèse des composés Spiro-hétérocycliques
Schéma 34 : La réaction de Diels-Alder catalysée par $TiCl_4$ avec un diénophile acyclique
Schéma 35 : Le mécanisme réactionnel de La réaction Diels-Alder catalysée par $TiCl_4$ avec un diénophile acyclique
Schéma 36 : La préparation de composé spirocyclique.
Schéma 37 : Le mécanisme réactionnel général de la cyclisation
Schéma 38 : Schéma général de la condensation de Knoevenagel
Schéma 39 : Réaction de Diels-Alder

Liste des tableaux

Tableau I : Condensation des aldéhydes et des dicétones par la réaction de Knoevenagel.

Tableau II : Les résultats obtenus de la réaction de Diels-Alder

Abréviations Utilisées

ABREVIATIONS UTILISEES

Dans un souci de clarté, l'emploi d'abréviations a été limité. Voici celles qui ont tout de même été utilisées :

CCM :	Chromatographie sur Couche Mince
CDCl ₃ :	Chloroforme Deutééré
d :	doublet
dd :	doublet dédoublé
δ :	Déplacement chimique
E _b :	Point d'ébullition
F° :	Point de fusion
DMSO-d ₆ :	Diméthylsulfoxyde deutéré
HOMO :	(HO) haute orbitale moléculaire occupée
Hz :	Hertz
IR :	Infrarouge
J :	Constante de couplage
m :	multiplet
mmole :	Milli mole
OMF :	Orbitale Moléculaire Frontière
ppm :	partie par million
q :	quadruplet
Rdt :	Rendement
Réf :	Référence
RMN :	Résonance Magnétique Nucléaire
s :	singulet
t :	triplet

Introduction Générale

INTRODUCTION GENERALE

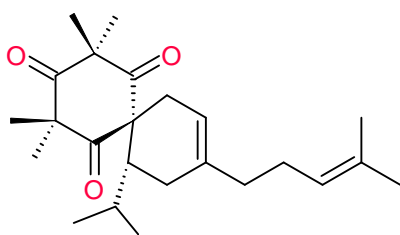
La synthèse organique a gagné une grande importance dans l'industrie pharmaceutique grâce à la production des nouveaux produits tels que les médicaments qui sert a aidé des milliers des personnes malades, aussi dans l'industrie cosmétique en développant de nouveaux matériaux et enfin dans les différents domaines de la construction etc....

La synthèse organique on peut dire qu'aujourd'hui elle touche tous les domaines en essayant ainsi d'améliorer la vie quotidienne des êtres vivants.

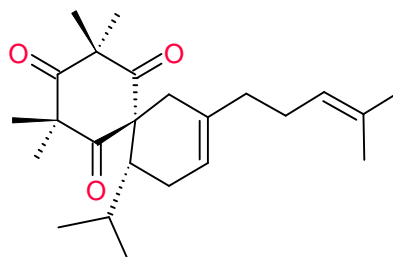
Les composés spiro sont d'intérêt récent en raison de leurs caractéristiques conformationnelles intéressantes et de leurs implications structurales sur les systèmes biologiques. La caractéristique asymétrique de la molécule due au spiro chiral est l'une des critères importants des activités biologiques. La présence de la structure spiro stériquement contrainte dans divers produits naturels s'ajoute également à cet intérêt pour les recherches sur les composés spiro. Parmi les composés ont rapporté plus récemment les (\pm) **-Calliviminones** A (1) et (2) B, deux adduits de Diels-Alder de phloroglucinol polyméthyle et myrcène avec sans précédent spiro- [5.5] squelette undécène, ont été isolés à partir des fruits de **Callistemon viminalis** (connu sous le nom de bouteille rouge) est un arbuste vert indigène australien avec des feuilles et des tiges réputées pour posséder une variété d'effets biologiques, y compris antidiabétiques, antimicrobiens, anti-inflammatoires, antistaphylococal¹, antithrombine² et nématocide³, larvicide⁴, ainsi que des activités pupicides. Il a été introduit en Chine il y a quelques décennies. Actuellement, il est largement cultivé dans le sud de la Chine comme un arbre d'ornement et est adopté dans la médecine populaire chinoise pour traiter les rhumes et les arthralgies. Le squelette spiro unique a probablement été formé par une cycloaddition [4 + 2] dans la voie de biosynthèse.⁴



Callistemon viminalis



(±)-Calliviminone A (1)

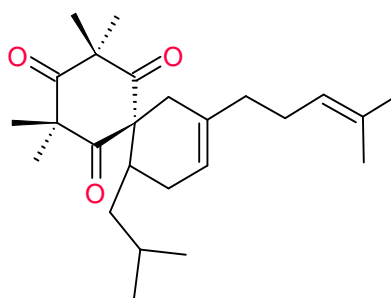


(±)-Calliviminone B (2)

Un autre article publié en 2017 par Bioorg Med chem, ils ont décrit l'extraction de la (±) - Calliviminone C de fleurs *Syncarpia glomulifera*, et ils ont été rapportés sur l'isolement des agents antipaludiques ont des activités antiplasmodiales. Le paludisme (malaria) est une maladie menaçant la vie qui afflige des êtres humains depuis des milliers d'années, avec des références à des fièvres périodiques remontant à 2700 av. J.-C. en Chine. La maladie est causée par des parasites protozoaires du genre Plasmodium et transmise par des moustiques infectés par ces parasites. Plus de 200 millions de personnes sont infectées par le paludisme chaque année, et plus de 400 000 meurent, les femmes et les enfants étant les plus vulnérables.



Syncarpia glomulifera Flowers



(±)-Calliviminone C

Toutefois l'extraction de ces molécules spirocycliques de leur milieu naturel est souvent difficile, et afin d'éviter un drame écologique, le développement d'une synthèse chimique pour préparer ces produits est souvent nécessaire. Les spiro-cycles représentent des cibles difficiles tant dans le produit naturel que dans la chimie théorique, et la construction du centre de carbone quaternaire reste un test fondamental de la méthodologie de synthèse. Spécialement le système spiro (5.5) undécène a attiré l'attention de nombreux chimistes synthéticiens ou stratèges.

La synthèse chimique des composés spirocycliques et l'étude de leurs effets est un domaine très attractif pour les chercheurs. Les réactions comme : la condensation, cycloaddition de Diels-Alder, réaction de métathèse... permettent de synthétiser quelques types de ces composés par des réactifs simples, et cibler quelques composés qui peuvent avoir une certaine activité.

Le projet principal des travaux effectués au cours de cette thèse a visé la synthèse des composés spirocycliques par la réaction Diels-Alder catalysée par le TiCl_4 . Ces réactifs présentant des structures variées, sont de plus en plus appréciés en synthèse organique.

Dans ce mémoire notre travail est divisé en quatre chapitres :

- Dans Le premier chapitre on montre L'importance de la synthèse des composés spirocyclique. En rassemblant plusieurs exemples des recherches déjà publiées qui ont rapport avec notre travail
- Le second chapitre est consacré à une présentation de la condensation de Knoevenagel. et une rappelle bibliographique sur la réaction de la cycloaddition Diels-Alder et la réaction Diels Alder catalysé par le TiCl_4 .
- Le troisième chapitre est réparti en premier lieu à la préparation par condensation des composés de départ, et en second lieu à la synthèse des structures-cibles recherchées.
- Une conclusion générale rassemblera les principaux résultats au cours de ce travail.
- Les modes opératoires et les caractéristiques spectroscopiques des produits synthétisés sont décrits dans la partie expérimentale

CHAPITRE I

Les composés spirocycliques

I. LES COMPOSES SPIROCYCLIQUES

I.1 Introduction :

Depuis plus de deux siècles, la chimie organique ne cesse d'évoluer. Elle continue à susciter une grande curiosité scientifique et à engendrer de nombreux impératifs économiques. Le domaine de la méthodologie de synthèse et celui des applications en synthèse totale font partis des avancées majeures du siècle dernier. En effet, l'accès à des molécules complexes telles que par exemple la plupart des composés issus du milieu naturel a été considérablement facilité par la conception d'outils synthétiques performants. Une des méthodologies possédant aujourd'hui une place privilégiée est celle utilisant la catalyse par les métaux de transition. De nombreux métaux tels que le palladium, le cuivre, le fer, l'or, le platine ou le ruthénium sont utilisés en quantités catalytiques et de manière efficace dans la formation de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome. Ces nouvelles méthodologies ont trouvé de nombreuses applications, en particulier dans la formation de divers hétérocycles et/ou dans leurs fonctionnalisations.

Les hétérocycles représentent une classe importante dans la chimie organique. Le caractère remarquable de ces motifs se retrouve dans leur structure qui peut réunir à la fois des composés cycliques saturés, partiellement saturés ou aromatiques ainsi que des groupements fonctionnels liés aux hétéroatomes. Ces motifs cycliques se retrouvent dans de nombreuses familles de produits naturels les plus divers (animaux ou végétaux) ainsi que dans de nombreuses molécules biologiquement actives.

L'obtention de structures hétérocycliques diverses et le développement de nouvelles méthodologies de synthèse sélectives, efficaces et économiques sont devenus des enjeux importants tant dans le milieu public que privé. Dans le domaine pharmaceutique, par exemple, la découverte de nouvelles cibles biologiques ou celle d'inhibiteurs plus puissants et plus spécifiques reposent de plus en plus sur l'accès à de grandes bibliothèques de molécules et/ou fragments. En chimie combinatoire, ces collections de petites molécules permettent d'augmenter la diversité moléculaire. Contrairement aux substances naturelles, les produits de synthèse peuvent amener rapidement à l'obtention de séries de petites charpentes moins complexes, hautement fonctionnalisables et biologiquement intéressantes.

I.2. Les composés spiraniques :

Les spirocycles ont longtemps été délaissés au profit d'autres molécules hétérocycliques ayant un champ d'application plus étendu dans le domaine thérapeutique. Ce sont des outils chimiques intéressants qui connaissent actuellement un regain d'intérêt important puisqu'ils permettent l'introduction de cycles et de fonctions chimiques de réactivités différentes par le biais de stratégies

de synthèse variées⁵. De plus, la présence d'une jonction de type spiranique dans certains produits naturels et composés biologiquement actifs justifie la nécessité de développer de nouvelles méthodologies de synthèse pour accéder à ces spirocycles.

I.2.1 Généralités sur les spirocycles :

Un spirocycle est une molécule organique bicyclique dont les deux systèmes cycliques sont unis entre eux par un unique atome, le plus souvent un atome de carbone. En 1900, le célèbre chimiste allemand Adolf Von Baeyer propose une nomenclature pour ces composés⁶, nomenclature qui sera par la suite adoptée par l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC)⁷.

La configuration sp^3 du carbone quaternaire de jonction explique la géométrie tridimensionnelle particulière des structures spiraniques. Par conséquent, l'arrangement tétraédrique des liaisons autour du carbone spiro implique que les deux cycles se retrouvent dans des plans perpendiculaires. Ainsi certains composés spiro présentent une chiralité axiale dans lequel la molécule n'a pas de centre stéréogène mais un axe de chiralité. Ces derniers possèdent deux énantiomères sans avoir de carbone asymétrique et les éventuels substituants présents sur les cycles sont dans une disposition fixe qui les rend impossible à superposer (**Figure 1**)⁸.

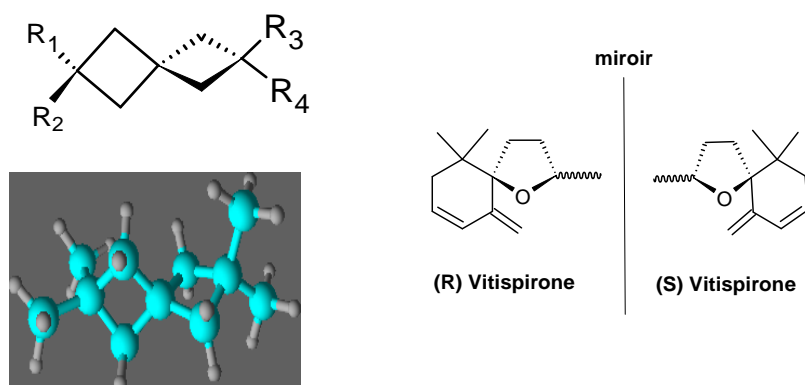


Figure 1 : Chiralité des spirocycles.

Le concept de tridimensionnalité est réservé aux spirocycles. En effet, pour des structures aromatiques ou hétéroaromatiques issues de l'espace chimique traditionnel, la troisième dimension

n'est accessible que par l'enchaînement de plusieurs motifs. Au contraire, la nature des spirocycles est telle que les trois vecteurs de l'espace sont aisément accessibles (**Figure 2**)⁹.

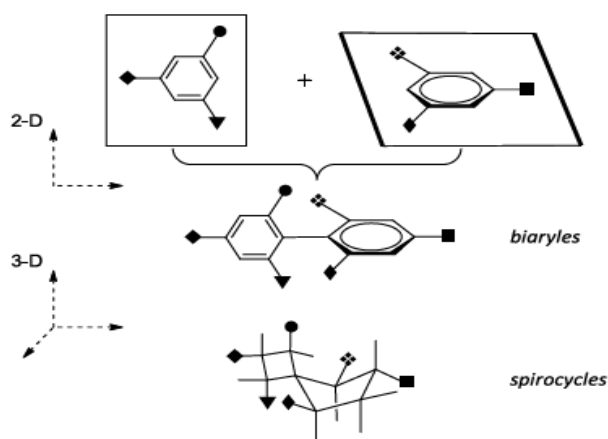


Figure 2 : Comparaison schématique entre le biphényle et le spiro [3.4] octane.

De ce fait, des interactions significatives d'un ligand avec les trois dimensions d'un site de liaison peuvent être réalisées plus facilement en utilisant un noyau spirocyclique qu'avec des systèmes (hétéro)aromatiques plan.

Par la mise en œuvre de ces composés, l'accès à certaines zones spatiales dans des protéines cibles sont envisageables. Plus important encore, la tridimensionnalité apportée par les carbones hybridés sp³ peut également entraîner une plus grande sélectivité et donc diminuer certains effets secondaires¹⁰. Pour finir, Franck Lovering et son équipe ont démontré qu'il existe une corrélation entre la saturation et certaines propriétés physicochimiques telles que la solubilité, une donnée expérimentale importante dans le cadre de la découverte de médicaments¹¹.

I.2.2 Motifs spiraniques retrouvés dans les produits naturels :

Ces charpentes polycycliques peuvent être retrouvées dans des produits naturels pouvant présenter des activités biologiques. Certaines familles de spirocycliques possédant des motifs hétérocycliques intéressants ont été et restent des sources d'inspiration pour le développement d'agents thérapeutiques potentiels. Les structures chimiques sont très variées : certaines contiennent un squelette totalement saturé et d'autres sont partiellement insaturées. Cependant, elles ont un point en commun récurrent avec les produits issus de la nature qui est la présence d'au moins un hétéroatome dans un des cycles. Afin de montrer l'étendue de cette chimie, nous avons sélectionné quelques exemples significatifs de motifs spiraniques retrouvés dans les produits naturels.

I.2.2.1 Famille des 3,3'-pyrrolidinyl-spirooxindoles :

Parmi ces exemples, nous commencerons par citer la famille contenant le motif 3,3'-pyrrolidinyl-spirooxindole qui présente des propriétés structurales intéressantes et une bio activité significative¹². Certaines molécules de cette famille ont été isolées pour la première fois à partir de plantes de la famille des Apocynaceae et celle des Rubiaceae¹³. Ce motif hétérocyclique privilégié, dérivé de la tryptamine, forme le noyau de base d'une grande famille d'alcaloïdes naturels dont les avancées récentes en termes de synthèse connaissent un vif intérêt (**Figure 3**). En effet, le développement de nouvelles méthodes synthétiques a conduit à l'obtention d'analogues souvent plus efficaces et sélectifs que les produits naturels eux-mêmes. Parmi ces alcaloïdes, le noyau spirooxindole non substitué de l'Horsfilinel'Horsfiline,¹⁴ s'est révélé être une cible intéressante pour les chimistes, avec de nombreuses synthèses reportées. La Strychnofoline possédant une structure plus complexe inhibe la mitose dans un certain nombre de lignées cellulaires, y compris le mélanome B16, le carcinome ascitique d'Ehrlich et l'hépatome HW-165 chez la souris.¹⁵ D'autres alcaloïdes de la même famille tels que l'(+)-Alstonisine,¹⁶ ou encore la Chitosenine,¹⁷ ont pu être isolés et étudiés.

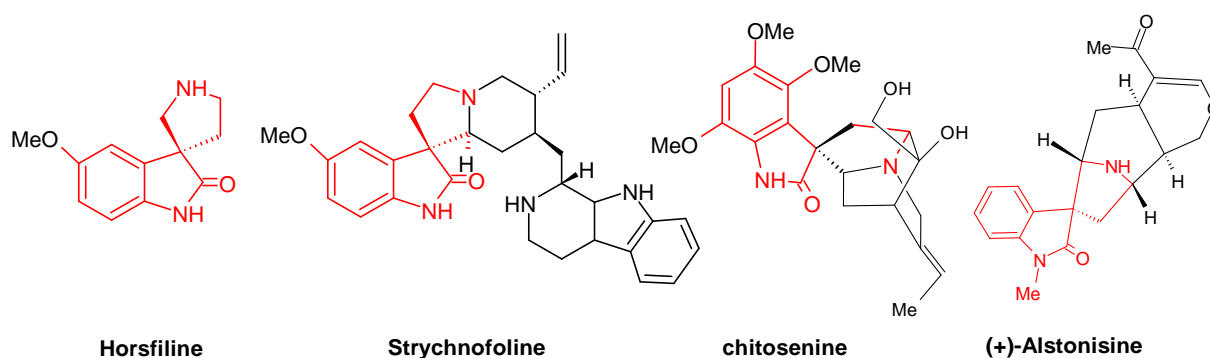


Figure 3 : Représentation d'alcaloïdes à structure spirooxindolique.

Différentes approches pour la construction de ce motif ont été rapportées. En 2003, Carreira et Marti ont publié une revue sur la synthèse de produits naturels contenant ce système hétérocyclique fusionné.¹⁸ Depuis cette publication, plusieurs méthodes alternatives ont été décrites,¹⁹ et fournissent un panel de réactions intéressantes telles que la cycloaddition [5+2], l'alkylation allylique

Malgré les synthèses totales de l'Alotaketal A proposées par Yang et son équipe en 2012,²⁴ puis, par Dalby en 2014,²⁵ l'accès par voie chimique au Phorbaketal A n'avait pas encore été réalisé. Le Phorbaketal A et l'Alotaketal A sont des membres représentatifs des familles phorbaketals et alotaketals (**Figure 5**). Le motif spiroacétal constitue le noyau de ces structures possédant des activités biologiques variées.

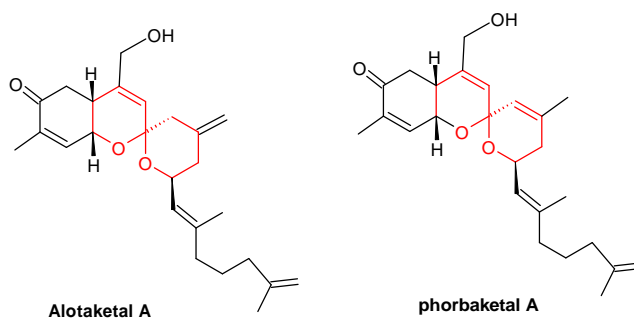


Figure 5 : Structures des spiroacétals Phorbaketal A et Alotaketal A.

Dans la famille des terpènes, certains spirocarbocycles sont également représentés (**Figure 6**).²⁶ Ne contenant aucun hétéroatome dans leur charpente spirocyclique, ils sont les plus nombreux. L'Elatol est un sesquiterpène halogéné répertorié dans la famille du Chamigrène,²⁷ une famille de produits naturels abondante et en constante expansion avec plus de cent membres découverts à ce jour. A l'origine isolé à partir de *Laurencia eletata*, l'Elatol affiche une grande diversité d'activités biologiques²⁸ telles que des activités antibactériennes, antifongiques, anticancéreuses, ou encore antiallergique. La première synthèse totale de l'Elatol a été décrite en 2007 par Stoltz et son équipe.²⁹

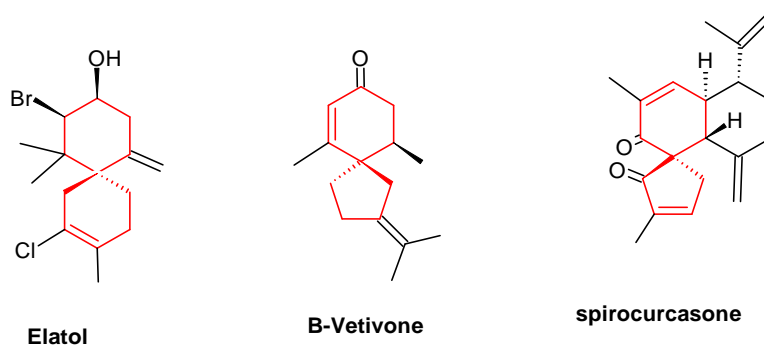


Figure 6 : Représentation de spirocarbocycles terpénoïdes naturels.

La β -Vétivone est le composant principal de l'huile de vétiver utilisé pour préparer certains parfums de grande valeur. En comparaison de l'Elatol et de la β -Vétivone, la Spirocurcasone possède un nombre de carbones supplémentaires qui font de lui un diterpène. Quelques-uns des produits diterpéniques isolés ont montré une puissante activité contre L5178Y, une lignée de cellules de lymphome de souris.

❖ **Les azaspirocycles saturés :**

Différents motifs structuraux intégrant un ou plusieurs atomes d'azote sont également retrouvés dans un petit nombre d'alcaloïdes spiraniques (**Figure 7**). Nous pouvons citer la pipéridine qui est retrouvé par exemple dans l'Histrionicotoxine, alcaloïde neurotoxique présent en quantité notable dans la peau de certaines grenouilles. D'autres composés contenant un système per hydro spiro 6-6 conserve ces propriétés neurotoxiques. L'Halichlorine et l'Acide pinnaïque contiennent un noyau azaspirocyclique dont l'atome d'azote est situé en position α du carbone spiranique. Isolés à partir d'organismes marins, ces polycycles interviennent dans le traitement de certaines pathologies inflammatoires³⁰ en inhibant, par exemple, de façon sélective l'expression induite par la protéine VCAM-1 (pour Vascular Cell Adhesion Molecule 1).

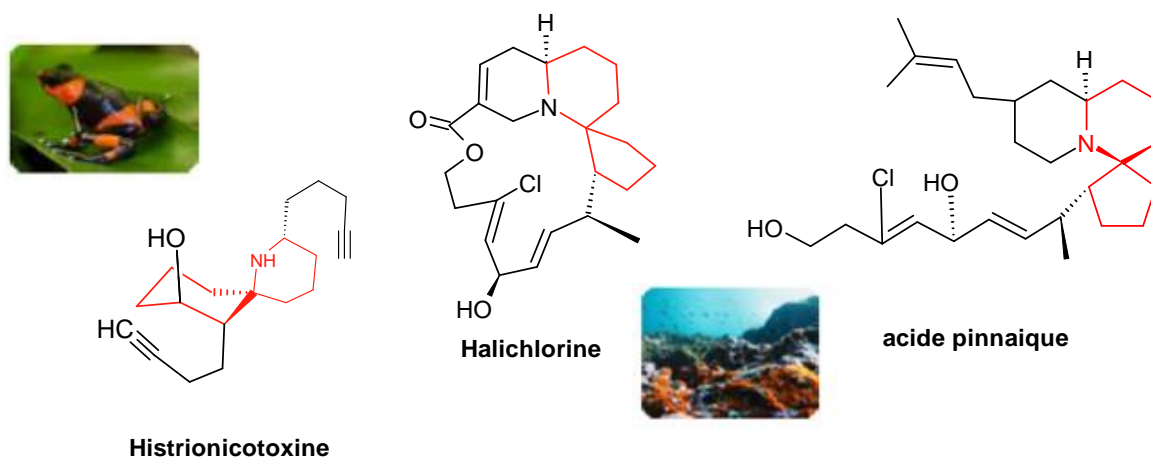


Figure 7 : Représentation du noyau spiropipéridinique.

Afin de se rendre compte de l'étendue des variations structurales possibles, nous proposerons un dernier exemple d'azaspirocycles à savoir le métabolite FR901483 (**Figure 8**). Isolé à partir du bouillon de fermentation du champignon *Cladobotryum*, ce composé possède une structure azatricyclique intrigante. En effet, le motif spiropyrrolidinique est intégré à la charpente tricyclique. Ce n'est que tout récemment que Wang et les membres de son équipe ont développé une synthèse totale énantiosélective de FR901483³¹ et ce, malgré sa complexité structurale.

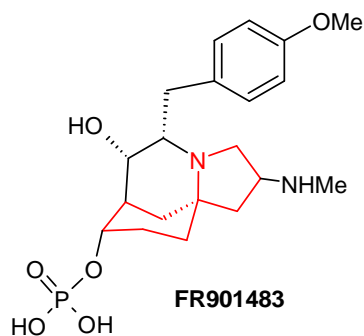


Figure 8 : Exemple de motif spiropyrrolidinique.

Les spirocycliques font peu à peu leur place auprès des grandes classes d'hétérocycles étudiées depuis un certain temps. Ce sont des structures intéressantes qui possèdent une orientation particulière dans l'espace. Depuis une dizaine d'années, de plus en plus de publications font leur apparition à ce sujet, ce qui prouve bien l'intérêt notable des chimistes pour ces charpentes spirocycliques.

I.2.3 Utilisés dans la recherche de médicaments :

Pour la conception de médicaments basés sur la structure (SBDD pour Structure-Based Drug Design), les spirocycles composés de cycles à six chaînons ou de plus petites tailles sont, soit rigides soit limités par leur nombre de conformations bien définies. Cette méthode qui évolue très rapidement depuis ces dernières années avec l'explosion de la génomique, de la protéomique et de l'information structurale, exploite la structure 3D de la cible ou du pharmacophore. De ce fait, il est donc évident que les spirocycles sont susceptibles d'être plus fréquemment utilisés dans la recherche de nouveaux agents thérapeutiques.³²

Depuis quelques années, les récents progrès réalisés dans les méthodes de synthèses permettent d'accéder à une plus grande variété de "building blocks" spirocycliques. Ils permettent également de les incorporer plus facilement dans des molécules pharmaceutiquement actives. Le principal avantage qu'offrent les spirocycles en tant que structure de base est leur tridimensionnalité, ce qui leur offre la capacité de projeter des fonctions dans les trois directions de l'espace.⁵ En raison de ces faits, les squelettes spiro sont de plus en plus utilisés dans la découverte de nouveaux médicaments. Afin de mettre en évidence la polyvalence de ces structures, Zheng et ses collaborateurs ont, dans une revue récente de 2014, regroupé des exemples de molécules synthétiques présentant des activités biologiques connues ou potentielles.¹ Cet article présente le vif intérêt de rassembler un échantillon de molécules décrites ces dernières années dans la littérature pour leur visée médicinale.

I.2.3.1 Les systèmes spirocycliques à 3 chaînons :

Les structures à trois chaînons sont essentiellement des entités dotées d'un motif cyclopropane ou oxirane (**Figure 9**). Bien que les formes N-H et N-Me des aziridines soient présentes dans de nombreux produits naturels bioactifs tels que la Mitomycine, leur construction reste un challenge. Malgré tout, leur incorporation dans un noyau spiro sera bientôt rendue possible grâce aux récentes recherches publiées.³³

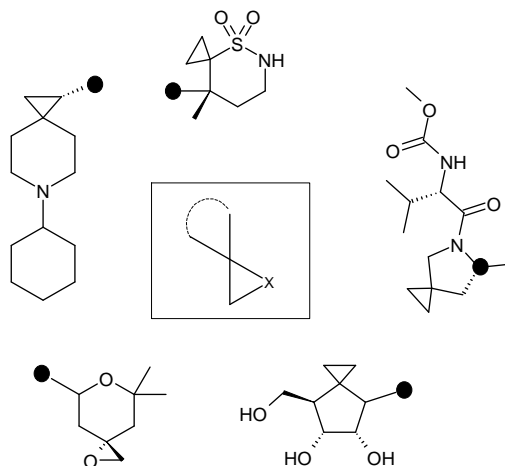


Figure 9 : Représentation de spirocycles à 3 chaînons

L'exemple de l'AM-5262, agoniste du récepteur de l'acide gras libre 1 (FFA1 pour Free Fatty Acid Receptor 1), n'est pas anodin puisqu'il peut être comparé à son analogue non spiranique l'AM-1638 (**Figure 10**).³⁴ L'introduction d'un motif spiro a permis d'augmenter l'affinité et la sélectivité de la molécule pour le récepteur FFA1 ainsi que d'améliorer in vivo la sécrétion d'insuline stimulée par les cellules β et l'homéostasie du glucose.

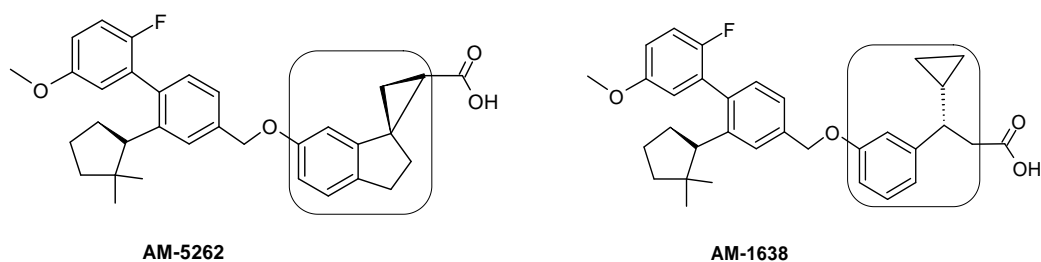


Figure 10 : Structures des antidiabétiques AM-5262 et AM-1638.

I.2.3.2 Les systèmes spirocycliques à 4 chaînons :

Dans cette série, les structures azotées concernées possèdent essentiellement le noyau azétidinique plus stable, ce qui permet de faciliter l'incorporation du motif spiro grâce à un nombre important de réactions associées à la réactivité de la fonction amine. Le cyclobutane est également un motif très répandu dans les molécules spirocycliques. Même si les structures majoritaires sont totalement saturées, certaines voient leur noyau spirocyclique fusionné à une partie aromatique (Figure 11).

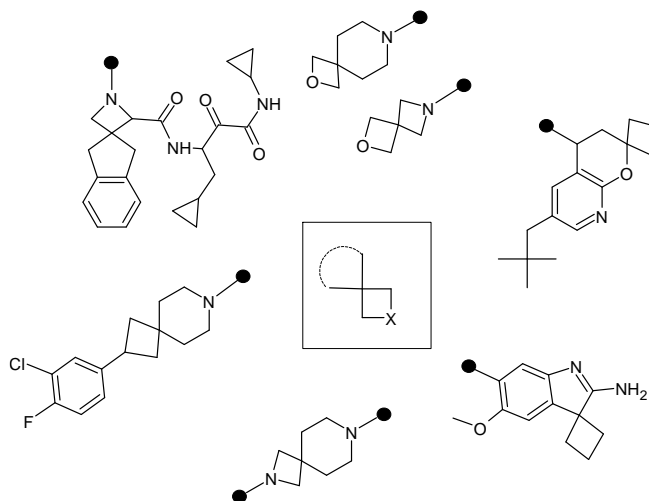
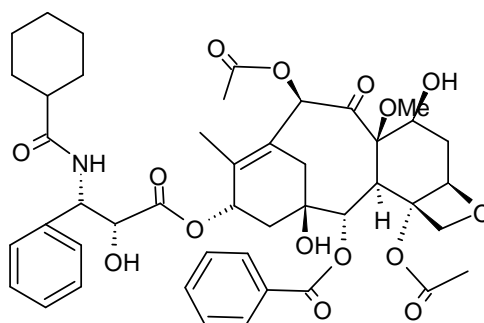


Figure 11 : Représentation de spirocycles à 4 chaînons.

Plus récemment, les oxétanes ont attiré l'attention croissante de la communauté scientifique en raison de la présence de ce motif dans le paclitaxel (Taxol), anti-cancéreux naturel (Figure 12).³⁵ En effet, le cycle oxétane est une caractéristique structurale importante qui sert dans la stabilisation des microtubules empêchant leur dépolymérisation.



paclitaxel

Figure 12 : Structure du Taxol.

Le motif spirooxétane a été exploité par les industries Pharmasset et Janssen pour la recherche de nouveaux composés nucléosidiques capables de lutter contre le virus de l'hépatite C (VHC). Pour ce faire, le spirocycle 2'-oxétane guanosine diphosphate qui inhibe à la fois le type sauvage NS5B et le type mutant S282T de l'ARN polymérase a été synthétisé (**Figure 13**).³⁶

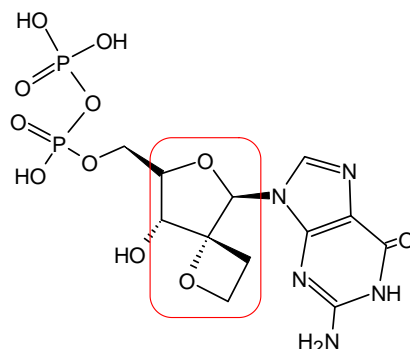


Figure 13 : Composé spirocyclique contenant le motif oxétane.

I.2.3.3 Les systèmes spirocycliques à 5 ou 6 chaînons :

La majorité des squelettes spirocycliques décrits dans la littérature incorporant des membres à 5 ou 6 chaînons sont des systèmes fusionnés soit de manière saturée soit partiellement insaturée. Plusieurs médicaments contenant des motifs 5-5 et 5-6 totalement saturés ont été relatés au cours des dernières décennies (**Figure 14**).³⁷

Le Fenspiride est une substance chimique développée par les Laboratoires Servier possédant des propriétés antibronchoconstrictrice et anti-inflammatoire. Commercialisé par les Laboratoires Mylan, l'Irbésartan est un antihypertenseur qui appartient à la famille des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Le Fluspirilène est un antipsychotique utilisé dans le traitement de la schizophrénie. Sa découverte remonte en 1963 par la compagnie pharmaceutique Janssen. Un dernier exemple est celui de la Spironolactone qui est un composé organo-sulfuré de la classe des stéroïdes. C'est un antagoniste de la principale hormone minéralocorticoïde, l'aldostérone, ce qui lui confère des activités antihypertensives et diurétiques.

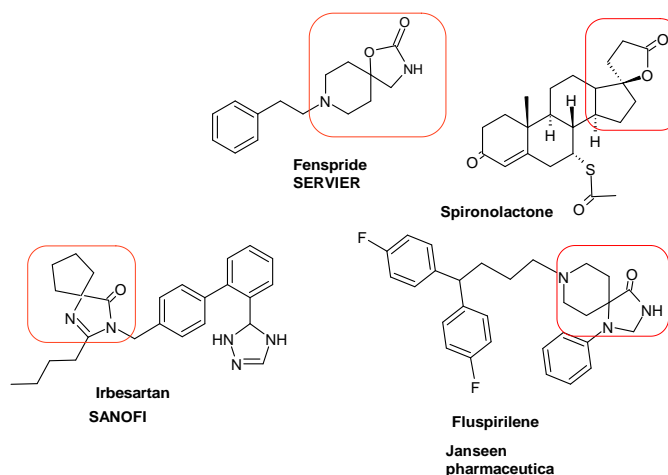


Figure 14 : Médicaments commercialisés contenant des entités spirocycliques à 5 ou 6 chaînons.

Etant donné le nombre de molécules décrites possédant une activité biologique intéressante il est très compliqué de les récapituler. Dans de nombreux exemples de molécules potentiellement actives, les structures des spirocycles à 5 ou 6 chaînons possèdent une partie insaturée permettant d'utiliser lors de leur construction une chimie différente telle que les couplages métallo-catalysés (**Figures 15 et 16**). Les hétéroatomes les plus présents au sein de ces charpentes, toutes confondues, sont l'azote et l'oxygène. Par exemple, les fonctions amines secondaires qui en découlent permettent de relier les motifs spirocycliques au reste de la molécule par des chaînes alkyles.

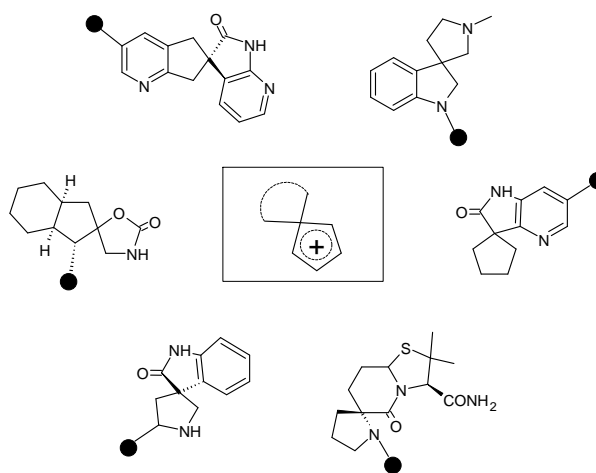


Figure 15 : Représentation de spirocycles à 5 chaînons.

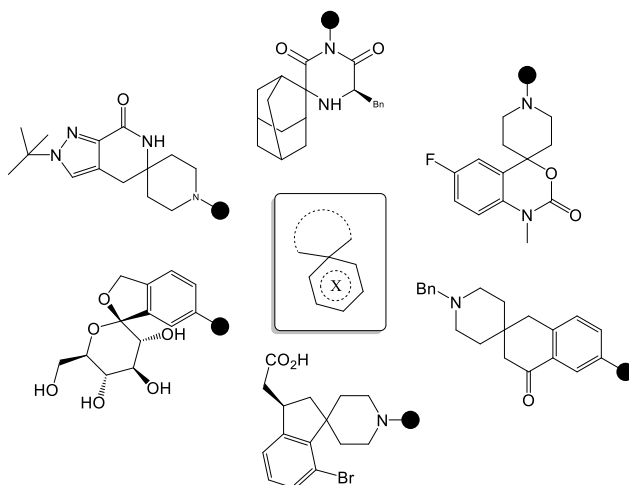


Figure 16 : Représentation de spirocycles à 6 chaînons.

La série de molécules présentée à la figure 17 appartient à une classe intéressante d'inhibiteurs d'interactions protéines/protéines. En plus de l'activité biologique associée, les modulations apportées aux structures permettent d'augmenter la diversité moléculaire. Ces composés jouent un rôle dans de nombreux processus biologiques.³⁸ L'équipe de Wang à l'Université du Michigan a découvert une classe d'inhibiteurs basée sur les spiroindoles,³⁹ motif également retrouvé dans plusieurs produits naturels. Ces molécules ont démontré de remarquables activités sur certaines lignées de cellules cancéreuses. En remplaçant le cycle benzénique de l'oxindole par un hétérocycle (chloropyridine pour RO2468 et chlorothiophène pour RO5353), les Laboratoires Roche ont développé deux nouveaux antagonistes puissants de l'interaction MDM2/p53.⁴⁰

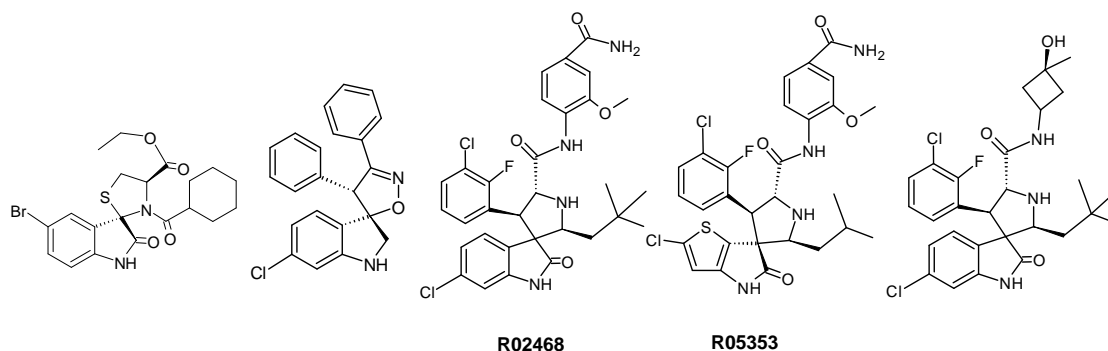


Figure 17 : Inhibiteurs spirooxindoliques de l'interaction MDM2/p53.

La variété des structures spirocycliques décrites en seulement quelques années est impressionnante et montre que la tendance structurale évolue peu à peu vers un espace chimique moins connu mais tout aussi attrayant. Il existe une multitude de possibilités si l'on prend en compte

la taille des cycles, leur degré de saturation ainsi que l'introduction d'hétéroatomes. Les indications thérapeutiques répertoriées grâce à cet échantillon de spirocycles sont nombreuses et variées : hypertension, diabète, douleur neuropathique, cancer, obésité, etc..

L'une des conséquences de cet engouement pour les spirocycles réside dans le développement de nouvelles stratégies de synthèse permettant leur introduction dans des composés biologiquement actifs. Les plus anciennes méthodes de synthèse pour la construction du carbone spiranique sont remplacées par de nouvelles approches souvent plus efficaces et plus rapides.

I.3. Méthodes de synthèse pour la construction de spirocycles :

Lors du "design" de nouvelles substances bioactives, l'une des stratégies employées afin de rigidifier un ligand trop flexible est d'introduire un cycle. La rigidification ou restriction conformationnelles d'un ligand flexible est une stratégie souvent utilisée dans la conception de médicaments.⁴¹ Elle permet de minimiser la perte entropique associée au ligand qui doit adopter une conformation préférentielle pour la liaison avec une ou plusieurs cibles biologiques. Les conséquences de cette action sont : une meilleure activité pour une cible biologique donnée, une meilleure sélectivité pour les isoformes et une réduction de la possibilité de métabolisme des médicaments. L'isomérisation conformationnelles joue un rôle important tant dans l'activité de la plupart des produits pharmaceutiques commerciaux que pour celle des composés en cours d'évaluation clinique ou préclinique. Cette méthode efficace peut être améliorée par l'ajout de squelettes spirocycliques.

De nos jours, les chimistes prennent de plus en plus part à la mise au point de nouvelles stratégies pour la construction de spirocycles. Plusieurs revues sont consacrées aux différentes approches décrites dans la littérature. En 1999, Sannigrahi a publié un article particulièrement intéressant traitant des approches générales stéréochimiquement contrôlées utilisées pour la fabrication des composés spirocycliques.⁴² Ce n'est que dix ans après que Khota et ses collègues présentent un deuxième papier traitant des mêmes aspects synthétiques impliquant la formation des centres spirocycliques.⁴³ Ces auteurs ont ainsi couvert les avancées majeures réalisées depuis 1999. A ce jour, d'autres revues plus spécifiques sont recensées. Gregory Dake s'est intéressé plus particulièrement à la construction des 1-azaspiro[4.5]décane et des 1-azaspirocycles apparentés.⁴⁴ Dans une publication du journal *Chemical Society Reviews* écrite par Ramon Rios en 2012, sont résumées les méthodologies énantiosélectives pour la synthèse de spirocycles.⁴⁵ En 2014, Carriera et

Fessard se sont penchés sur les méthodes synthétiques et les opportunités qu'offrent les systèmes spirocycliques à quatre chaînons;⁵ pour finir, plus récemment, des chercheurs de l'Université de Durham ont mis à profit leurs connaissances sur les spirocarbocycles pour présenter les dernières stratégies de synthèse amenant à des motifs structuraux importants retrouvés dans les médicaments et les produits naturels.

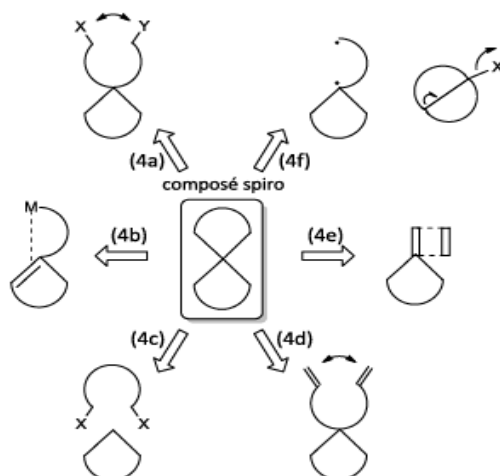


Figure 18 : Diverses approches pour la construction des spirocycles.

Les méthodes de synthèse présentées sont les suivantes :

- Fermeture de cycles à partir de composés fonctionnels disubstitués ;
- Procédés par catalyse métallique ;
- Méthodes d'alkylation ;
- Fermeture de cycles par métathèse ;
- Réactions de cycloaddition ;
- Autres stratégies.

Le principe est de donner un aperçu des nombreuses réactions permettant l'élaboration de spirocycles aujourd'hui décrites mais également de développer plus en détail les méthodologies que nous envisageons d'utiliser lors de nos travaux.

I.3.1 Méthodes de cycloaddition :

La formation de spirocycles par cycloaddition est une méthode très répandue qui regroupe diverses séquences telles que la réaction de Diels-Alder [4+2], les cycloadditions (3+2) et [2+2+2], les cyclisations oxydatives, les cyclisations domino ou encore les carbocyclisations asymétriques. La

charpente spiranique est soit directement formée par une de ces techniques, soit après clivage de l'une des liaisons nouvellement générées.

I.3.1.1 Approche de Diels Alder [4+2] :

La réaction de Diels-Alder permet la création de cycles à six chaînons par simple chauffage d'un diène conjugué et d'un diénophile.⁴⁶ Cette réaction de cycloaddition [4+2] entre systèmes π fait intervenir 4 électrons π du diène et 2 électrons π de l'alcène. Par cette approche, la formation de certains motifs spirocycliques est rendue possible.

Une méthode efficace a été rapportée dans la littérature pour la synthèse de lactames spirocycliques possédant la stéréochimie requise pour accéder à la Gymnodimine, structure unique membre d'une classe de puissantes toxines marines.⁴⁷ La réaction de Diels-Alder du diénophile tosylé 19.1 avec le diène 19.2 en présence de chlorure de diéthylaluminium à basse température a permis d'obtenir le diastéréoisomère 19.3 recherché (**Figure 19**). Cette séquence fournit un accès au motif spiro de la (-)-Gymnodimine.

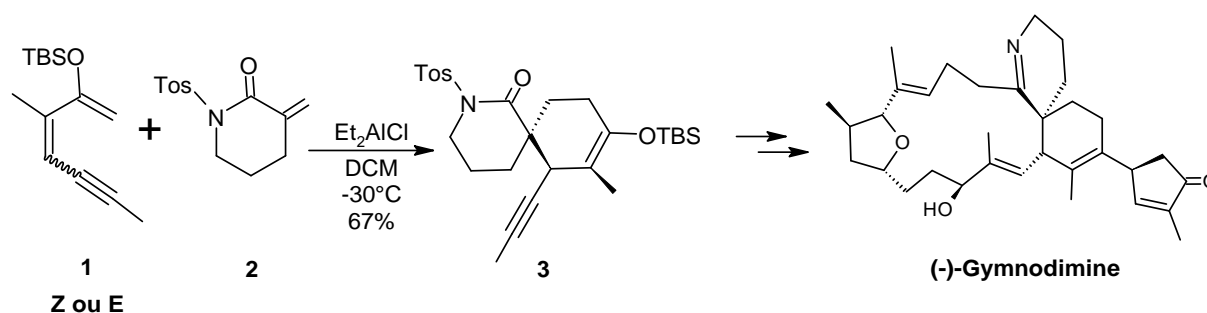


Figure 19 : le motif spiro de la (-)-Gymnodimine.

I.3.1.2 Les cycloadditions [3+2] :

Les réactions de cycloaddition sont souvent induites par catalyse acide ou basique. L'assistance d'un acide de Lewis dans les cycloadditions [3+2] d'allylsilanes contenant une double liaison déficiente en électrons est devenue un outil puissant pour la synthèse de systèmes spirocycliques. Ainsi, la réaction de la cétone α, β -insaturée **1** avec l'allyltriisopropylsilane **2** en présence de chlorure de titane(IV) fournit un accès direct à des spirocyclopentanes silylés **3** (**Figure 20**).⁴⁸

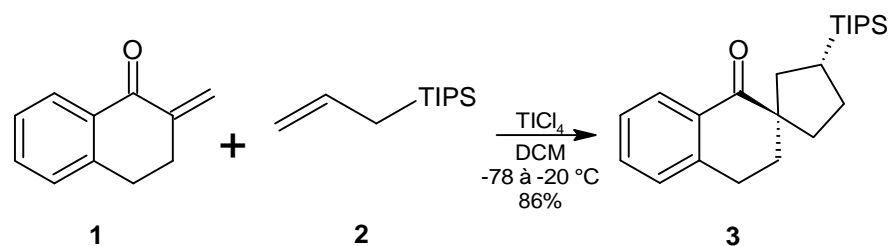


Figure 20: la synthèse de spirocyclopentane silylé.

En ce qui concerne les azaspirocycles, deux principales approches ressortent du lot : la cycloaddition azaallylique développée par Pearson,⁴⁹ avec la génération de l'azaspirocycle **21.1** et la cycloaddition au départ d'une nitrons décrite par Weinreb avec la formation de l'azaspirocycle **21.2** (Figure 21).⁵⁰ Ces deux intermédiaires réactionnels générés à partir d'une réaction de cycloaddition [3+2] sont utilisés dans la synthèse de la Lepadiformine et de ses dérivés.

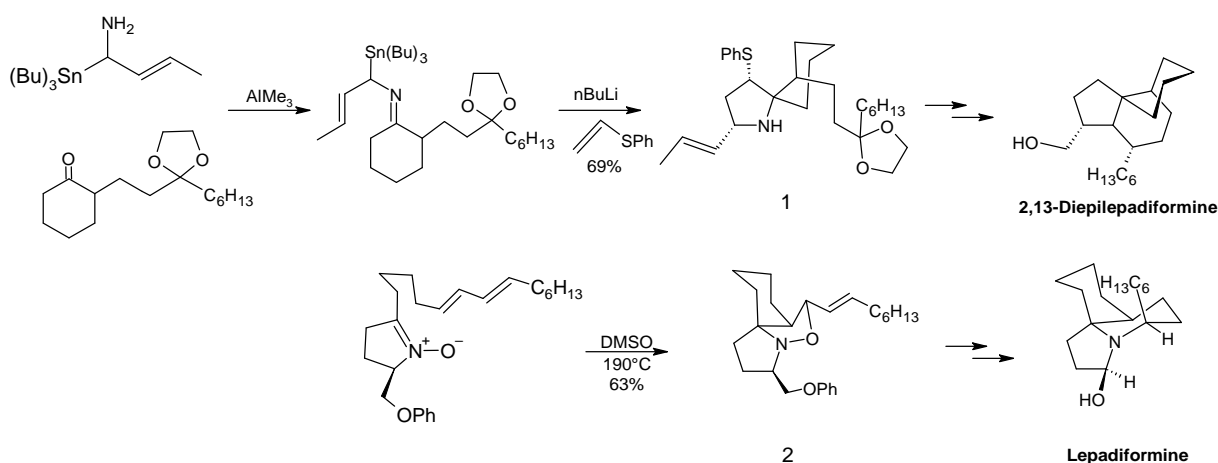


Figure 21 : les azaspirocycles.

I.3.1.3 Les cyclisations oxydatives :

L'oxydation de l'hydroxylamine **22.1** conduit aux composés N-acylnitroso **22.2**. Cette approche permet la construction du système azaspirocyclique fonctionnalisé **22.3**, système pouvant servir à la synthèse de l'Halichlorine (Figure 22).⁵¹

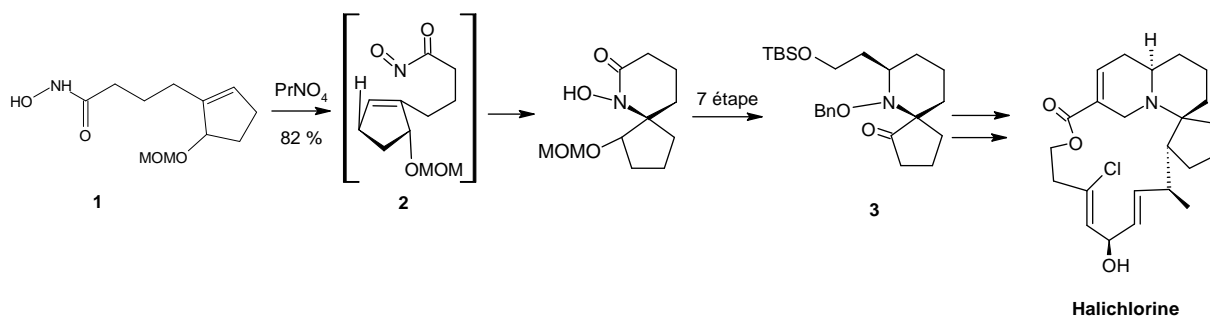


Figure 22 : la synthèse de l'Halichlorine.

I.3.1.4 Les azaspirocycles :

Le groupe de Tietze a utilisé, après formation d'une liaison amide, l'addition intramoléculaire de cette fonction sur la cétone α,β insaturée **23.1** pour synthétiser des azaspirocycles tels que **23.2** (Figure 23).⁵² Cette réaction domino fonctionne très bien au départ d'amine libre, les rendements associés variant de modérés à élevés.

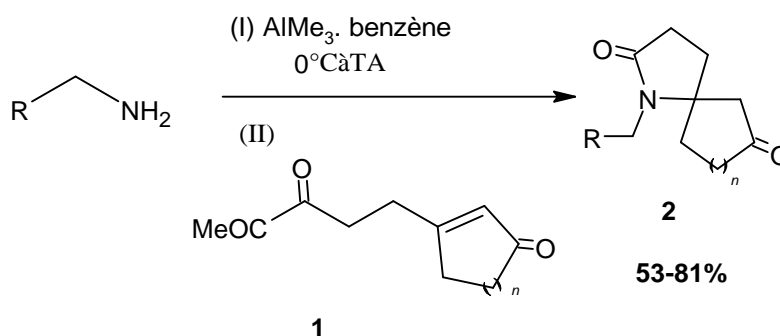


Figure 23 : la synthèse des azaspirocycliques.

I.3.1.5 Conclusion :

D'autres réactions de cycloaddition telles que l'addition 1,3-dipolaire de Michael sont également efficaces pour la conception de spirocarbocycles et d'azaspirocycles, composés employés en tant qu'intermédiaires pour la synthèse de produits naturels.⁵³

I.3.2 Autres stratégies :

Les réactions radicalaires sont devenues une partie intégrante des méthodes de synthèse en chimie organique, les composés spiraniques ne faisant pas exception à la règle. Les procédures décrites les plus utilisées pour la génération de spirocycles sont basées sur la chimie de l'étain. En 1997, une équipe de chimistes indiens a publié leurs recherches concernant la synthèse de composés

fonctionnalisés bicyclique [4.4.0] et spirocycliques [5.4] par cyclisation radicalaire à l'étain. Au court de ce travail, le motif spiro fonctionnalisé **24.2** est élaboré à partir du composé propargylique **24.1** à l'aide de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ et d'AIBN (Figure24).⁵⁴

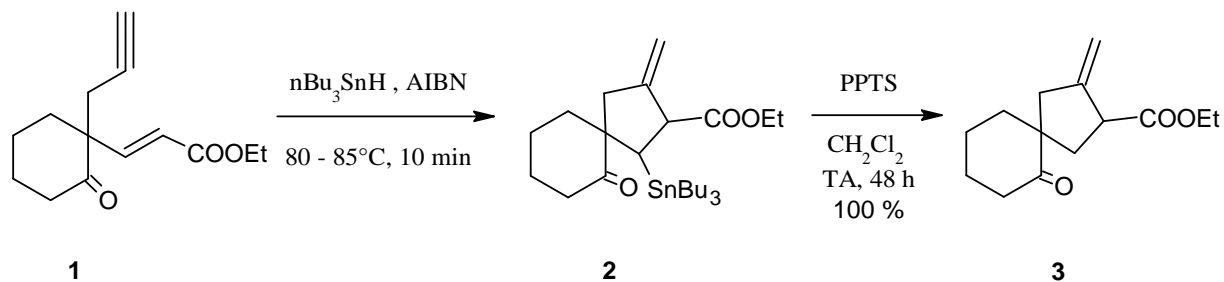


Figure24 : la synthèse des composés spirocycliques avec l'étain.

I.4 Conclusion :

La conception et la synthèse de spirocycles reste un défi majeur de par la création du centre quaternaire, création elle-même considérée comme l'une des tâches les plus difficiles parmi les transformations chimiques synthétiques. Depuis le siècle dernier, de nombreuses et diverses stratégies ont été développées pour la synthèse de spirocycles et regroupées dans diverses publications, permettant aujourd'hui de rendre compte des avancées dans ce domaine. Ces revues présentent un panel de réactions sur lesquelles les chimistes peuvent aujourd'hui s'appuyer pour la construction de nouvelles charpentes spirocycliques.

CHAPITRE II
Condensation et Réaction

II.1 CONDENSATION DE KNOEVENAGEL

II.1.1 Introduction :

Le développement rapide et sélectif des voies de synthèse pour synthétiser des composés spirocycliques est d'une grande importance pour les chimistes organiciens, et constitue encore un défi de points de vue académique et industriel.⁵⁵ Dans cette voie et pour préparer des composés spirocycliques nous avons choisi une stratégie en deux étapes successives :

- Une condensation de Knoevenagel pour préparer des diénophiles.
- Une réaction de Diels-Alder.

II.1.2- Rappel sur la réaction de condensation de Knoevenagel (l'aldolisation) :

La réaction de Knoevenagel est la méthode la plus utile pour la synthèse des double liaison C=C, dans cette réaction les aldéhydes et les cétones réagissent avec les composés de méthylène actif en présence d'une base faible, pour avoir les composés α, β -insaturés de dicarbonylé avec la libération de l'eau. Emil Knoevenagel a rapporté en 1894, la condensation catalysée par diéthylamine du malonate diéthylique avec du formaldéhyde dans lequel il a isolé le tetraethyl propane-1,1,3,3-tetracarboxylate. Deux ans après, il a effectué la réaction de l'aldéhyde benzoïque avec l'acetoacetate éthylique en utilisant la pipéridine comme catalyseur, il a obtenu l'acetoacetate éthylique de benzyldene comme produit final avec des très bons rendements.⁵⁶

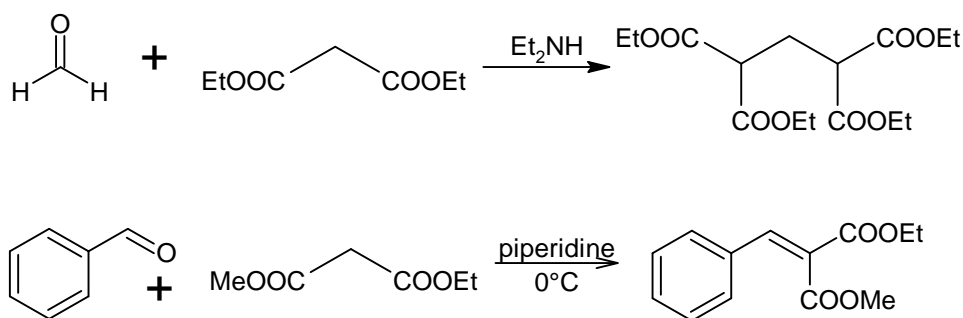


Schéma 1 : Condensation de Knoevenagel

II.1.2.1- Réactifs et conditions :

On peut effectuer cette réaction dans des conditions simples par la réaction d'un aldéhyde (les cétones peuvent également être utilisées, mais réagissent beaucoup plus lentement) avec un composé de méthylène actif dans l'acide acétique comme solvant (on peut utiliser d'autres solvants comme le DMF ou bien le H₂O).⁵⁷⁻⁵⁸⁻⁵⁹⁻⁶⁰

Les composés qui contiennent un méthylène actif doivent contenir deux groupes attracteurs d'électrons, et les exemples typiques incluent les esters et acides maloniques, malononitrile, et acétyl acétone. Les deux groupes retirant peuvent également être différents comme les esters acétylacétiques et le cyano acide acétique.⁶¹

La réaction de condensation de Knoevenagel nécessite l'utilisation d'un catalyseur habituellement une amine primaire, secondaire ou tertiaire ou leurs sels d'ammonium.

Les catalyseurs les plus utilisés sont : triéthylamine, pyridine, pipéridine ou éthylenediamine.¹

La réaction de condensation peut être catalysée non seulement par des bases, mais également par des acides (acides de Lewis), ou des catalyseurs contenant les deux emplacements d'acido-basique.

Synthétiquement, la réaction de Knoevenagel est très utile, la synthèse de Hantzsch pyridine, la réaction de Gewald et la synthèse de feist-Bénary furane... sont des réactions qui contiennent une étape de réaction de Knoevenagel.

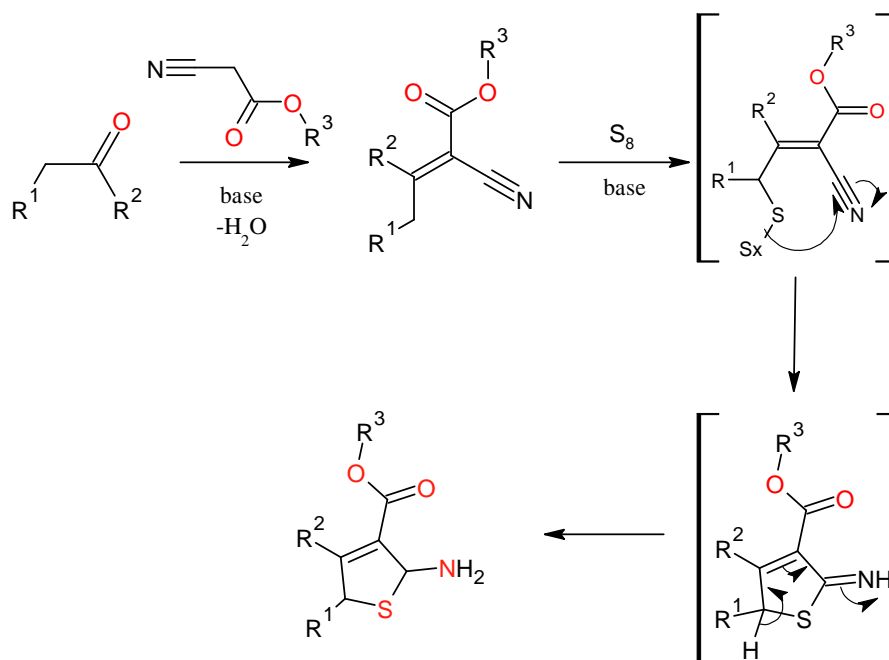


Schéma 2 : Mécanisme de la réaction de Gewald.

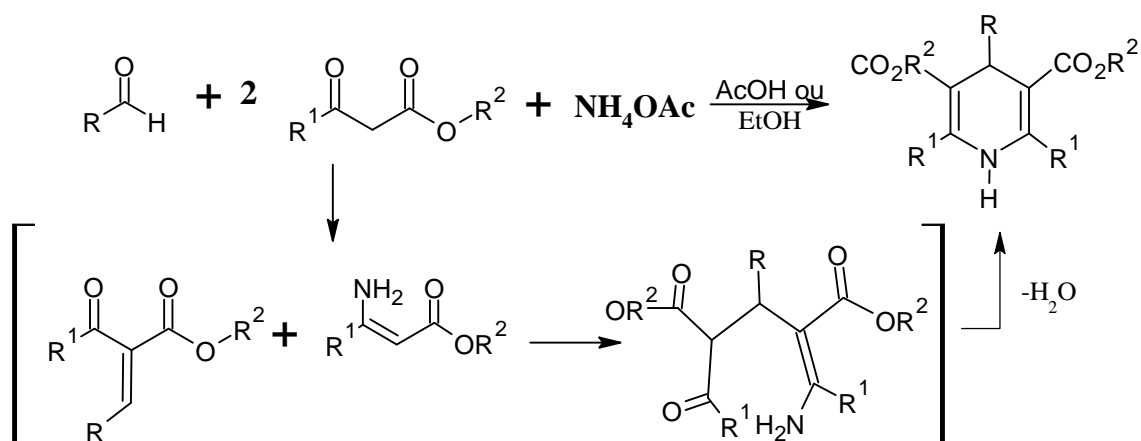


Schéma 3: La synthèse de Hantzsch pyridine.

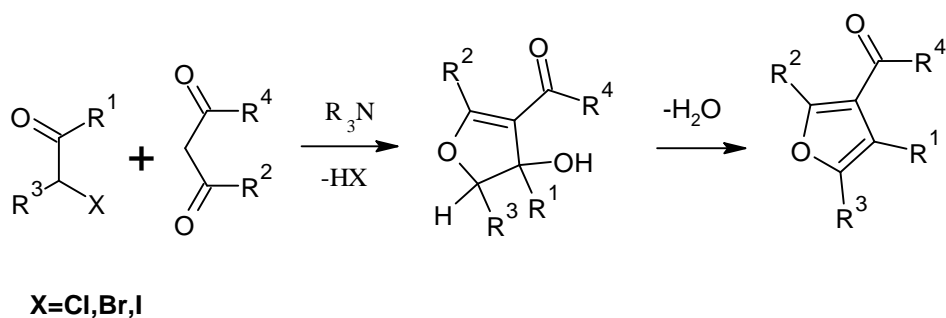


Schéma 4 : Synthèse de Feist-Benary.

La réaction de Knoevenagel est employée comme étape principale dans la synthèse du lumefantrine, une drogue antimalarique (un composant de Coartem).⁶²

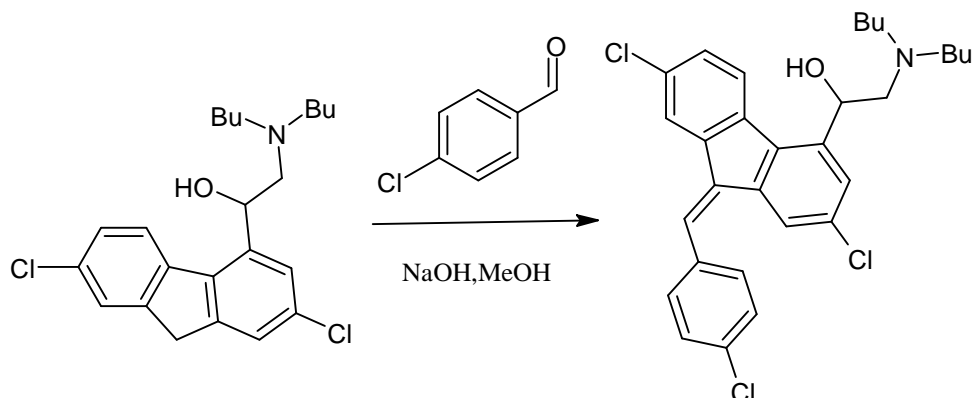


Schéma 5: Synthèse de drogue antimalarique par la condensation de Knoevenagel.

II.1.2.2- Mécanisme de la condensation de Knoevenagel :

La condensation de Knoevenagel est un type de réaction d'aldolisation, et le mécanisme exact dépend du catalyseur utilisé.¹² Il y a deux mécanismes pour la réaction de Knoevenagel :

- Le premier est le mécanisme de Hann-Lapworth. Proposé en 1904, le mécanisme concerne l'utilisation des amines tertiaires comme catalyseurs, Quand des amines tertiaires sont employées comme catalyseurs, on remarque une formation d'une intermédiaire de β -hydroxydicarbonyl.⁶³⁻⁶⁴

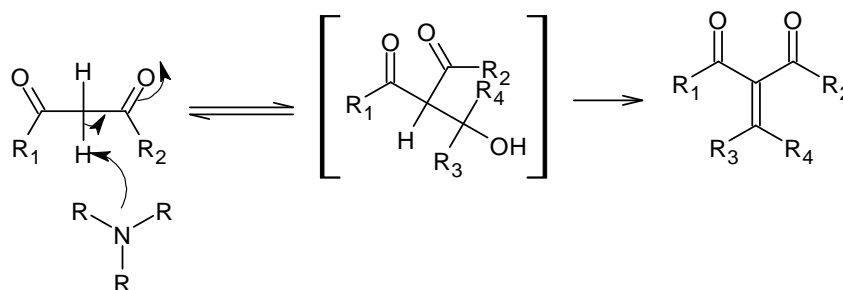


Schéma 6 : Mécanisme générale de la condensation de Knoevenagel (amines tertiaires)

- Quand des amines primaires ou secondaires sont employées comme catalyseurs, l'aldéhyde et l'amine se condensent pour former le sel d'iminium qui réagit alors avec l'enolate.

En conclusion, une élimination provoque le dicarbone insaturé désiré ou les composés relatifs.⁶⁵

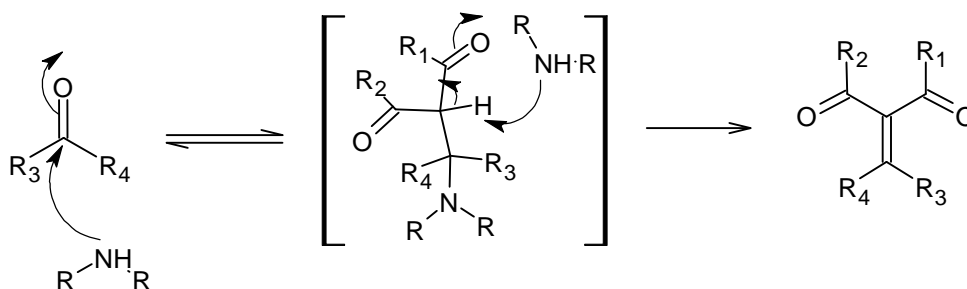


Schéma 7: Mécanisme générale de la condensation de Knoevenagel (amines secondaires)

- Les produits finaux issus de la réaction de condensation qui possèdent une double liaison α , β -insaturée peuvent être utilisés dans des additions de Michael ou Cycloaddition de Diels-Alder.

II.1.3 Conclusion :

La condensation de Knoevenagel nous permet d'obtenir des composés contenant une double liaison C=C. Pour avoir les composés α , β -insaturés. On peut effectuer cette réaction dans des conditions simples, par la réaction d'un aldéhyde ou cétone avec un composé de méthylène actif qui doit contenir deux groupes attracteurs d'électrons- dans l'acide acétique en présence d'un catalyseur habituellement une base.

La deuxième réaction qui nous intéresse dans la deuxième partie de notre travail est la réaction de Diels-Alder.

II.2. LA REACTION DE DIELS-ALDER

II.2.1 Rappels bibliographiques concernant la réaction de Diels-Alder :

La réaction de Diels-Alder est le processus au cours duquel un diène conjugué et une molécule comportant une double ou triple liaison, appelé diénophile, réagissent pour former un cycle à six atomes comportant une insaturation, appelé adduit de Diels-Alder, le processus de rétro-réaction est possible lors d'une élévation de la température mais cette rétro-réaction n'est généralement pas aisée.⁶⁶⁻⁶⁷

Otto Diels et Kurt Alder ont décrit les premiers ces deux processus en 1928 notamment dans le cas de la réaction du furane avec l'anhydride maléique.⁶⁸

Ces travaux et ceux qui en ont découlé leur ont valu le Prix Nobel de chimie en 1950, comme cas particulier de cycloaddition thermique du type [4+2]⁶⁹.

II.2.1- Définition :

La réaction de Diels-Alder est une cycloaddition péri-cyclique [4+2], entre un diène et une oléfine appelée diénophile conduisant à la formation stéréospécifique de deux nouvelles liaisons (carbone-carbone, carbone-hétéroatome, hétéroatome-hétéroatome) avec création jusqu'à quatre nouveaux stéréocentres en une seule étape⁷⁰.

II.2.2- Caractéristiques :

Historiquement, la première réaction de Diels-Alder a porté sur la réaction du butadiène-1,3 avec l'éthylène dans des conditions relativement dures (chauffage et haute pression).

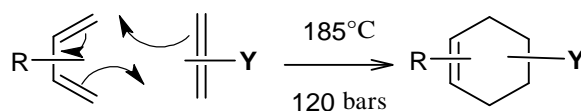


Schéma 8 : Réaction de Diels-Alder

Généralement, la réaction peut s'effectuer par simple chauffage dans un solvant et l'on obtient les produits avec un haut rendement par évaporation du solvant.

La formulation classique de la réaction de Diels-Alder est donnée par le **Schéma 8** avec le diène et le diénophile comportant un groupe attracteur d'électrons GA, le produit de la réaction est le cyclohexène avec 4 stéréocentres construits en une seule étape⁷¹

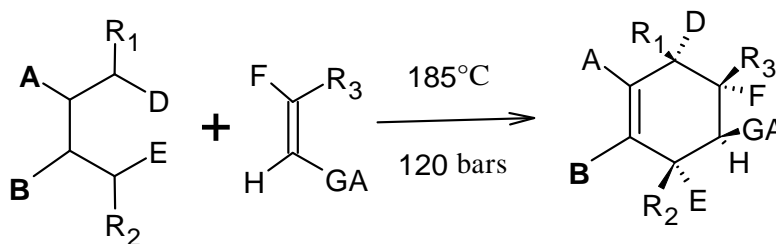


Schéma 9 : Cycloaddition de Diels-Alder et stéréoisomérisation

II.2.2.1 Diène :

Le diène d'une réaction de Diels-Alder peut être à chaîne ouverte ou cyclique, et il peut avoir plusieurs types différents de substituants.¹⁶ Il n'y a qu'une limite : il doit être capable de prendre la conformation nécessaire par le mécanisme. Le butadiène préfère normalement la conformation *s-trans* avec les doubles liaisons aussi éloignées que possible l'une de l'autre pour des raisons stériques. La barrière de rotation autour de la liaisons σ centrale est petite et la rotation vers la conformation *s-cis*, moins favorisée mais réactive, est rapide.⁷²

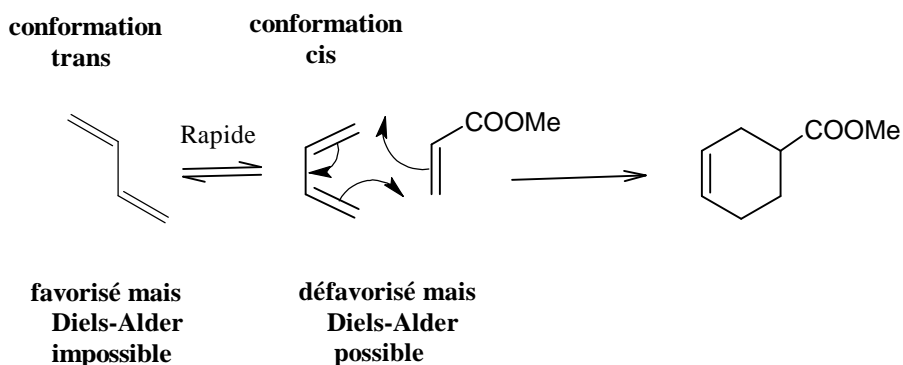


Schéma 10 : Réaction de Diels-Alder avec les conformations possibles des diènes

Les diènes cycliques qui sont de façon permanente en conformation *s-cis* sont particulièrement réactifs dans les réactions de Diels-Alder (comme le cyclopentadiène), mais les diènes cycliques qui sont de façon permanente en conformation *s-trans* et qui ne peuvent pas adopter le conformation *s-cis*- (comme 3-méthylencyclohex-1-ene) ne réagissent pas du tout selon Diels-Alder.⁷³

II.2.2.2 Diénophiles :

Une large diversité d'oléfines utilisées comme diénophiles sont connues. D'une façon générale, les oléfines non conjuguées comme les éthylènes sont moins réactifs que les oléfines conjuguées comme le cyclopentadiène.⁷⁴

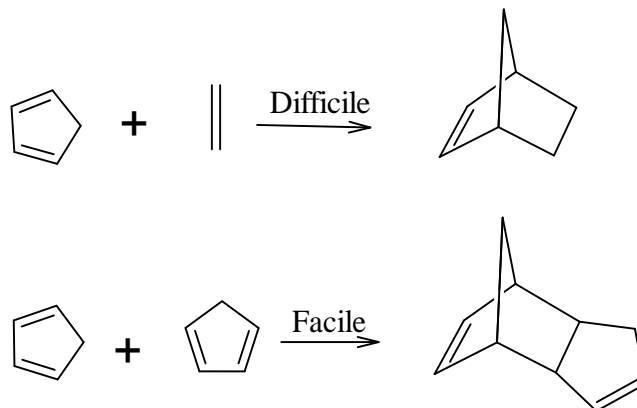


Schéma 11 : Types des diénophiles utilisées dans la réaction de Diels-Alder

Les alcènes qui réagissent effectivement selon Diels-Alder comprennent : les composés α , β -insaturés carbonylés, les nitriles, les sulfones, les esters et les éthers vinyliques, les haloalcènes et les diènes .

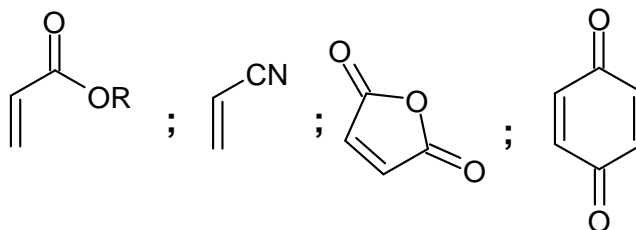


Schéma 12 : Quelques exemples des diénophiles.

II.2.2.3 Stéréospécificité et mécanisme :

La réaction de Diels-Alder fait partie des réactions péricyclique se faisant par un mécanisme concerté passant par un état de transition cyclique. Les électrons se déplacent autour d'un cercle et il n'y a de charges positives ou négatives sur aucun intermédiaire. Cette approche des atomes permet d'expliquer la stéréospécificité de la réaction.^{75 76}

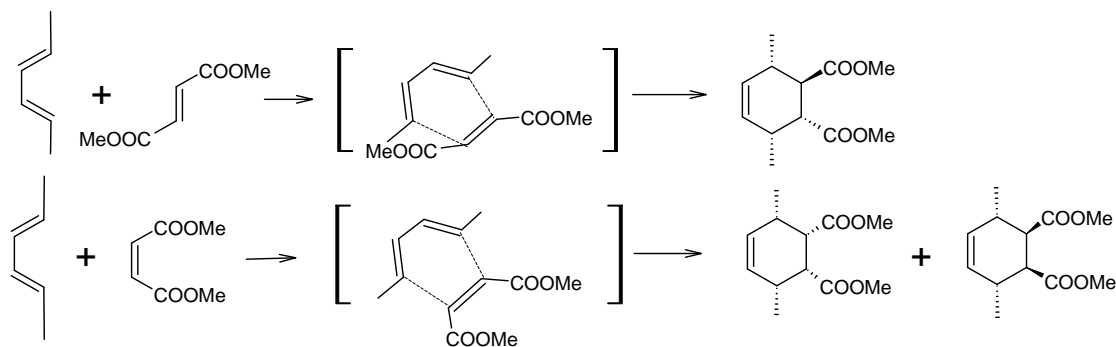


Schéma 13 : Approches des réactifs et Stéréospécificité

Cette stéréospécificité se traduit par la rétention de configuration à la fois chez le diène de départ et le diénophile, avec la formation jusqu'à des quatre centres stéréochimiques dans l'adduit de Diels-Alder.¹⁴⁻²²

II.2.2.4 Régiosélectivités :

Les cycloadditions des diènes et diénophiles dissymétriques peuvent conduire à deux adduits isomères.⁷⁷

L'expérience montre que ces régioisomérisations ne sont pas gouvernées ni par l'effet stérique ni par l'effet électronique, mais s'expliquent bien par les interactions des orbitales frontières.⁷⁸⁻⁷⁹

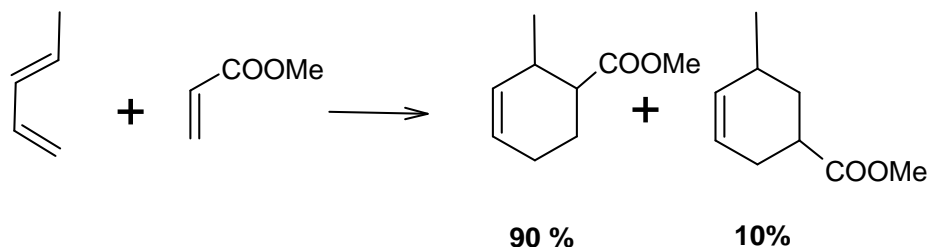


Schéma 14 : Réaction de Diels -Alder et Régiosélectivités.

S'il y avait eu un effet d'encombrement stérique, sur les deux orientations possibles, le produit majoritaire devrait être l'isomère *para* au lieu de l'isomère *méta*.

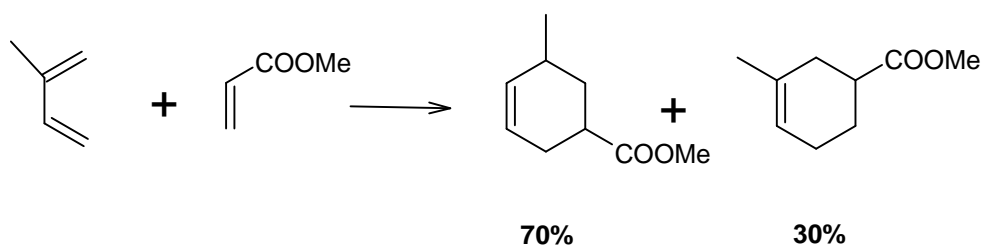


Schéma 15 : Réaction de Diels -Alder et régiosélectivités.

II.2.2.5 Orientations endo et exo :

Lorsqu'on réalise une réaction de Diels-Alder entre deux chaînes conjuguées, ou entre diènes des dérivés substitués d'oléfines, deux orientations *endo* et *exo* sont possibles.⁸⁰⁻⁸¹

D'une façon générale, l'orientation *endo* prédomine, mais il existe diverses exceptions.⁻⁸²⁻⁸³

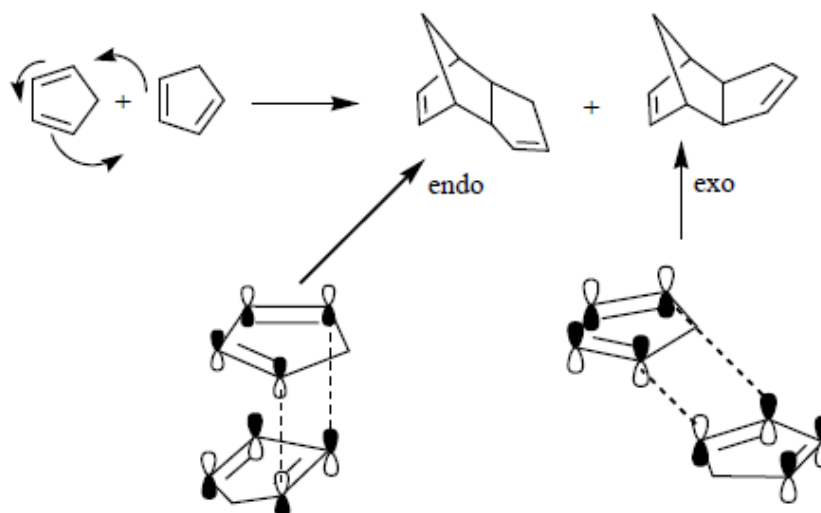


Schéma 16 : Approches des réactifs conduisant à la formation d'adduits exo et endo.

II.2.3 Emploi de la réaction de Diels-Alder en synthèse :

La réaction de Diels-Alder ne se limite pas aux systèmes entièrement carbonés. Une réaction pour laquelle un ou plusieurs atomes du diène et/ou du diénophile ne sont pas des atomes de carbone (typiquement de l'azote avec une double liaison N=N, ou de l'oxygène avec une double liaison C=O, mais aussi les doubles liaisons C=N, S=O, N=O, C=S, C=P et C=Se) est appelée

réaction d'hétéro-Diels-Alder. Elle permet de ce fait la synthèse d'une très grande variété d'hétérocycles.⁸⁴

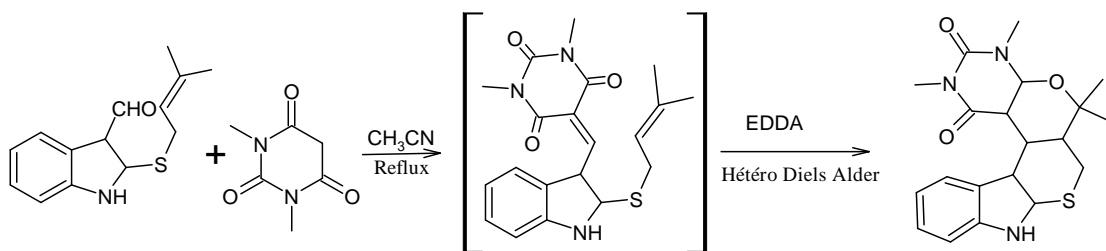
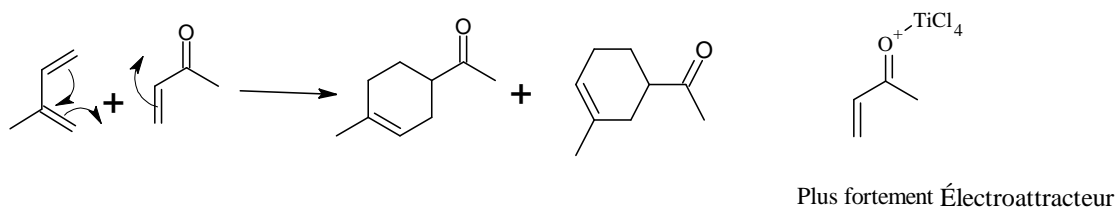


Schéma 17 : Exemple de la réaction d'Hétéro Diels-Alder

II.2.4 La réaction de Diels-Alder catalysée :

Un autre développement important par rapport à la réaction initiale est la possibilité de catalyser la réaction. Les acides de Lewis, comme par exemple AlCl_3 ou SnCl_4 , par leur coordination sur les paires d'électrons libres des hétéroatomes ou l'insaturation amenée à réagir, jouent le rôle de catalyseur en abaissant la densité électronique et le niveau de la BV du diénophile, et donc en abaissant le niveau d'énergie de l'état de transition. L'usage de catalyseurs est intéressant car il permet d'éviter d'avoir à chauffer trop les réactifs, qui peuvent être fragiles. Pour les réactions mettant en jeu des réactifs non symétriques, la modification des coefficients dans les orbitales moléculaires entraînée par la coordination permet d'augmenter encore plus la régiosélectivité.⁸⁵⁻⁸⁶



Réaction non catalysé	71	29
Réaction catalysé	93	7

Schéma 18 : Réaction de HDA catalysée par l'acide de Lewis

Cette réaction de Diels-Alder est intéressante parce qu'elle produit un schéma de substitution (para) courant dans le terpène naturels, mais la régiosélectivité due au seul groupement méthyle du diène n'est pas très grande _ cette réaction donne un mélange 71:29 lorsqu'on chauffe les deux

composés dans un tube scellé à 120 °C , en présence de l'acide de Lewis (TiCl₄) , la réaction peut effectuer à basse température (au-dessous de 25°C) sans tube de scellé et la régiosélectivité passe à 93 :7

Un autre intérêt de la version catalysée de la réaction de Diels-Alder est de pouvoir rendre celle-ci asymétrique en décorant le catalyseur avec des ligands chiraux. La sélectivité augmente en organisant l'état de transition, mais aussi en abaissant la température. Les métaux utilisés sont le plus souvent le bore, l'aluminium, le titane, mais aussi d'autres métaux de transition comme le ruthénium, ou des lanthanides ⁸⁷.

La réaction de Diels-Alder asymétrique est un important outil de synthèse, ajoutant le caractère asymétrique aux autres atouts de la réaction. La version intramoléculaire de la réaction est un outil redoutable pour former des systèmes polycycliques.⁸⁸

II.2.5 Utilisation de la réaction de Diels-Alder dans des méthodologies modernes:

La géométrie de l'approche des deux réactifs joue un rôle important, car elle détermine le produit qui sera formé.⁸⁹ La réaction de Diels-Alder peut être accélérée par encapsulation des réactifs dans la cavité d'une structure de plus grande taille qui les rapproche et les oriente de manière à favoriser la réaction.⁹⁰⁻⁹¹

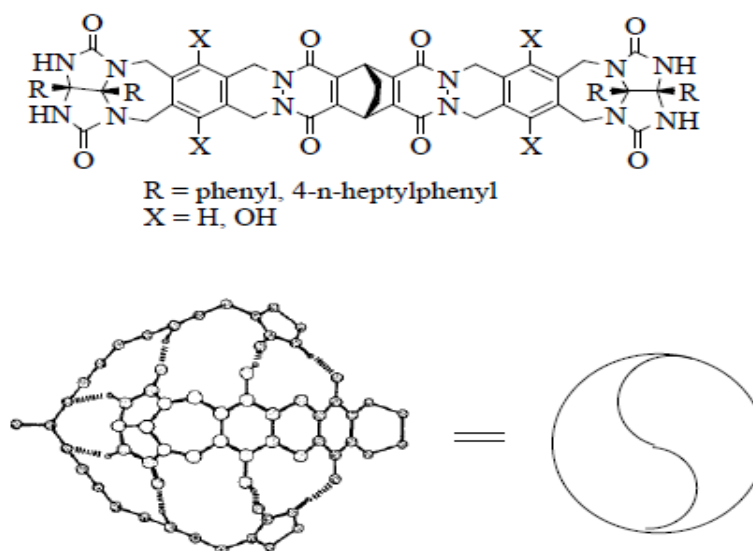


Schéma 19 : Structure de la molécule qui se dimérise et de la capsule formée

Cette encapsulation peut aussi favoriser certaines orientations pour donner des produits qui ne sont pas ceux qui sont obtenus en solution :

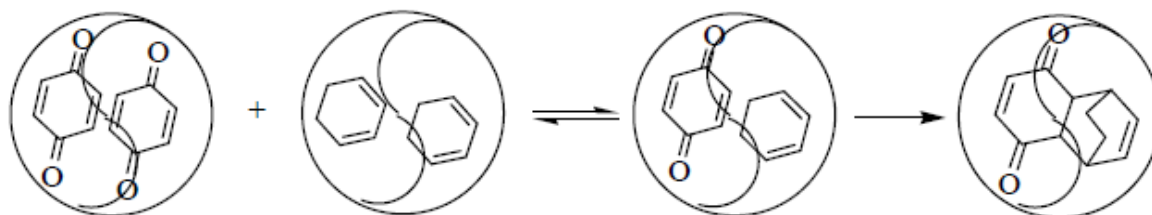


Schéma 20 : Accélération de la réaction de Diels-Alder par encapsulation des réactifs

D'autres exemples d'accélération se basant sur l'utilisation d'ARN comme catalyseur.⁹²⁻⁹³⁻⁹⁴

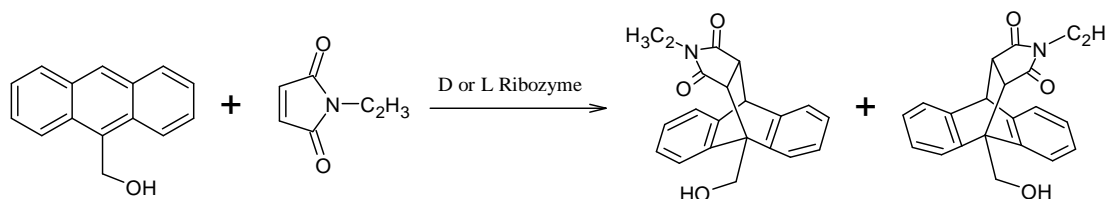


Schéma 21: Réaction de Diels-Alder catalysée par RNA (D- or L-Ribozyme)⁹⁵

Les mélanges de solvants organiques et d'eau donnent aussi des effets d'accélération. Le procédé de synthèse organique en milieu sec sur support graphite et sous irradiation micro-onde a permis de réaliser dans des conditions faciles de mise en œuvre (pression atmosphérique) des réactions de cycloadditions de Diels–Alder.

L'obtention des cycloadduits correspondants a été obtenue en des temps de réaction courts et en l'absence de formation de produits secondaires. Cette méthodologie procure, par exemple, une voie d'accès rapide à des hétérocycles. Ces synthèses, qui nécessitent des niveaux thermiques élevés, ont été possibles grâce au chauffage instantané du graphite sous irradiation microonde.⁹⁶

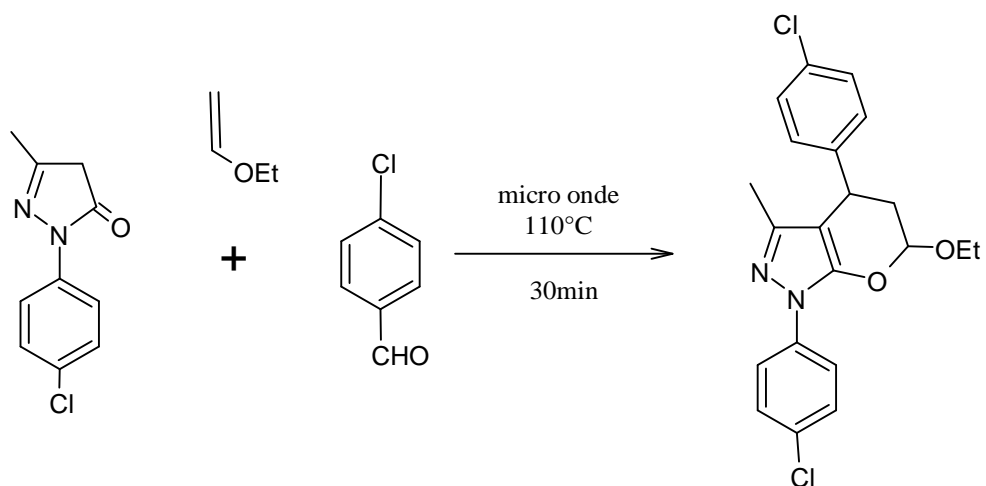


Schéma 22 : Réaction de Knoevenagel / Hétéro Diels-Alder sous irradiation micro-onde ⁹⁷

Enfin l'accélération de la réaction est aussi possible en augmentant la pression, du fait de la diminution de volume qui accompagne la réaction.⁹⁸

II.2.2 Conclusion :

La réaction de Diels-Alder est une réaction très importante et très utilisable dans la synthèse des composés cycliques, et on peut réaliser cette réaction soit entre deux composés, ou bien entre deux parties dans le même composé nommé réaction de Diels- Alder intramoléculaire. Les adduits de cette réaction sont des composés régiosélectifs et stéréospécifiques.

Les conditions de la réaction de Diels-Alder ont été développer par les recherches et maintenant on peut la réaliser dans des diverses conditions : sans solvant, à la présence d'un catalyseur, sous irradiations micro-onde etc ...

II.2.3 Positionnement du sujet :

Dans ce rappel bibliographique nous avons décrit les réactions de Knoevenagel et Diels-Alder. L'utilisation de ces deux réactions a permis la réalisation de La synthèse des composés avec double liaison C=C par la réaction de Knoevenagel.

La synthèse des composés spirocycliques a été aussi réalisée par l'utilisation des composés précédents comme des diénophiles dans la réaction de Diels-Alder catalysée avec le TiCl_4

CHAPITRE III

La Partie Expérimentale

III. LA PARTIE EXPERIMENTALE

III.1- Généralités :

III.1.1- Chromatographie :

- Chromatographie sur couche mince :

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont réalisées sur des plaques de gel de silice 60F254 (Merck). Les spots sont révélés avec p-Anisaldéhyde, suivi d'un chauffage sur une plaque chauffante. Les solvants d'éluion sont des mélanges d'éther diéthylique (E) et d'éther de pétrole (EP), les proportions sont précisées selon l'abréviation E/EP : x/y (x : volume d'éther et y : volume d'éther de pétrole)

III.1.2- Résonance Magnétique Nucléaire :

Les spectres de RMN du proton et du carbone 13 ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 200 respectivement à 300MHz et 60 MHz. Toutes les analyses ont été effectuées dans du chloroforme deutéré filtré sur alumine basique.

Les déplacements chimiques sont donnés en ppm, par apport au chloroforme deutéré pris comme référence interne à 7.24 ppm pour le proton et 77.1 ppm pour le carbone 13. Les attributions des signaux pour les spectres du carbone ont été vérifiés par DEPT (Distortionless Enhancement by Polarisation Transfert). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm (partie par million). Les abréviations suivantes ont été utilisées :

- Pour RMN 1H :

s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m= multiplet.

- Pour RMN Dept :

Sup = supérieur à la ligne de référence, **Inf** = inférieur à la ligne de référence.

III.2- Mode opératoires :

a- Condensation de Knoevenagel (1er étape) :

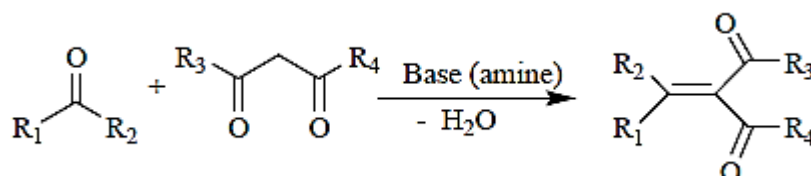


Schéma 38 : Schéma général de la condensation de Knoevenagel

Dans un ballon Bicol de 100 ml, muni d'un agitateur magnétique chauffant et un réfrigérant, on place 1 équivalent du composé 1,3-dicarbonyle, avec 1 équivalent de catalyseur, dans 50 ml du solvant (acide acétique), après 5 min on ajoute 1 équivalent du composé d'aldéhyde, le mélange est soumis à une agitation et chauffé au reflux. La réaction est suivie par chromatographies sur couche mince CCM.

Traitement : pour extraire le produit formé on ajoute 50ml d'eau au mélange final, puis on fait l'extraction par l'acétate d'éthyle (3×30ml), on refait l'extraction à la phase organique par une solution saturée de bicarbonate de sodium NaHCO₃ (3×30ml), Et on refait l'extraction pour la deuxième fois à la phase organique avec une solution saturée de NaCl (3×30ml), et puis on sèche la phase organique avec le MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite.

a- Réaction de Diels-Alder (2^{ème}-étape) :

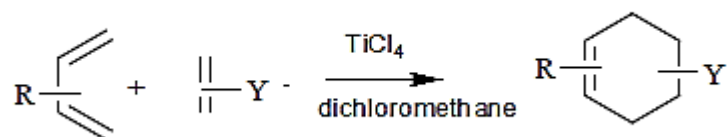


Schéma 39 : Réaction de Diels-Alder

Dans un milieu inerte, et à basse température on introduit 1 équivalent du diénophile, 1éq de diène et 1éq de TiCl₄ comme un catalyseur (changement du couleur) et on les dissout dans un 20ml du Dichlorométhane. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince CCM, on traite la réaction avec une solution de NH₄Cl. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour avoir le produit formé de la réaction et puis on les purifié par recristallisation.

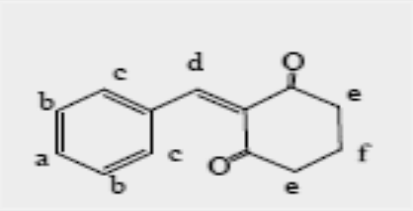
2-benzylidenecyclohexane-1,3-dione

Réaction : 1^{ère} étape (Condensation de Knoevenagel)

	Benzaldéhyde	7 mmole	1g	(1éq)
Réactifs	Cyclohexane-1,3-dione	7 mmole	1g	(1éq)
Catalyseur	Triméthylamine	7 mmole	0.7 g	(1éq)
Solvant	Acide acétique			30 ml
Conditions	Temps de réaction			6 h

Résultats :

Nom: 2-benzylidenecyclohexane-1,3-dione

Masse	1.44 g	
Rendement	90%	
Forme	des cristaux marron	

CCM :

Eluant	(E/EP) 50/50	IR cm-1 (KBr): ν C = O: 1680.20, ν C = C: 1630.02, ν C-O: 1226.51, ν = CH: 3200, tri (C)H aromatic 2000, ν C = C aromatic :1500 cm-.
Rf	0.64	
Révélateur	p-Anisaldéhyde	

RMN :

RMN ¹ H	δ (ppm)	RMN ¹³ C	δ (ppm)	RMN ¹³ C	δ (ppm)	RMN ¹³ C	δ (ppm)
H a	7.11 (m, 1H)	C 1	126.56	C 7	145.05	C 13	193.63
H b	7.22 (m; 2H)	C 2	128.40	C 8	135.09		
H c	7.37 (m, 2H)	C 3	129.59	C 9	196.73		
H d	8.46 (S,1H)	C 4	131.42	C 10	36.86		
H e	2.62 (t, j=5.6Hz, 4H)	C 5	129.93	C 11	20.12		
H f	1.25 (S, 2H)	C 6	128.47	C 12	39.37		

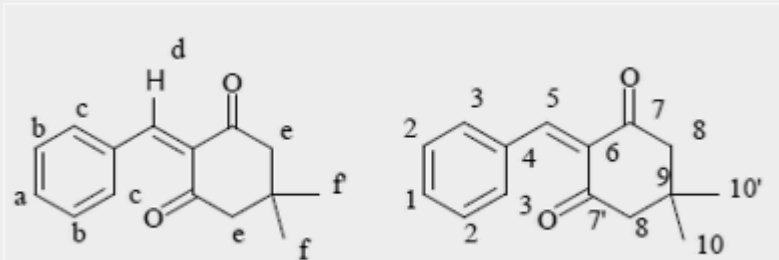
2-benzylidene-5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione

Réaction : 1^{ère} étape (Condensation de Knoevenagel)

	Benzaldéhyde	7 mmole	0.7 g	(1éq)
Réactifs	5,5-DimethylCyclohexane-1,3-dione	7 mmole	1 g	(1éq)
Catalyseur	Triméthylamine	7 mmole	0.7 g	(1éq)
Solvant	Acide acétique			30 ml
Conditions	Temps de réaction			8 h

Résultat :

Nom: 2-benzylidene-5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione

Masse	1.28 g	
Rendement	81%	
Forme	des cristaux jaune	

CCM :

Eluant	(E/EP) 50/50	IR cm^{-1} (KBr): ν C = O: 1677, ν C = C: 1627.02, ν C-O: 1226.51, ν = CH: 2939.30, H aromatic 1700, ν C = C aromatic :1400 cm^{-1} .
Rf	0.77	
Révéléateur	p-Anisaldéhyde	

RMN :

RMN ^1H	δ (ppm)	RMN ^{13}C	δ (ppm)	RMN Dept	RMN ^{13}C	δ (ppm)	RMN Dept
H a	7.08(t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H)	C 1	127.96	Inf	C 7	192.33	
H b	7.20 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H)	C 2	128.95	Inf	C 7'	196.3	
H c	7.29 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H)	C 3	126.92	Inf	C 8	50.67	Sup
H d	7.87 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H)	C 4	136.35		C 9	31.35	
H e	2.45 (S, 4H)	C 5	134.48	Inf	C 10	27.26	Inf
H f	1.25 (2S, 6H)	C 6	144.03				

Diméthyle 2-benzylidenemalonate

Réaction : 1^{er} étape (Condensation de Knoevenagel)

	Benzaldéhyde	7 mmole	0.8 g	(1éq)
Réactifs	dimethyl malonate	7 mmole	1 g	(1éq)
Catalyseur	Triméthylamine	7 mmole	0.75 g	(1éq)
Solvant	Acide acétique			30 ml
Conditions	Temps de réaction			7 h

Résultat :

Nom: dimethyl 2-benzylidenemalonate C	
Masse	1.40 g
Rendement	85%
Forme	des cristaux Jaune

CCM :

Eluant	(E/EP) 50/50
Rf	0.80
Révéléateur	p-Anisaldéhyde

IR cm^{-1} (KBr): ν C = O: 1720, ν C = C: 1678, ν C-O: 1550.20; ν = CH: 3000. tri (C)H aromatic 2200, ν C = C aromatic :1530 cm^{-1} .

RMN :

RMN ^1H	δ (ppm)
H a	7.18 (m, 1H)
H b	7.38 (m; 2H)
H c	7.48(m, 2H)
H d	8.11 ppm (S, vinyne ,H)
H e	3.75 ppm (S, CH ₃ , 3H)
H f	3.41 ppm (S,CH ₃ , 3H)

RMN ^{13}C (CDCl_3) 166.21 ppm,140.34 ppm, 133,76 ppm.129.77 ppm, 129,50 ppm, 128.95 ppm, 125.57 ppm, 52.03ppm.

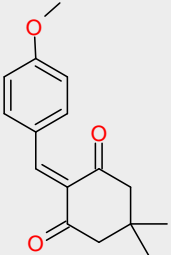
2-(4 methoxy benzylidene)-5,5dimethylcyclohexane-1,3-dione:

Réaction : 1^{ère} étape (Condensation de Knoevenagel)

Réactifs	Anisaldehyde	2 mmole	0.3 g	(1éq)
	5,5-DimethylCyclohexane-1,3-dione	2 mmole	0.4 g	(1éq)
Catalyseur	Triméthylamine	2 mmole	0.2 g	(1éq)
Solvant	Acide acétique			30 ml
Conditions	Temps de réaction			8 h

Résultats :

Nom: 2-(4 methoxy benzylidene)-5,5dimethylcyclohexane-1,3-dione D

Masse	0.5 g	
Rendement	71.42%	
Forme	des cristaux marron	

CCM :

Eluant	(E/EP) 1/3
Rf	0.6
Révéléateur	p-Anisaldéhyde

IR cm⁻¹ (KBr): ν C = O: 1760, ν C = C: 1644, ν C-O: 1678; ν = CH: 3300, tri (C)H aromatic 2500, ν C = C aromatic :1430 cm⁻¹.

RMN :

RMN ¹ H	δ (ppm)	RMN ¹³ C	δ (ppm)	RMN ¹³ C	δ (ppm)
H 2,6	7.19 (d, 1H)	C 1	154	C 9	191.08
H 3,5	7.83 (d; 1H)	C 2,6	114.72	C 10	54.56
H 16,17	1.76 (S, 2H)	C 3,5	130	C 11	31.14
H 7	9.89 (S,1H)	C 4	129.95	C 12	55.71
H 10,12	2.53 (S, 2H)	C 7	143.93	C 13	190.76
H 19	3.91 (S, 3H)	C 8	132.06	C 16,17	27.60

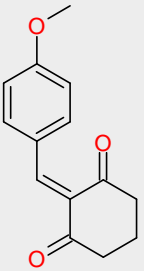
2-(4 methoxy benzylidene) cyclohexane-1,3-dione:

Réaction : 1^{ère} étape (Condensation de Knoevenagel)

Réactifs	Anisaldehyde	2 mmole	0.3 g	(1éq)
	Cyclohexane-1,3-dione	2 mmole	0.4 g	(1éq)
Catalyseur	Triméthylamine	2 mmole	0.2 g	(1éq)
Solvant	Acide acétique			30 ml
Conditions	Temps de réaction			8 h

Résultats :

Nom: 2-(4 methoxy benzylidene) cyclohexane -1,3-dione E

Masse	0.5 g	
Rendement	72.86%	
Forme	des cristaux marron	

CCM :

Eluant	(E/EP) 1/3
Rf	0.6
Révélateur	p-Anisaldéhyde

IR cm^{-1} (KBr) : ν C = O: 1765, ν C = C: 1625, ν C-O: 1688; ν = CH: 3100, tri (C)H aromatic 2400, ν C = C aromatic :1420 cm^{-1} .

RMN :

RMN ^1H	δ (ppm)	RMN ^{13}C	δ (ppm)	RMN ^{13}C	δ (ppm)
H 2,6	7.19 (d, 1H)	C 1	154	C 9	191.08
H 3,5	7.83 (d; 1H)	C 2,6	114.72	C 10	54.56
H 16,17	1.76 (S, 2H)	C 3,5	130	C 11	31.14
H 7	9.89 (S,1H)	C 4	129.95	C 12	55.71
H 10,12	2.53 (S, 2H)	C 7	143.93	C 13	190.76
H 19	3.91 (S, 3H)	C 8	132.06	C 16,17	27.60

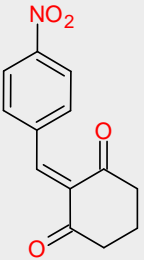
2-(4-nitrobenzylidene) cyclohexane-1,3-dione:

Réaction : 1^{ère} étape (Condensation de Knoevenagel)

Réactifs	Nitro benzaldehyde	4 mmole	0.67 g	(1éq)
	Cyclohexane-1,3-dione	4 mmole	0.5 g	(1éq)
Catalyseur	Triméthylamine	4 mmole	0.46 g	(1éq)
Solvant	Acide acétique			30 ml
Conditions	Temps de réaction			8 h

Résultats :

Nom: 2-(4-nitrobenzylidene) cyclohexane-1,3-dione H

Masse	0.4 g	
Rendement	55.11%	
Forme	des cristaux marron	

CCM :

Eluant	(E/EP) 1/1	IR cm^{-1} (KBr) : ν C = O: 1760, ν C = C: 1687, ν C-O:
Rf	0.82	1667, ν = CH: 3100, ν C-NO ₂ : 1530, (C)H aromatic
Révélateur	UV	2355, ν C = C aromatic :1427 cm^{-1} .

RMN:

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, vinyl, 1H), 8.34 – 8.20 (m, CH₂,2H), 7.79 – 7.65 (m, CH₂, 2H), 3.07 – 3.03 (m, 4H), 1.92 – 1.88 (m, CH₂,2H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 194.44, 193.66, 147.89, 142.43, 140.25, 137.10, 130.56, 130.57, 124.21, 124.22, 37.02, 36.02, 20.27ppm.

Les composés spirocycliques (Réaction de Diels-Alder)

3,3,9-triméthyl-11-phénylspiro [5,5]undec-8-ene-1,5-dione

Réaction : 2^{ème} étape (Réaction de Diels-Alder)

	2-benzylidene-5,5-diméthyl cyclohexan-			
Réactifs	1,3-dione	2 mmole	0.42 g	(1éq)
	L'isoprène	2 mmole	0.13 g	(1éq)
Catalyseur	TiCl ₄	2 mmole	0.38 g	(1éq)
Solvant	Dichlorométhane			20 ml
Conditions	Temps de réaction et à basse T, sous un atmosphère inerte N ₂			1.5 h

Résultat :

Nom: 3,3,9-triméthyl-11-phénylspiro[5,5]undec-8-ene-1,5-dione	
Masse	0.55 g
Rendement	95%
Forme	des cristaux marron foncé

CCM :

Eluant	(E/EP) 80/20
R _f	0.75
Révélateur	UV

IR cm⁻¹ (KBr) : ν C = O: 1755.20, ν C = C: 1647,8, ν C-O: 1669,01, ν = CH: 3115,14, tri (C)H aromatic 2012,9, ν C = C aromatic :1492 cm⁻¹.

RMN :

RMN ¹ H	δ (ppm)
H _o , H _l , H _m	7.18-7.6 ppm (m, aromatic, 5H)
H _a	5.23 ppm (t, vinyle, J=10.04 Hz, 1H)
H _b	1.97 ppm (s, CH ₃ , 3H)
H _c	4.04 ppm (t, ³ J=8.55 Hz, 1H)
H _d , H _e	2.39-2.10 ppm (d, CH ₂ , 2H)
H _l , H _i	2.10-2.14 ppm (s, CH ₂ , 2H)
H _h , H _h	1.03- 1.16 ppm (s, CH ₃ , 3H)

RMN ¹³C (CDCl₃) δ 207.21, 139.02, 136.61, 129.00, 128.17, 127.53, 118.42, 59.40, 51.90, 46.32, 33.92, 33.28, 31.98, 28.49, 22.76, -19.36 ppm.

Diméthyle 3-phenylbicyclo [2,2,1] hept-5-ene -2,2-dicarboxylate

Réaction : 2^{ème} étape (Réaction de Diels-Alder)

	dimethyl 2-benzylidenemalonate	2 mmole	0.46 g	(1éq)
Réactifs	Cyclopentadiène	2 mmole	0.13 g	(1éq)
Catalyseur	TiCl ₄	2 mmole	0.38 g	(1éq)
Solvant	Dichlorométhane			20 ml
Conditions	Temps de réaction et à basse T, sous un atmosphère inerte N ₂			1.5 h

Résultat :

Nom: Diméthyle 3-phenylbicyclo [2,2,1] hept-5-ene -2,2-dicarboxylate	
Masse	0.48 g
Rendement	85%
Forme	Des cristaux marrons foncé

CCM :

Eluant	(E/EP) 60/40	IR cm ⁻¹ (KBr) : ν C = O: 1773, ν C = C: 1660, ν C-O:
Rf	0.6	1600,55, ν = CH: 3100,14,(C)H aromatic 1502,9, ν C =
Révéléateur	UV	C aromatic :1400 cm ⁻¹

RMN :

RMN ¹ H	δ (ppm)	RMN ¹³ C (CDCl ₃) δ
H _o , H _l , H _m	7.28-7.57 ppm (m, aromatic, 5H)	168.87, 139.69, 136.49, 133.23, 128.75, 128.37, 127.84,
H a	5.00ppm (dt, vinyne, J=0.6, 7.6 Hz 1H)	70.82, 52.56, 48.87, 48.03, 45.64,
H b	4.94 ppm (dt, vinyl, 1H)	43.81ppm.
H c	4.22 ppm (t, 1H)	
H d	3,68ppm (dt, CH ₂ , 2H)	
H e	2.57 ppm (m, CH ₂ , 2H)	
H I , Hi	3.70 ppm (S, OCH ₃ , 3H)	
H f	1.21- 1.28 ppm (m,CH ₂ , 2H)	

Dimethyl 4-méthyl-6-phenylcyclohex-3-ene-1,1-dicarboxylate
Réaction : 2^{ème} étape (Réaction de Diels-Alder)

	dimethyl 2-benzylidenemalonate	2 mmole	0.46 g	(1éq)
Réactifs	L'isoprène	2 mmole	0.13 g	(1éq)
Catalyseur	TiCl ₄	2 mmole	0.38 g	(1éq)
Solvant	Dichlorométhane			20 ml
Conditions	Temps de réaction et à basse T, sous un atmosphère inerte N ₂			1 h

Résultat :

Nom: dimethyl 4-méthyl-6-phenylcyclohex-3-ene-1,1-dicarboxylate	
Masse	0.51 g
Rendement	90%
Forme	des cristaux marron

CCM :

Eluant	(E/EP) 80/20
Rf	0.65
Révélateur	UV

 IR cm⁻¹ (KBr) : ν C = O: 1780.20, ν C = C: 1663,8, ν C-O: 1656,55, ν = CH: 3200,14, tri (C)H aromatic 1555,9, ν C = C aromatic :1490 cm⁻¹
RMN :

RMN ¹ H	δ (ppm)
H _o , H _l , H _m	7.98-7.31 ppm (m, aromatic, 5H)
H _a	5.83 ppm (t, vinyle, J=10.04 Hz, 1H)
H _b	1.97 ppm (s, CH ₃ , 3H)
H _c	4.00 ppm (t, ³ J=8.55 Hz, 1H)
H _d , H _e	2.39-2.10 ppm (d, CH ₂ , 2H)
H _l , H _i	3.66 (s, OCH ₃ , 3H)

 RMN ¹³C (CDCl₃) δ 174.21, 170.97, 139.86, 132.95, 128.97, 128.15, 127.52, 117.88, 62.03, 52.56, 40.88, 35.54, 33.51, 22.44 ppm.

1,4-diméthoxy 3-phenyl-7-oxaspiro [bicyclo [2.2.1] heptane-2,1'-cyclohexan] - 5-ene-2',6'-dione

Réaction : 2^{ème} étape (Réaction de Diels-Alder)

Réactifs	2-benzylidencyclohexan-1,3-dione	2 mmole	0.42 g	(1éq)
	2,5-Diméthoxy furanne	2 mmole	0.25 g	(1éq)
Catalyseur	TiCl ₄	2 mmole	0.38 g	(1éq)
Solvant	Dichlorométhane			20 ml
Conditions	Temps de réaction et à basse T, sous un atmosphère inerte N ₂			2 h

Résultat :

Nom: 1,4-diméthoxy-4',4'-diméthyl-3-phenyl-7-oxaspiro [bicyclo [2.2.1] heptane-2,1'-cyclohexan] -5-ene-2',6'-dione	
Masse	0.7 g
Rendement	90%
Forme	des cristaux mauve

CCM :

Eluant	(E/EP) 60/40
R _f	0.72
Révélateur	UV

IR cm⁻¹ (KBr) : ν C = O: 1770, ν C = C: 1632,5, ν C-O: 1685, ν = CH: 3310, (C)H aromatic 2025, ν C = C aromatic :1500 cm⁻¹.

RMN :

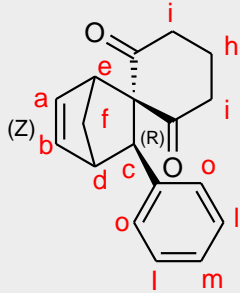
RMN ¹ H	δ (ppm)	RMN ¹³ C	δ (ppm)	RMN ¹³ C	δ (ppm)	RMN ¹³ C	δ (ppm)
H _o , H _l , H _m	7.13-7.28 (m, aromatic, 5H)	C 1	128.01	C 7	192.33	C 11	77.06
H _a , H _b	5.03ppm(d, vinyle, J=10 Hz, 2H)	C 2	128.35	C 7'	196.47	C 12	53.44
H _c	3.52(S, 1H)	C 3	126.92	C 8	53.44		
H _d , H _e	3.33-3.40 ppm (S, OCH ₃ , 3H)	C 4	136.35	C 9	32.17		
H _l , H _i	2.10-2.39 ppm (t, CH ₂ , 2H)	C 5	40.85	C 10	162.33		
H _h ,	1.75 ppm (dt, CH ₂ , 2H)	C 6	77.49				

3-phenylspiro [bicyclo [2,2,1] heptane-2,1'-cyclohexan]-5-ene -2',6'-dione
Réaction : 2^{ème} étape (Réaction de Diels-Alder)

	2-benzylidencyclohexan-1,3-dione	2 mmole	0.42 g	(1éq)
Réactifs	Cyclopentadiène	2 mmole	0.13 g	(1éq)
Catalyseur	TiCl ₄	2 mmole	0.38 g	(1éq)
Solvant	Dichlorométhane			20 ml
Conditions	Temps de réaction et à basse T, sous un atmosphère inerte N ₂			2 h

Résultat :

Nom: 3-phenylspiro [bicyclo [2,2,1] heptane-2,1'-cyclohexan]-5-ene -2',6'-dione

Masse	0.48 g	
Rendement	92%	
Forme	des cristaux mauve	

CCM :

Eluant	(E/EP) 60/40	IR cm ⁻¹ (KBr) : ν C = O: 1700.20, ν C = C: 1627,8, ν C-O: 1660, ν = CH: 3000, (C)H aromatic 2000, ν C = C aromatic :1433 cm ⁻¹
Rf	0.8	
Révélateur	UV	

RMN :

RMN ¹ H	δ (ppm)
H _o , H _l , H _m	7.10-7.29 (m, aromatic, 5H)
H a	4.78 ppm (dt, vinyle, J=0.6, 7.6 Hz, 1H)
H b	4.79 ppm (dt, vinyl, 1H)
H c	3.70 ppm (t, 1H)
H d	3,68ppm (m, CH ₂ , 2H)
H e	2.77 ppm (dt, CH ₂ , 2H)
H I, Hi	2.34-2.60 ppm (t, CH ₂ , 2H)
H f	1.21- 1.28 ppm (m, CH ₂ , 2H)
H h,	1.75 ppm (dt, CH ₂ , 2H)

 RMN ¹³C (CDCl₃) δ 206.71, 139.69, 136.49, 133.23, 128.75, 128.37, 127.84, 71.68, 54.55, 49.02, 48.87, 43.81, 38.83, 21.56 ppm.

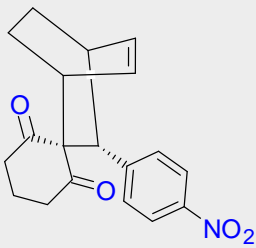
3-(4-nitrophenyl)spiro[bicyclo[2.2.1]heptane-2,1'-cyclohexan]-5-ene-2',6'-dione:

Réaction : 2^{ème} étape (Réaction de Diels-Alder)

	2-(4-nitrobenzylidene) cyclohexane-1,3-			
Réactifs	dione	1 mmole	0.25 g	(1éq)
	cyclohexadiene	1 mmole	0.189g	(1éq)
Catalyseur	TiCl ₄	2 mmole	0.38 g	(1éq)
Solvant	Dichlorométhane			20 ml
Conditions	Temps de réaction et à basse T, sous un atmosphère inerte N ₂			2 h

Résultat :

Nom: 3-(4-nitrophenyl)spiro[bicyclo[2.2.1]heptane-2,1'-cyclohexan]-5-ene-2',6'-dione:	
Masse	0.29 g
Rendement	95%
Forme	des cristaux jaunes foncé



CCM :

Eluant	(E/EP) 1/3	IR cm ⁻¹ (KBr) : ν C = O: 1766, ν C = C: 1630, ν C-O:
Rf	0.7	1650, ν = CH: 3010, (C)H aromatic 2100, ν C = C
Révélateur	UV	aromatic :1400 cm ⁻¹

RMN :

RMN ¹H (300.12 MHz, CDCl₃). δ 7.40 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.25 (m, 4H), 7.17 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.69 – 2.65 (m, 3H), 2.63 – 2.59 (m, 3H), 2.04 (d, J = 9.9 Hz, 4H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 206.29, 138.42, 137.66, 133.05, 130.20, 129.15, 127.80, 85.99, 83.21, 72.91, 53.40, 38.83, 21.56 ppm.

8,9-dimethyl-11-phenylspiro [5,5] undec-8-ene-1,5-dione :

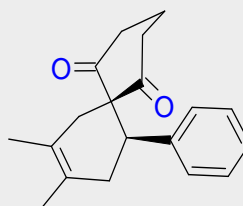
Réaction : 2^{ème} étape (Réaction de Diels-Alder)

	2-benzylidenecyclohexan-1,3-dione	1 mmole	0.2 g	(1éq)
Réactifs	2,3-dimethyl Buta-1,3-diene	1 mmole	0.16 g	(1éq)
Catalyseur	TiCl ₄	2 mmole	0.38 g	(1éq)
Solvant	Dichlorométhane			20 ml
Conditions	Temps de réaction et à basse T, sous un atmosphère inerte N ₂			1,5h

Résultat :

Nom: **8,9-dimethyl-11-phenylspiro [5,5] undec-8-ene-1,5-dione :**

Masse	0.26 g
Rendement	92,85%
Forme	des cristaux noire



CCM :

Eluant	(E/EP) 50/50
Rf	0.6
Révélateur	UV

IR cm⁻¹ (KBr) : ν C = O: 1774, ν C = C: 1631,6, ν = CH: 3000, (C)H aromatic 2003, ν C = C aromatic :1540 cm⁻¹.

RMN :

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7.19-7.80ppm (m, aromatic,5H), δ 3.32 ppm (t, CH, 1H), δ ,1.85ppm (S, CH₃, 3H), δ ,1.96 ppm (S, CH₃,3H), δ 2.66 ppm (S, CH₂,2H), δ 2,50 ppm (d, CH₂, 2H), 2X δ 2.40 ppm (t, CH₂, 2H), δ 2.10 ppm (m, CH₂, 2H),

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO) δ 196.88, 194.00, 135.28, 133.46, 129.95, 129.72, 129.63, 129.03, 128.45, 55.37, 40.64, 40.43, 40.22, 40.01, 39.80, 39.59, 39.38, 36.88, 26.92, 20.34 ppm.

3phenyl-2H-spiro [bicyclo [2,2,1] heptane-2,5'-pyrimidin] -5-ene -2,4',6[1H,3H] -trione

Réaction : 3^{ème} étape (CYCLISATION):

	dimethyl 4-methyl-6-phenylcyclohex-			
Réactifs	3-ene-1,1-dicarboxylate	9 mmole	0.25 g	(1éq)
	L'urée	9 mmole	0.05 g	(1éq)
Catalyseur	Et ₃ N	9 mmole	0.09 g	(1éq)
Solvant	L'éthanol			20 ml
Conditions	Temps de réaction au reflux ,à 80 C			6 h

Résultat :

Nom: 3phenyl-2H-spiro [bicyclo [2,2,1] heptane-2,5'-pyrimidin] -5-ene - 2,4',6[1H,3H] -trione	
Masse	0.18 g
Rendement	80%
Forme	des cristaux jaune

CCM :

Eluant	(E/EP) 80/20
Rf	0.5
Révélateur	UV

IR cm⁻¹ (KBr) : ν C = O: 1766,5 ν C = C: 1652.30, ν = CH: 3000.5, (C)H aromatic 2501, ν C = C aromatic :1500, ν C-N: 1425, ν N-H: 3250 cm⁻¹ .

RMN :

RMN ¹ H	δ (ppm)
H _o , H _l , H _m	7.28-7.65 ppm (m, aromatic,5H)
H a	5.02ppm (t,vinyle, J=10.04 Hz,1H)
H b	1.28 ppm (S, CH ₃ ,3H)
H c	3.82 ppm (t, ³ J=8.55 Hz, 1H)
H d ,H e	2.39-2.10 ppm (d, CH ₂ ,2H)
H I , Hi	8.14 (S,NH,1H)

RMN ¹³C (CDCl₃) δ 175.24, 149.31, 139.79, 137.90, 132.17, 128.76, 128.41, 127.85, 60.21, 57.58, 49.57, 46.97, 41.44 ppm.

9-methyl-11-phenyl-2,4-diazaspiro [5,5] undec-8-ene-1,3,5-trione

Réaction : 3^{ème} étape (Réaction de cyclisation)

	The dimethyl 4-methyl-6-phenylcyclohex-			
Réactifs	3-ene-1,1-dicarboxylate	2 mmole	0.46 g	(1éq)
	L'urée	2 mmole	0.13 g	(1éq)
Catalyseur	Et ₃ N	2 mmole	0.38 g	(1éq)
Solvant	L'éthanol			20 ml
Conditions	Temps de réaction , au reflux ,à 80 C°			5 h

Résultat :

Nom: 9-methyl-11-phenyl-2,4-diazaspiro [5,5] undec-8-ene-1,3,5-trione	
Masse	0.21g
Rendement	85%
Forme	Des cristaux marrons

CCM :

Eluant	(E/EP) 60/40
Rf	0.40
Révélateur	UV

IR cm⁻¹ (KBr) : ν C = O: 1760, ν C = C: 1650.50, ν = CH: 3200.5, (C)H aromatic 2000, ν C = C aromatic :1540, ν C-N: 1428, ν N-H: 3255 cm⁻¹.

RMN :

RMN ¹ H	δ (ppm)
H _o , H _i , H _m	7.28-7.57 ppm (m, aromatic, 5H)
H a	5.85ppm (dt, vinyne, J=0.6, 7.6 Hz 1H)
H b	4.94 ppm (dt, vinyl, 1H)
H c	3.72 ppm (t, 1H)
H d	3,11ppm (m, CH ₂ , 2H)
H e	2.02ppm (dt, CH ₂ , 2H)
H I, Hi	8.04-8.01 ppm (S, NH, 1H)
H f	1.21- 1.28 ppm (m, CH ₂ , 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃) δ 217.80, 171.63, 149.31, 139.47, 128.93, 128.88, 128.20, 127.40, 120.13, 54.66, 46.64, 43.43, 39.16, 30.29, 22.99 ppm.

CHAPITRE IV
Résultats et Discussions

IV. RESULTATS ET DISCUSSIONS

D'après ce que nous avons étudié dans les précédents chapitres, nous montrons ici l'importance des composés spirocycliques pour atteindre des centres chiraux, et le rôle qu'a pu jouer l'acide de Lewis comme catalyseur dans la réaction de Diels-Alder. Ce dernier accélère, améliore la stéréochimie, augmente le rendement du produit à réaliser.

Dans ce chapitre nous allons mentionner notre méthode de préparation des composés spirocycliques par la réaction de Diels-Alder catalysée par le TiCl_4 .

Le choix de notre stratégie se base sur l'utilisation de deux réactions connues : la première réaction est l'aldolisation (condensation de Knoevenagel), et la deuxième est la réaction de Diels-Alder. Ces deux réactions s'effectuent dans des conditions simples et efficaces.

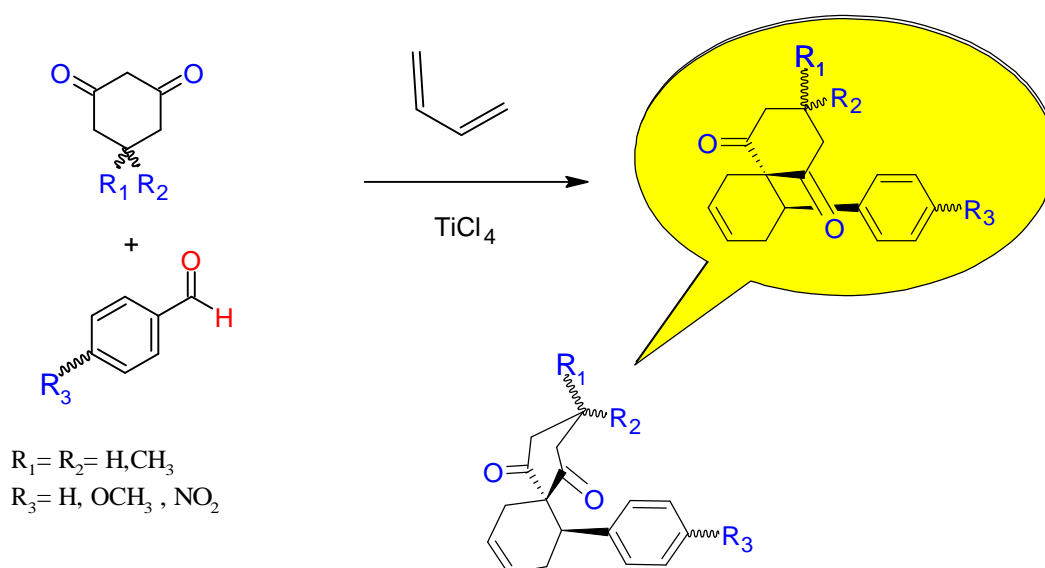


Schéma 23 : Schéma général de la synthèse des composés spirocycliques

Dans notre cas, la condensation de Knoevenagel entre les aldéhydes aromatiques et le composé 1,3-dicarbonylé nous a permis d'obtenir le produit de départ. A partir de ce dernier et les différents diènes, tel que l'isoprène, etc... nous avons essayé de synthétiser d'autres produits par la réaction de Diels-Alder.

IV.1- Obtention des composés issus de la condensation de Knoevenagel :

La stratégie de synthèse pour notre travail, nécessite à faire d'abord une réaction de condensation. Nous avons choisi le Benzaldéhyde comme sources électrophiles et le cyclohexa-1,3-dione, et le 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione, le diméthyle malonate comme sources nucléophiles, et la triéthyle amine comme catalyseur, dans l'acide acétique comme solvant, au reflux. Le mélange

de la réaction obtenu est traité par la méthode décrite dans la partie expérimentale pour extraire le composé cible.

La condensation des aldéhydes aromatiques simples sur des dicétones permet d'obtenir des produits de condensation avec un très bon rendement et dans des conditions favorables.

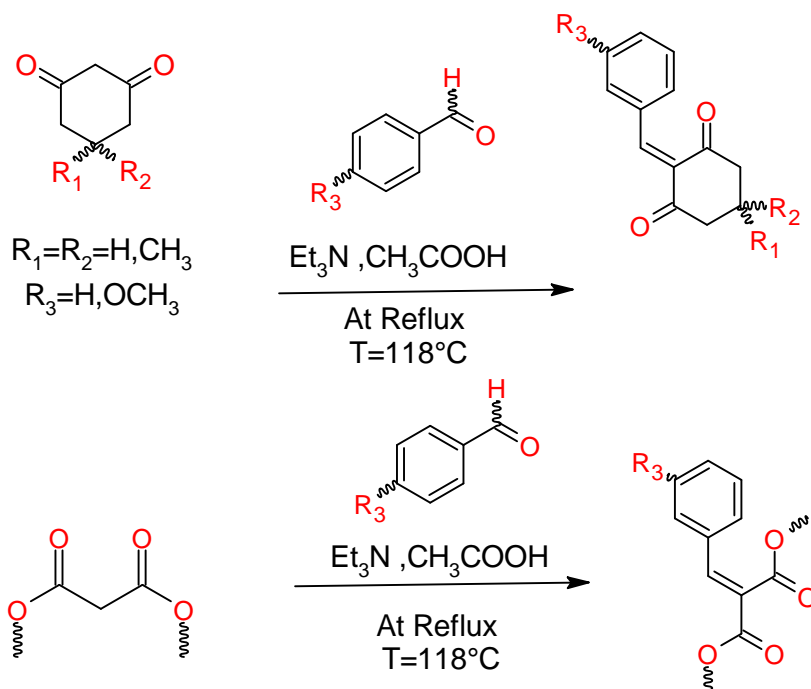


Schéma 24 : Réaction de Knoevenagel

IV.1.1- Mécanisme de condensation :

Le mécanisme général de cette condensation est dans Le schéma 25

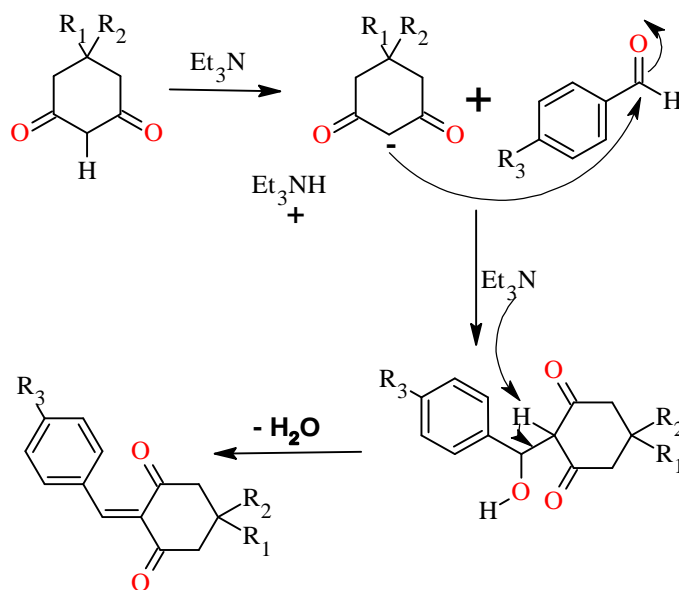
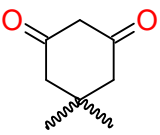
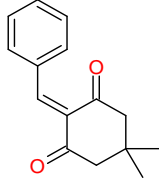
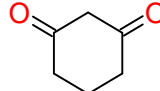
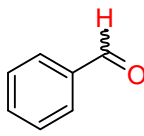
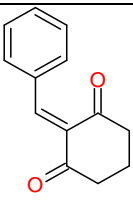
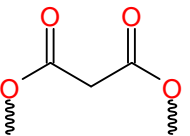
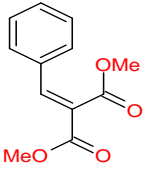
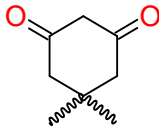
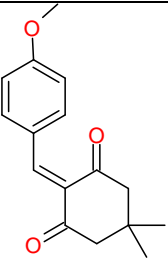


Schéma 25 : Mécanisme général de la réaction de Knoevenagel

Après la réalisation de la réaction de Knoevenagel avec des différents types des dicétones et de benzaldéhyde on a obtenu les résultats suivants :

Le réactif 1	Le réactif 2	Conditions	Diénophile	Le Rd%
		Et_3N		81%
		CH_3COOH à reflux $T=118^\circ\text{C}$		90%
				85%
		Et_3N CH_3COOH A reflux		71.42%

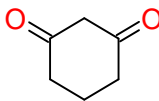
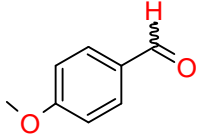
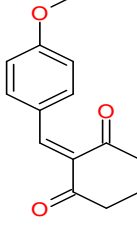
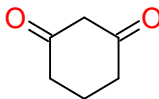
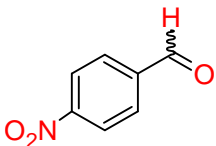
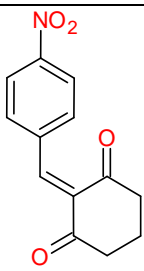
		T=118°C		72,86%
				55,11%

Tableau I : Condensation des aldéhydes et des dicétones par la réaction de Knoevenagel.

IV.1.2- Détermination des structures des produits :

Tous les produits ont été identifiés par les différentes méthodes spectroscopiques.

a- CCM :

- L'apparition d'un nouveau spot coloré environ de $R_f = 0.6$ montre la formation d'un nouveau produit (à signaler que l'aldéhyde ainsi que les dicétones n'apparaissent pas au CCM quel que soit le type de révélateurs utilisé).

b- RMN :

- La disparition d'un pic à 10 ppm correspondant au proton de la fonction d'aldéhyde montre que ce dernier a réagi.
- La présence d'un singulet (S) environ 8.5 ppm qui correspondait le proton vinylique.
- L'apparition de carbone hybridé Sp^2 montre la formation d'une double liaison.

IV.1.3- Exemple : Synthèse de A (2-benzylidene-5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione) :

L'obtention de ce produit nécessite la condensation entre le benzaldéhyde et le 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione dans l'acide acétique avec le triéthyle amine comme catalyseur au reflux 6h.

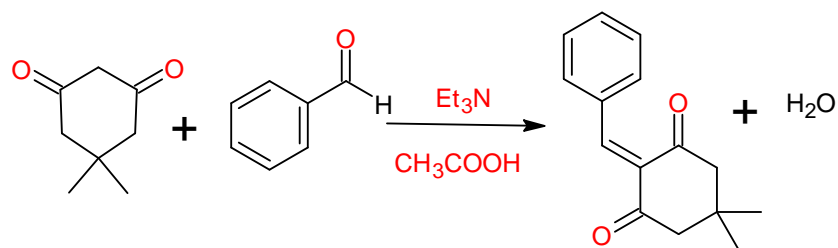


Schéma 26 : Condensation de benzaldéhyde et Dimedone par la réaction de Knoevenagel.

Nous avons obtenu le produit final avec un bon rendement : Rd= 81% et le mécanisme proposé pour cette réaction est dans le schéma 27 suivante :

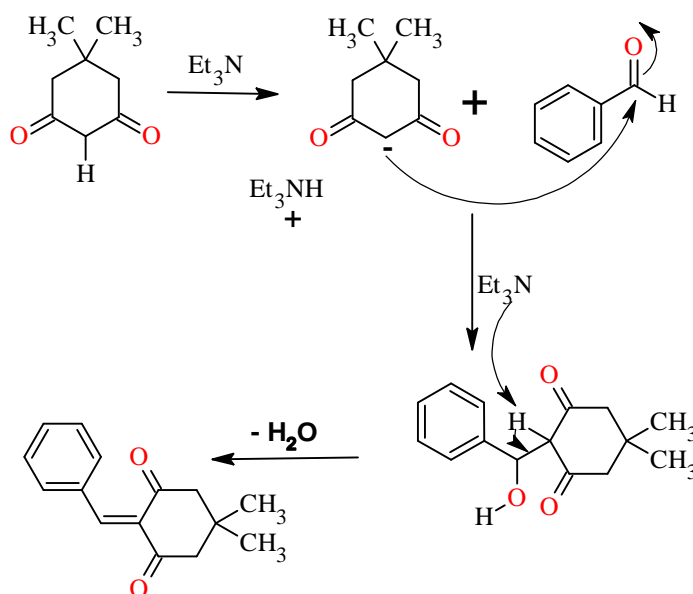


Schéma 27 : Mécanisme de la condensation

L'utilisation de CCM confirme la présence de nouveau composé formé (**Rf =0.77**).

IV.1.3.1- Les analyses spectroscopique :

b- RMN ^1H : 2-benzylidène-5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione

RMN ^1H	δ (ppm)
H a	7.08(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H)
H b	7.20 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H)
H c	7.29 (d, $J = 9\text{Hz}$, 2H)
H d	7.87 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H)
H e	2.45 (S, 4H)
H f	1.25 (2S, 6H)

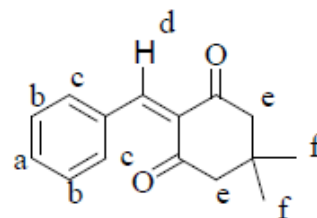


Figure 25 : Les pics de spectre RMN ^1H du (2-benzylidène-5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione)

Pour ce composé nous avons observé un singlet à 7.93 ppm d'intégration 1H, correspond le proton vinylique (Hd).

Les protons (Ha, Hb, Hc) apparaissent dans la zone [7.08-7.54] ppm, dans la multiplicité varie comme suite :

- Le proton Ha apparaît sous forme de triplet (t) à 7.08 ppm ($J = 7.3$ Hz) par l'intégration 1H.
- Le proton Hb apparaît sous forme de triplet (t) à 7.40 ppm ($J = 7.8$ Hz) par l'intégration 2H.
- Le proton Hc apparaît sous forme de doublet (d) à 7.50 ppm ($J = 9$ Hz) par l'intégration 2H.

Nous avons remarqué aussi deux pics singlets, le premier à 2.45 ppm correspondant à H_e d'intégration 4H. Et le deuxième à (1.09 – 0.98) ppm correspondant à H_f et H_{f'} d'intégration 6H.

b- RMN ¹³C : 2-benzylidene-5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione

RMN ¹³ C	δ (ppm)
C 1	127.96
C 2	128.95
C 3	126.92
C 4	136.35
C 5	134.48
C 6	144.03

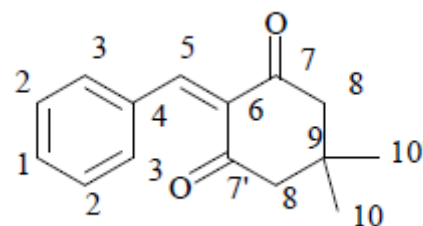


Figure 26 : Les pics de spectre RMN 13C du (2-benzylidene-5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione)

L'analyse spectrale de ce composé, montre l'existence des signaux au champ magnétique faible à 192.33 ppm correspondant aux carbones qui portent les deux groupements carbonyle, Les carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle entre 128.04 et 129.5 ppm. Puis le carbone C₄ résonne à 136.35 ppm, le carbone C₅ résonne à 134.48 ppm, il y'a trois signaux au champ fort, deux

correspondants les groupements méthyle C10 et C10' à 22.56 et 29.04 ppm, et l'autre à 32.27 ppm apparait au C9, et on observe aussi un signal à 76.02 ppm correspondant à C8, le carbone C6 résonne au 136.32 ppm.

c- RMN Dept (45) : 2-benzylidene-5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione

RMN ¹³ C	δ (ppm)	RMN Dept	RMN ¹³ C	δ (ppm)	RMN Dept
C 1	127.96	Inf	C 7	192.33	
C 2	128.95	Inf	C 7	196.3	
C 3	126.92	Inf	C 8	50.67	Sup
C 4	136.35		C 9	31.35	
C 5	134.48	Inf	C 10	27.26	Inf
C 6	144.03				

Figure 27 : Les pics de spectre RMN Dept du (2-benzylidene-5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione)

Le spectre obtenu par RMN Dept confirme la nature des carbones de notre composé.

On remarque que les carbones aromatiques en position inférieure avec les mêmes valeurs de RMN ¹³C (126.29– 128.94 ppm). Et le carbone C₁₀ en position inférieure aussi à 27.32 ppm et ça confirme que ce carbone a une nature de CH₃. Le carbone C₈ a une nature de CH₂ parce qu'il a une position supérieure à 50.73 ppm. Et le carbone C₅ résonne à 134.48 ppm à l'inférieur.

On remarque aussi qu'il n'y a pas des signaux correspondant aux C₄, C₆, C₇, C₉, Ceci montre que la nature de ces carbones est quaternaire.

IV.1.4- Conclusion :

La condensation entre les aldéhydes aromatiques et les composés 1,3-dicarbonylés a conduit aux produits condensés attendus, avec des rendements intéressants de 80% à 90%.

Il nous faut signaler que tous nos réactions de condensation ont été effectuées dans des conditions réactionnelles simples et économiques initialement, en utilisant le Et₃N comme un catalyseur, dans l'acide acétique au reflux. Les produits synthétisés ont été tous identifiés par les méthodes spectroscopiques (RMN 1H, RMN 13C, RMN Dept).

Cette étape de condensation nous a permis de préparer les réactifs nécessaires à l'étape principale de nos recherches. C'est à dire la réaction de Diels-Alder.

Après avoir synthétiser six produits issus de la condensation de Knoevenagel et la détermination de leurs structures avec les différentes méthodes spectroscopiques, nous nous sommes intéressés à la deuxième partie qui consiste à utiliser les produits de condensation dans des réactions de Diels-Alder.

IV.2- Obtention des composés issus de la réaction de Diels-Alder :

Notre but était la préparation des composés spiranique par la réaction de Diels-Alder catalysée avec le TiCl_4 (car il permet d'éviter de trop chauffé les réactifs, et protège les deux carbonyles), avec les produits condensés par l'aldolisation comme un diénophile, selon le schéma suivant :

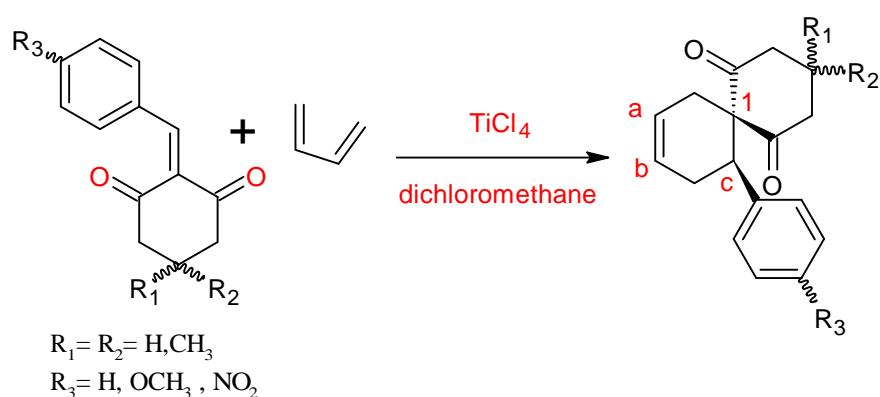


Schéma 28 : Préparation des composés spiraniques par la réaction de Diels-Alder

La chromatographie sur couche mince a confirmé la formation d'un nouveau produit par cette réaction. La présence des protons **H_a**, **H_b**, **H_c**, Dans les spectres de RMN¹H, et du carbone spiro **C₁** dans le spectre de RMN¹³C montre que le composé formé est le produit cible.

Remarque importante : le TiCl_4 dans cette réaction joue un rôle très important non seulement il accélère la réaction mais aussi protège les groupement carbonyle dans le cas contraire on aura un autre type de réaction, celle de la réaction hétéro-Diels-Alder et les composés synthétisés ne seront pas des composés spiraniques.

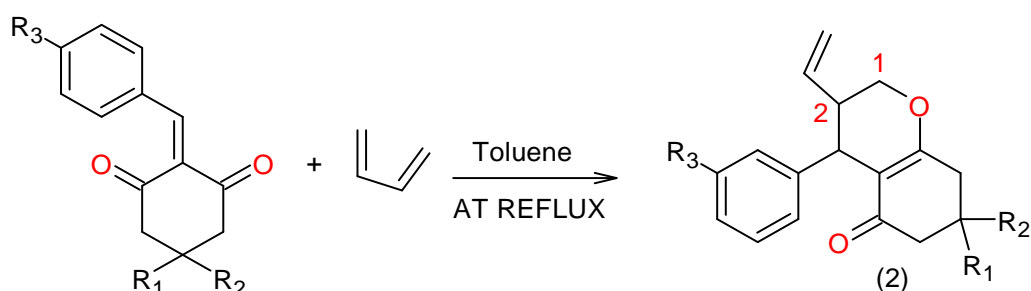


Schéma 29 : Préparation des composés polycycliques par la réaction d'Hétéro Diels-Alder

Mais dans les spectres de RMN¹³C on n'observe pas les signaux qui correspondent aux carbones (1) et (2) qui normalement résonnent entre 60 et 111 ppm et en plus ces résultats spectroscopiques montrent que l'adduit (2) n'est pas formé dans notre réaction.

Les acides de Lewis par leurs coordinations sur les paires d'électrons libres des hétéroatomes jouent le rôle de catalyseur en abaissant la densité électronique et le niveau de la BV du diénophile **Fig.28**, et donc en abaissant le niveau d'énergie de l'état de transition. Pour les réactions mettant en jeu des réactifs non symétriques, la modification des coefficients dans les orbitales moléculaires entraînée par la coordination permet d'augmenter encore plus la régiosélectivité.

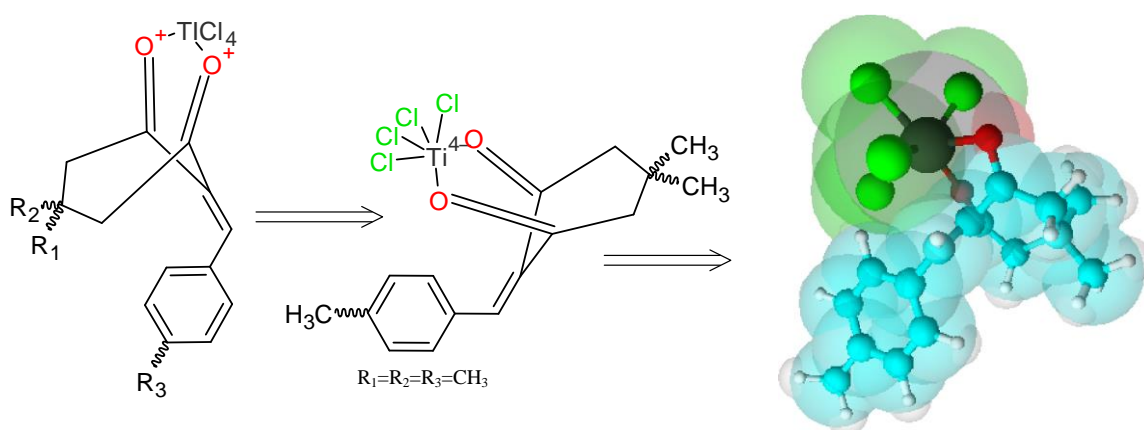


Figure 28 : la coordination de $TiCl_4$ avec le diénophile.

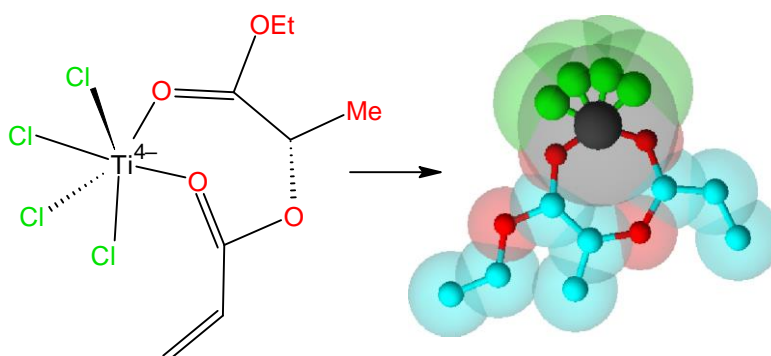


Figure 29 : O -acryloyllactate- $TiCl_4$

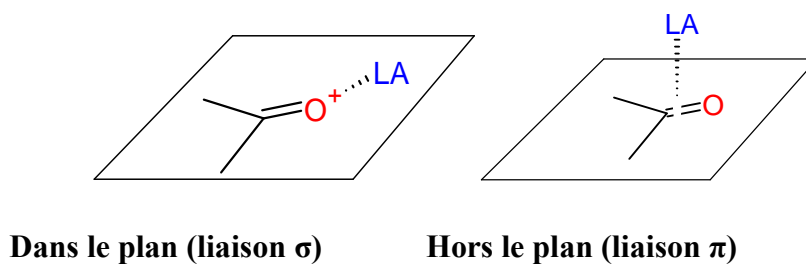


Figure 30 : les différents modes de coordination.

IV.2.1- Préparation des composés spirocycliques par la réaction Diels-Alder catalysés par le TiCl_4 :

La synthèse des produits de condensation, nous autorise à faire une deuxième étape par la réaction de Diels-Alder pour préparer des composés spirocycliques.

IV.2.2- Le mécanisme général de la réaction de Diels Alder :

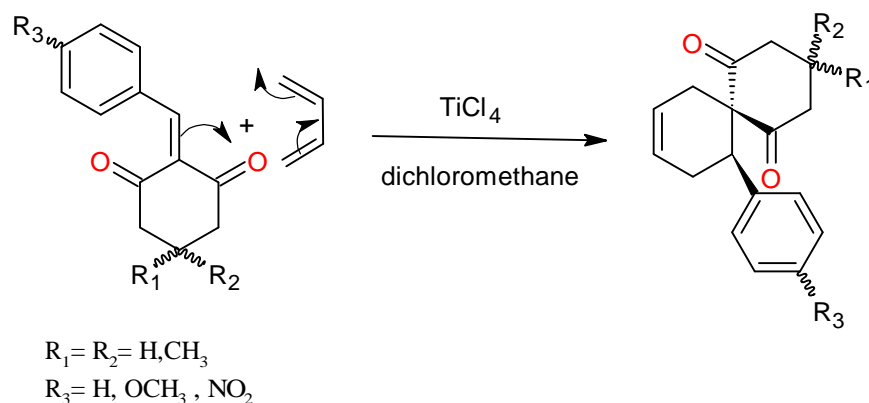
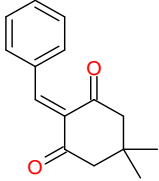
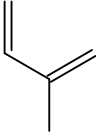
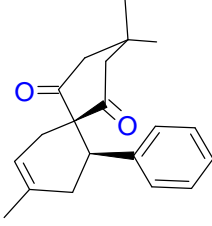
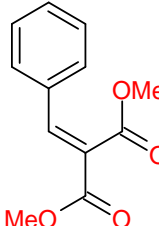
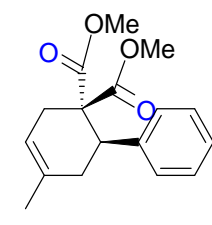
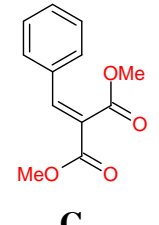

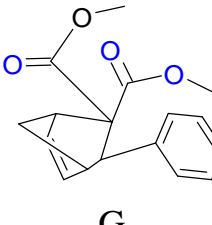
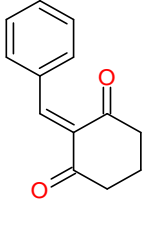
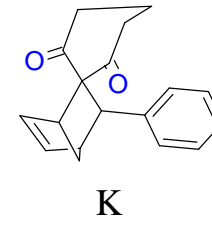
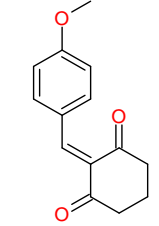
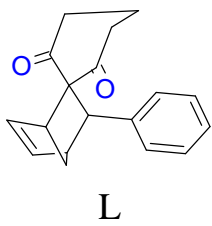


Schéma 30 : Le mécanisme général de la réaction de Diels-Alder .

Le mécanisme de Diels-Alder est resté le même dans la réaction non catalysée. Un intermédiaire n'apparaît pas, de telle sorte que cette réaction est rigoureusement un processus en une seule étape. Mais dans la réaction catalysée l'intermédiaire n'est plus stable supposé causé et par son existence elle-même par la présence du catalyseur. Cette suggestion fut faite par **Inukai et Kujima**⁹⁹

Les structures des diènes sélectionnés dans cette étude pour atteindre le but de préparation les composés spirocycliques est comme suit : l'isoprène, cyclopentadiène, 2,5 Dimethoxy furane, le cyclohexadiene, 1,3 Butadiène.

IV.2.3- Les résultats obtenus par la réaction de Diels Alder :

Diénophiles	Les Diènes	Conditions	Les composés	Temps	Rd%
 A		TiCl₄ CH₂Cl₂ T = 25°C Milieu inerte N ₂	 F	2 h	95%
 C			 I	1h	90%
 C		TiCl₄ CH₂Cl₂ T = 25°C Milieu inerte N ₂	 G	1h 15min	85%
 B			 K	1h30min	92%
 E			 L	2h	85%

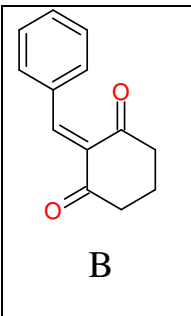
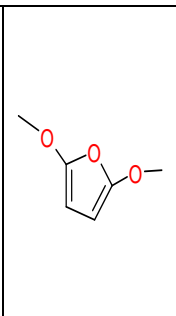
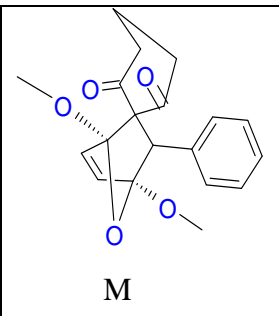
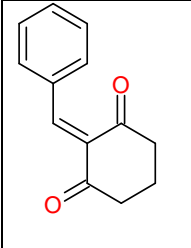
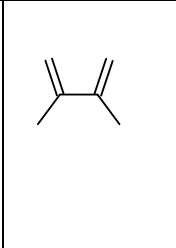
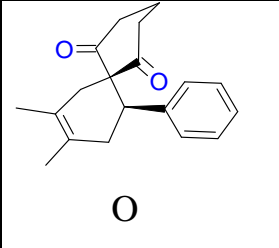
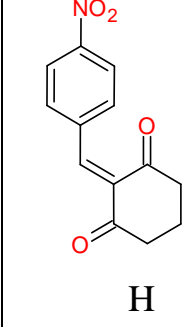
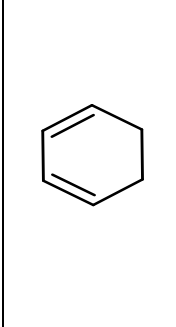
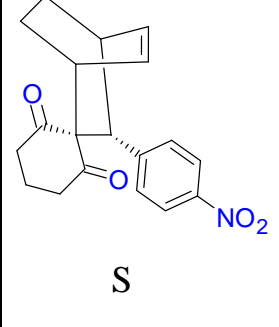
		<p>TiCl_4 CH_2Cl_2 $T = 25^\circ\text{C}$</p> <p>Milieu inerte N_2</p>		1,30h	90%
				1h 5min	92.85%
				2h	95%

Tableau II : Les résultats obtenus de la réaction de Diels-Alder

L'usage de catalyseurs est intéressant car il permet d'éviter d'avoir à chauffer trop les réactifs, qui peuvent être fragiles. Pour les réactions mettant en jeu des réactifs non symétriques, la modification des coefficients dans les orbitales moléculaires entraînée par la coordination permet d'augmenter encore plus la régiosélectivité comme par exemple :

Nous avons utilisé l'isoprène comme diène non symétrique. Les réactions sont réalisées dans un milieu inerte, et à basse température ; catalysée par le TiCl_4 dans le dichlorométhane.

IV.2.4-Exemple : La préparation de 3,3,9-triméthyl-11-phenylspiro (5,5) undec-8-ene-1,5-dione

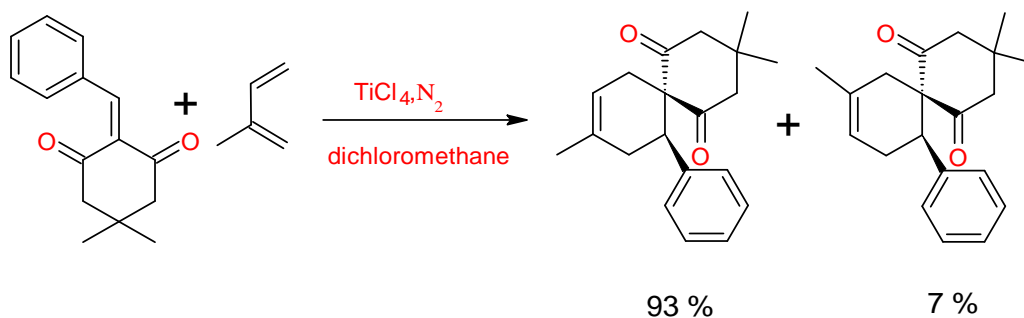


Schéma 31 : Réaction de Diels-Alder avec l'isoprène comme un Diène.

La stéréochimie de cette réaction de Diels-Alder est aussi intéressante parce qu'elle produit un schéma de substitution (para). En présence de l'acide de Lewis (TiCl_4), la réaction peut s'effectuer à basse température (au-dessous de 25°C) et la régiosélectivité passe à 93 :7.

Le mécanisme réactionnel proposé pour cette réaction (schéma 32) est :

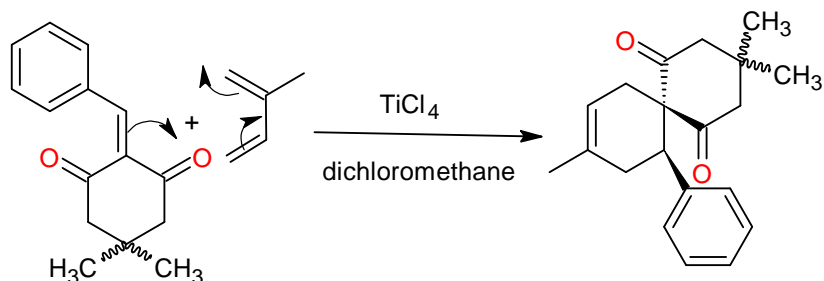


Schéma 32 : Le mécanisme réactionnel de la Réaction de Diels-Alder.

IV.2.4.1-les analyses spectroscopiques :

- RMN ^1H : 3,3,9-triméthyl-11-phénylspiro (5,5) undec-8-ene-1,5-dione

RMN ^1H	δ (ppm)
H _o , H _l , H _m	7.18-7.6 ppm (m, aromatique, 5H)
H a	5.23 ppm (t, vinyle, $J=10.04$ Hz, 1H)
H b	1.97 ppm (s, CH ₃ , 3H)
H c	4.04 ppm (t, $^3J=8.55$ Hz, 1H)
H d, H e	2.39-2.10 ppm (d, CH ₂ , 2H)
H i, H i	2.10-2.14 ppm (s, CH ₂ , 2H)
H h, H h	1.03- 1.16 ppm (s, CH ₃ , 3H)

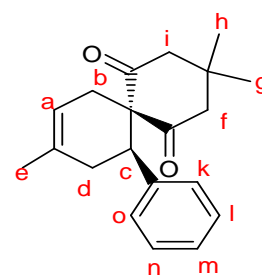


Figure 31 : Les pics de spectre RMN ^1H du 3,3,9-triméthyl-11-phénylspiro (5,5) undec-8-ene-1,5-dione

Le spectre de ce produit est caractérisé par un triplet correspondant au proton du groupement vinyle qui sort à δ 5.23 ppm d'intégration 1H, $J=1.004$ Hz.

- Les protons H_k, H_l, H_m, H_n, H_o , aromatiques apparaissent à la zone habituelle δ [7.10 – 7,53] ppm.
- Les protons de CH_2 et CH_3 dans ce composé (H_g, H_h, H_i, H_f), apparaissent sous forme des singulet dans la même zone (0.92-1.50 ppm) :
- Le premier à 0.92 ppm correspondant aux protons H_g , le deuxième à 1.2 ppm correspondant au proton H_h , le troisième à 1.19 ppm correspondant au proton H_j , le quatrième à δ 1,21 ppm correspondant au proton H_f
- Le proton H_c à δ 4,02 ppm apparaissent sous forme d'un triplet avec $J=8.55$ Hz.
- Les deux protons H_d de groupement CH_2 apparaissent sous forme d'un doublet à δ 2.39 ppm avec $J=8.11$ Hz.
- Les deux proton H_b de groupement CH_2 apparaissent sous forme un doublet à δ 2.10 ppm avec $J=8.11$ Hz.
- Le groupement CH_3 correspondant au H_e apparaissent sous forme un singulet à 1.97 ppm.

IV. 3-La synthèse des composés Spiro-hétérocyclique :

En dernier, on prépare différents composés Spiro-hétérocycliques en deux étapes :

On utilise la réaction de Diels-Alder de diénophile acyclique (**diméthyle 2-benzylidenemalonate**) avec des différents diènes comme une première étape puis on fait la cyclisation (2^{ème} étape) :

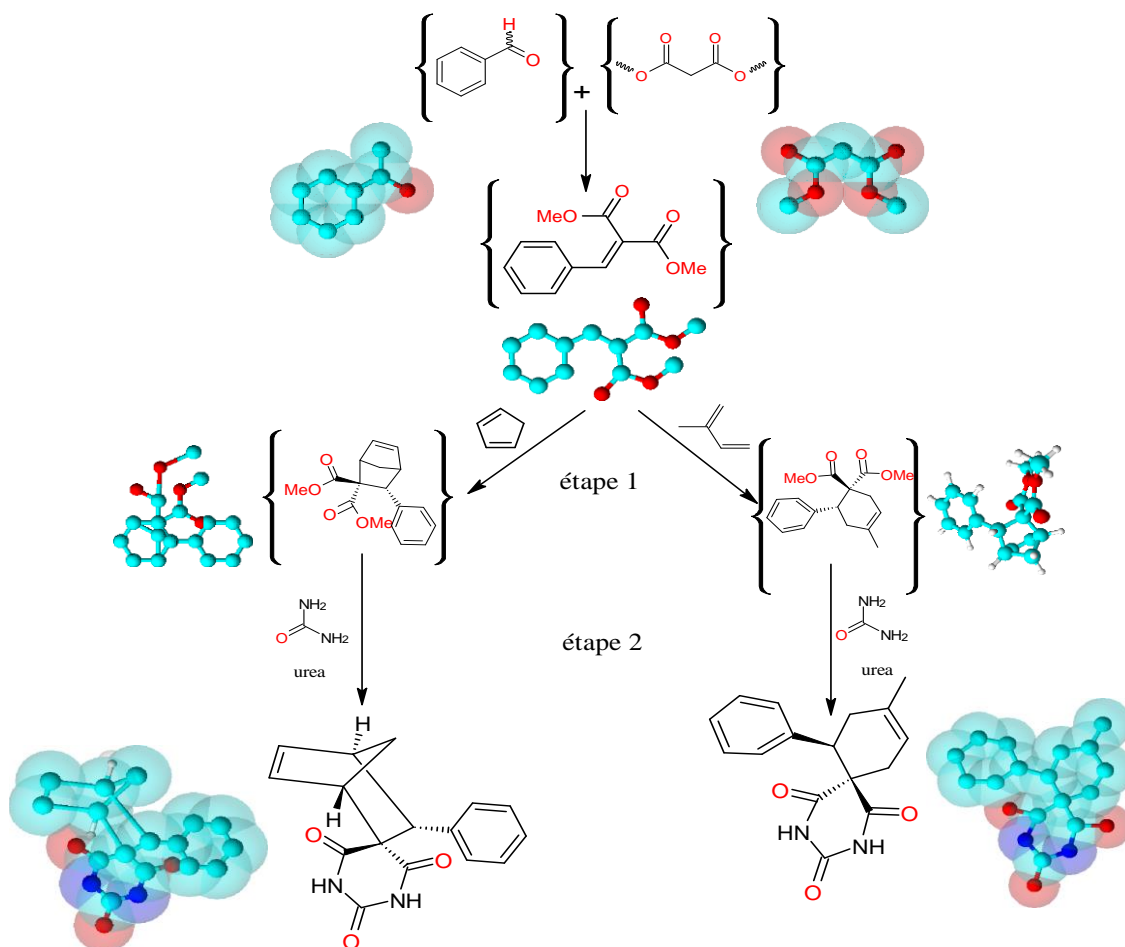


Schéma 33 : Schéma général de la synthèse des composés Spiro-hétérocycliques

IV. 3.1-Étape 1 : La réaction de Diels-Alder catalysée avec le TiCl_4 :

On réalise La réaction de Diels-Alder dans les mêmes conditions précédentes mais cette fois ici avec un diénophile acyclique le diméthyle 2-benzylidenemalonate et on prend le cyclopentadiène, l'isoprène comme des diènes, voir le Schéma :

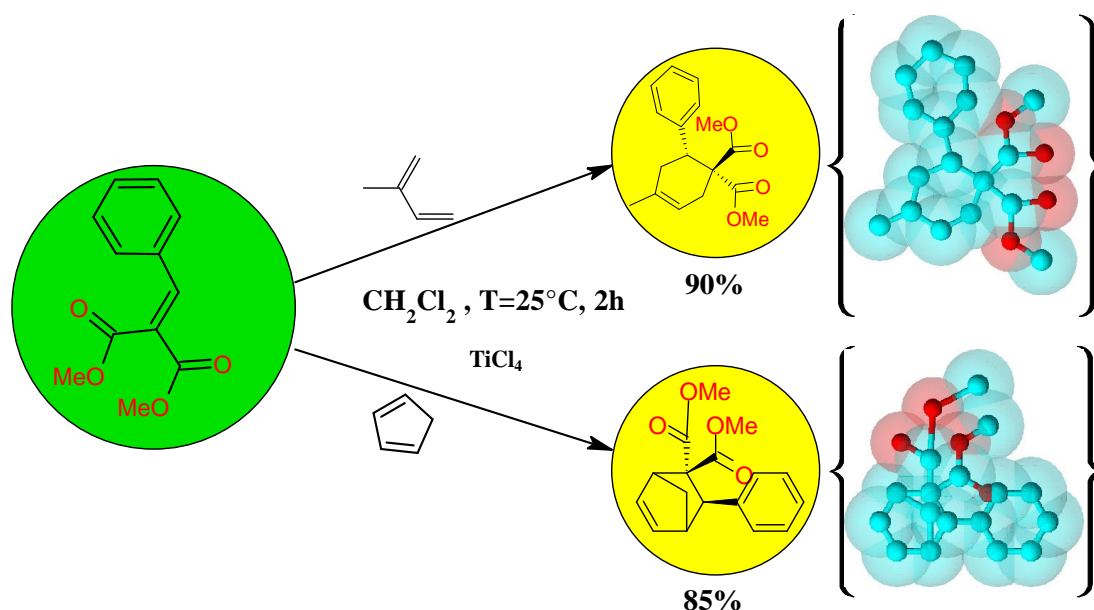


Schéma 34 : La réaction de Diels-Alder catalysée par $TiCl_4$ avec un diénoophile acyclique

IV. 3.1.1 - Le mécanisme réactionnel général présenté dans le schéma 34 suivant :

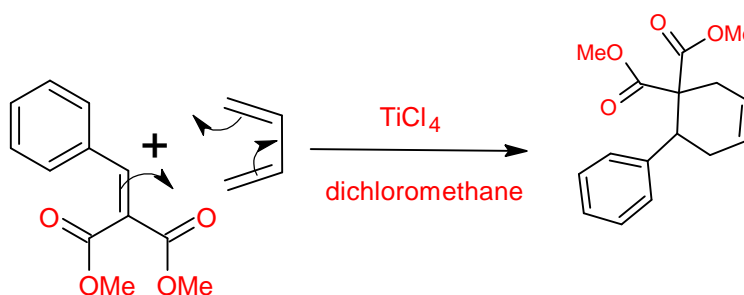
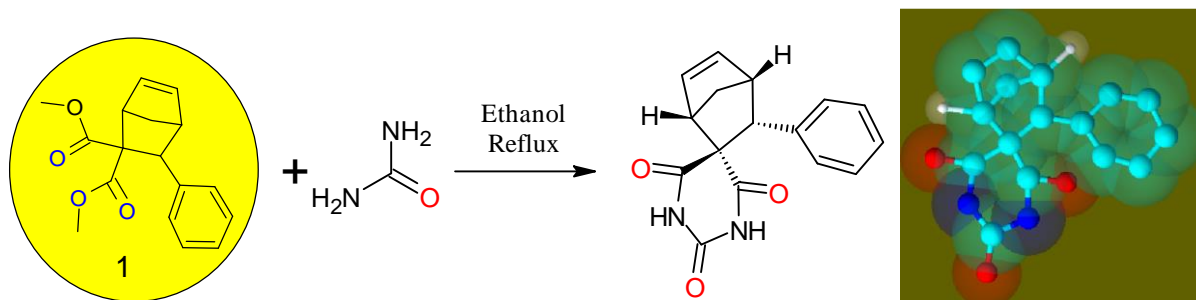
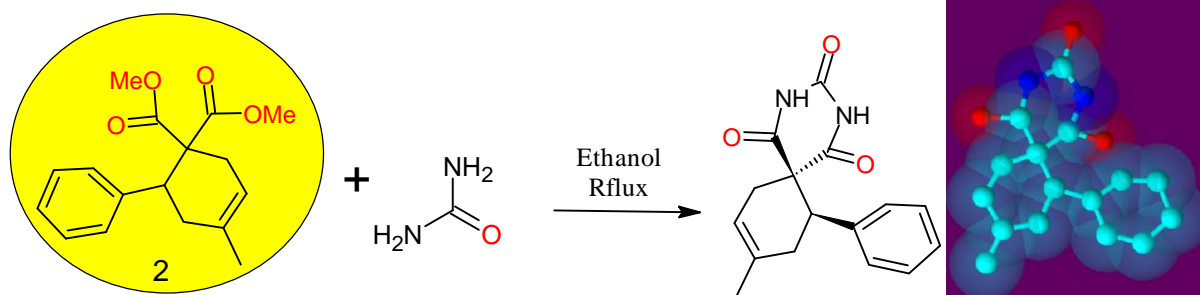


Schéma 35 : Le mécanisme réactionnel de la réaction Diels-Alder catalysée par $TiCl_4$ avec un diénoophile acyclique

IV.3.2-Étape 2 : la cyclisation pour synthétiser les composés Spiro-hétérocycliques désirés :

- Dans un Bicol montée d'un réfrigérant et muni d'un agitateur chauffant on introduit le complexe précédent de la réaction Diels-Alder, on ajoute l'urée pour faire la cyclisation et on dissout le tout dans l'éthanol, selon les réactions suivantes :





- Schéma 36 : la préparation de composé spirocyclique.

IV.3.2.1- Le mécanisme réactionnel général de la cyclisation : le mécanisme réactionnel proposé dans le schéma 36 :

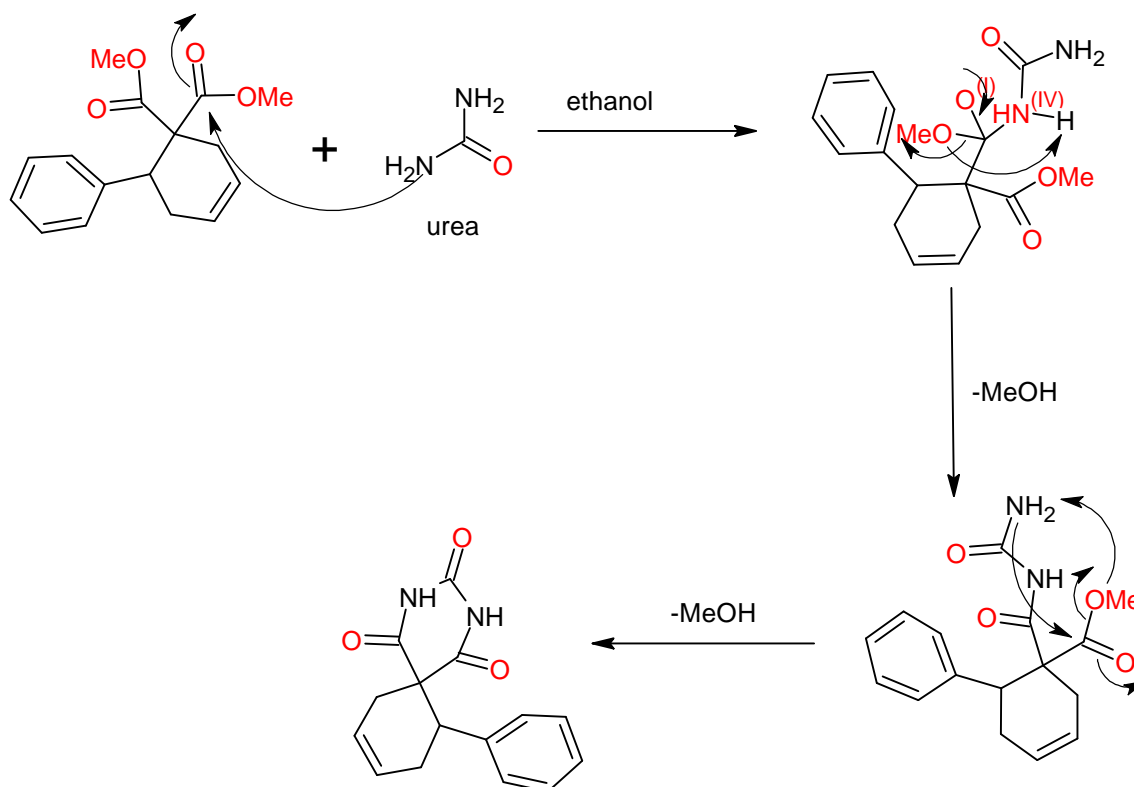


Schéma 37 : Le mécanisme réactionnel général de la cyclisation

IV.3.3-Les analyses spectroscopiques des composés Spiro-hétérocycliques :

1. RMN ^1H : 3phenyl-2H-spiro (bicyclo (2,2,1) heptane-2,5'-pyrimidin) -5-ene - 2,4,6(1H,3H) -trione

RMN ^1H	δ (ppm)
$\text{H}_0, \text{H}_1,$	
H_m	7.28-7.57 ppm (m, aromatic, 5H)
	5.85 ppm (dt, vinyle, $J=0.6, 7.6$ Hz)
H_a	1H
H_b	4.94 ppm (dt, vinyl, 1H)
H_c	3.72 ppm (t, 1H)
H_d	3,11 ppm (m, CH_2 , 2H)
H_e	2.02 ppm (dt, CH_2 , 2H)
H_i, H_j	8.04-8.01 ppm (S, NH, 1H)
H_f	1.21- 1.28 ppm (m, CH_2 , 2H)

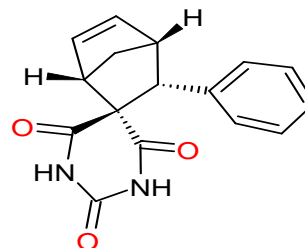


Figure 32 : Les pics de spectre RMN ^1H du 3phenyl-2H-spiro (bicyclo (2,2,1) heptane-2,5'-pyrimidin) -5-ene -2,4,6(1H,3H) -trione

- Les pics caractéristiques de ce complexe :

RMN ^1H (300.12 MHz, CDCl_3), 2x δ 8.14 ppm (S, NH, 1H), δ 7.28-7.65 ppm (m, aromatique, 5H), 2 x δ 5 ppm (dd, $J=0.6, 7.6$ Hz, 1H), 3.82 ppm (d, 1H), δ 3,78 ppm (dt, CH, H), δ 3.50 ppm (m, CH, H), δ 1.28 ppm (dd, CH_2 , 2H).

2. RMN ¹H: 9-methyl-11-phenyl-2,4-diazaspiro (5,5) undec-8-ene-1,3,5-trione

RMN ¹ H	δ (ppm)
H _o , H _i , H _m	7.28-7.65 ppm (m, aromatic, 5H)
H _a	5.02 ppm (t, vinyle, J=10.04 Hz, 1H)
H _b	1.28 ppm (s, CH ₃ , 3H)
H _c	3.82 ppm (t, ³ J=8.55 Hz, 1H)
H _d , H _e	2.39-2.10 ppm (d, CH ₂ , 2H)
H _I , H _i	8.14 (s, NH, 1H)

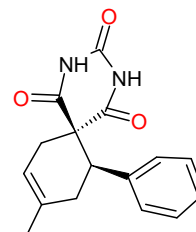


Figure 33 : Les pics de spectre RMN¹H du 9-méthyl-11-phényl-2,4-diazaspiro (5,5) undec-8-ene-1,3,5-trione

- Les pics caractéristiques de ce complexe :

RMN ¹H (300.12 MHz, CDCl₃), 2 x δ 8.03-8.01 ppm (s, NH, 1H), δ 7.28-7.39 ppm (m, aromatic, 5H), δ 5.85 ppm (t, vinyl, 1H), δ 3.53 ppm (t, 1H), δ 3.11 ppm (s, CH₂, 2H), δ 2.41 ppm (d, CH₂, 2H), δ 1.86 ppm (d, CH₃, 3H).

IV.4- Conclusion :

La réaction Diels-Alder catalysée par TiCl₄ entre les produits de condensations et les différents diènes choisis, nous a permis d'obtenir des composés spirocycliques avec des rendements intéressants.

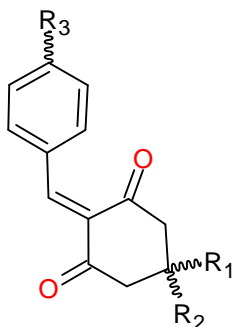
Toutes nos réactions Diels-Alder ont été effectuées dans des conditions simples et faciles, et les produits synthétisés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques (RMN¹H, RMN¹³C, RMN Dept).

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Notre but dans ce travail était de préparer des molécules spirocycliques. Pour cela, nous avons synthétisé une série de composés comme première étape, par la condensation entre les aldéhydes aromatiques et les composés 1,3-dicarbonyle.

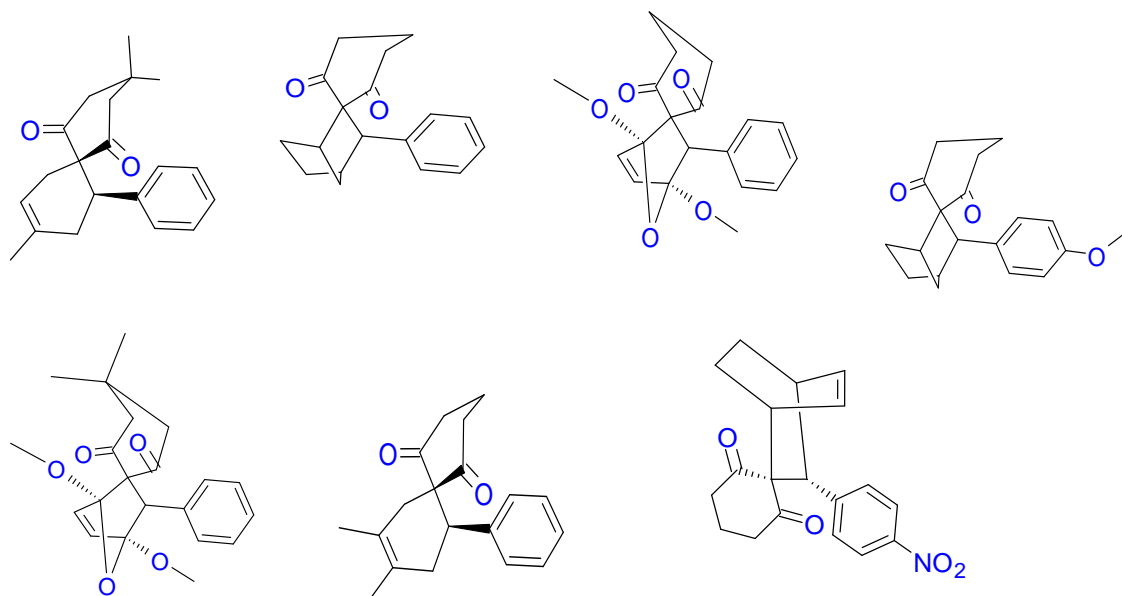
L'application de cette stratégie nous a permis de préparer six produits de ce type :



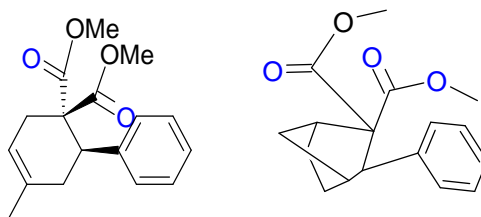
Nous avons montré qu'on peut obtenir ces composés avec de bons rendements, et dans des conditions particulièrement simples et économiques. Ces six produits ont été identifiés et caractérisés par les différentes méthodes spectroscopiques.

Ces composés possèdent une double liaison comme un site réactif, ce qui nous a permis d'effectuer une réaction Diels-Alder comme une deuxième étape.

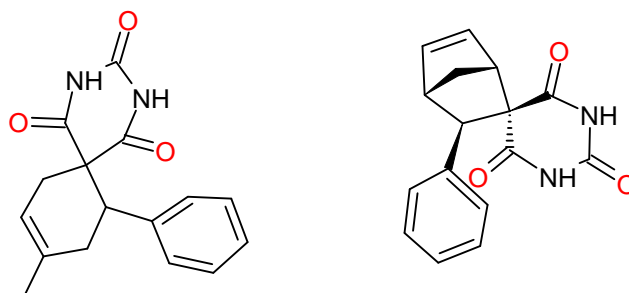
Dans la seconde étape, nous avons synthétisé des molécules spirocycliques par l'utilisation des composés de condensation précédents, comme diénophiles avec des diènes différents en réactions Diels-Alder catalysés par le TiCl_4 dans le dichlorométhane et à basse température.



Deux produits avec un diénophile acyclique conduit à :



Après leur cyclisation on aura :



La purification des produits finaux a été réalisée par une simple recristallisation, et ont été identifiés par les méthodes spectroscopique de RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN Dept.

Selon la littérature les composés spirocycliques ont des effets thérapeutiques intéressants.

Donc, parmi les perspectives de ce travail :

- Généralisation de la réaction.
- Détermination de l'intérêt que porte ces composés spirocycliques en synthèse organique et leur activités biologiques.
- Faire appel à la RMN ^2D pour l'illustration des structures.

***RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES***

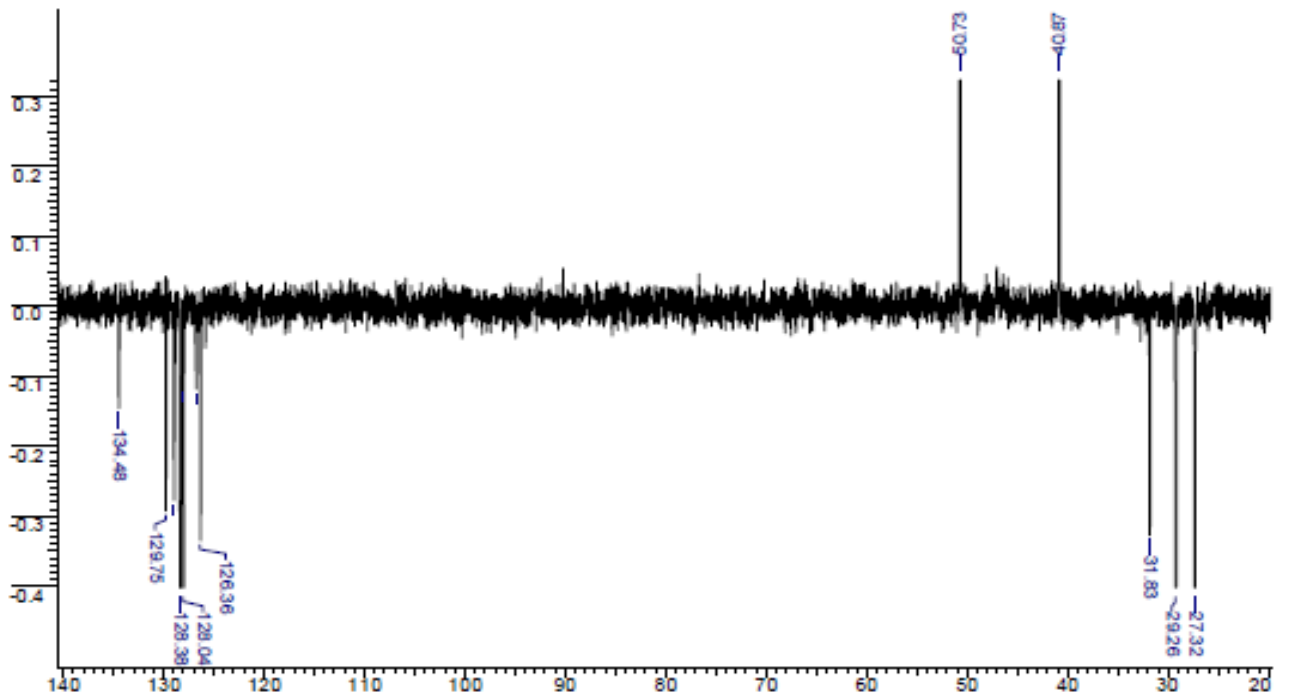
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Les pénicillines antistaphylococciques** forment une classe d'antibiotiques bêta-lactamines utilisés pour traiter les infections causées par des bactéries
 2. **Antérieurement** appelée antithrombine, l'**antithrombine** fait partie des inhibiteurs de la [coagulation](#).
 3. **Les nématicides ou nématocides** sont des biocides contenant une ou plusieurs substance(s) active(s) ou une préparation ayant la propriété de tuer les nématodes.
 4. **Larvicide** Un produit phytosanitaire est un produit chimique utilisé pour soigner ou prévenir les maladies des organismes végétaux. Par extension, on utilise ce mot pour désigner des produits utilisés pour contrôler des plantes, insectes et champignons.
- 1- Srivastav, N.; Mittal, A.; Kumar, A. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1992, 493.
 - 2- Longeon, A.; Guyot, M.; Vacelet, J. Experiential 1990, 46,548.
 - 3- James, D. M. ; Kunze, H. B. ; Faulkner, D. J. J. Nat. Prod.1991, 54, 1137.
 - 4- Lin Wu; Jun Luo ; Yalong Zhang ; Mengdi Zhu. Tetrahedron Letters 56 (2015) 229–232.
 - 5- **Zheng**, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B. "The use of spirocyclic scaffolds in drug discovery" Bioorg. Med. Chem. Lett. **2014**, 24, 3673.
 - 6- **IUPAC**, Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F and H, Pergamon Press, Oxford, **1979**.
 - 7- **IUPAC**, Axial Chirality dans Compendium of Chemical Terminology ("Gold Book"), 2e ed. **1997**.
 - 8- **Carreira**, E. M.; Fessard, T. C. "Four-membered ring-containing spirocycles: synthetic strategies and opportunities" Chem. Rev. **2014**, 114, 8257.
 - 9- **Lovering**, F. "Escape from Flatland 2: complexity and promiscuity" Med. Chem. Commun., 2013, 4, 515.
 - 10-**Lovering**, F.; Bikker, J.; Humblet, C. "Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success" J. Med. Chem. 2009, 52, 6752.
 - 11-**Galliford** C. V.; Scheidt, K. A. "Pyrrolidinyloxyindole natural products as inspirations for the development of potential therapeutic agents" Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 8748.
 - 12-**Manske**, R. H. F. The Alkaloids, Vol. 14, Academic Press, New York, 1973.
 - 13-1**Jossang**, A.; Jossang, P.; Hadi, H. A.; Sevenet, T.; Bodo, B. "Horsfiline, an oxindole alkaloid from *Horsfieldia superba*" J. Org.Chem. 1991, 56, 6527.
 - 14-**Bassleer**, R.; Depauw-Gillet, M. C.; Massart, B.; Marnette, J.-M.; Wiliquet, P.; Caprasse, M.; Angenot, L. "Effets de trois Alcaloïdes Extraits du *Strychnos usambarensis* sur des Cellules Cancéreuses en Culture" Planta Med. 1982, 45, 123.
 - 15-**Yang**, J.;Wearing, X. Z.; Le Quesne, P. W.;Deschamps, J. R.; Cook, J. M. "Enantiospecific Synthesis of (+)-Alstonisine via a Stereospecific Osmylation Process" J. Nat. Prod., 2008, 71, 1431.
 - 16-**Sakai**, S.;Aimi, N.;Yamaguchi, K.; Ohhira, H.; Hori, K.;Haginiwa, J. "Gardneria alkaloids -IX structures of chitosenine and three other minor bases: From Gardneria multiflora makino" Tetrahedron Lett. 1975, 16, 715.
 - 17-**Marti**, C. ; Carreira, E. M. "Construction of Spiro[pyrrolidine-3,3'-oxindoles] – Recent Applications to the Synthesis of Oxindole Alkaloids" Eur. J. Org. Chem. 2003, 2209.
 - 18-**Malinakova**, H. C.; Liebeskind, L. S. "Enantiocontrolled Synthesis of Spirooxindoles Based on the [5 + 2] Cycloaddition of a Tp(CO)₂Mo(pyridinyl) Scaffold (Tp = Hydridotrispyrazolylborate)" Org. Lett. 2000, 2, 4083. (b) Trost, B. M.; Brennan, M. K. "Palladium Asymmetric Allylic Alkylation of Prochiral Nucleophiles: Horsfiline" Org. Lett. 2006, 8, 2027. (c) Galliford, C. V.; Martenson, J. A.; Stern, C.; Scheidt, K. A. "A highly diastereoselective, catalytic three-component assembly reaction for the synthesis of spiropyrrolidinyloxindoles" Chem. Commun. 2007, 631.
 - 19-**Gorman**, M.; Neuss, N.; Biemann, K. "Asymmetric Total Synthesis of Vindorosine, Vindoline and Key Vinblastine Analogues" J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 1058.
 - 20-**Jordan**, M. A.; Thrower, D.; Wilson, L. "Mechanism of Inhibition of Cell Proliferation by Vinca Alkaloids" Cancer Research, 1991, 51, 2212; (b) Jordan, M.A.; Wilson, L. "Microtubules as a target for anticancer drugs" Nature Reviews Cancer, 2004, 4, 253.
 - 21-**Fahy**, J.; Hellier, P.; Breillout, F.; Bailly, C. "Vinflunine: discovery and synthesis of a novel microtubule inhibitor" Semin. Oncol. 2008, 35, S3.
 - 22-**Hubert**, J. G.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A. Synthesis of the Spirocyclic Framework of Sesterterpenoid Natural Products J. Org. chem. 2015, 80, 2715.
 - 23-**Huang**, J.; Yang, J. R.; Zhang, J.; Yang, J. "Total Synthesis of the Potent cAMP Signaling Agonist (-)- Alotaketol A" J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 8806.
 - 24-**Xuan**, M.; Paterson, I.; Dalby, S. "Total Synthesis of Alotaketol A" Org. Lett. 2012, 14, 5492.
 - 25-**Smith**, L. K.; Baxendale, I. R. "Total syntheses of natural products containing spirocarbocycles" Org. Biomol. Chem., 2015, 13, 9907.
 - 26-**White**, D. E.; Stewart, I. C.; Seashore-Ludlow, B. A.; Grubbs, R. H.; Stoltz, B. M. "A general enantioselective route to the chamigrene natural product family" Tetrahedron 2010, 66, 4668.

- 27- **Campos**, A.; Souza, C. B.; Lhullier, C.; Falkenberg, M.; Schenkel, E. P. Ribeiro-do-Velle, R. M.; Siqueira, J. M. "Anti-tumour effects of elatol, a marine derivative compound obtained from red algae *Laurencia microcladia*" *J. Pharm. Pharmacol.* 2012, 64, 1146. (b) Martín, J. D.; Pérez, C.; Ravelo, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 7801. (c) König, G. M.; Wright, A. D. "*Laurencia rigida*: Chemical Investigations of Its Antifouling Dichloromethane Extract" *J. Nat. Prod.* 1997, 60, 967.
- 28- **White**, D. E.; Stewart, I. C.; Grubbs, R. H.; Stoltz, B. M. "The Catalytic Asymmetric Total Synthesis of Elatol" *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 810.
- 29- **Kuramoto**, M.; Tong, C.; Yamada, K.; Chiba, T.; Hayashi, Y.; Uemura, D. "Halichlorine, an inhibitor of VCAM-1 induction from the marine sponge *Halichondria okadai* Kadata" *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 3867.
- 30- **Ma**, A.-J.; Tu, Y.-Q.; Peng, J.-B.; Dou, Q.-Y.; Hou, S.-H.; Zhang, F.-M.; Wang, S.-H. "Total Synthesis of (-)- FR901483" *Org. Lett.*, 2012, 14, 3604.
- 31- **Zheng**, Y. J.; Tice, C. M. "The utilization of spirocyclic scaffolds in novel drug discovery" *Expert Opin. Drug Discov.* 2016, 1, 831.
- 32- **Jat**, J. L.; Paudyal, M. P.; Gao, H.; Xu, Q.-L.; Yousufuddin, M.; Devarajan, D.; Ess, D. H.; Kurti, L.; Falck, J. R. "Direct stereospecific synthesis of unprotected N-H and N-Me aziridines from olefins" *Science* 2014, 343, 61.
- 33- **Wang**, Y.; Liu, J.; Dransfield, P. J.; Zhu, L.; Wang, Z.; Du, X.; Jiao, X.; Su, Y.; Li, A.-R.; Brown, S. P.; Kasparian, A.; Vimolratana, M.; Yu, M.; Pattaropong, V.; Houze, J. B.; Swaminath, G.; Tran, T.; Nguyen, K.; Guo, Q.; Zhang, J.; Zhuang, R.; Li, F.; Miao, L.; Bartberger, M. D.; Correll, T. L.; Chow, D.; Wong, S.; Luo, J.; Lin, D. C.-H.; Medina, J. C. "Discovery and Optimization of Potent GPR40 Full Agonists Containing Tricyclic Spirocycles" *ACS Med. Chem. Lett.* 2013, 4, 551.
- 34- **Priyadarshini**, K.; Keerthi Aparajitha, U. "Paclitaxel Against Cancer: A Short Review" *Med Chem.* 2012, 2, 139.
- 35- **Du**, J.; Chun, B.-K.; Mosley, R. T.; Bansal, S.; Bao, H.; Espiritu, C.; Lam, A. M.; Murakami, E.; Niu, C.; Micolochick Steuer, H. M.; Furman, P. A.; Sofia, M. J. "Use of 2'-Spirocyclic Ethers in HCV Nucleoside Design" *J. Med. Chem.* 2014, 57, 1826.
- 36- **Knox**, C.; Law, V.; Jewison, T.; Liu, P.; Ly, S.; Frolkis, A.; Pon, A.; Banco, K.; Mak, C.; Neveu, V.; Djoumbou, Y.; Eisner, R.; Guo, A. C.; Wishart, D. S. "DrugBank 3.0: a comprehensive resource for 'omics' research on drugs" *Nucleic Acids Res.* 2011, 39, D1035.
- 37- **Wang**, S.; Zhao, Y.; Bernard, D.; Aguilar, A.; Kumar, S. "Targeting the MDM2-p53 Protein-Protein Interaction for New Cancer Therapeutics" *Top. Med. Chem.* 2012, 8, 57.
- 38- **Zhao**, Y.; Bernard, D.; Wang, S. "Small Molecule Inhibitors of MDM2-p53 and MDMX-p53 Interactions as New Cancer Therapeutics" *BioDiscovery* 2013, 8, 4.
- 39- **Zhang**, Z.; Chu, X.-J.; Liu, J.-J.; Ding, Q.; Zhang, J.; Bartkovitz, D.; Jiang, N.; Karnachi, P.; So, S.-S.; Tovar, C.; Filipovic, Z. M.; Higgins, B.; Glenn, K.; Packman, K.; Vassilev, L.; Graves, B. "Discovery of Potent and Orally Active p53-MDM2 Inhibitors RO5353 and RO2468 for Potential Clinical Development" *ACS Med. Chem. Lett.*, 2014, 5, 124.
- 40- **Fang**, Z.; Song, Y.; Zhan, P.; Zhang, Q.; Liu, X. "Conformational restriction: an effective tactic in follow-on' based drug discovery" *Future Med. Chem.* 2014, 6, 885.
- 41- **Sannigrahi**, M. "Stereocontrolled synthesis of spirocyclics" *Tetrahedron* 1999, 55, 9007.
- 42- **Kotha**, S.; Deb, A. C.; Chandra, D.; Lahiri, L.; Manivannan, E. "Selected Synthetic Strategies to Spirocyclics" *Synthesis* 2009, 165.
- 43- **Dake**, G. "Recent approaches to the construction of 1-azaspiro[4.5]decanes and related 1-azaspirocyclics" *Tetrahedron* 2006, 62, 3467.
- 44- **Rios**, R. "Enantioselective methodologies for the synthesis of spiro compounds" *Chem. Soc. Rev.* 2012, 41, 1060.
- 45- **Diels**, O.; Alder, K. "Synthesen in der hydroaromatischen Reihe" *Eur. J. Org. Chem.* 1928, 460, 98.
- 46- **Yang**, J.; Cohn, S. T.; Romo, D. "Studies toward (-)-Gymnodimine: Concise Routes to the Spirocyclic and Tetrahydrofuran Moieties" *Org. Lett.* 2000, 2, 763.
- 47- **Knölker**, H.-J.; Jones, P. G.; Graf, R. "Cycloadditions of Allylsilanes, Part 8.1 Diastereoselective Synthesis of Spirocyclopentanes by Lewis Acid Promoted [3+2] Cycloaddition of Allyltriisopropylsilane and 2-Alkylidenecycloalkan-1-ones" *Synlett* 1996, 1155.
- 48- (a) **Pearson**, W. H.; Ren, Y. "Synthetic Studies on Lepadiformine Using the 2-Azaallyl Anion Method" *J. Org. Chem.* 1999, 64, 688. (b) Pearson, W. H.; Barta, N. S.; Kampf, J. W. "Synthetic studies on the perhydropyrrolo[2,1-j]quinoline marine alkaloids lepadiformine and cylindricaline C using a 2-azapentadienyl anion cycloaddition. Synthesis of 2,13-diepilepadiformine (or 2-epi-11-deoxycylindricaline C)" *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 3369.
- 49- **Werner**, K. M.; de los Santos, J. M.; Weinreb, S. M.; Shang, M. "A Convergent Stereoselective Synthesis of the Putative Structure of the Marine Alkaloid Lepadiformine via an Intramolecular Nitron/1,3-Diene Dipolar Cycloaddition" *J. Org. Chem.* 1999, 64, 686.
- 50- **Werner**, K. M.; de los Santos, J. M.; Weinreb, S. M.; Shang, M. "A Convergent Stereoselective Synthesis of the Putative Structure of the Marine Alkaloid Lepadiformine via an Intramolecular Nitron/1,3-Diene Dipolar Cycloaddition" *J. Org. Chem.* 1999, 64, 686.
- 51- (a) **Matsumura**, Y.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. "Efficient Synthesis of the Azaspirocyclic Core Structure of Halichlorine and Pinnaic Acid by Intramolecular Acylnitroso Ene Reaction" *Org. Lett.* 2003, 5, 3249. (b) Keck, G. E.; Webb, R. R. "Alkaloid synthesis via intramolecular ene reactions. 1. Application to (+)-crinine" *J. Am.*

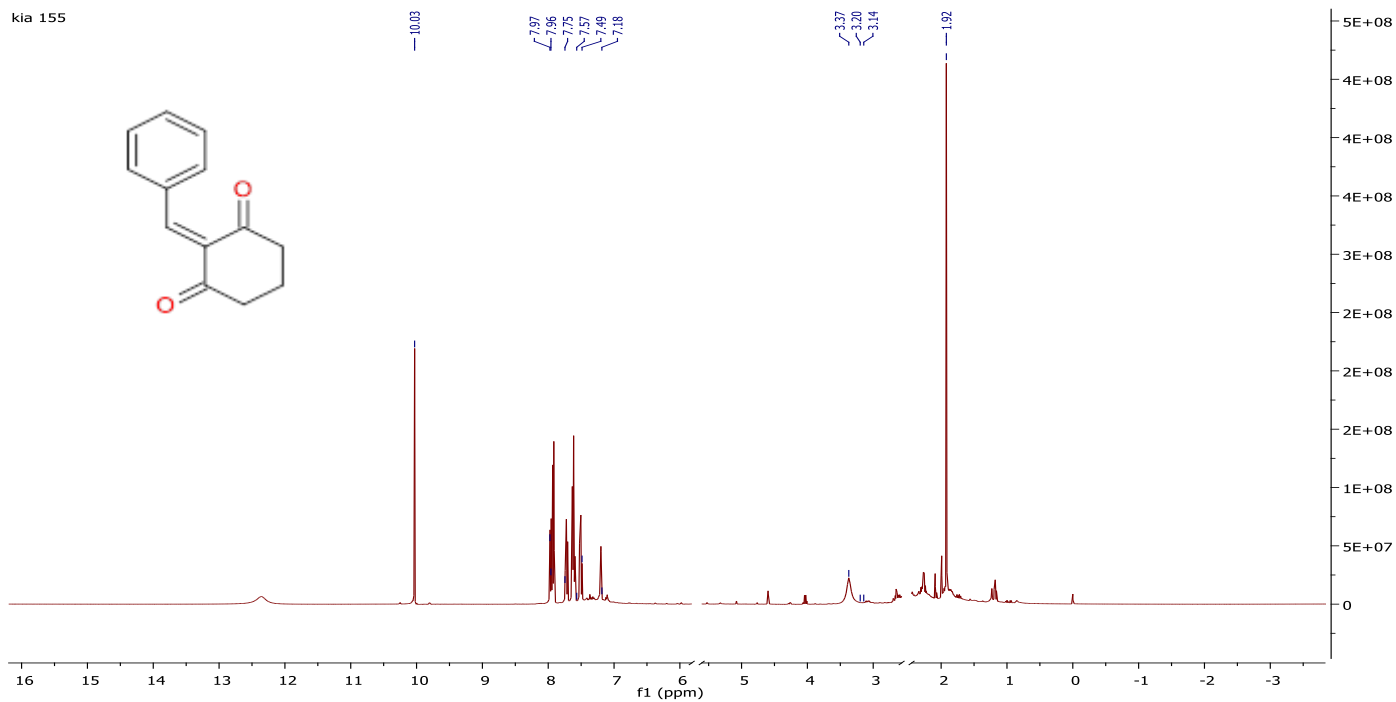
- Chem.Soc. 1981, 103, 3173. (c) Keck, G. E.; Webb, R. R.; J. Org. Chem. 1982, 47, 1302. (d) Keck, G. E.; Yates, J. B. "A novel synthesis of (+)-perhydrohistrionicotoxin" J. Org. Chem. 1982, 47, 3590.
- 52-**Tietze**, L. F.; Steck, P. L. "A Domino Spirocyclization to Form Lactams" Eur. J. Org. Chem. 2001, 4353.
- 53-**Flick**, A. C.; Padwa, A. "A conjugate addition-dipolar cycloaddition approach towards the synthesis of various alkaloids" ARKIVOC 2011, 137.
- 54-**Shanmugam**, P.; Srinivasan, R.; Rajagopalan, K. "Synthesis of functionalised bicyclo[4.4.0] and spiro [5.4] compounds by tin-mediated radical cyclization" Tetrahedron 1997, 53, 11685.
- 55-**Georgeta** Postole a, Biswajit Chowdhury b,* , Bikash Karmakar c, Kumari Pinki b, Julie Banerji c, Aline Auroux a,* *Journal of Catalysis* 269 (2010) 110–121
- 56-**Lutz F. Tietze**, Uwe Beifuss *Comprehensive Organic Synthesis* Volume 2, Pages 341–394 (2010).
- 57-M. Duque, C.Allais, N.Isambert, T.Constantieux, and J.Rodriguez *Top Heterocycl Chem* (2010) 23: 227–277
- 58-**James Mc Nulty**,* jennifer A, Steere and Sonja Wolf *tetrahedron letters* 39 (1998) 8013–8016
- 59-K. C. Majumdar *, Abu Taher, Krishanu Ray *Tetrahedron Letters* 50 (2009) 3889–3891
- 60-**Mohit L. Deb** and Pulak J. Bhuyan* *Tetrahedron Letters* 46 (2005) 6453–6456
- 61-M. Feroci a,* , M. Orsini b, G. Sotgiu b, A. Inesi a, *Electrochimica Acta* 53 (2008) 2346–2354
- 62-**Beutler**, U.; Fuenfschilling, P. C.; Steinkemper, A., *Org. Process Res. Dev.* 2007, 11, 341.
- 63-**Xiongfeng** Z a,1, E. Sau Man Lai a, R. M.Aranda b, K. Yeung a,* *Applied Catalysis A: General* 261 (2004) 109–118
- 64-**Junfeng** Huang, Stephen C. Bergmeier * *Tetrahedron* 64 (2008) 6434–6439
- 65-**Kinastowski**, S.; Mroczky, W., *Pol. J. Chem.*, 1984, 58, 179.
- 66-K. C. Majumdar *, Abu Taher, Sudipta Ponra *Tetrahedron Letters* 51 (2010) 147–150.
- 67-C. **Christian** Atherton and Simon Jones* *Tetrahedron Letters* 43 (2002) 9097–9100.
- 68-aj K. **Bansal** *, Surendra K. Kumawat *Tetrahedron* 64 (2008) 10945–10976.
- 69-http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1950/index.html#. (Date de consultation : 11/02/2012).
- 70-L.R.Domingo. M.J aurell. P. Pérez R. Contreras *Tetrahedron* 58 (2002) 4417–4423.
- 71-**Amitav** Sanyal and John K. Snyder* *Org. Lett.*, Vol. 2, No. 16, 2000.
- 72-**Jiménez-Vázquez**, H.A.^a , Ochoa, M.E.^a , Zepeda, G.^a , Modelli, A.^b , Jones, D.^c , Mendoza, J.A.^a , Tamariz, J. *Journal of Physical Chemistry A* Volume 101, Issue 51, 18 December 1997, Pages 10082–10089.
- 73-**Leila** A.Telan and Raymond A.Firestone *Tetrahedron* 55 (1999) 14269—14280.
- 74-C. D. Rosa a, CORMACHEA a, M.Kneeteman a,b, C.Adama,b, Pedro M.E. Mancini a,*Tetrahedron Letters* 52 (2011) 6754–6757
- 75-**Peter** Stanetty and Marko D.Mihovilovic *Tetrahedron* 54 (1998) 875- 894.
- 76-**Nathan** L. Bauld* and Jingkui Yang *Org. Lett.*, Vol. 1, No. 5, 1999
- 77-**Onghong** Yin), Dulin Yin, Zaihui Fu, Qianhe Li *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 148 (1999) 87–95.
- 78-S. **Noorizadeh**, H. Maihmi / *Journal of Molecular Structure: Theochem* 763 (2006) 133–144
- 79-E. **Charles** Ange11,2a Francesco Fringuelli,*Pzb Ferdinand0 Pizzo,2bL uccio Minuti,2bA ldo Taticchi,*Vzba nd Ernest Wenkert*Sza *J. Org. Chem.* 1989,54, 1217–1218
- 80-**kio** Saito, Hikaru Yanai and Takeo Taguchi* *Tetrahedron Letters* 45 (2004) 9439–9442
- 81-**Keiji** Maruoka, Hiroshi Imoto, and Hisashi Yamamoto**J. Am. Chem. Soc.* 1994,116, 12115- 12116
- 82-**Arun** K. Ghosh* and Hideho Matsuda *Org. Lett.*, Vol. 1, No. 13, 1999
- 83-**Scott** R. Gilbertson,¹ Xiaodong Zhao, David P. D, and Kenneth Lee Marshall *J. Am. Chem. Soc* 1993,115,8517–8518
- 84-**Swarup** Majumder †, Pulak J. Bhuyan *Tetrahedron Letters* 53 (2012) 137–140.
- 85-A E. Hurlley, Megan A. C, Michael A. I, Tehshik P. Yoon * *Tetrahedron* 67 (2011) 4442e4448
- 86-**William** R. Roush* and David A. Barda *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 7402–7403
- 87-**Helene** Pellissier **Tetrahedron* 65 (2009) 2839–2877
- 88-J.T and K. N. Houk*F. G. Klalrner* *J. Phys. Chem. A* 1998, 102, 7662–7667
- 89-X.G-M a,* , J.E. R-B b,* , M. L C. Vale b, M J. Alves *Tetrahedron* 67 (2011) 7162e7172
- 90-J.Kang, G.Hilmersson, J.Santamaría, and J.R, Jr.* *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 3650–3656
- 91-**Takashi** M, Shinnosuke H, and Makoto Fujita**J. AM. CHEM. SOC.* 2010, 132, 2866–2867.
- 92-M.Mielcarek,a Mirosława Z. Barciszewska, P.Sałanski, M.Stobiecki, J.Jurczak ,J.Barciszewska,* *Biochemical and Biophysical Research Communications* 294 (2002) 145–148
- 93-**Theodore** M. T, C T, E Kellogg, and B E. Eaton* *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 3614–3617
- 94-**Theodore** M. Tarasow, S. Tarasow,E. Eaton* *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 1015–1021
- 95-**Friedrich** Stuhlmann and Andres J* *J. AM. CHEM. SOC.* 9 VOL. 124, NO. 13, 2002
- 96-**Friedrich** Stuhlmann and Andres Ja`schke* *J. AM. CHEM. SOC.* 9 VOL. 124, NO. 13, 2002
- 97-**Marco** Radi a, Vincenzo Bernardo a, Beatrice Bechi a, Daniele Castagnolo a, Mafalda Pagano a, Maurizio Botta a,b,**Tetrahedron Letters* 50 (2009) 6572–6575
- 98-**Bernd** Plietker,a Dieter Seng,a Roland Fro`hlichb and Peter Metz,* *Tetrahedron* 56 (2000) 873–879
- 99-T. Inukai and T. Kojima , J , org . Chem. 1966,31,1121.

ANNEXES

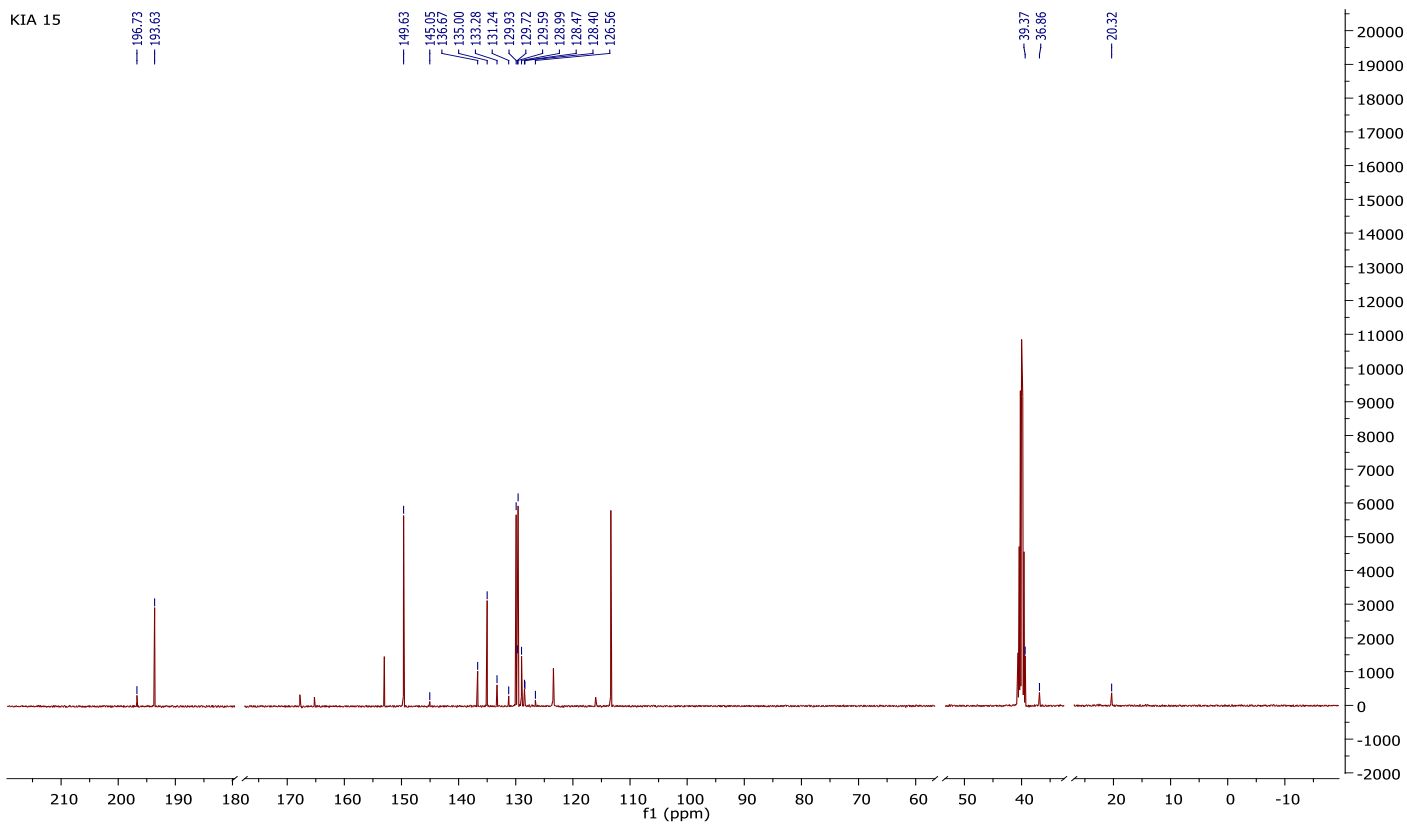


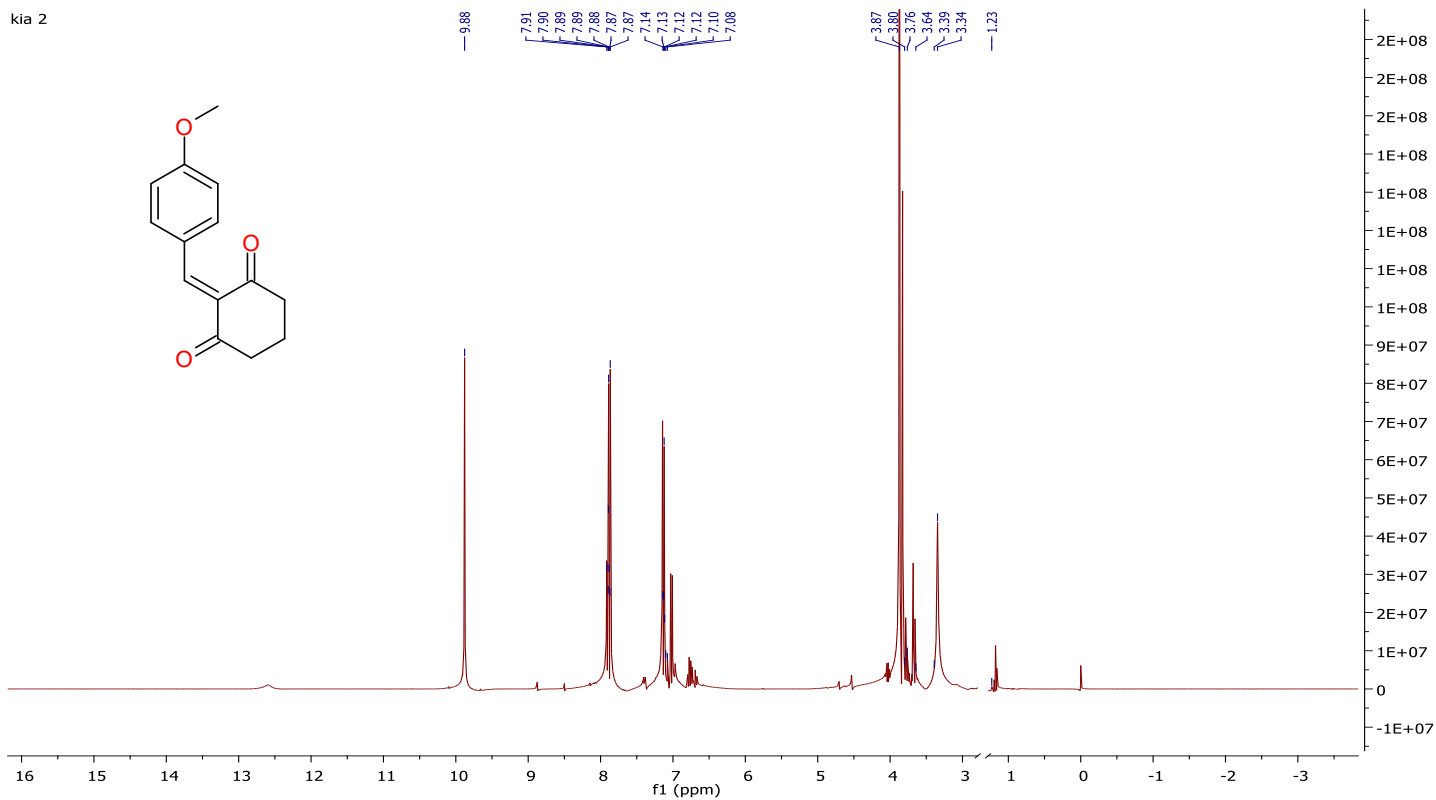
2-benzylidenecyclohexane-1,3-dione

kia 155

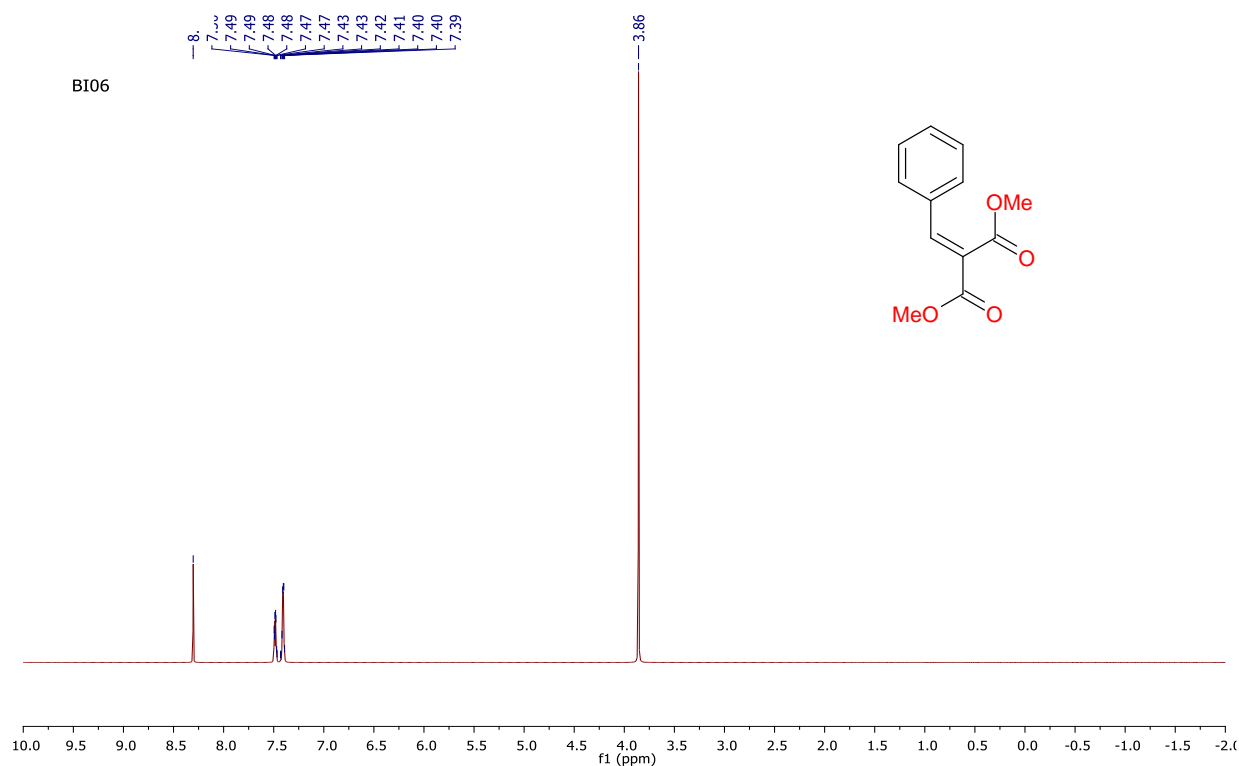
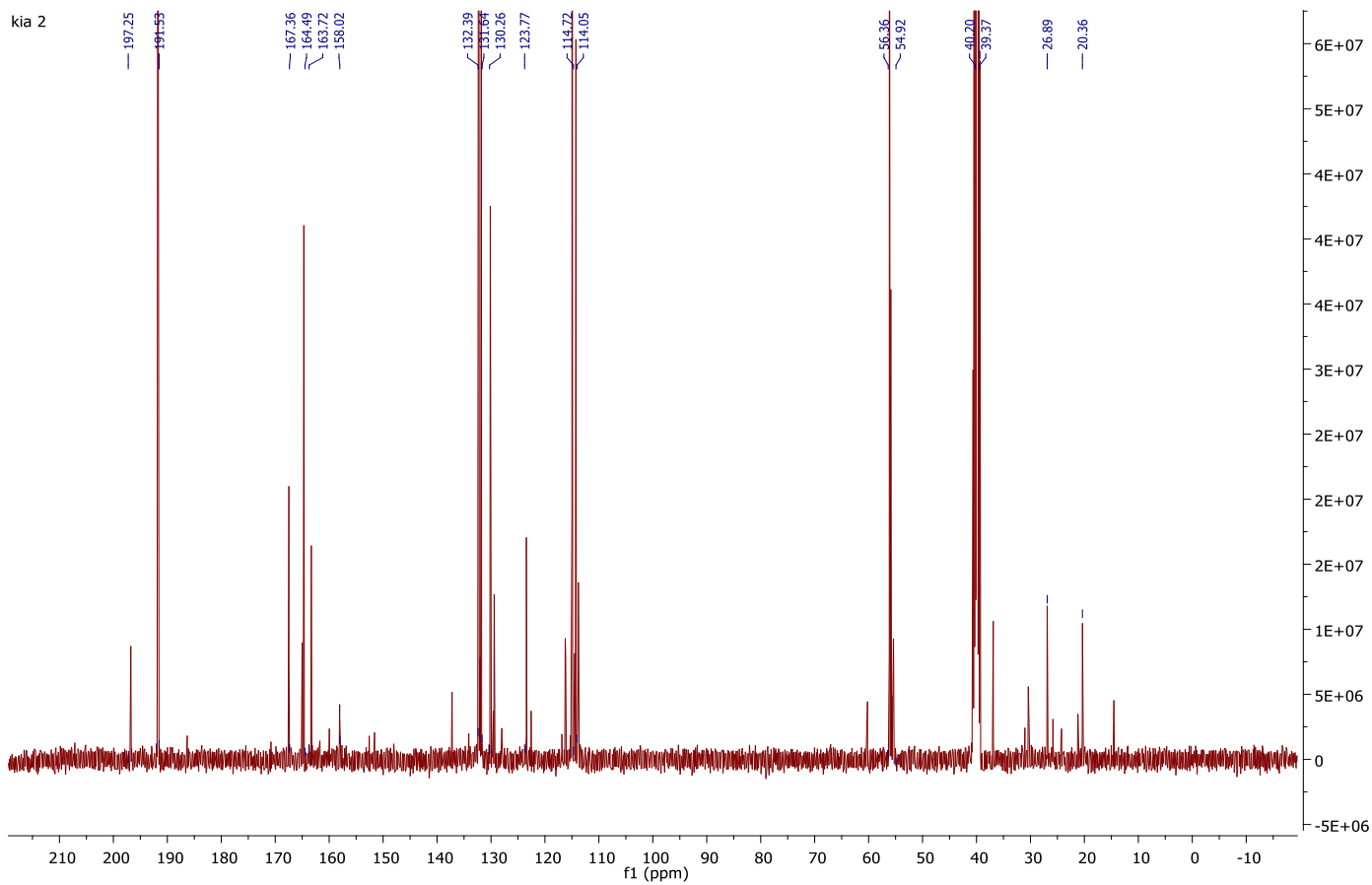


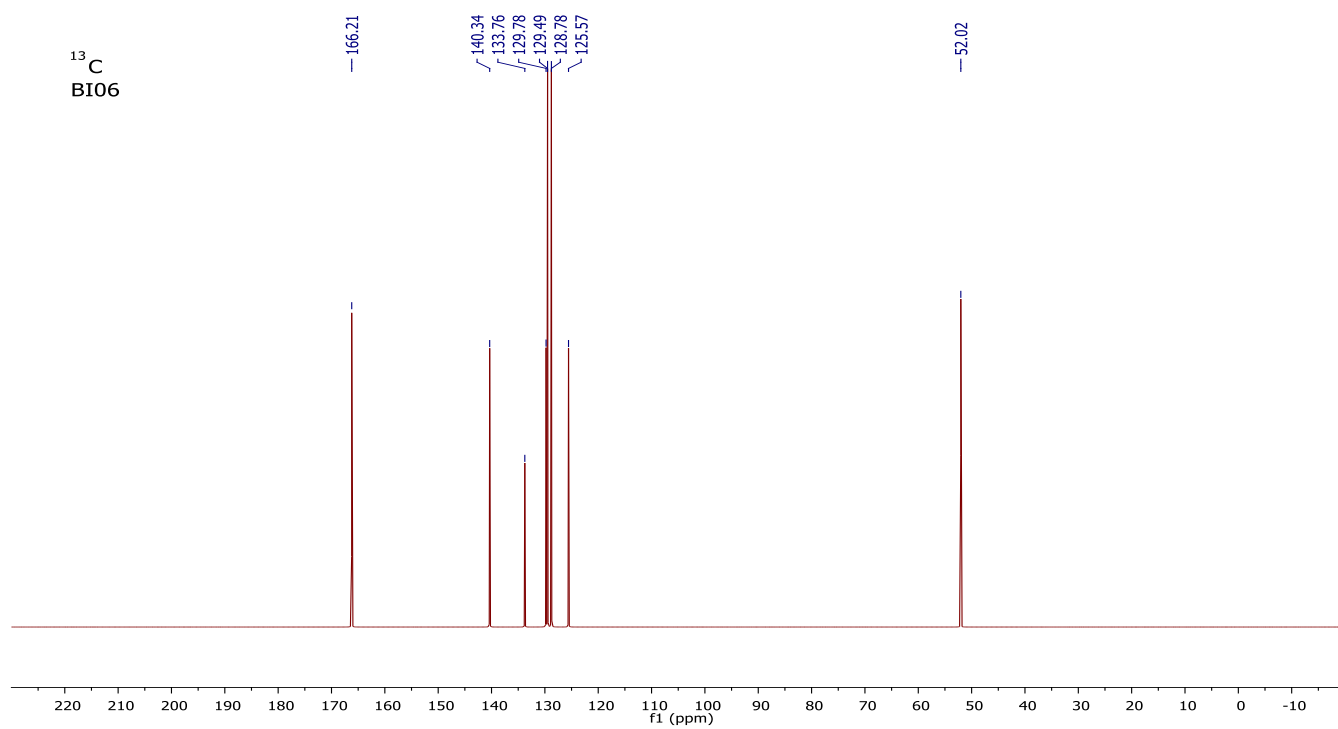
KIA 15

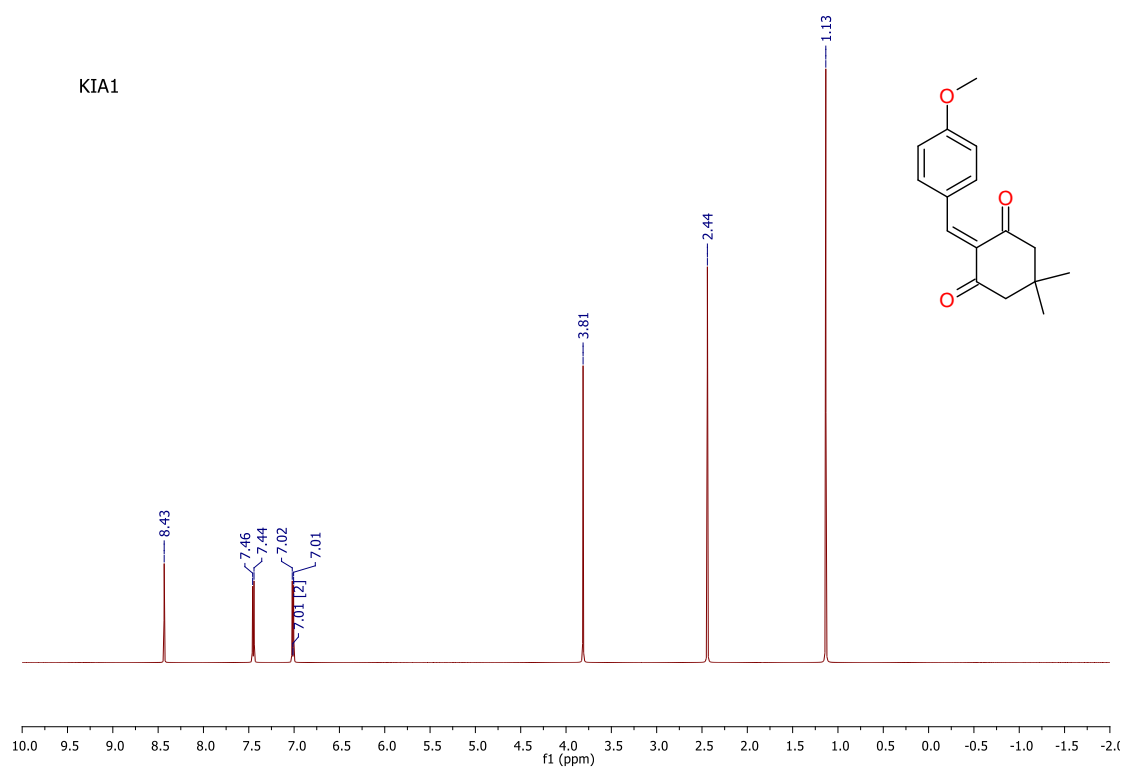


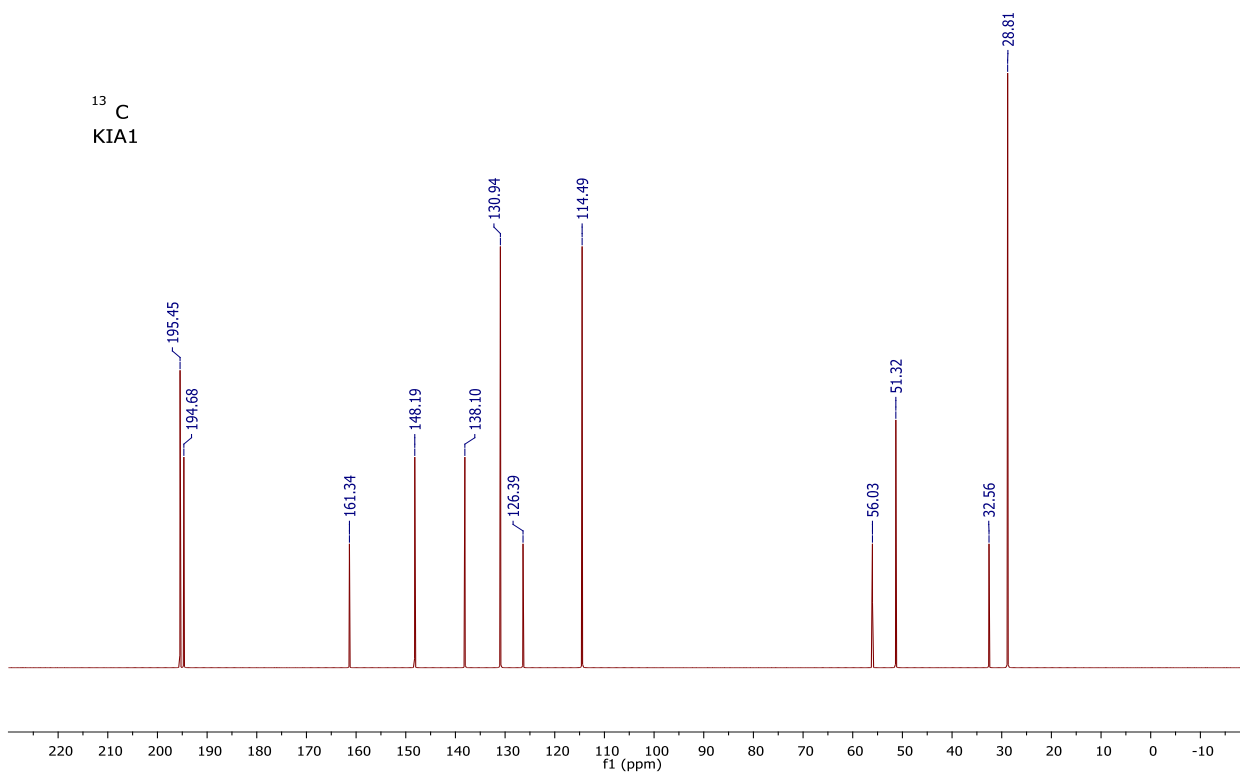
2-(4 methoxy benzylidene) cyclohexane -1,3-dione

Dimethyl 2-benzylidenemalonate

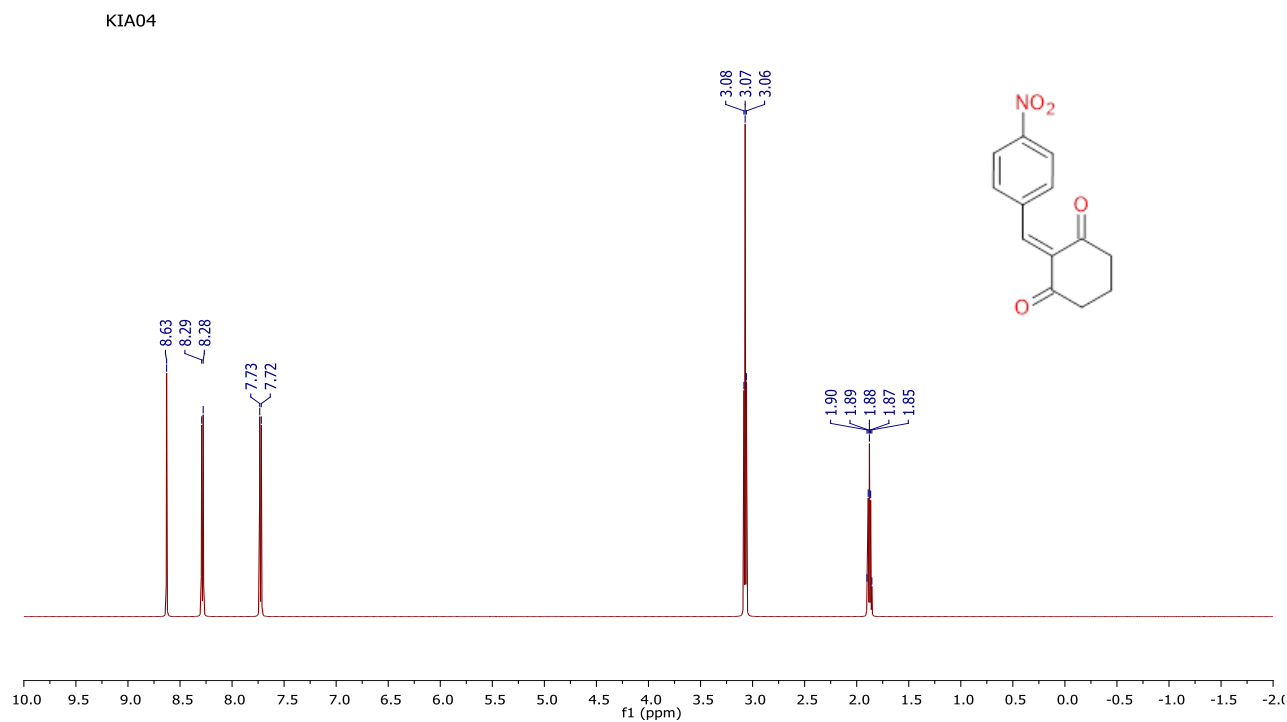


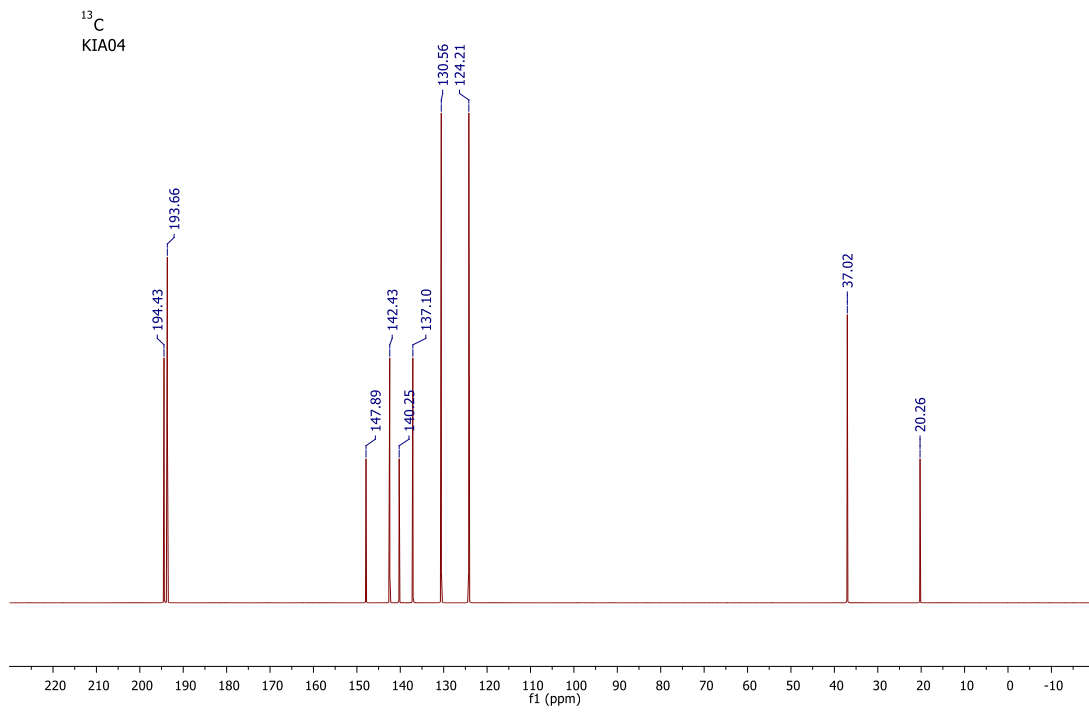


2-(4 methoxy benzylidene)-5,5dimethylcyclohexane-1,3-dione



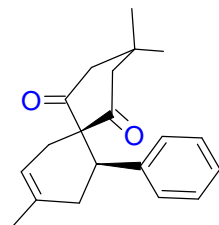
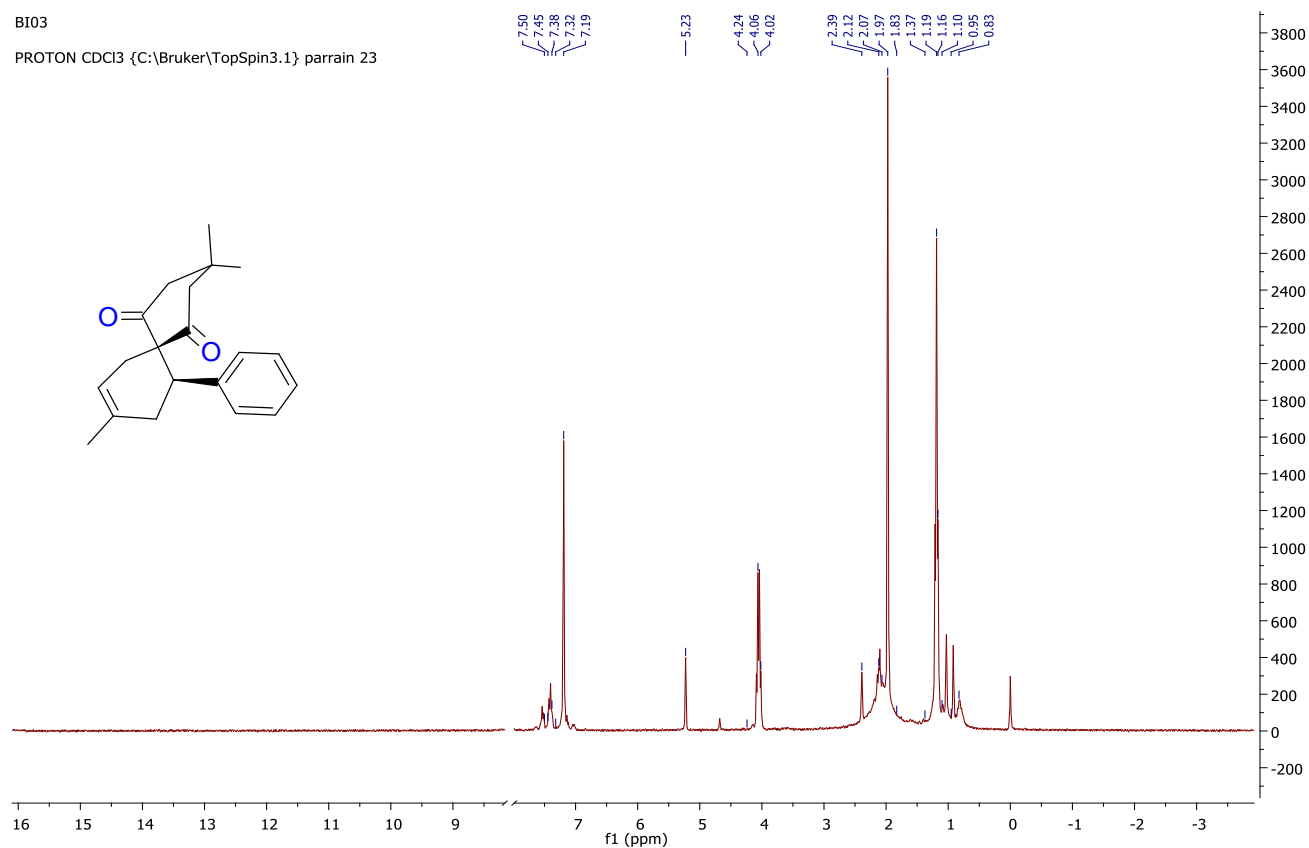
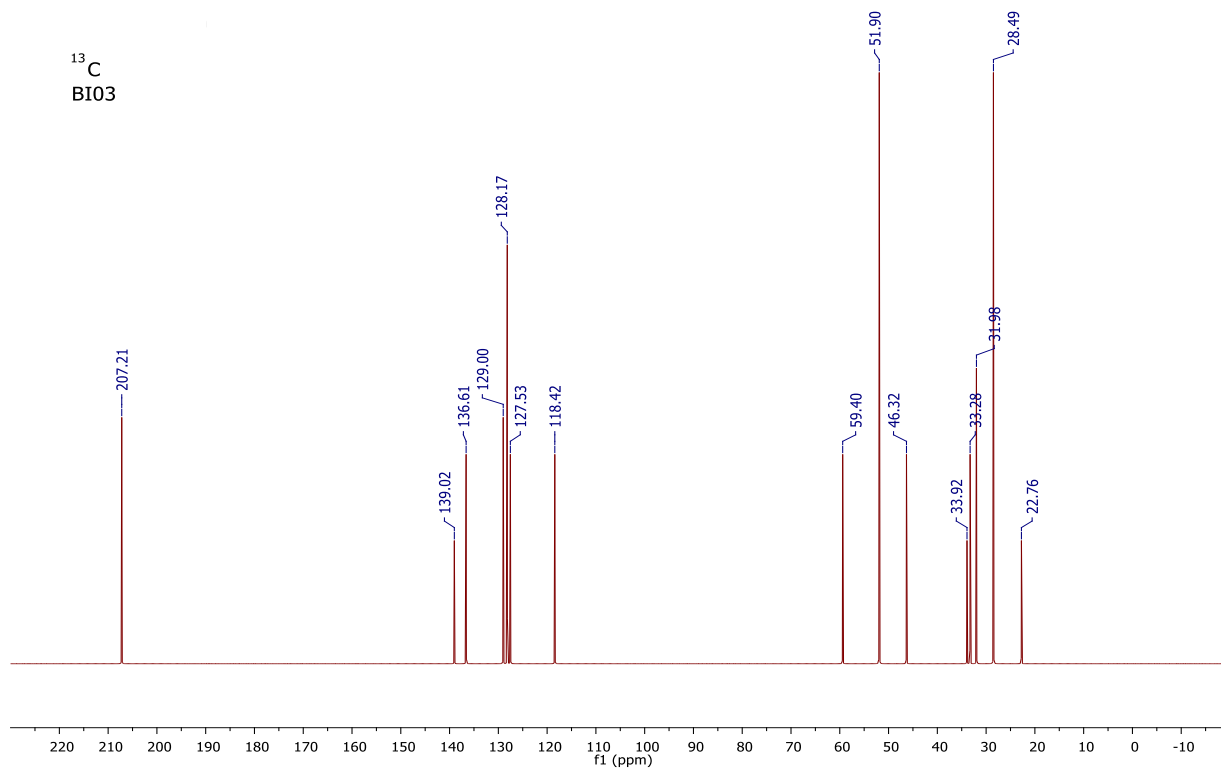
2-(4-nitrobenzylidene) cyclohexane-1,3-dione

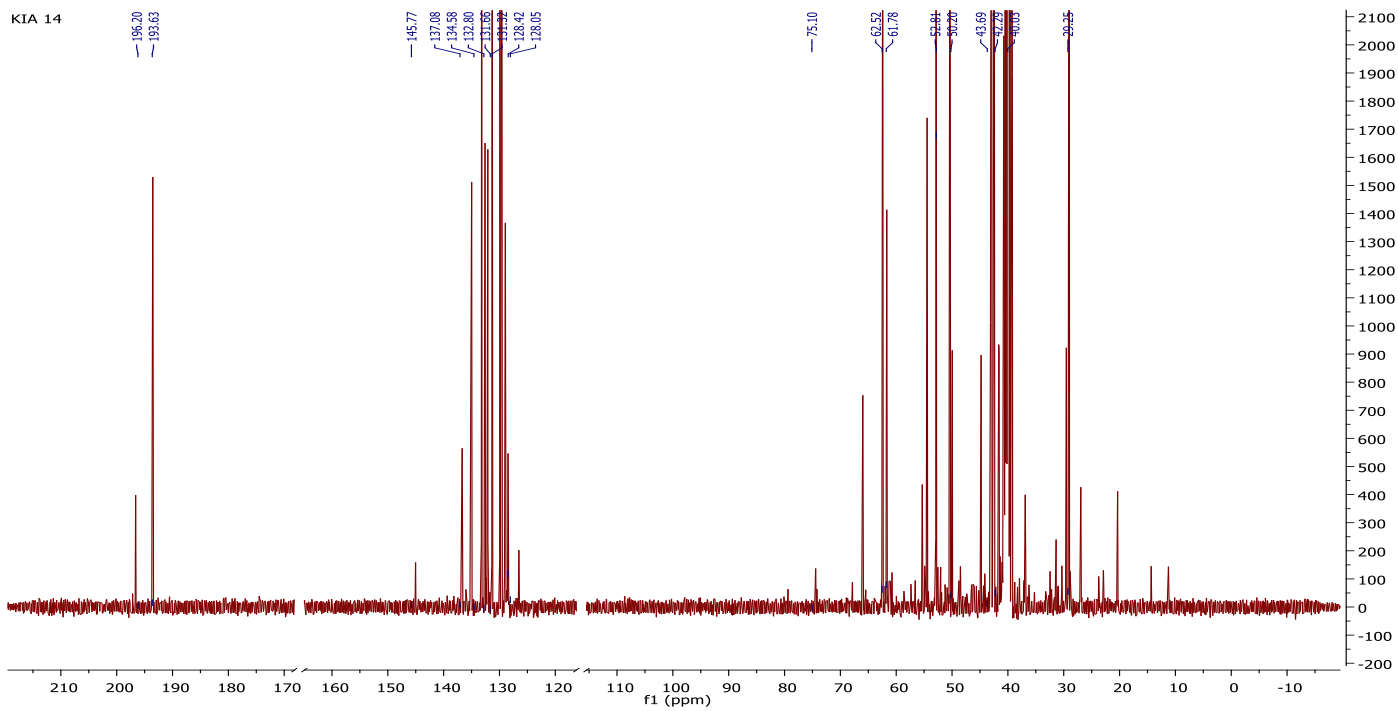
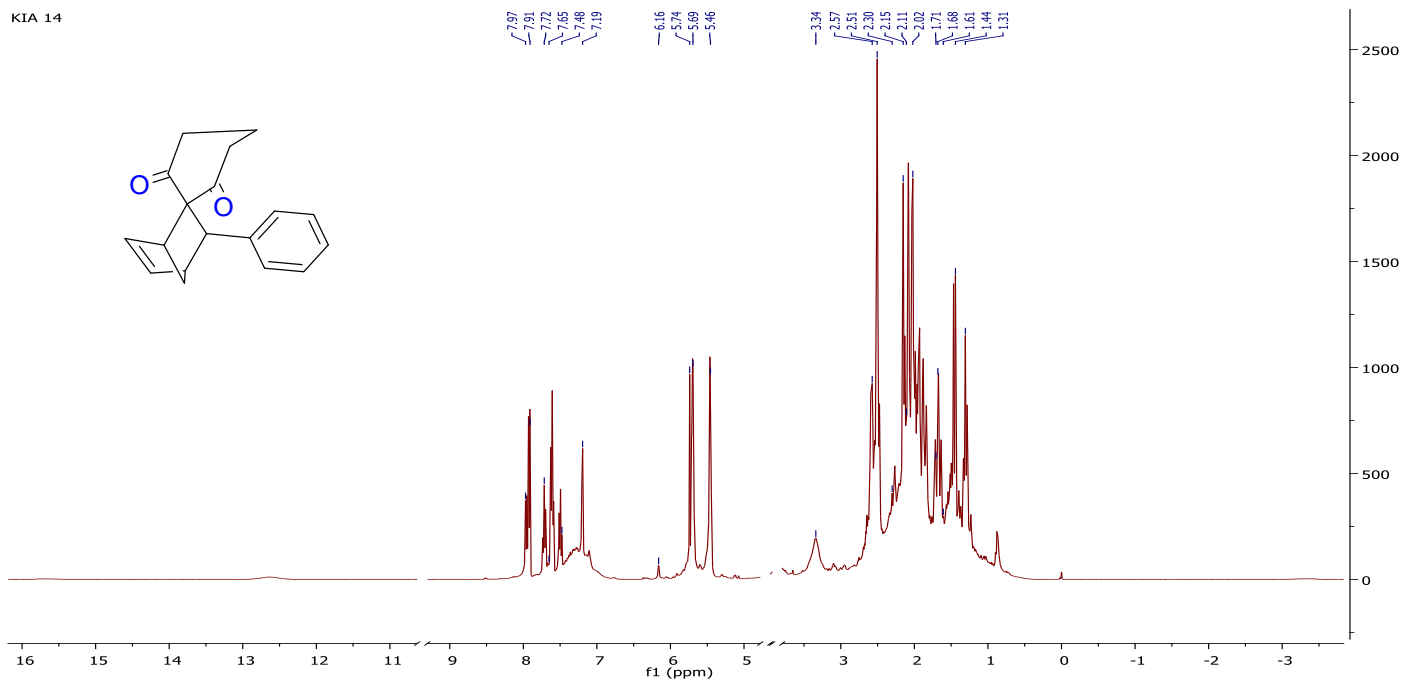




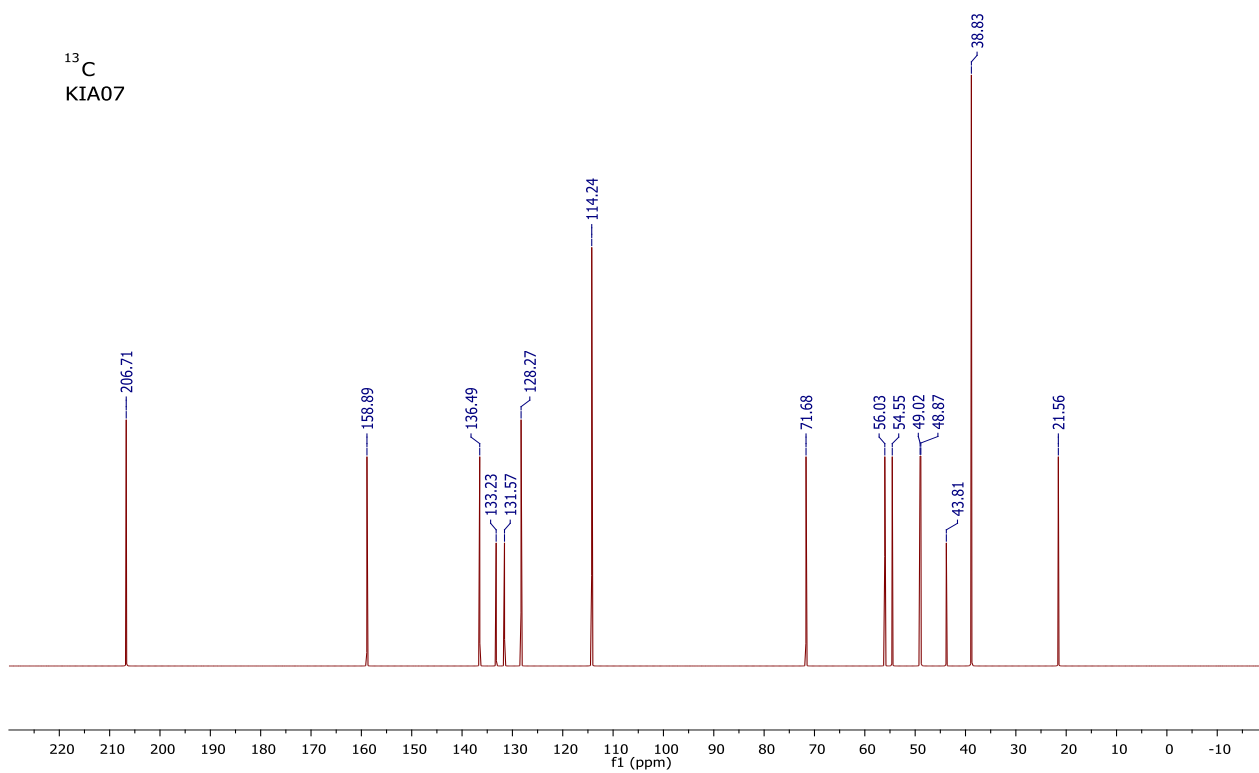
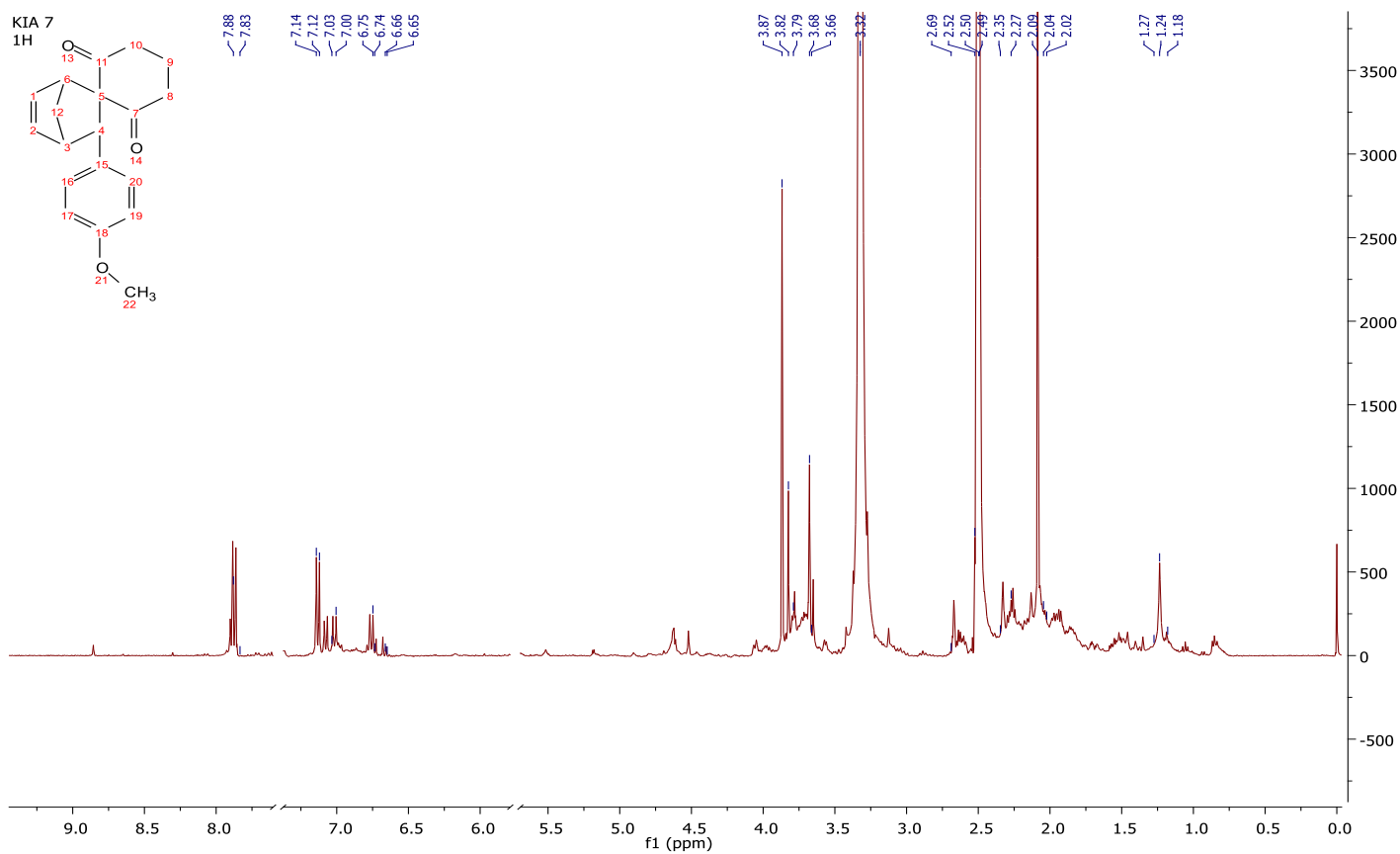
The 3,3,9-trimethyl-11-phenylspiro (5,5) undec-8-ene-1,5-dione

BI03

PROTON CDCl₃ {C:\Bruker\TopSpin3.1} parrain 23¹³C
BI03

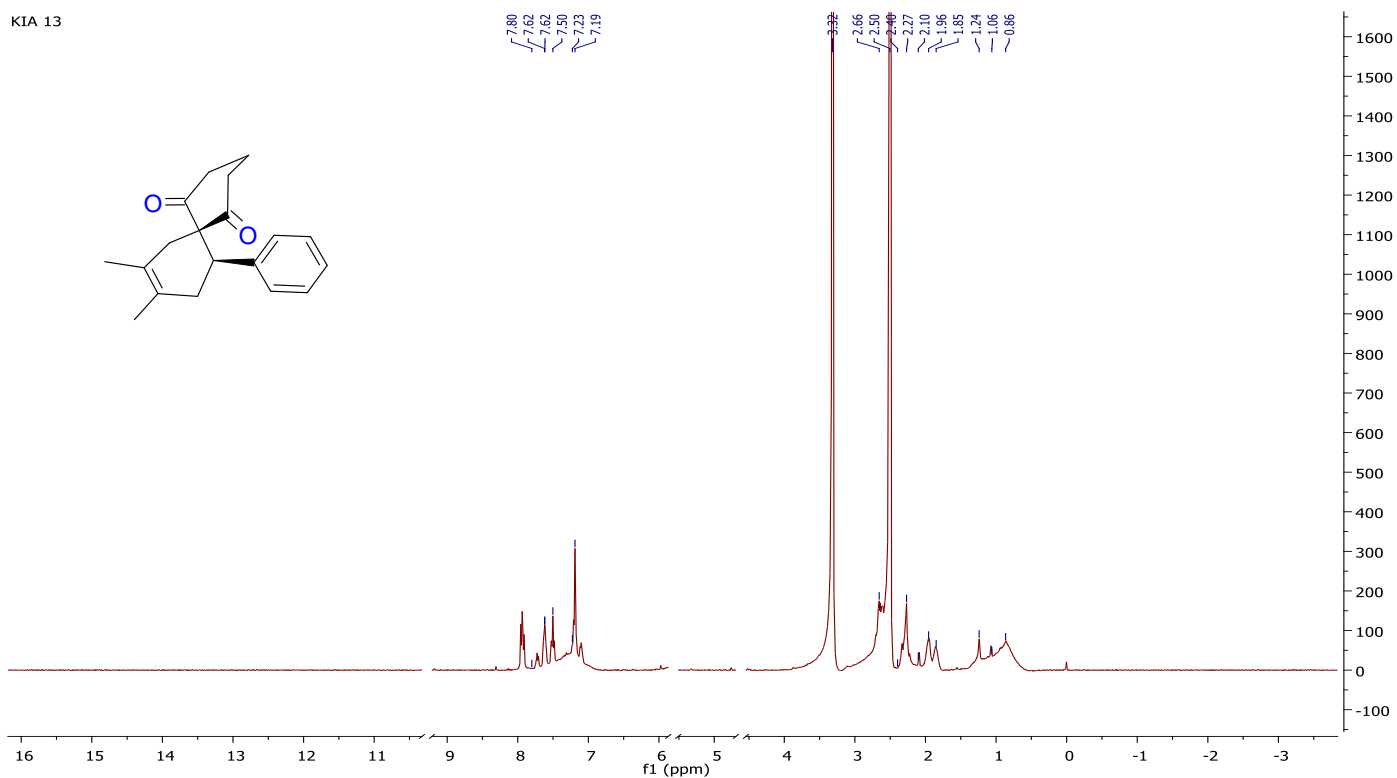
3-phenylspiro (bicyclo (2,2,1) heptane-2,1'-cyclohexan)-5-ene -2',6'-dione

3-(4-methoxy phenyl) spiro (bicyclo (2,2,1) heptane-2,1'-cyclohexan)-5-ene-2',6'-dione

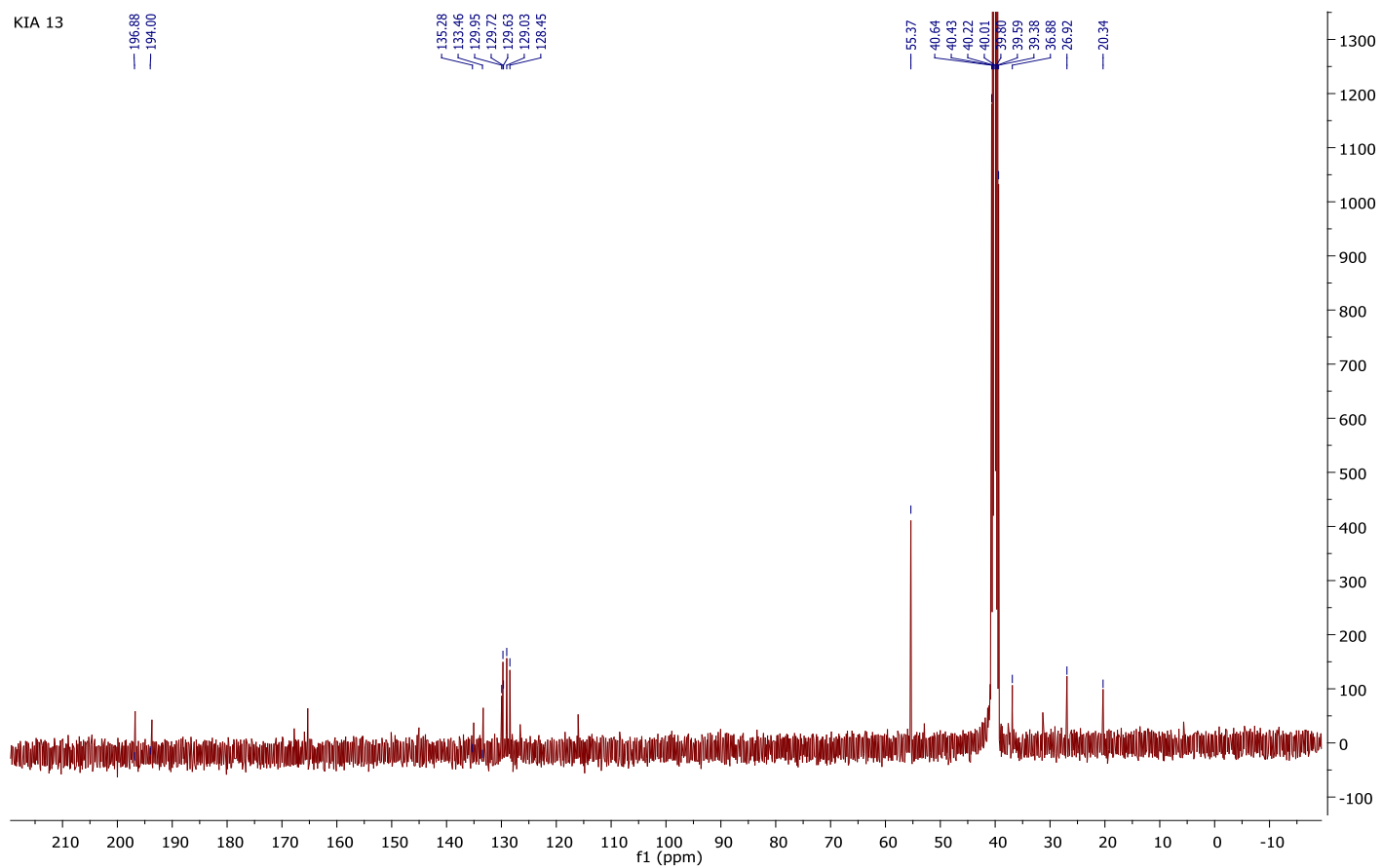


8,9-dimethyl-11-phenylspiro [5,5] undec-8-ene-1,5-dione

KIA 13

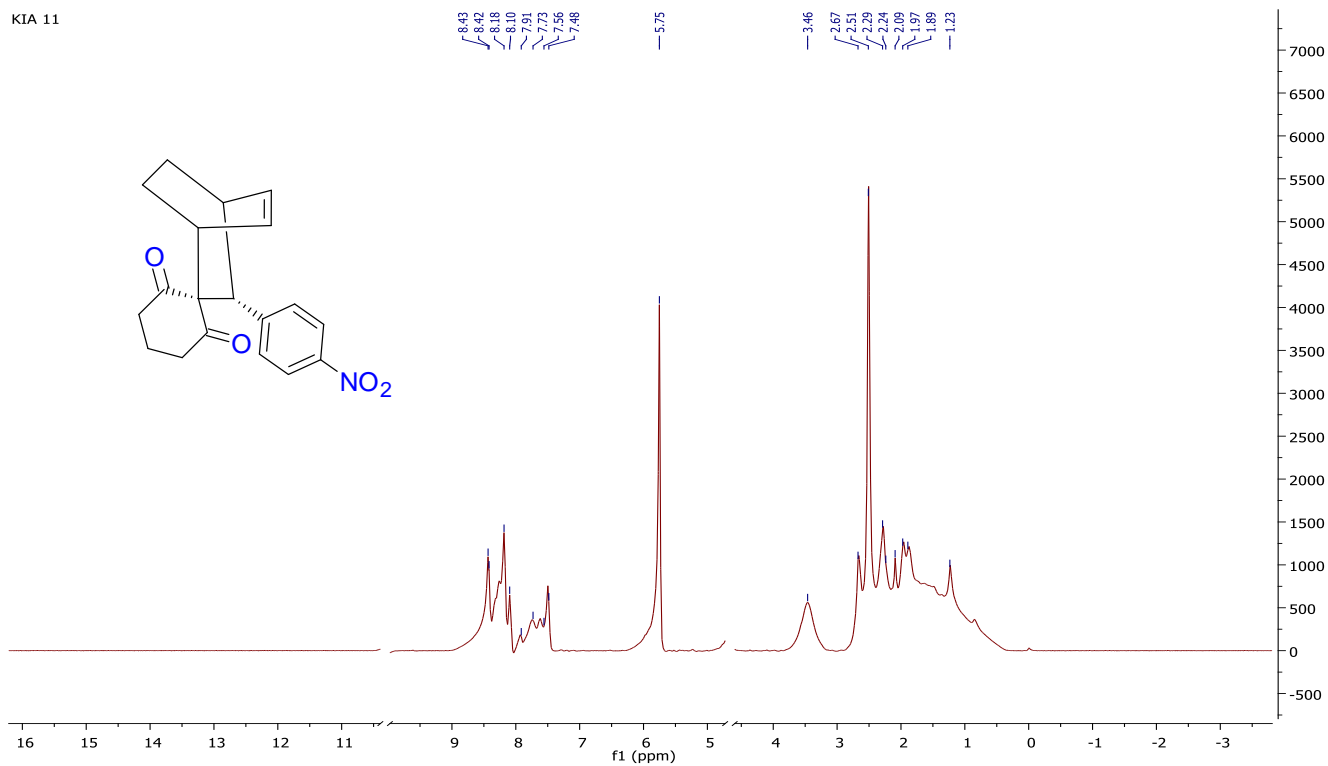


KIA 13

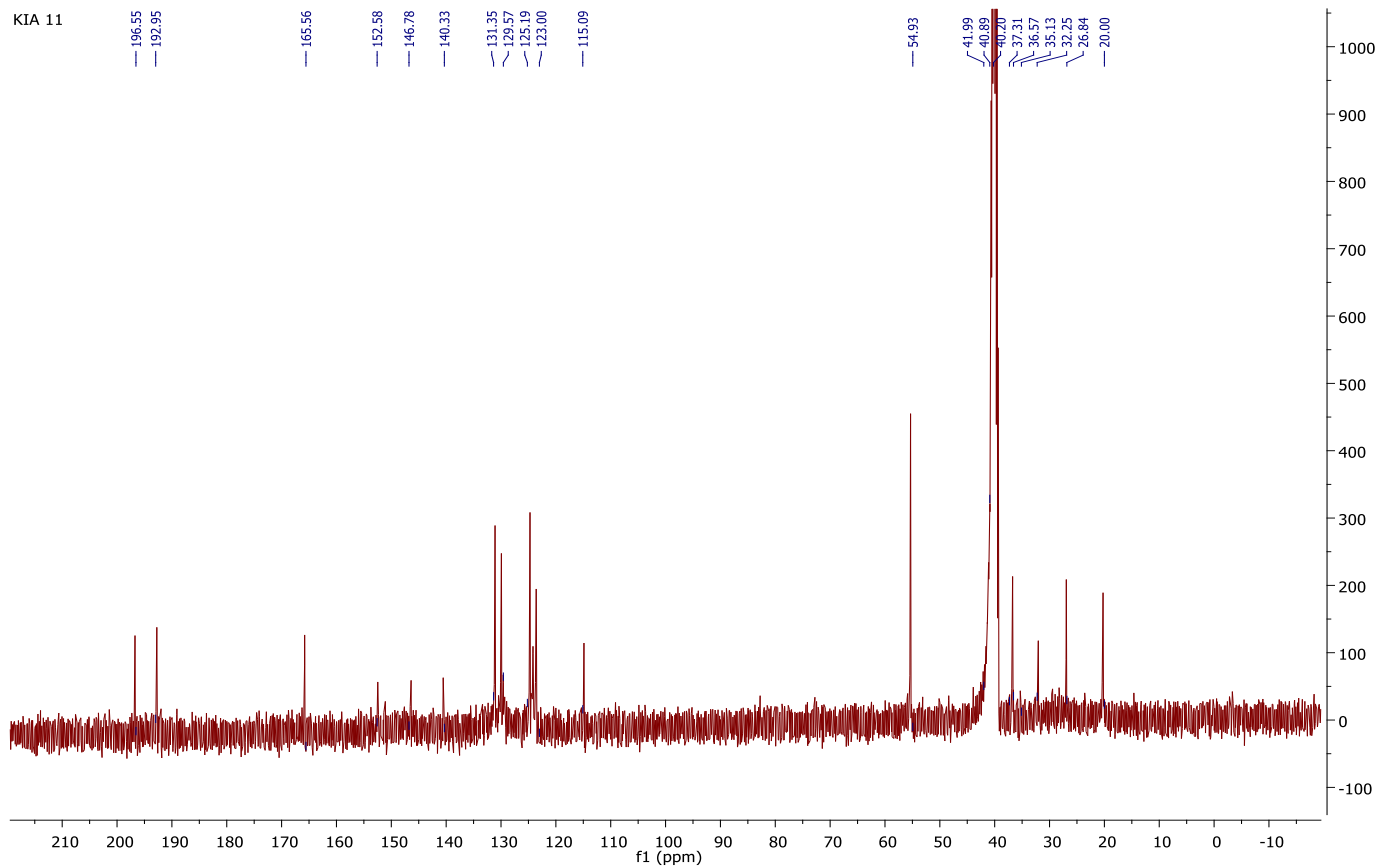


3-(4-nitrophenyl) spiro [bicyclo [2,2,2] octane-2,1'-cyclohexan]-5-ene-2',6'-dione

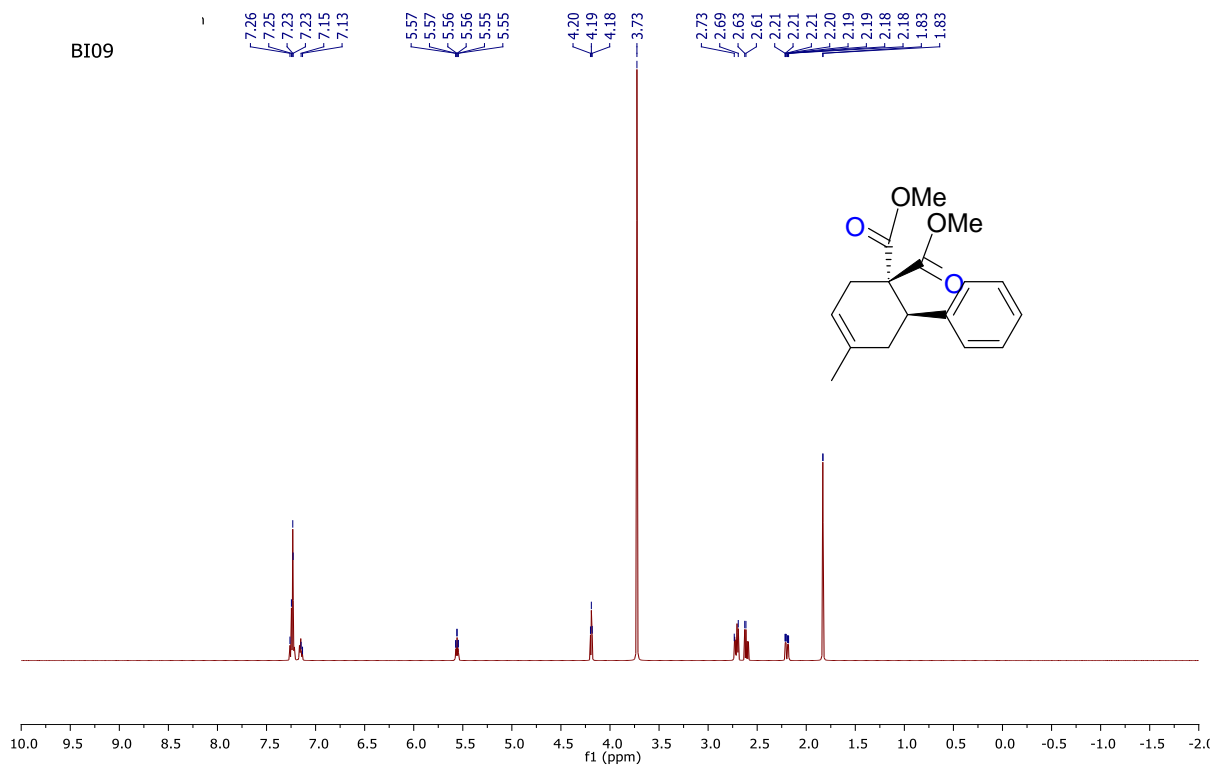
KIA 11



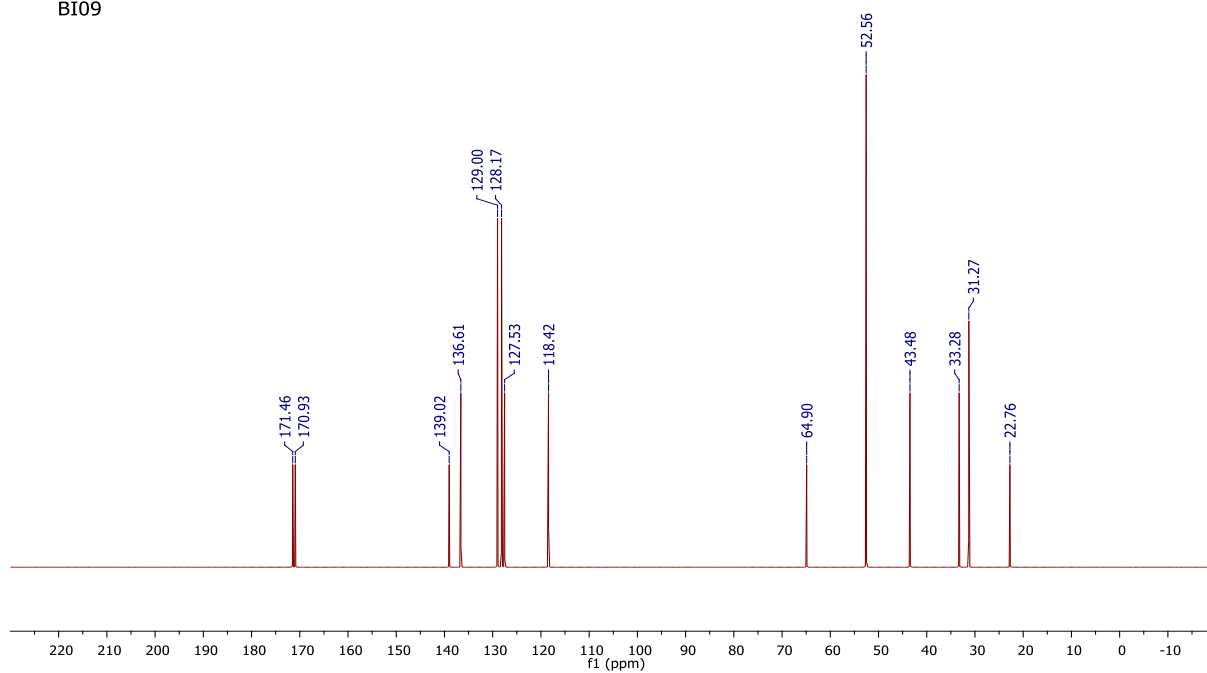
KIA 11



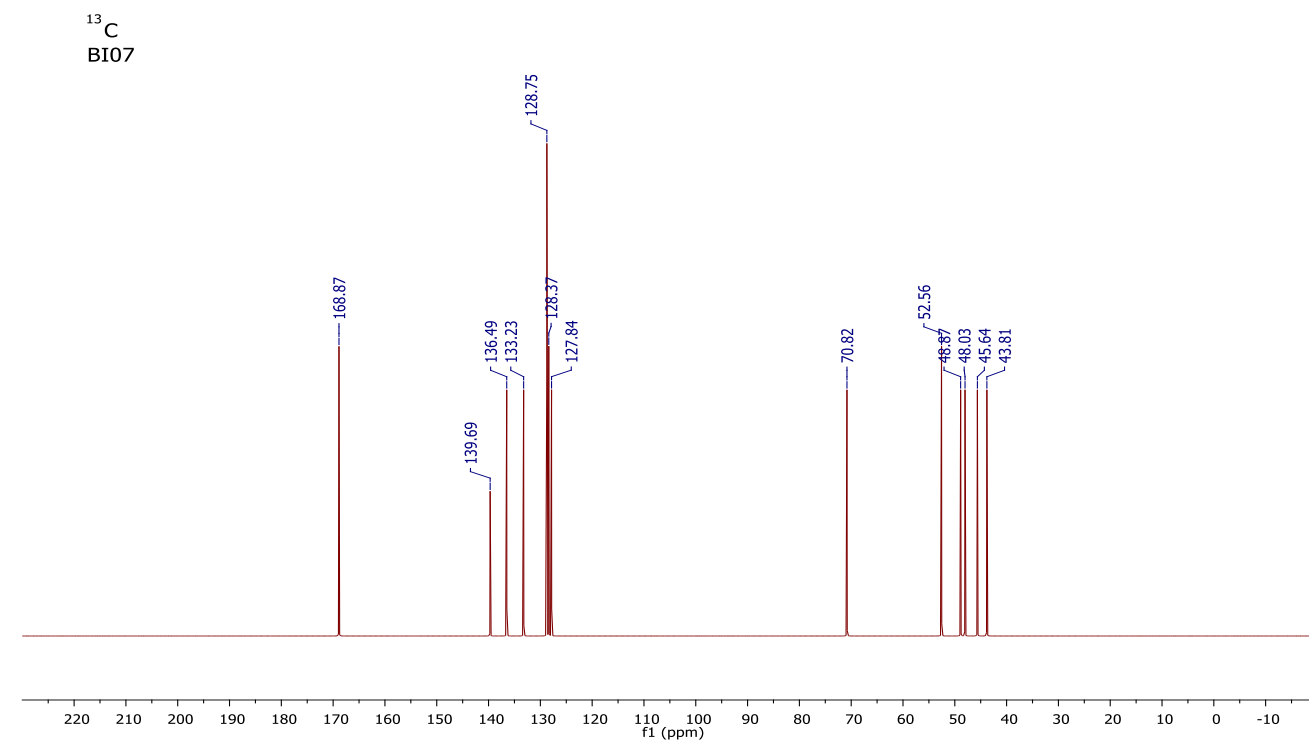
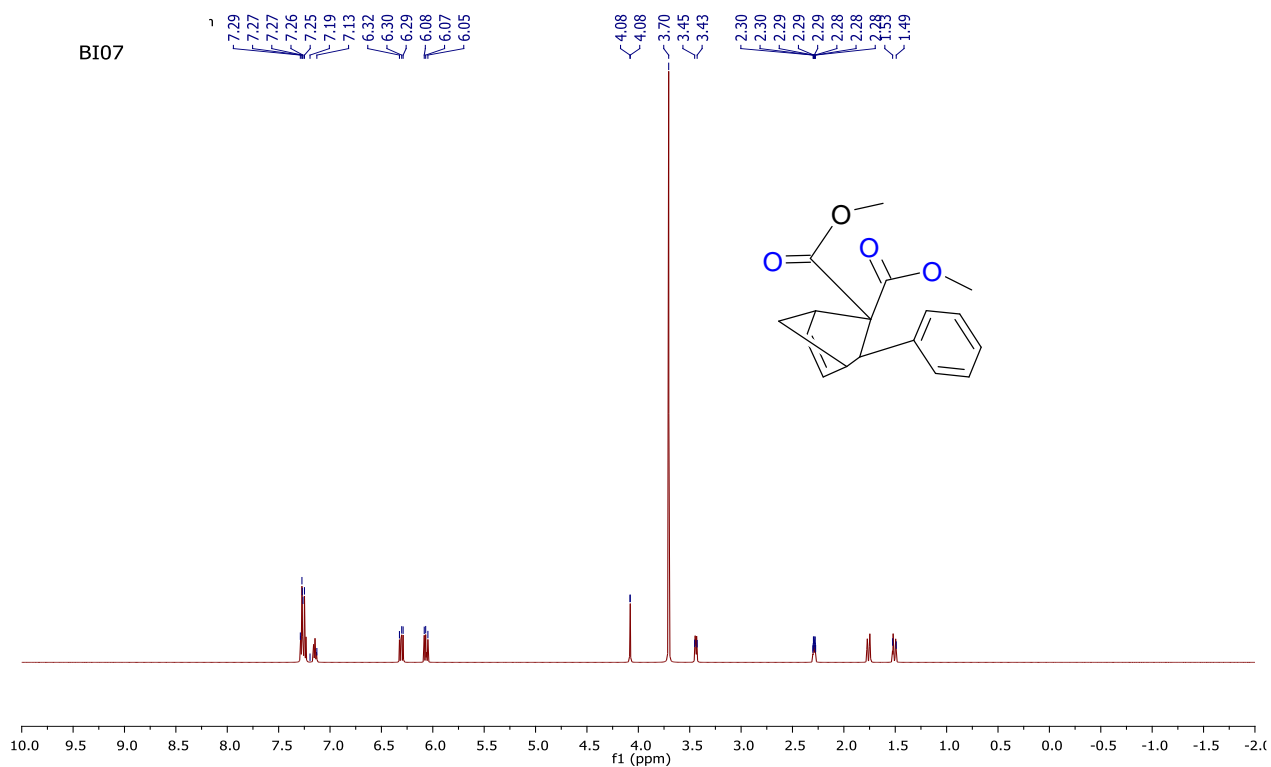
dimethyl 4-methyl-6-phenylcyclohex-3-ene-1,1-dicarboxylate



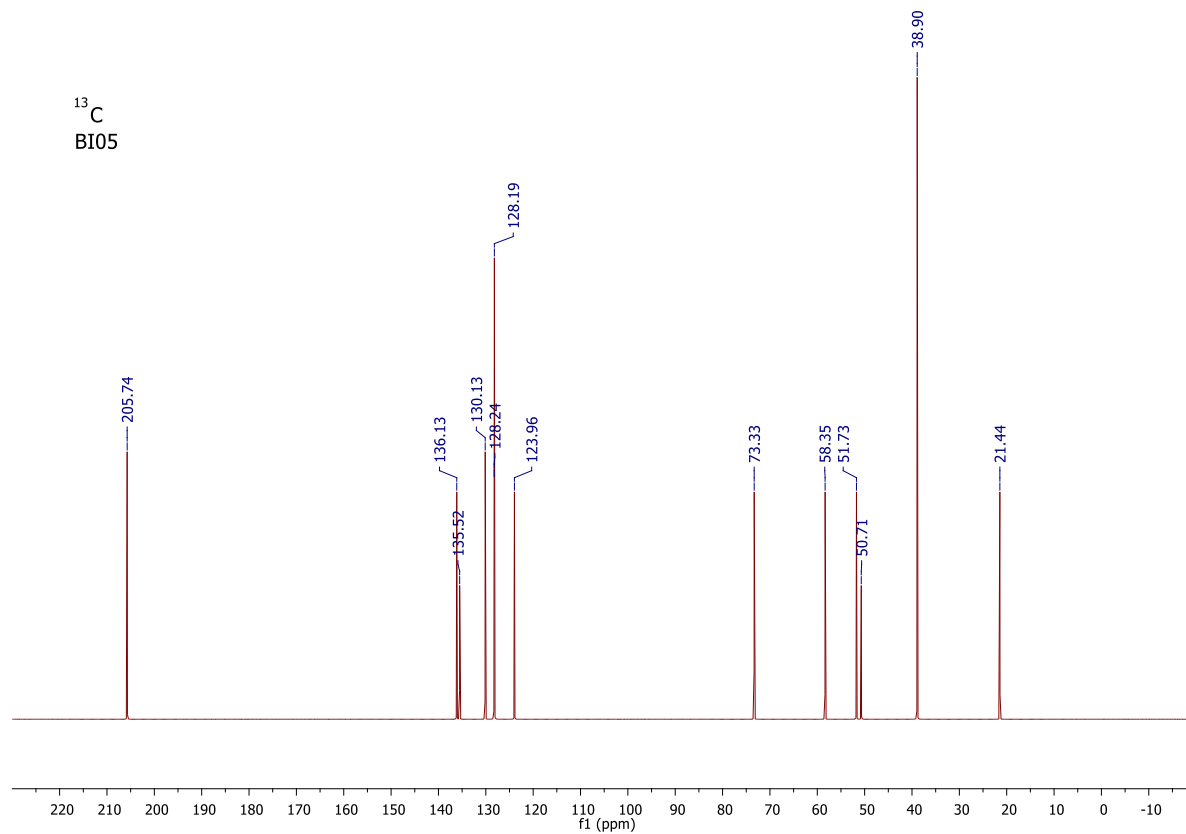
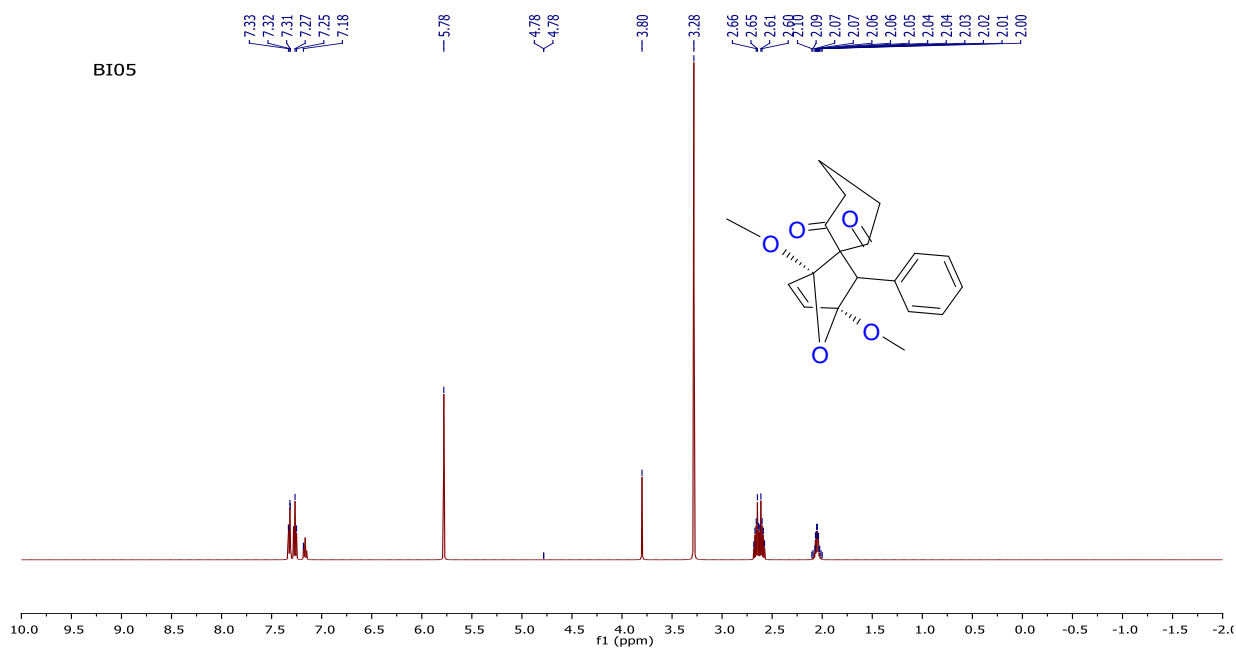
^{13}C
BI09



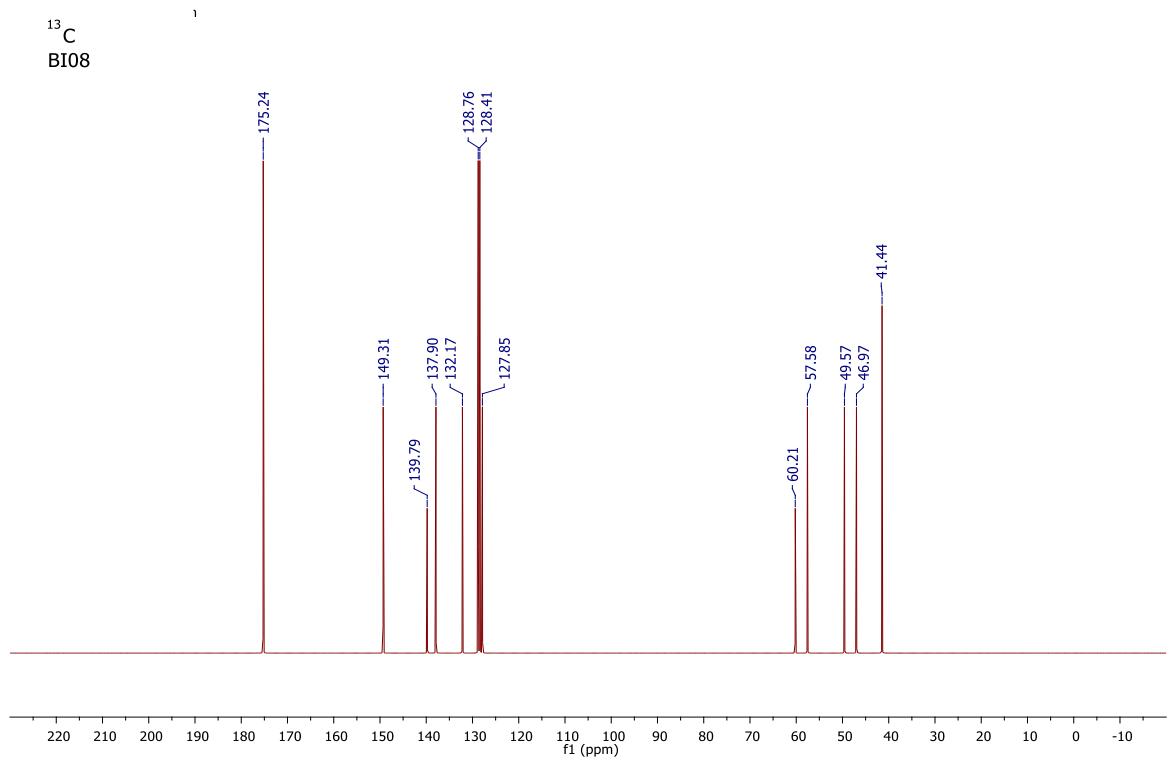
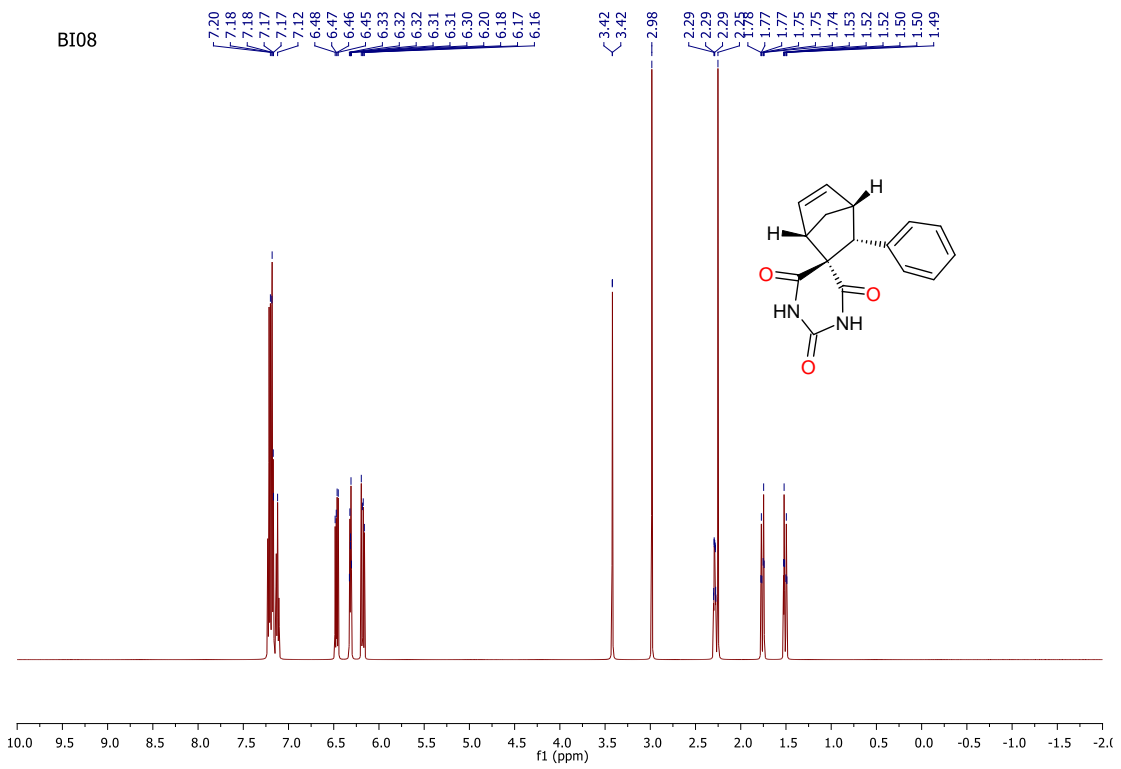
dimethyl 3-phenylbicyclo [2,2,1] hept-5-ene -2,2-dicarboxylate



1,4-dimethoxy 3-phenyl-7-oxaspiro [bicyclo [2,2,1] heptane-2,1'-cyclohexan] -5-ene -2',6'-dione



3-phenyl-2H-spiro[bicyclo[2,2,1]heptane-2,5'-pyrimidin]-5-ene-2,4,6(1H,3H)-trione



9-methyl-11-phenyl-2,4-diazaspiro [5,5] undec-8-ene-1,3,5-trione

