



HAL
open science

Synthèse totale de la (-)-Ménisdaurine

Alexandre Walther

► **To cite this version:**

Alexandre Walther. Synthèse totale de la (-)-Ménisdaurine. Autre. Université de Haute Alsace - Mulhouse, 2010. Français. NNT : 2010MULH3058 . tel-00590454

HAL Id: tel-00590454

<https://theses.hal.science/tel-00590454>

Submitted on 3 May 2011

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

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

THESE

présentée à l'Université de Haute-Alsace

Ecole Doctorale Jean-Henri Lambert

(ED 494)

par

Alexandre WALTHER

pour obtenir le grade de

Docteur en Chimie

Synthèse totale de la (-)-Ménisdaurine

Soutenue le 10 décembre 2010 devant la commission d'examen :

Prof. J.-N. Verpeaux (Ecole Normale Supérieure, Paris)
Prof. A. E. Greene (Université Joseph Fourier de Grenoble)
Dr. O. Potterat (Université de Bâle)
Prof. C. Le Drian (UHA, Mulhouse)
Dr. D. Josien-Lefebvre (UHA, Mulhouse)

Président du jury
Rapporteur
Rapporteur
Directeur de thèse
Co-directeur de thèse

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Chimie Organique et Bioorganique de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Mulhouse.

Je remercie le Professeur Claude Le Drian de m'avoir accueilli dans son laboratoire et je le prie de bien vouloir trouver ici le témoignage de ma gratitude pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail. Je tiens à le remercier pour son aide et ses conseils, et plus précisément pour sa disponibilité et pour le grand soin apporté à la correction de ce mémoire. Je le remercie également pour l'étendue de ses connaissances qui dépassent de très loin le cadre de la chimie et qu'il partage sans réserve.

Je remercie tout particulièrement le docteur Delphine Josien-Lefebvre, co-directeur de cette thèse, pour la patience dont elle a fait preuve et pour la confiance qu'elle m'a accordée lors de l'encadrement de ce travail. Je la remercie pour ses encouragements, pour ses compétences et son savoir-faire qu'elle a su me transmettre, notamment en ce qui concerne la réaction de glycosidation.

Que Messieurs les Professeurs Jean-Noël Verpeaux, Andrew E. Greene et Olivier Potterat veuillent bien recevoir mes remerciements pour l'honneur qu'ils me font d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie Madame Cathie Vix, Directrice de l'IS2M, pour avoir accueilli notre équipe au sein de l'IS2M.

Merci à tous les étudiants que j'ai eu l'occasion d'encadrer durant les travaux pratiques et travaux dirigés. Je tiens à remercier plus particulièrement Alexandre Murza (stage de 2^{ème} année de l'ENSCMu), Saskia Mamzed (stage de 2^{ème} année de l'ENSCMu), Julien Fiault (stage de maîtrise), Rémy Pynaert (stage de 1^{ère} année de l'ENSCMu) et Marième Seck (stage de 3^{ème} année de licence) pour l'aide qu'ils m'ont apportée au laboratoire.

Je remercie également le docteur Didier Le Nouen pour l'enregistrement des spectres RMN ainsi que le docteur Cécile Joyeux pour l'enregistrement des spectres de masse.

J'exprime toute ma sympathie aux membres de l'UMR 7015 de Chimie Organique et Bioorganique, ainsi qu'aux collègues et doctorants passés et présents. Je tiens encore à remercier le docteur Jean-Michel Becht pour les discussions fructueuses partagées et pour l'humilité avec laquelle il pratique la chimie au quotidien, Madame Aline Motsch-Rodière pour l'humour franc et massif qui la caractérise et qui a contribué à diffuser une excellente ambiance de travail, et le docteur Stéphane Schweizer, mon très optimiste et très taquin voisin de paillasse, pour son soutien durant ces années de thèse.

A ma maman et à mon papa.

A ma mamie.

A ma grande soeur Marie, à Sébastien et à ma nièce Manon.

A ma petite soeur Gaëlle, à mon petit frère Yann et à Brigitte.

Abréviations

Ac : acétyle

AE : Analyse Elémentaire

AIBN : azobisisobutyronitrile

aq. : aqueux

aro : aromatique

Bn : benzyle

Boc : *ter*-butoxycarbone

Bu : butyle

Bz : benzoyle

cat. : catalyseur

CCM : chromatographie sur couche mince

Ci : C en position *ipso*

Cin : *trans*-cinnamoyle

Cm : C en position *méta*

Co : C en position *ortho*

CoSy : Correlation Spectroscopy

Cp : C en position *para*

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

DEAD : azodicarboxylate de diéthyle

DHP : 3,4-dihydro-2*H*-pyrane

DIAD : azodicarboxylate de diisopropyle

DIBAH : hydrure de diisobutylaluminium

DIPEA : *N,N*-diisopropyléthylamine

DL₅₀ : dose létale provoquant le décès de 50% des individus de la population testée

DMAP : *N,N*-diméthyl-4-aminopyridine

DMDO : 3,3-diméthyl-dioxirane

DME : 1,2-diméthoxyéthane

DMF : *N,N*-diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

DPPDMA : 4-(diphénylphosphino)-*N,N*-diméthylaniline

DTBMP : 2,6-di(*tert*-butyl)-4-méthylpyridine

Eb : intervalle d'ébullition

e.e. : excès énantiomérique

EP : éther de pétrole

éq. : équivalent

ESI : "Electrospray Ionization"

F : intervalle de fusion

Fér : *trans*-féruloyle

Fmoc : 9-fluorénylméthoxycarbone

Glu : β-D-glucopyranosyle

h : heure

H_m : H en position *mé*ta

HMBC : "Heteronuclear Multiple Bond Correlation"

HMPA : hexaméthylphosphoramide

H_o : H en position *ortho*

H_p : H en position *para*

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance

HSQC : "Heteronuclear Single Quantum Correlation"

i-But : isobutyryle

i-Pr : isopropyle

j : jour

LDA : diisopropylamide de lithium

LiN(SiMe₃)₂ : *bis*(triméthylsilyl)amide de lithium

litt. : littérature

M : mol.L⁻¹

m-CPBA : acide *mé*ta-chloroperbenzoïque

min. : minute

MOM : méthoxyméthyle

Ms : mésyle, méthanesulfonyle

Naph : naphthyle

NIS : *N*-iodosuccinimide

NMO : *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine

NOE : Nuclear Overhauser Effect

p. : page
PCC : chlorochromate de pyridinium
PDC : dichromate de pyridinium
Piv : pivaloyle
PMB : *para*-méthoxybenzyle
pp. : pages
ppm : partie par million
PPTS : *para*-toluènesulfonate de pyridinium
p-TsOH : acide *para*-toluènesulfonique
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
s : seconde
SEM : 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle
Sen : seneciioyle
SIDA : Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise
SM : spectre de masse
SN : substitution nucléophile
T.A. : température ambiante
TBDMS : (*tert*-butyl)diméthylsilyle
TBDPS : (*tert*-butyl)diphénylsilyle
Tf : triflyle, trifluorométhanesulfonyle
THF : tétrahydrofurane
THP : tétrahydro-2*H*-pyranyle
T.M. : tamis moléculaire
TMS : triméthylsilyle
Triton b : hydroxyde de benzyltriméthylammonium
Ts : tosyle, *para*-toluènesulfonyle
TTMSS : tris(triméthylsilyl)silane
UV : ultra-violet
VIH : Virus d'Immuno-déficience Humaine
2,6-lutidine : 2,6-diméthylpyridine

Table des matières

Chapitre 1 : Introduction	1-80
1. Les glycosides	1-22
1.1. Diversité des glycosides	1
1.2. Les cyanoglucosides cyanogènes	7
1.3. Les cyanoglucosides non-cyanogènes	9
1.3.1. Structures et propriétés chimiques	9
1.3.2. Occurrence naturelle et propriétés biologiques	13
1.4. Conclusion	22
2. La réaction de glycosidation	22-43
2.1. Généralités	22
2.2. Exemples	24
2.2.1. Glycosidation du Ménisdaurilide	24
2.2.2. Hémisynthèse de la Simmondsine	30
2.3. La réaction de Koenigs-Knorr optimisée au laboratoire	31
2.3.1. Cas de la Bauhinine	31
2.3.2. Cas du Lithospermoside	38
2.3.3. Cas du cyanoglucoside isolé de l' <i>Ilex warburgii</i>	41
2.4. Conclusion	43
3. Synthèse d'aglycones de type cyclitol	43-80
3.1. Hémisynthèse de la Simmondsine et de la Purshianine	43
3.2. Synthèse du Ménisdaurilide	47
3.3. Synthèse à partir de la chimie des « sucres nus »	60
3.3.1. Généralités	60
3.3.2. Synthèses antérieures effectuées sans ouverture d'époxyde	64
3.3.3. Synthèses antérieures effectuées avec ouverture d'époxyde	65
3.4. Synthèse du <i>muco</i> -quercitol, du <i>D-chiro</i> -inositol et de l' <i>allo</i> -inositol	70
3.5. Voies de synthèse de l'aglycone de la Ménisdaurine envisageables	73

3.5.1. A partir de la synthèse du Ménisdaurilide et de dérivés proches	73
3.5.2. A partir de la chimie des « sucres nus »	78
3.6. Conclusion	80
Chapitre 2 : Synthèse totale de la (-)-Ménisdaurine	81-138
1. Synthèse de l'aglycone de la Ménisdaurine	81-127
1.1. Première voie de synthèse : une étape de SN ₂	81
1.1.1. Exemples de SN ₂ sur des dérivés de « sucres nus »	81
1.1.2. Préparation d'halogénocétones, produits de départ de la SN ₂	82
1.1.3. Essais de SN ₂ sur les halogénocétones	85
1.1.4. Préparation d'hydroxycétones	86
1.2. Deuxième voie de synthèse : une étape d'ouverture d'époxyde	88
1.2.1. Ouverture de l'époxyde par un dérivé sélénié	90
1.2.1.1. Etude méthodologique de l'étape d'ouverture de l'époxyde	91
1.2.1.2. Coupure du groupement phénylsélényle par voie radicalaire	94
1.2.2. Ouverture de l'époxyde par un dérivé soufré	99
1.2.2.1. Etude méthodologique de l'étape d'ouverture de l'époxyde	104
1.2.2.2. Etude mécanistique de l'étape d'ouverture de l'époxyde	110
1.2.2.3. Etapes de protection / déprotection et coupure du groupement thiophényle	120
1.2.3. Récapitulation	124
1.3. Etapes de fin de synthèse de l'aglycone de la Ménisdaurine	126
1.4. Conclusion	127
2. Etape de glycosidation	127-132
3. Fin de la synthèse	132-138
Conclusion générale	139-140

Partie expérimentale	141-191
1. Généralités	141-142
1.1. Solvants, réactifs et réactions	141
1.2. Chromatographie sur couche mince	141
1.3. Chromatographie sur colonne	141
1.4. Point de fusion et pouvoir rotatoire	141
1.5. Spectre UV et spectre de masse	142
1.6. Spectre de résonance magnétique nucléaire	142
1.7. Description des spectres	142
1.8. Analyse élémentaire	142
2. Synthèse totale de la (-)-Ménisdaurine	143-191
Bibliographie	193-201

Chapitre 1 : Introduction

1. Les glycosides

1.1. Diversité des glycosides

Les glycosides désignent une classe très importante de composés naturels ou synthétiques dont la structure est celle d'un sucre (ou glycone) relié à un alcool (ou aglycone), par une liaison glycosidique, et ce quelle que soit la nature du sucre et de l'alcool. Le plus souvent, c'est un atome d'oxygène qui constitue la liaison glycosidique, formant ainsi un ensemble que l'on nomme *O*-glycoside. De la même façon, on appelle thioglycoside, glycosylamine, et *C*-glycoside les composés possédant respectivement un atome de soufre, un atome d'azote et un atome de carbone, en lieu et place de l'atome d'oxygène.

Dans le cas particulier où l'alcool est un sucre, on parle de bio-polymères constitués d'enchaînements de monosaccharides. Selon la longueur de la chaîne constituée, on distingue les disaccharides (2 unités monosaccharides), les oligosaccharides (quelques unités) ou encore les polysaccharides (avec des masses molaires pouvant dépasser le million de daltons). Ces hydrates de carbone font partie des constituants essentiels des êtres vivants et de leur nutrition. En effet, ils sont absolument indispensables au métabolisme des animaux et des végétaux car ce sont des intermédiaires biologiques de stockage et de consommation d'énergie très importants. Dans le règne végétal, c'est l'amidon (présent dans les tubercules et les céréales) ou l'inuline (bulbes et racines) qui remplit ce rôle et dans le règne animal, c'est le glycogène (foie et muscles).

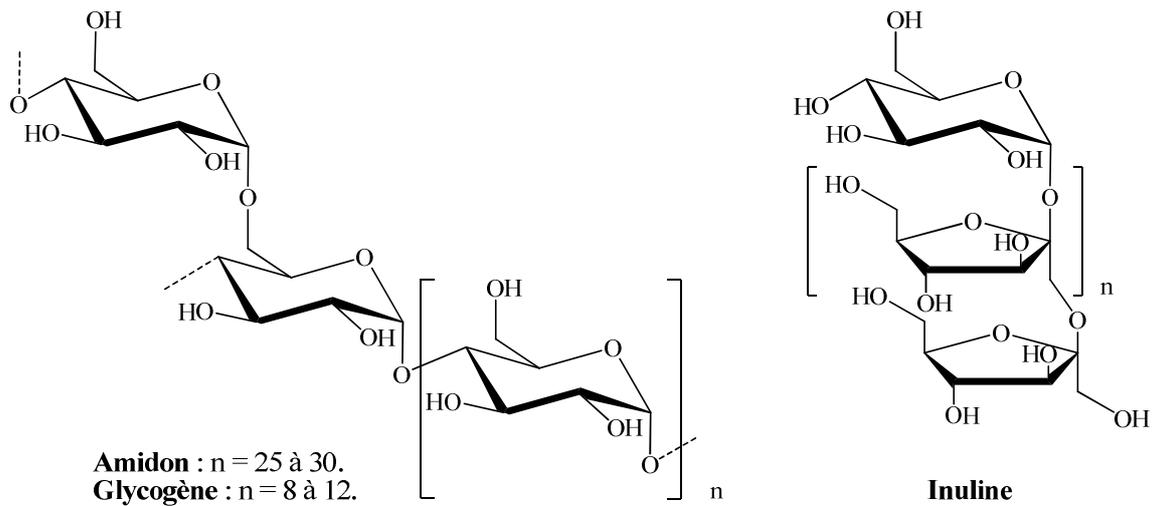


Schéma 1 : Polysaccharides de stockage d'énergie

Ce sont également les matériaux nécessaires à la structure même des organismes vivants. La cellulose par exemple forme les parois des fibres végétales. La chitine quant à elle est l'un des principaux composants de l'exosquelette des insectes et autres arthropodes (crustacés, arachnides, etc...). Elle se trouve aussi dans les parois cellulaires de nombreux champignons et de certaines algues.

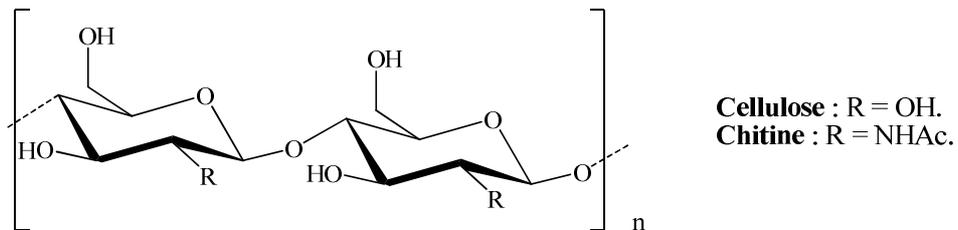


Schéma 2 : Polysaccharides de structure

Certains carbohydrates sont aussi impliqués dans des processus d'adhésion et de reconnaissance. Les oligosides, le plus souvent liés à des lipides ou à des protéines, constituent ainsi des marqueurs de surfaces. Ils peuvent être linéaires comme le stachyose, ramifiés ou cycliques comme les cyclodextrines, qui font l'objet de nombreuses recherches scientifiques ces dernières années.

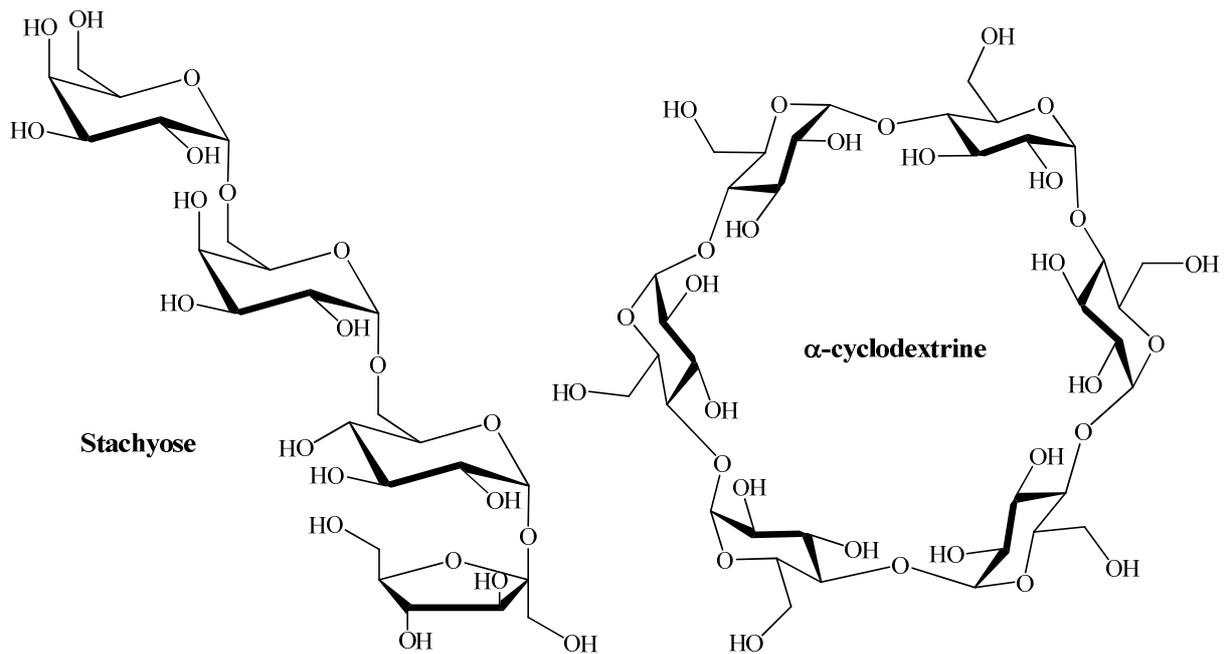


Schéma 3 : Exemple d'oligosides

En ce qui concerne les disaccharides, les plus courants sont le saccharose et le lactose. Le saccharose, encore appelé sucrose, est le sucre de table qui est extrait de la canne à sucre ou de la betterave sucrière. Ce produit a une place tout à fait particulière dans l'histoire du commerce international. Il est composé d'une unité D-glucose liée à un D-fructose. Le lactose est naturellement présent dans le lait des mammifères et constitue un élément important de l'alimentation des bébés. Il est formé par une unité D-glucose liée à un D-galactose.

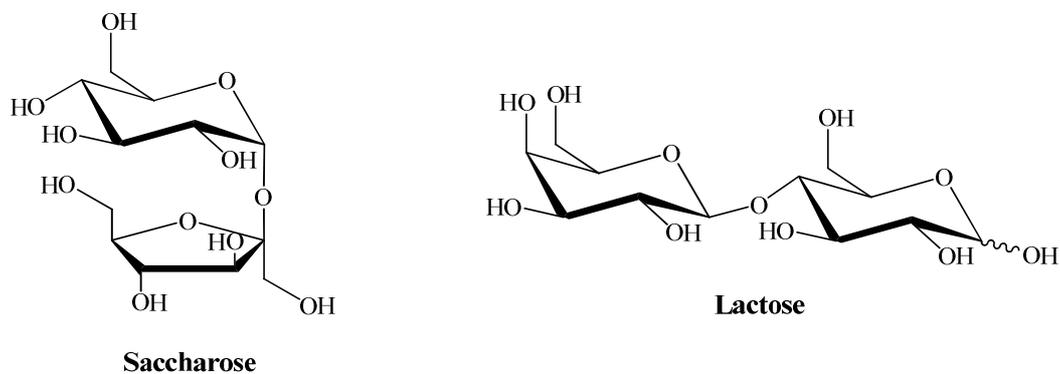


Schéma 4 : Exemple de disaccharides

Le membre le plus important de la famille des monosaccharides est sans aucun doute le D-glucose. Comme nous l'avons vu précédemment, il est non seulement la principale source d'énergie dans le monde du vivant, sous sa forme polymérisée ou non, mais c'est aussi un formidable précurseur. Il est à la base de nombreux composés qui jouent un rôle tout à fait capital pour la vie. Parmi ces dérivés essentiels, le β -D-ribose et le β -D-désoxyribose sont les éléments-clés de la structure des nucléotides qui forment les brins d'ARN et d'ADN respectivement. L'acide ascorbique ou vitamine C est biosynthétisé à partir du glucose, par les plantes et les animaux, mis à part les primates (dont l'être humain) et le cochon d'inde ! De manière générale, en plus des rôles dont nous avons déjà discuté ci-dessus, le fait d'ajouter une partie sucre à certains composés permet d'en augmenter la solubilité ou d'en faciliter le transport au sein d'une cellule.

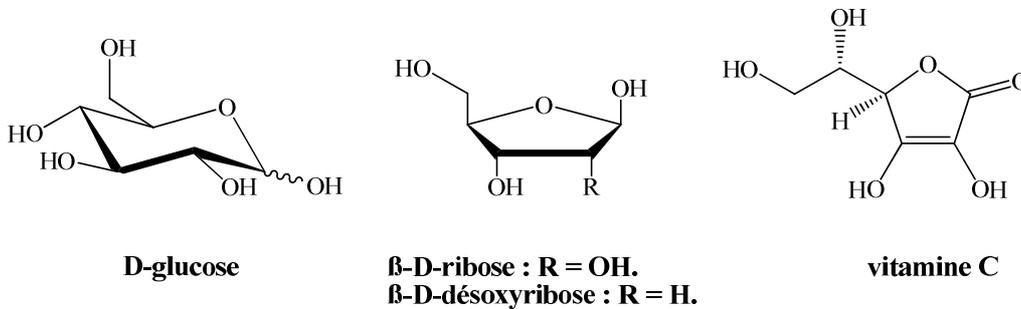


Schéma 5 : Glucose et dérivés essentiels

Jusqu'à présent, nous n'avons abordé que le cas particulier de glycosides formés de deux ou plusieurs unités monosaccharides. Mais il existe un grand nombre de glycosides naturels formés d'un alcool relié à une « partie saccharidique ». La grande majorité de ces composés ont été extraits d'organismes vivants et possèdent, pour certains d'entre eux, des propriétés thérapeutiques, tandis que d'autres se révèlent être de violents poisons. L'impressionnante diversité structurale des glycosides naturels est due à la grande variété chimique des sucres (glucose, fructose, acide glucuronique, etc ...) et des aglycones dont ils sont constitués.

L'Arbutine et la Salicyline, par exemple, contiennent une aglycone phénolique simple. L'Arbutine qui a été extraite des feuilles du poirier, et de celles des sous-arbrisseaux donnant comme fruits la myrtille et l'airelle, a été utilisée comme diurétique et comme agent anti-infectieux urinaire. La Salicyline se trouve dans l'écorce du saule et du peuplier, et a été utilisée comme analgésique.

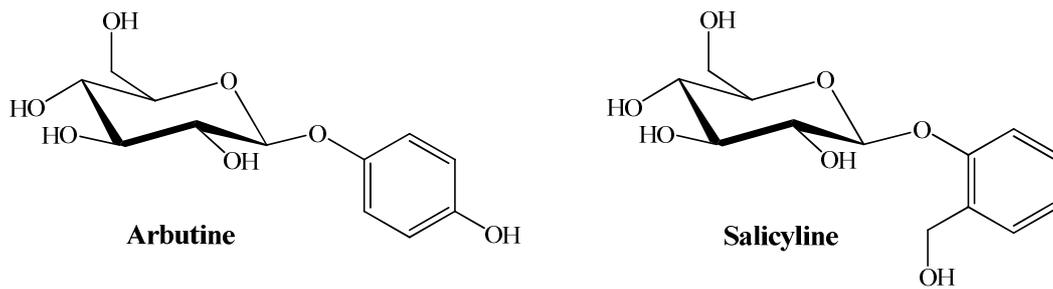


Schéma 6 : Exemple de glycosides naturels avec aglycone phénolique simple

Le Rutoside, dont l'aglycone de type flavonol est le Quercétol, se trouve dans les feuilles du murier blanc, dans les oignons et chez la pensée sauvage notamment. Il peut piéger les radicaux libres et est doté d'une puissante activité anti-oxydante. Le Quercétol est également présent dans de nombreuses plantes, substitué différemment et par d'autres glycosides (comme le Spiraeoside) et illustre parfaitement la diversité structurale évoquée précédemment.

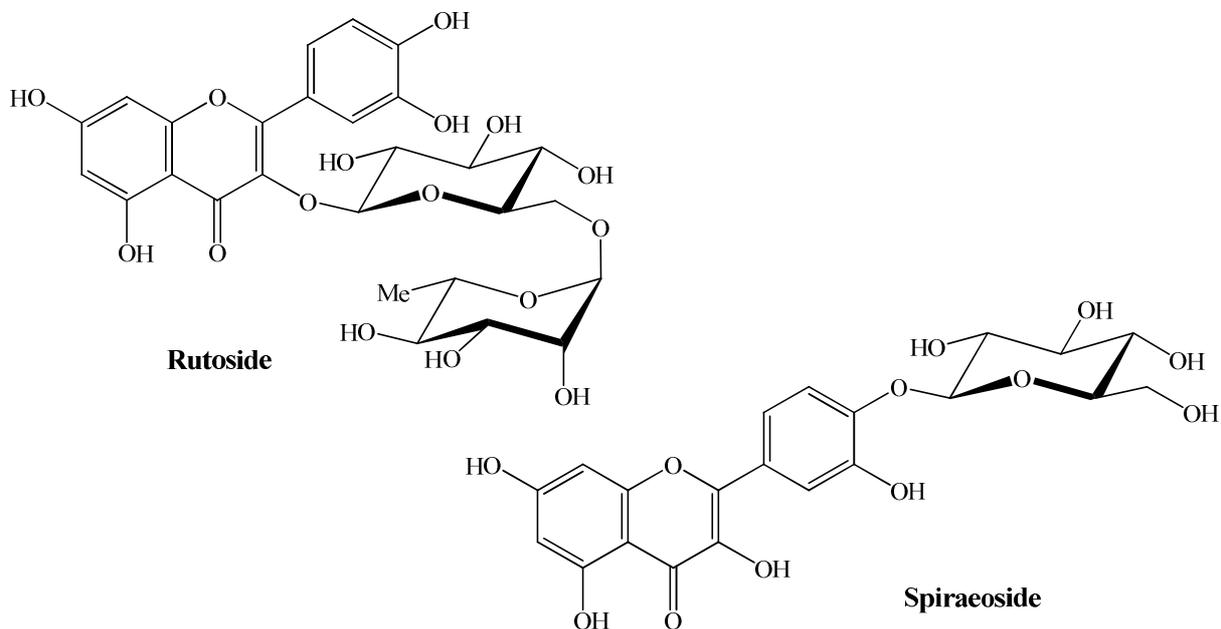


Schéma 7 : Exemple de glycosides naturels avec aglycone flavonique

La Digitoxine, qui est un puissant stimulant cardiaque, est obtenue par traitement des feuilles de *Digitalis purpurea*. L'Ouabaine, obtenue à partir des graines de *Strophantus gratus*, est un glycoside toxique et se révèle être un poison foudroyant; toutefois, utilisé en

très faibles doses, il est aussi un puissant stimulant cardiaque. La toxicité du muguet est due entre autres à la présence de la Convallatoxine, dont l'activité est située entre la Digitoxine et l'Ouabaïne.

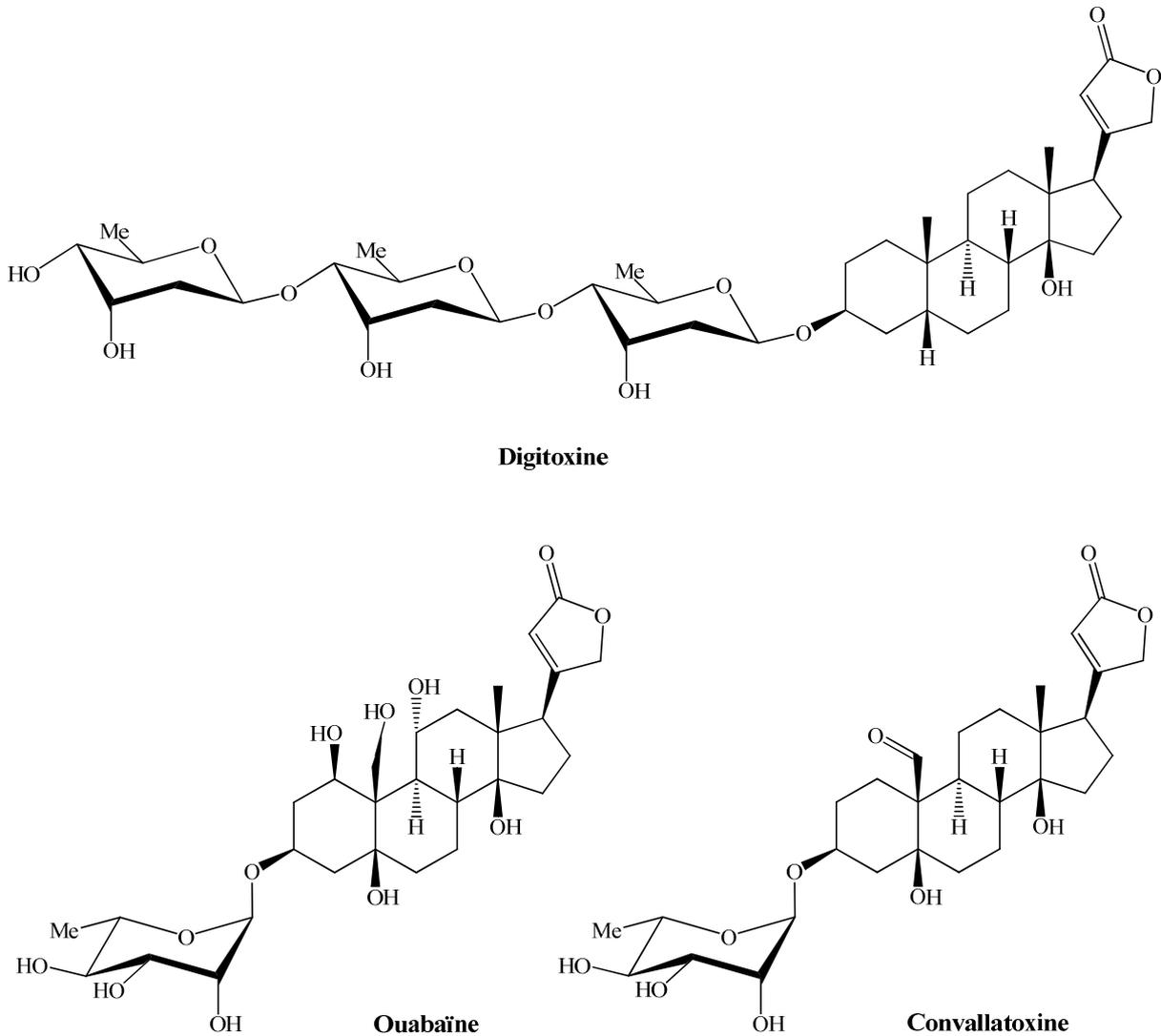


Schéma 8 : Exemple de glycosides naturels avec aglycone de type stéroïde

La Sinigrine est un thioglucoside que l'on trouve dans les choux de Bruxelles, les brocolis et dans les graines de moutarde noire, d'où elle a été isolée sous forme de son sel de potassium. Lorsque ces plantes de la famille des Crucifères (nom actuel : Brassicacées) sont agressées, une enzyme coupe la partie sucre et libère l'isothiocyanate d'allyle (responsable du goût piquant de la moutarde) qui repousse l'animal agresseur.

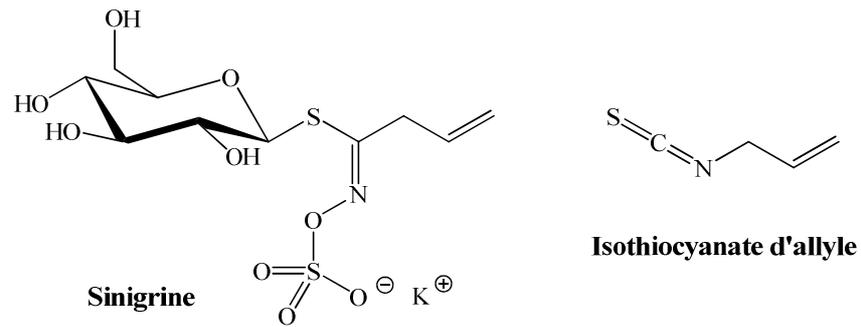


Schéma 9 : Exemple de thioglycoside naturel et son produit d'hydrolyse

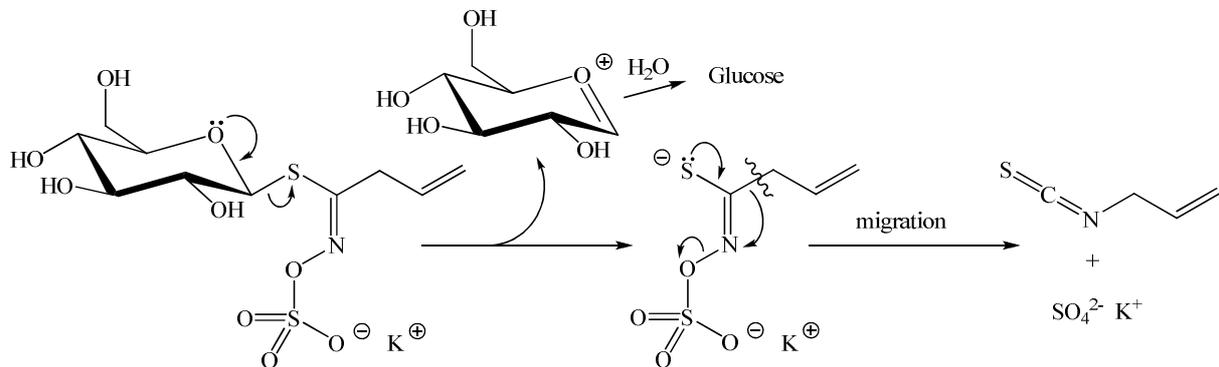


Schéma 10 : Mécanisme d'hydrolyse de la Sinigrine et formation d'isothiocyanate d'allyle

A présent, nous allons nous intéresser plus particulièrement à une famille de glycosides naturels dont la partie sucre est le glucose et dont l'aglycone porte un groupement nitrile. La plupart de ces cyanoglucosides ont été extraits de plantes qui entrent dans la pharmacopée de nombreuses médecines traditionnelles, mais leurs propriétés biologiques restent mal connues. Ces composés ont attiré notre attention de par l'enjeu synthétique qu'ils représentent. Ils peuvent être rangés en deux classes : les cyanoglucosides cyanogènes et les cyanoglucosides non-cyanogènes.

1.2. Les cyanoglucosides cyanogènes

Les cyanoglucosides cyanogènes sont assez courants dans la nature et constituent la grande majorité des cyanoglucosides connus. Ils sont impliqués dans les mécanismes de défense des plantes et des animaux¹⁾ (à l'instar de la Sinigrine chez les plantes de la famille des Crucifères). En effet, la position du nitrile sur le carbone de la liaison glycosidique permet de libérer de l'acide cyanhydrique, lors d'une hydrolyse le plus souvent enzymatique, ce qui

leur vaut l'appellation de cyanogène. On observe également la formation d'un aldéhyde ou d'une cétone via une cyanhydrine intermédiaire. L'acide cyanhydrique libéré est souvent responsable des propriétés physiologiques et en particulier de la toxicité des cyanoglucosides cyanogènes.

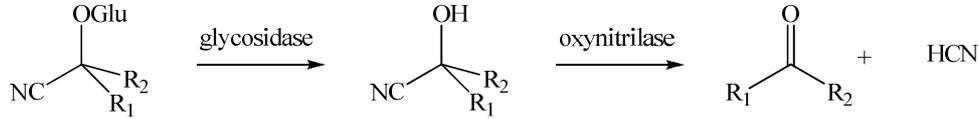


Schéma 11 : Hydrolyse enzymatique des cyanoglucosides cyanogènes

La Triglochinine par exemple, est un métabolite que l'on trouve communément chez les plantes à fleurs. Sa structure a été élucidée en 1972 par Eyjolfsson et son groupe.²⁾ Ils ont isolé ce cyanoglucoside de *Lilaea scilloides*, de *Triglochin maritima* et de *Triglochin palustris*. L'Amygdaline tient son nom de sa présence dans les amandes amères. Elle peut également être isolée à partir des noyaux d'abricots, de cerises et de pêches.³⁾ Ce n'est pas un cyanoglucoside, au sens le plus strict du terme, car sa partie sucre est composée d'une succession de deux unités de glucose (le gentiobiose) et non d'un seul. La Prunasine est un composé de structure proche, possédant la même aglycone. On la trouve chez les Passiflores notamment, les plantes qui donnent les fruits de la passion, accompagnée de la Gynocardine, de la Linamarine et de leurs nombreux dérivés.⁴⁾ Il est à noter que la Linamarine est également présente dans le lin, le trèfle blanc et le manioc.

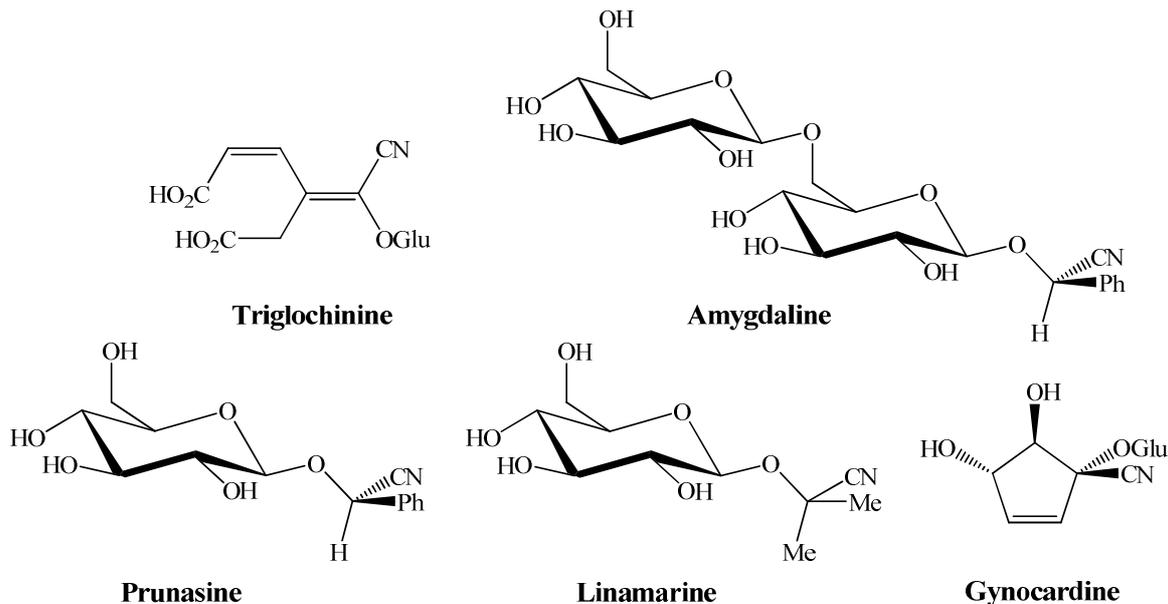


Schéma 12 : Exemple de cyanoglucosides cyanogènes

La biosynthèse des cyanoglucosides cyanogènes est connue et débute par l'oxydation des acides α -aminés.⁵⁾

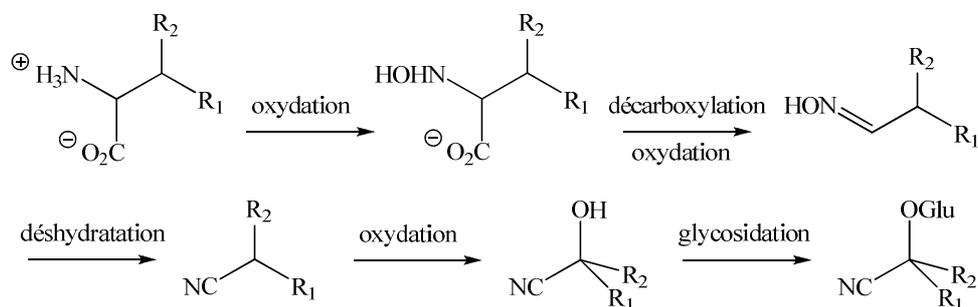


Schéma 13 : Biosynthèse des cyanoglucosides cyanogènes

Désormais, nous allons nous focaliser plus précisément sur des composés plus rares et moins étudiés que sont les cyanoglucosides non-cyanogènes.

1.3. Les cyanoglucosides non-cyanogènes

1.3.1. Structures et propriétés chimiques

Les cyanoglucosides non-cyanogènes ont été isolés d'une large variété de plantes et possèdent la particularité de ne pas libérer facilement d'acide cyanhydrique, leur groupement nitrile n'étant pas porté par le carbone de la liaison glucosidique. Par conséquent, leur hydrolyse acide ou enzymatique permet le plus souvent d'obtenir l'aglycone elle-même, néanmoins certaines réactions secondaires peuvent avoir lieu.

Ainsi l'hydrolyse de la Ménisdaurine (**1**),⁶⁾ de la Simmondsine (**2**),⁷⁾ de la Bauhinine (**3**),⁸⁾ du Lithospermoside (**4**),⁹⁾ ou de la Dasycarponine (**5**),¹⁰⁾ provoque la coupure de la partie glucose et la lactonisation de la partie aglycone résiduelle. Le schéma suivant illustre le cas de la Ménisdaurine qui engendre le Ménisdaurilide (**6**), aglycone de la Phyllanthurinolactone (**7**). Cette substance bioactive a la particularité de provoquer la fermeture des feuilles de *Phyllanthus urinaria* L. (de la famille des Euphorbiacées) à la tombée de la nuit.¹¹⁾ Ce phénomène est appelé nyctinastie.

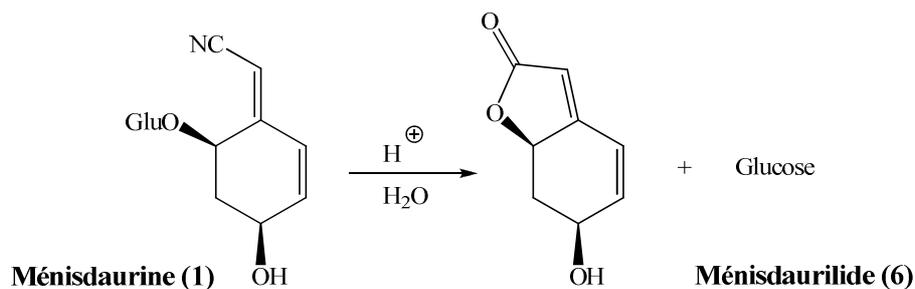


Schéma 14 : Hydrolyse acide d'un cyanoglucoside non-cyanogène

Dans le cas de la Simmondsine, on observe la formation d'une lactone aromatique, par élimination, à côté de la lactone issue directement de l'aglycone.^{7) a}

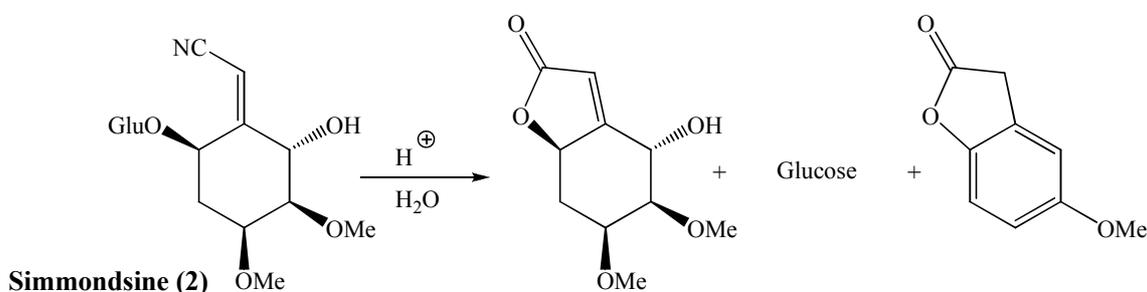


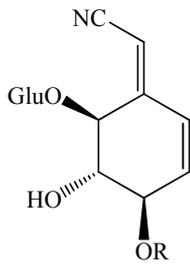
Schéma 15 : Cas particulier de la Simmondsine

On dénombre actuellement 35 cyanoglucosides non-cyanogènes naturels, qui ont été isolés uniquement à partir de végétaux. Ce sont des mono- β -D-glucosides qui peuvent être divisés en deux groupes, en fonction de la structure de l'aglycone.

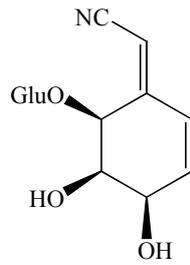
Le premier groupe est constitué de plusieurs glucosides de cyanométhylèncyclohexyle qui portent éventuellement une ou plusieurs insaturations.

Le second groupe comprend les glucosides dont l'aglycone est acyclique.

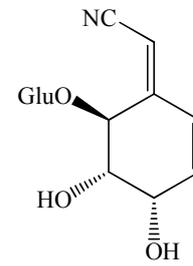
Remarques : quand le signe du pouvoir rotatoire n'est pas précisé devant le nom d'un cyanoglucoside non-cyanogène, la molécule représentée alors est celle de l'énantiomère naturel. L'abréviation « Glu » utilisée dans ce manuscrit désigne toujours le groupement β -D-glucopyranosyle.



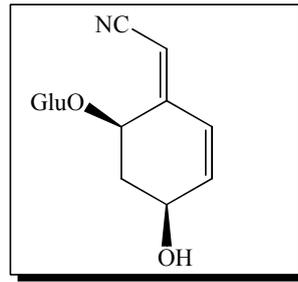
R = Me : **Bauhinine (3)**
(8, 50, 51, 52)
R = H : **Lithospermoside (4)**
(9, 10, 39, 40, 46, 47, 48, 49, 51, 53)



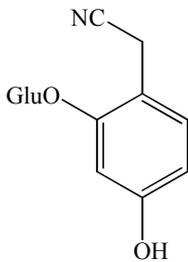
Isolé de l'Ilex warburgii (9)
(36, 40, 51, 54, 55)



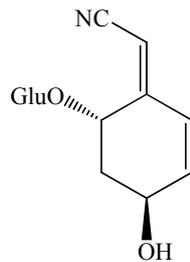
Dasycarponine (5)
(10, 39)



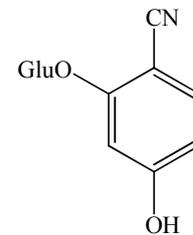
Ménisdaurine (1)
(6, 16, 29, 32, 33, 34, 35, 38, 39, 40, 41)



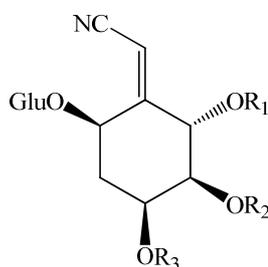
Ehrétioside B
(22, 40)



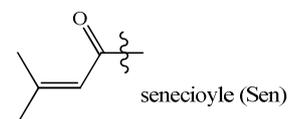
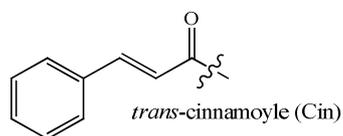
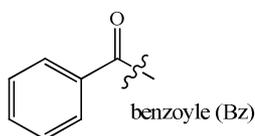
Purshianine (8)
(29, 42)

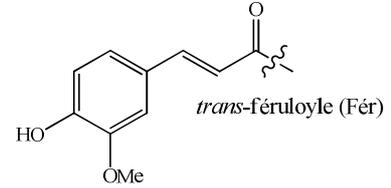
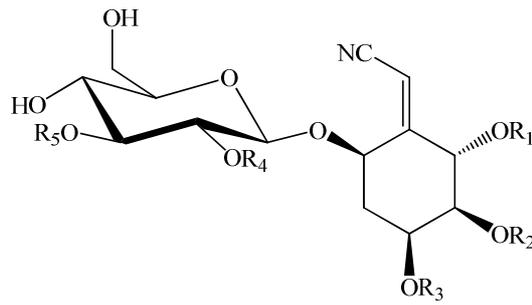


Amiroside
(41)

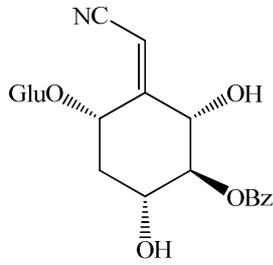


R ₁	R ₂	R ₃	
H	Me	Me	Simmondsine (2) (7, 18, 19, 20, 21)
H	H	H	3,4-O,O-didéméthyl-simmondsine (20)
H	H	Me	3-O-déméthyl-simmondsine (20)
H	Me	H	4-O-déméthyl-simmondsine (20)
H	Bz	Bz	Lophiroside A1 (24)
Bz	H	Bz	Lophiroside A2 (24)
H	Cin	Bz	Lophiroside B1 (24)
Cin	H	Bz	Lophiroside B2 (24)
Bz	H	H	Lancéoline A (25)
H	H	Bz	Lancéoline B (25)
H	Bz	H	Lancéoline C (26)
H	Sen	H	Ehrétioside A1 (22)
H	H	Sen	Ehrétioside A2 (22)
Sen	H	H	Ehrétioside A3 (22)

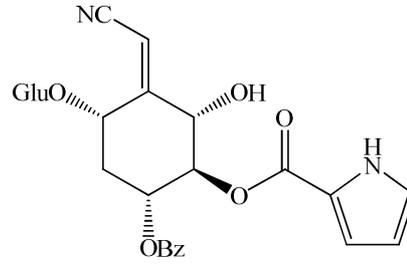




R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	
H	Me	Me	Fér	H	2'-férulate de Simmondsine (20)
H	Me	Me	H	Fér	3'-férulate de Simmondsine (20)
H	H	Me	Fér	H	3-O-déméthyl-2'-férulate de Simmondsine (20)
H	Me	H	Fér	H	4-O-déméthyl-2'-férulate de Simmondsine (20)

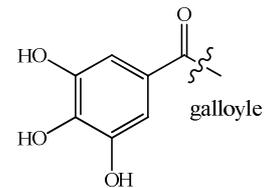
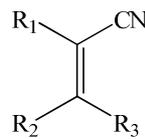


Campyloside A
(28)



Campyloside B
(28)

Schéma 16 : Glucosides de cyanométhylèncyclohexyle



R ₁	R ₂	R ₃	
H	CH ₂ OH	CH ₂ OGlu	Sutherlandine (13, 57)
H	CH ₂ OGlu	CH ₂ OH	isomère de Sutherlandine (58, 59)
H	Me	CH ₂ OGlu	Osmaronine (13)
H	CH ₂ OGlu	Me	isomère d'Osmaronine (60, 61)
CH ₂ OH	H	CH ₂ OGlu	Sarmentosine (58, 62)
Me	H	CH ₂ OGlu	Rhodiocyanoside A (Multifidine) (63, 64)
CH ₂ Ogalloyle	H	CH ₂ OGlu	Rhodiocyanoside B (64)
CH ₂ OGlu	H	Me	Rhodiocyanoside D (65)

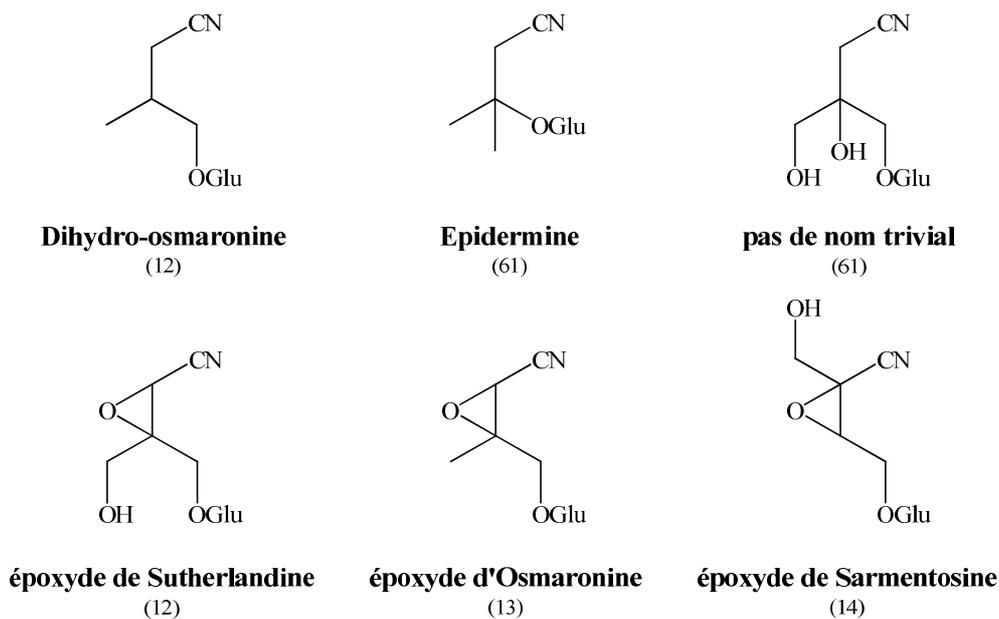


Schéma 17 : Glucosides d'isopentényle acycliques

On peut également trouver dans la Nature les époxydes de la Sutherlandine,¹²⁾ de l'Osmaronine¹³⁾ et de la Sarmentosine,¹⁴⁾ qui viennent alors agrandir ce deuxième groupe. Bien que le groupement nitrile ne se situe pas sur le carbone de la liaison glucosidique, ces composés sont considérés comme étant cyanogènes¹⁵⁾ ce qui rend cette classification plus complexe. On peut également noter le fait que certains dérivés de la Simmondsine, les férulates de Simmondsine, possèdent une partie glucose modifiée. Ils ne sont donc pas à proprement parler des cyanoglucosides. Le premier groupe est le plus vaste et c'est aussi celui que nous allons étudier plus en détail.

1.3.2. Occurrence naturelle et propriétés biologiques

La biosynthèse des cyanoglucosides cyanogènes est bien connue. En ce qui concerne les cyanoglucosides non-cyanogènes de structure cyanométhylèncyclohexyle, il semble probable qu'ils dérivent de la Tyrosine comme la Triglochicine. Mais ceci reste à prouver. Un schéma (voir page suivante) de la biosynthèse de ces composés a été proposé par D.S. Seigler et son groupe.¹⁶⁾

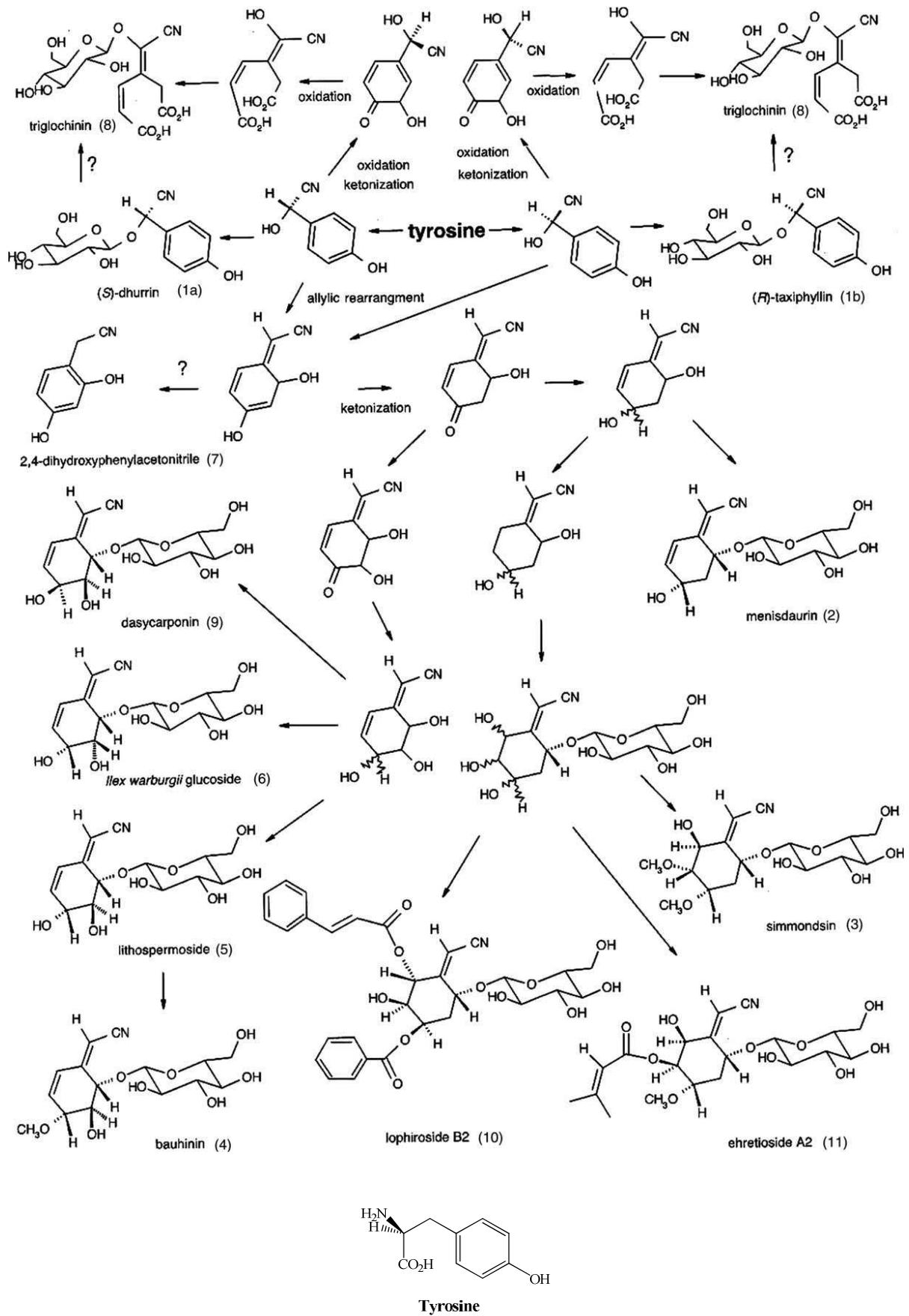


Schéma 18 : Biosynthèse des cyanoglucosides non-cyanogènes

La plupart des cyanoglucosides non-cyanogènes ont été extraits de plantes utilisées dans diverses pharmacopées traditionnelles, mais peu de ces composés isolés et purs semblent posséder une activité biologique.¹⁷⁾ Toutefois, ces cyanoglucosides n'ont été que peu étudiés et leurs propriétés biologiques restent donc mal connues, exception faite du cas particulier de la Simmondsine facilement disponible.

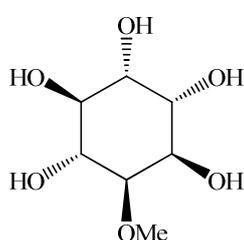
La Simmondsine (2) a été isolée (3 à 4 g pour 250 g de graines brutes) en 1973^{7) a} de *Simmondsia californica* (encore appelé *Simmondsia chinensis* ou Jojoba), un arbuste de la famille des Buxacées (ou Simmondsiacées) que l'on trouve dans les régions désertiques du sud-est des Etats-Unis. L'huile provenant des graines de Jojoba a de nombreuses applications, dans le domaine cosmétique notamment, et a été utilisée comme substitut du blanc de baleine. Une fois l'huile extraite, il reste un résidu farineux (tourteau) contenant entre 25 et 30% de protéines. L'incorporation de ce résidu à la nourriture du rat provoque une diminution importante du poids due à une perte d'appétit. Ceci est lié à la présence de Simmondsine dans les tourteaux, car l'ajout de ce produit au régime de l'animal a pour conséquence l'arrêt de l'alimentation, alors que sa toxicité par voie orale est faible ($DL_{50} > 4$ g/kg).^{7) a}

L'étude approfondie des propriétés biologiques de la Simmondsine a été menée en 1993 par Cokelaere et son groupe.¹⁸⁾ Ils ont montré que quel que soit le mode d'administration de la Simmondsine (soit par voie orale ou directement introduit dans l'estomac à l'aide d'un tube gastrique), les mêmes pertes de poids sont observées chez des rats adultes. Les auteurs en ont donc conclu que la Simmondsine inhibe la sensation de faim. De plus, le ou les produits formés par action d'une β -glucosidase sur la Simmondsine sont de meilleurs anti-appétants que la Simmondsine elle-même. Il semble donc que ce cyanoglucoside pourrait être à la base de nombreuses formulations en nutrition humaine et animale (un brevet a été déposé en 2006 concernant un système de formulation d'aliments pour chiens et chats),¹⁹⁾ toutefois il reste à démontrer que, à long terme, l'ajout de Simmondsine dans l'alimentation n'est pas néfaste pour l'organisme.

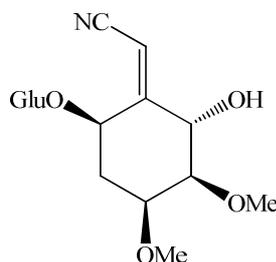
Le 2'-férulate de Simmondsine, le 3-*O*-déméthyl-simmondsine et le 4-*O*-déméthyl-simmondsine ont été extraits en 1974 du Jojoba,^{20) a} tout comme la Simmondsine. Plus tard, d'autres déméthyl-simmondsines et férulates de Simmondsine ont été isolés, toujours à partir du Jojoba.^{20) bcde} Seuls les isomères *trans*, pour la partie férulate, ont été isolés de la plante.^{20) f}

En 2007, une étude a montré que les propriétés insecticides et anti-appétantes de la Simmondsine et du 2'-férulate de Simmondsine utilisés contre les larves de *Spodoptera littoralis*, un nuisible de la famille des Noctuidés, sont remarquables, et que leurs propriétés antifongiques, par ailleurs, sont modérées.^{20) g} De plus, un brevet concernant l'utilisation de la Simmondsine et de ses dérivés comme agents inhibiteurs de l'angiogenèse, a été déposé en 2004.^{20) h}

La structure de la Simmondsine a été élucidée en 1973, mais la configuration absolue des carbones asymétriques et la stéréochimie du nitrile n'ont pu être rigoureusement confirmées qu'en 1992, lors de son hémisynthèse à partir du L-québrachitol.²¹⁾ Le choix des auteurs s'est porté naturellement sur ce composé comme produit de départ, car sa stéréochimie correspond à celle attribuée à l'aglycone de la Simmondsine par Elliger et son groupe en 1973.⁷⁾ L'hémisynthèse de la Simmondsine est, au demeurant, le seul exemple de synthèse de cyanoglucoside non-cyanogène à avoir été publié avant le début de l'étude de cette famille de produits naturels par notre groupe.



L-québrachitol



Simmondsine (2)

En 1994, Simpol et son groupe²²⁾ ont isolé, à côté de la Simmondsine, les Ehrétiosides A1, A2, A3 et B de *Ehretia philippinensis*, une plante médicinale (de la famille des Boraginacées), endémique des Philippines. Aucune activité biologique n'a été décrite pour ces produits. Toutefois, il est à noter que l'Ehrétioside B était, à cette époque, le seul cyanoglucoside non-cyanogène dont la partie aglycone est aromatique. Son aglycone (le 2,4-dihydroxyphénylacétonitrile) a d'ailleurs été isolée dès 1975 d'*Erica scoparia* (de la famille des Ericacées).²³⁾

De structures relativement voisines des Ehrétiosides, les Lophirosides A1, A2, B1 et B2 ont été isolés (respectivement 65 mg, 56 mg, 41 mg et 11 mg par kg d'écorces) en 1993²⁴⁾ de l'écorce de *Lophira alata* (encore appelé Azobé), un arbre de la forêt tropicale d'Afrique

de l'Ouest (de la famille des Ochnacées). Ces produits sont connus pour leur amertume et peuvent être utilisés comme répulsifs contre certains mammifères prédateurs. Les écorces de l'Azobé sont utilisées dans des médecines traditionnelles pour leurs propriétés analgésiques et anti-inflammatoires. L'activité biologique de ces cyanoglucosides a donc été testée et en particulier comme moyen de défense vis-à-vis des insectes et des microorganismes. Excepté leur faible activité antibactérienne contre *Micrococcus luteus*, aucune autre propriété n'a été découverte.

Les Lancéolines A, B et C, de structure très voisine des Lophirosides, ont été isolées²⁵⁾ de *Lophira lanceolata*, une espèce proche de l'Azobé, qui pousse dans les savanes boisées du Cameroun. Cet arbre aux multiples usages est très précieux pour les habitants de cette région. L'huile de méné est extraite des graines et peut être utilisée en tant que cosmétique. En médecine traditionnelle, cette huile est employée pour traiter les dermatoses, le mal de dents et la fatigue musculaire. Diverses infusions et décoctions d'écorces ou de jeunes feuilles sont consommées afin de lutter contre les fièvres, les infections respiratoires, les maux de tête et l'hypertension. Les extraits d'écorces possèdent des propriétés antivirales et ont donc fait l'objet de nombreuses études.

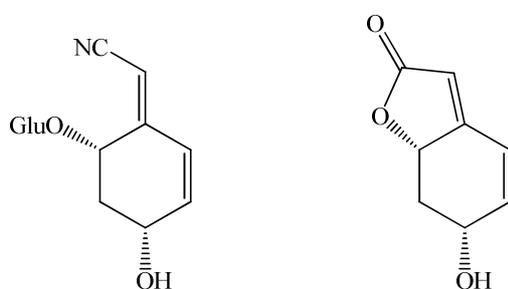
Les Lancéolines A et B, aux capacités anti-hypertensives, ont été caractérisées et extraites à partir du cœur du tronc de l'arbre par Tih et son groupe en 1994.²⁵⁾ Les auteurs suggèrent qu'il est tout à fait possible que la biosynthèse des Lancéolines A et B passe par la bis-hydroxylation *anti* de la Ménisdaurine.

La Lancéoline C a été isolée par Messanga dès 1998,²⁶⁾ mais son activité biologique reste encore indéterminée, car il est extrêmement difficile d'en obtenir suffisamment à partir d'extraits naturels. C'est pourquoi Shinki et ses collaborateurs ont entrepris en 2005 l'étude de la synthèse de la Lancéoline C, en utilisant le D-glucose comme produit de départ, et une carbocyclisation de Ferrier comme étape-clé.²⁷⁾

Très récemment les Campylosides A et B,²⁸⁾ de nouveaux cyanoglucosides non-cyanogènes remarquables à différents égards, ont été isolés des racines de *Campylospermum glaucum* (de la famille des Ochnacées). La structure du Campyloside A est proche de celle de la Lancéoline C, tandis que la position du groupement benzoyle du Campyloside B lui confère une structure plus proche de celle de la Lancéoline B (que du Campyloside A). Il est

important de noter le fait que le Campyloside B possède un groupement pyrroloyle, absolument unique au sein de cette famille de composés, et que la stéréochimie inverse du carbone portant le glucosyle (des Campylosides A et B) est complètement inhabituelle : seule la Purshianine (8)²⁹⁾ partage cette particularité. Bien qu'il n'y ait pas d'utilisation avérée de *Campylospermum glaucum* en médecine traditionnelle, les auteurs ont tout de même décidé de soumettre des extraits de cette plante à des tests biologiques. Ils ont ainsi pu mettre en évidence une activité antibactérienne contre les cocci de type Gram positifs (Entérocoques et Staphylocoques). En revanche, aucune activité ni contre les bacilles Gram négatifs comme *Escherichia coli*, ni contre des champignons, n'a été détectée. Par ailleurs, ni le Campyloside A, ni le Campyloside B, ne semble être responsable de cette activité antibactérienne.²⁸⁾

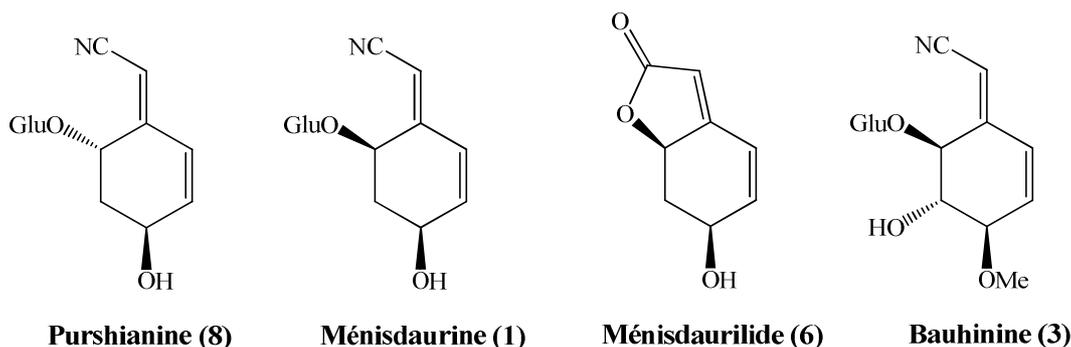
La Ménisdaurine a été isolée en 1978⁶⁾ de *Menispermum dauricum* (162 mg par kg de plante coupée), une plante médicinale de la famille des Ménispermacées. La lactone qui résulte de son hydrolyse acide, appelée Ménisdaurilide, a été isolée à partir de cette même plante. Les structures adoptées à l'époque pour ces deux composés se sont révélées erronées au niveau de la configuration des carbones C(4) et C(6), ce qui a entraîné une confusion qui persiste encore, des années après leur élucidation structurale.^{15) 16) 30)}



Structures erronées de la
Ménisdaurine et du **Ménisdaurilide**

Ces composés ont aussi été extraits en 1980, 1988 et 1990 de *Ilex aquifolium*^{31) 32) 33)} (famille des Aquifoliacées). La Ménisdaurine a également été isolée en 1983, à côté d'un autre cyanoglucoside **9** (sans nom trivial) isolé des baies de l'*Ilex warburgii*,³⁴⁾ qui sont rarement mangées par les oiseaux. Les auteurs, à ce moment-là, lui attribuèrent sa véritable structure, mais sans preuve.³⁴⁾ Dix ans plus tard, la Ménisdaurine a été extraite du rhizome de *Sinomenium acutum*³⁵⁾ (52 mg par kg), de la famille des Ménispermacées. Cette plante médicinale chinoise est utilisée pour ses vertus diurétiques, anti-allergiques et anti-inflammatoires. C'est en 1994 que la structure exacte de la Ménisdaurine a été élucidée et

confirmée, lorsque la Purshianine (**8**),²⁹⁾ un cyanoglucoside isomère, a été isolée conjointement dans *Purshia tridentata*, une plante de la famille des Rosacées, que l'on trouve dans les régions montagneuses de l'ouest des Etats-Unis. Les auteurs ont obtenu 1,232 g de Ménisdaurine et 230 mg de Purshianine pour 2,83 kg de branches, feuilles et fruits et ont déterminé leurs structures au moyen d'analyses spectrales (NOE principalement) et par comparaison à la structure connue de la Bauhinine (**3**).⁸⁾



Structures exactes confirmées et publiées en 1994 par Nakanishi et son groupe

Une étude approfondie de *Purshia tridentata* a été amorcée car les extraits de cette plante présentent une activité inhibitrice vis-à-vis de la transcriptase inverse du VIH (virus du SIDA). Malheureusement aucun des deux cyanoglucosides isolés (qui sont les constituants majoritaires des extraits) ne présente l'activité inhibitrice escomptée.²⁹⁾ En cette même année 1994, la Ménisdaurine a également été isolée de *Cowania mexicana*, un petit arbre de la famille des Rosacées que l'on trouve dans l'Ouest américain et au Mexique. Ito et son groupe³⁶⁾ ont montré que des extraits de feuilles et de branches de cette plante possèdent des propriétés inhibitrices importantes sur le virus d'Epstein-Barr (EBV), lors d'une recherche par « screening » de promoteurs anti-tumoraux. Il s'est avéré que la Ménisdaurine était présente dans ces extraits, accompagnée du Lithospermoside (**4**), et que par conséquent, ces composés pouvaient être des promoteurs anti-tumoraux potentiels. Finalement, les auteurs ont isolé et testé chacun des composés contenus dans les extraits, et ont montré que la Ménisdaurine et le Lithospermoside possèdent les puissantes potentialités inhibitrices attendues. En 1999, des tests *in vivo* ont été effectués sur des souris,³⁷⁾ par le même groupe, à partir de composés isolés de la même plante (*Cowania mexicana*) et de *Coleogyne ramosissima* (de la famille des Rosacées). Malheureusement, bien que le Lithospermoside soit le composé le plus efficace de l'étude *in vitro*, aucun test *in vivo* n'a pu être effectué, les auteurs n'ayant pas le produit en

quantité suffisante. En ce qui concerne la Ménisdaurine, qui a montré une activité importante lors des essais *in vitro*, rien de plus n'est mentionné.

La Ménisdaurine a également été isolée en 2002³⁸⁾ des feuilles d'*Ochna calodendron* (de la famille des Ochnacées) et en 2005¹⁶⁾ des feuilles de *Tiquilia canescens* et *Tiquilia plicata*, deux plantes de la famille des Boraginacées. La même année, la Ménisdaurine a été extraite des racines d'une légumineuse, *Cercis chinensis*, accompagnée du Lithospermoside (4) et de la Dasycarponine (5).³⁹⁾ L'année suivante, en 2006, la Ménisdaurine (et le Ménisdaurilide (6)), le Lithospermoside, le cyanoglucoside isolé de l'*Ilex warburgii* (9) et l'Ehrétioside B ont été découverts dans les racines de *Semiaquilegia adoxoides*, lors de la détermination de la composition chimique de cette plante (famille des Euphorbiacées) largement utilisée en médecine traditionnelle chinoise.⁴⁰⁾ La Ménisdaurine a ensuite été isolée de *Flueggea virosa* de la famille des Euphorbiacées, une plante prometteuse dans le traitement de l'arythmie cardiaque, accompagnée d'un nouveau cyanoglucoside non-cyanogène aromatique : l'Amiroside.⁴¹⁾ La Purshianine (8), quant à elle, a également été isolée à partir des feuilles et des branches de *Cowania mexicana*, en 2007.⁴²⁾

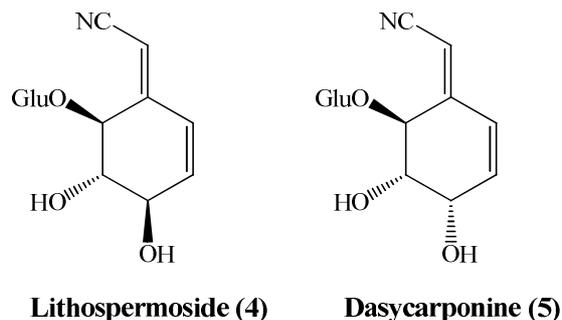
Alors que sa lactone correspondante (le Ménisdaurilide) a déjà été synthétisée efficacement de deux manières très différentes^{43) 44)} et bien qu'elle ait souvent été citée dans la littérature traitant des cyanoglucosides non-cyanogènes, aucune publication ne décrit la synthèse, même partielle, de la Ménisdaurine. Par contre, une tentative d'hémisynthèse de la Purshianine à partir du Campyloside A a été envisagée par Ngongang Djintchui et ses collaborateurs en 2009.⁴⁵⁾

En 1985, la Bauhinine (3) a été isolée des racines de *Bauhinia Championii*,⁸⁾ une légumineuse qui pousse dans les régions montagneuses et les forêts denses de Taiwan. Aucune propriété biologique n'a été rapportée dans la seule publication qui traite de ce produit. La Bauhinine naturelle, lorsqu'elle est administrée à la souris, devient toxique à partir de 300 mg par kg. La Bauhinine ne diffère du Lithospermoside que par la présence d'un groupement méthoxy sur le C(4) à la place d'un groupement hydroxyle.

Le Lithospermoside (4) a été isolé dès 1955 par Sosa et son groupe⁴⁶⁾ de *Lithospermum purpureo-caeruleum*, mais sa structure n'a été élucidée (par le même groupe) qu'en 1977,⁴⁷⁾ à partir d'échantillons provenant de *Lithospermum purpureo-caeruleum* et de

Lithospermum officinalis. L'étude de la composition chimique des *Lithospermum* (de la famille des Boraginacées) a été suggérée par le Pr. Courier en raison de l'action physiologique de plusieurs espèces sur le cycle œstral et en particulier sur celui de la souris. De plus, il a été rapporté, en 1941, que les Indiens du Nevada utilisaient des infusions de *Lithospermum ruderales* comme contraceptif. En 1976, Dwuma-Badu et son groupe⁹⁾ ont isolé un cyanoglucoside qu'ils pensaient inconnu, la Griffonine, des racines de *Griffonia simplicifolia*. Cette plante grimpante de la famille des Légumineuses-Caesalpinoïdées, utilisée en médecine traditionnelle africaine, pousse dans les prairies de la savane et dans les forêts des régions côtières d'Afrique de l'Ouest.

Plouvier et son groupe isolèrent et identifièrent le Lithospermoside en 1978,⁴⁸⁾ mais à partir de *Cercis siliquastrum*, une légumineuse originaire d'Orient connue sous le nom d'Arbre de Judée. L'année suivante, Wu et son groupe ont prouvé, lors de l'étude de la composition chimique de *Thalictrum rugosum* et *Thalictrum revolutum*, que la Griffonine et le Lithospermoside sont en réalité le même produit (la structure proposée par Dwuma-Badu comportait une erreur).¹⁰⁾ Ils ont également isolé de *Thalictrum dasycarpum* (de la famille des Renonculacées), la Dasycarponine, épimère en C(4) du Lithospermoside, et dont la structure a été établie sans ambiguïté, par l'étude des spectres RMN ¹H et ¹³C. De plus, le spectre de dichroïsme circulaire montre un changement de chiralité par rapport au Lithospermoside au niveau du système $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -di-insaturé du nitrile de la Dasycarponine. La structure commune au Lithospermoside et à la Griffonine est donc celle proposée par Sosa et son groupe. Le Lithospermoside a aussi été isolé de *Cowania mexicana* en 1994,³⁶⁾ de *Lophira alata* en 2003,⁴⁹⁾ de *Cercis chinensis* en 2005,³⁹⁾ et de *Semiaquilegia adoxoides* en 2006.⁴⁰⁾ Mis à part l'activité inhibitrice du Lithospermoside sur le virus d'Epstein-Barr étudiée par Ito et son groupe,^{36) 37)} aucune autre propriété biologique n'a été découverte. Quant à la Dasycarponine, aucun test d'activité biologique n'a été rapporté.



La première synthèse totale de la Bauhinine a été réalisée au laboratoire par G. Desmares en 1996.⁵⁰⁾ Cette synthèse a ensuite été optimisée⁵¹⁾ et publiée en 2001.⁵²⁾ Grâce aux méthodologies mises au point lors de la synthèse de ce premier cyanoglucoside et par une voie de synthèse proche de celle de la Bauhinine, la préparation du Lithospermoside a été achevée et publiée en 2003.⁵³⁾ La synthèse totale du cyanoglucoside isolé de l'*Ilex Warburgii* a été achevée et publiée quant à elle en 2007,⁵⁴⁾ en se basant sur les travaux préliminaires de Vieira et Vogel.⁵⁵⁾ On peut également mentionner ici les travaux d'Emery et Vogel, qui ouvrent la voie pouvant mener à la synthèse de l'aglycone de la Dasycarponine.⁵⁶⁾

1.4. Conclusion

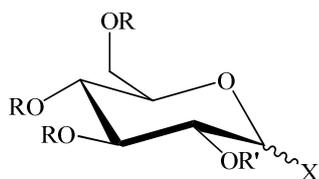
Les glycosides ont un rôle prépondérant dans la Nature. Parmi eux, les cyanoglucosides non-cyanogènes, dont les propriétés biologiques ne sont que peu connues, ont attiré notre attention de par l'enjeu synthétique qu'ils représentent. La synthèse de ces composés peut être considérée comme un véritable défi, qui a déjà été relevé en partie lors de l'hémisynthèse de la Simmondsine²¹⁾ et de la Purshianine,⁴⁵⁾ et lors de la synthèse totale de la Bauhinine,^{50) 51) 52)} du Lithospermoside⁵³⁾ et du cyanoglucoside isolé de l'*Ilex warburgii*.^{54) 55)}

A priori, la préparation des aglycones n'est pas exempte de difficultés, mais la réaction-clé est la réaction de glycosidation. En effet, il n'existe aucune méthode d'application réellement générale, les conditions de réactions doivent donc être adaptées et optimisées pour chaque aglycone.

2. La réaction de glycosidation

2.1. Généralités

La synthèse de glucosides s'effectue par greffage d'une aglycone sur un reste glucose. De très nombreuses méthodes de glycosidation ont été développées, possédant souvent de fortes similitudes entre elles. Cependant, la première étape d'une glycosidation efficace reste sensiblement la même et consiste en l'activation du carbone anomérique du sucre donneur. La préparation du glucose donneur activé facilite le transfert du sucre vers l'aglycone, lorsqu'il se trouve en présence d'un promoteur ou d'un catalyseur, permettant ainsi la formation d'intermédiaires « actifs ».



Activateurs les plus courants :

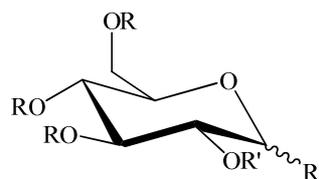
X = Br, Cl, F

Promoteur "X-phile" :

sels de métaux lourds (cations Ag^+ , Hg^{2+}),
 $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2\text{-AgClO}_4$

R = groupement protecteur

R' = groupement participant ou non (ester ou éther)



Activateurs les plus courants :

$\text{R}_1 = \text{OAc}$, OCNHCCl_3 , $\text{OP}(\text{OR})_2$,
 $\text{OPO}(\text{OR})_2$, SR, SOR, SO_2R

Catalyseur ou promoteur :

$\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, TMSOTf, MeOTf, ZnCl_2 ,
 $\text{MgBr}_2\cdot\text{Et}_2\text{O}$, Tf_2O

Schéma 19 : Les deux familles principales de glucoses donneurs activés

Les glucosides sont obtenus par greffage de l'OH libre de l'aglycone sur ces intermédiaires « actifs ».

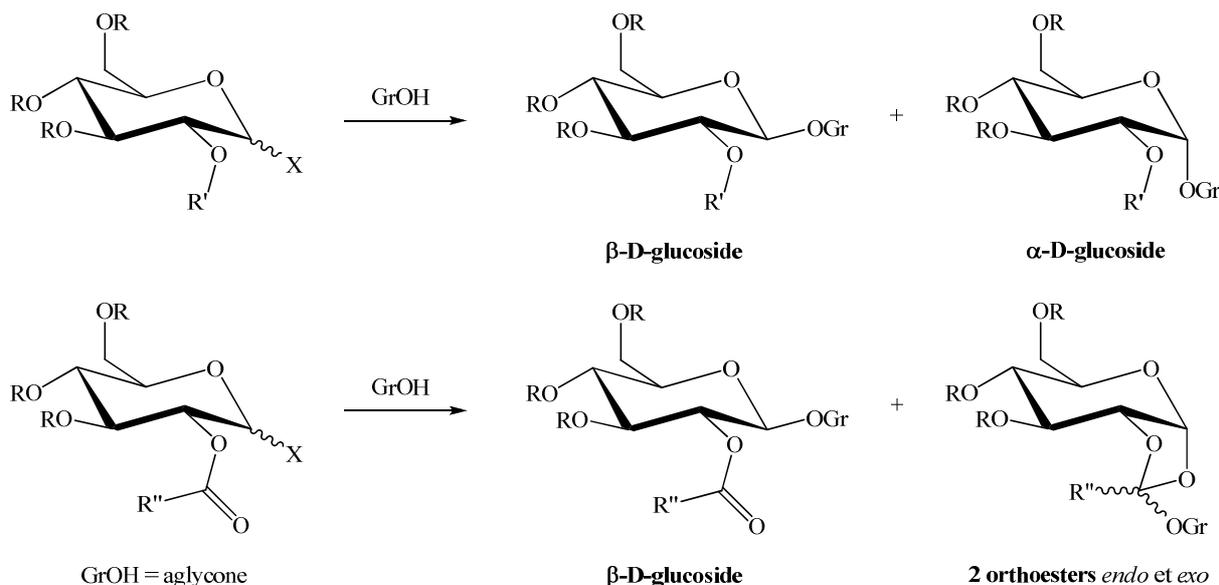


Schéma 20 : Deux cas de glycosidation avec présence ou non en C(2')
d'un groupement participant

Dans le premier cas, OR' en C(2') est un groupement non participant, comme un éther par exemple. Une attaque axiale aboutit à la formation de l' α -D-glucoside, tandis qu'une attaque équatoriale provoque la formation du β -D-glucoside. La proportion des anomères α et β du mélange dépend fortement de la polarité du solvant utilisé, si le solvant est polaire, le caractère $\text{S}_{\text{N}}1$ de la réaction sera renforcé et un mélange d' α -D-glucoside et β -D-glucoside

sera obtenu; si le solvant est apolaire, c'est le caractère SN_2 de la réaction qui prime et il y aura inversion de Walden.

Dans le second cas, OR' (où $R' = OCR''$) en $C(2')$ est un groupement participant, comme un ester par exemple. Dans ce cas, une forme mésomère dioxolanium apparaît, ce qui explique l'obtention des deux orthoesters *endo* et *exo* à côté du β -D-glucoside.

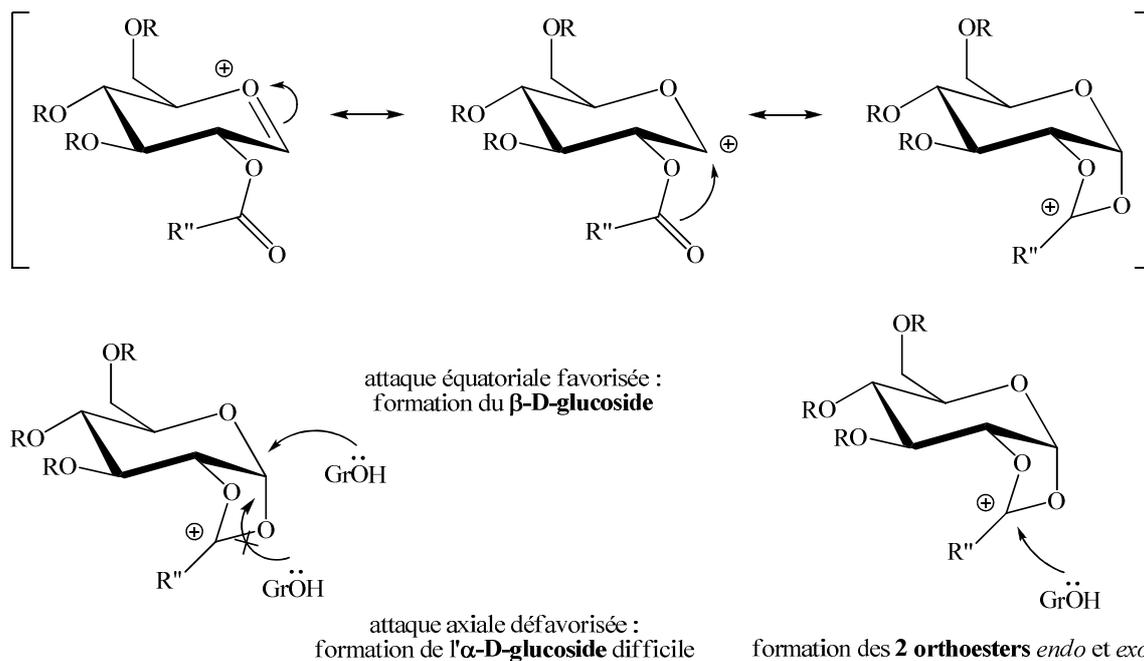


Schéma 21 : Mécanisme de glycosidation avec un ester participant en $C(2')$

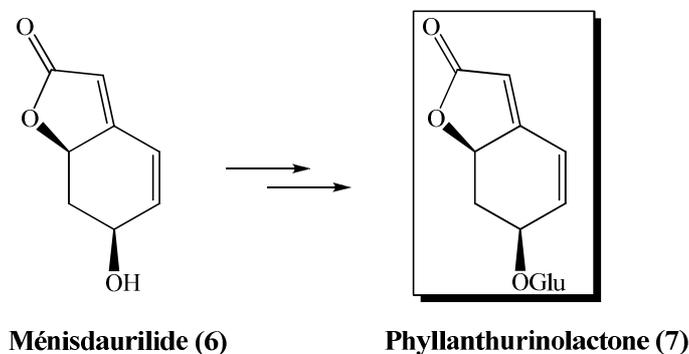
2.2. Exemples

Les exemples suivants sont centrés sur les étapes de glycosidation et de fin de synthèse de cyanoglucosides non-cyanogènes et de composés proches (comme le Ménisdaurilide).

2.2.1. Glycosidation du Ménisdaurilide

La synthèse du Ménisdaurilide en série racémique a été achevée en 1998 par Mori et son groupe⁴³⁾, l'objectif principal des travaux étant de déterminer la configuration absolue de la Phyllanthurinolactone (**7**). Les auteurs ont supposé que la configuration absolue de la partie aglycone de la Phyllanthurinolactone est la même que celle du Ménisdaurilide (**6**). Pour

prouver leur hypothèse, ils entreprirent la synthèse de la Phyllanthurinolactone et de ses stéréoisomères, via une étape de glycosidation du Ménisdaurilide racémique (dont la synthèse sera abordée dans la partie 3., chapitre 1).



Cette étape a été réalisée par la méthode de Koenigs-Knorr⁶⁶⁾, avec le 1-bromo-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranose (**10**) comme sucre donneur, le carbonate d'argent comme base et le triflate d'argent comme promoteur.

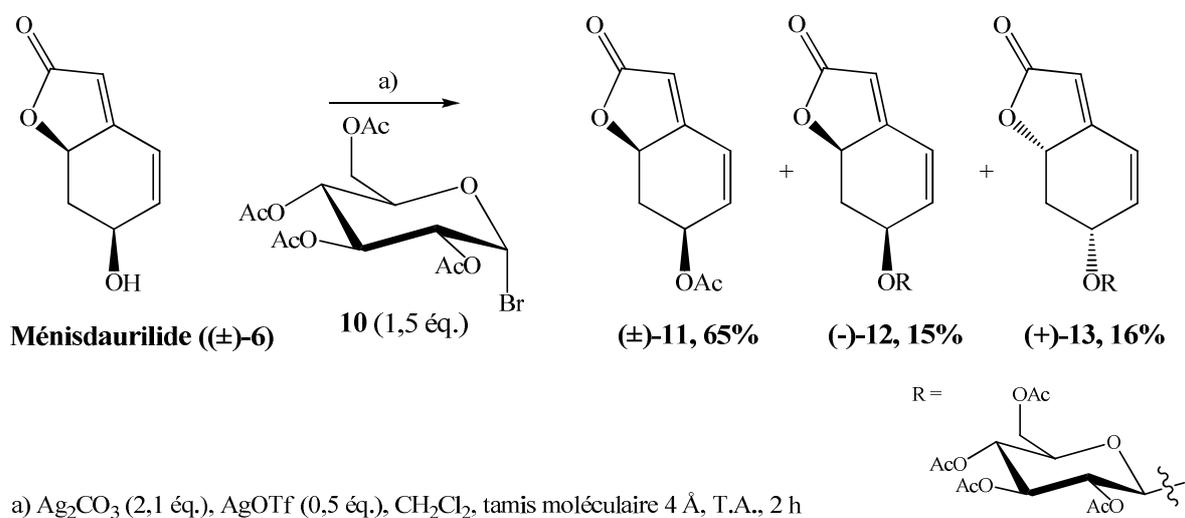


Schéma 22 : Glycosidation du Ménisdaurilide en série racémique

Les auteurs précisent que l'utilisation de la méthode de Schmidt⁶⁷⁾ n'améliore pas le rendement de glycosidation. Le produit majoritaire (\pm)-**11** est l'acétate de l'aglycone de départ dont le rendement est de 65%. Les β -D-glucosides protégés diastéréoisomères (-)-**12** et (+)-**13** sont obtenus chacun avec un rendement modeste de 15% environ (le maximum théorique étant évidemment de 50%). Les deux β -D-glucosides protégés diastéréoisomères (-)-**12** et (+)-

13 ont été séparés par chromatographie sur gel de silice. Par chance, le β -D-glucoside (+)-**13** est cristallin, ce qui a permis la résolution de sa structure par analyse aux rayons X. Ensuite, les auteurs ont effectué une étape de déprotection dans des conditions douces, en utilisant du cyanure de potassium. Cependant, même dans ces conditions, le rendement obtenu pour la déprotection de chacun des deux β -D-glucosides (-)-**12** ou (+)-**13** séparément n'est que de 52% (de (-)-**7** ou (+)-**14**), et il y a présence d'un isomère ((-)-**15** ou (+)-**16**) formé par épimérisation.

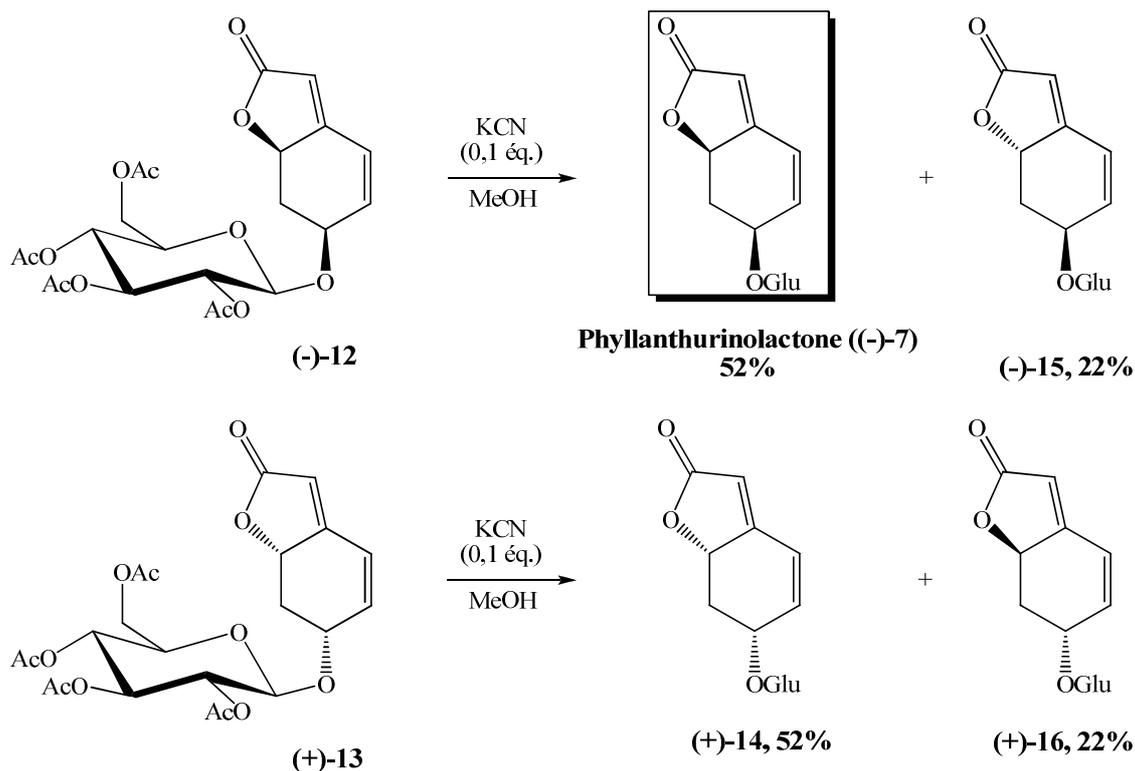
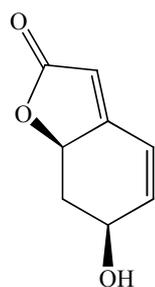
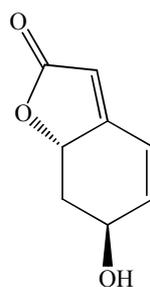


Schéma 23 : Etape de fin de synthèse de la Phyllanthurinolactone

L'épimérisation constatée même dans ces conditions faiblement basiques n'est pas inattendue car l'épimérisation du Ménisdaurilide (**6**) en Aquilégiolide (**17**) est connue.⁶⁸⁾



Ménisdaurilide (**6**)



Aquilégiolide (**17**)

Finalement, la Phyllanthurinolactone a pu être identifiée par comparaison des spectres RMN ^1H et ^{13}C avec ceux de la Phyllanthurinolactone naturelle ((-)-**7**), ce qui prouve que la partie aglycone de la Phyllanthurinolactone possède effectivement la même configuration absolue que celle du Ménisdaurilide ((-)-**6**). Le phénomène de nyctinastie associé à la Phyllanthurinolactone (fermeture des feuilles de *Phyllanthus urinaria* L. à la tombée de la nuit¹¹) n'a été observé avec aucun des trois autres stéréoisomères ((+)-**14**, (-)-**15** et (+)-**16**), même à des concentrations élevées. Afin d'étudier le rapport structure-activité de la partie sucre, Ueda et son groupe ont proposé en 2004 une synthèse du Ménisdaurilide en série optiquement active et sa glycosidation par des réactifs dérivés d'autres sucres que le glucose.⁶⁹ En ce qui concerne l'étape de glycosidation du (-)-Ménisdaurilide avec le 1-bromo-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranose (**10**) et l'étape de déprotection qui suit, les conditions et les réactifs employés sont les mêmes et les rendements obtenus sont similaires à ceux décrits par Mori et ses collaborateurs.⁴³ Après avoir constaté la concordance de leurs résultats avec ceux du groupe de Mori, Ueda et ses collaborateurs décidèrent de glycosider le (-)-Ménisdaurilide avec le 1-bromo-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-galactopyranose (**18**) et avec le 1-bromo-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -L-glucopyranose (**19**), toujours dans les mêmes conditions.

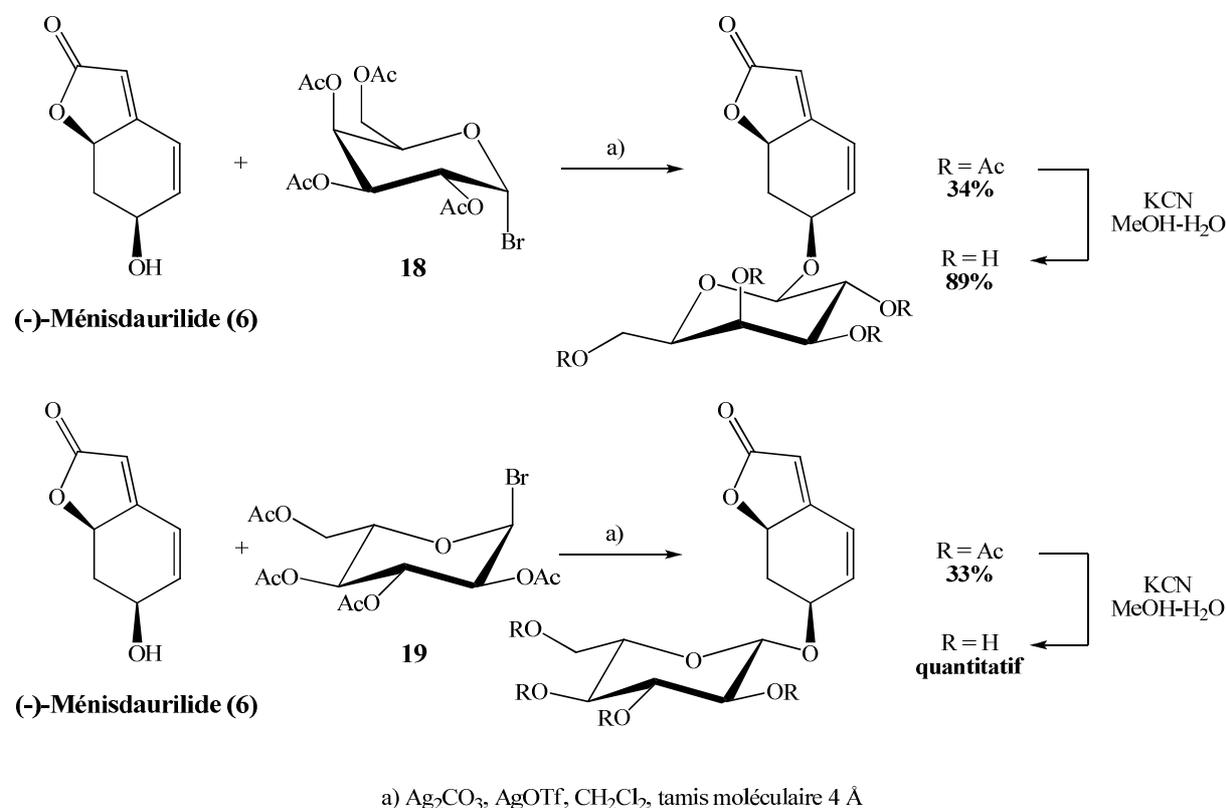


Schéma 24 : Glycosidation du Ménisdaurilide avec d'autres sucres et déprotection des tétra-acétates obtenus

Ces analogues de la Phyllanthurinolactone sont tout aussi actifs que la Phyllanthurinolactone elle-même, ce qui montre que la variation de la partie sucre ne semble pas influencer le phénomène biologique de nyctinastie. Afin de localiser la cellule cible de la Phyllanthurinolactone, les auteurs envisagèrent de développer des sondes moléculaires à marquage par fluorescence, basées sur le modèle de la Phyllanthurinolactone, en modifiant sa partie sucre. Le groupement fluorophore est imposant et risque tout de même d'entraîner une diminution importante de l'activité biologique de la sonde moléculaire **20**. Afin de préparer une quantité adéquate de cette sonde, les auteurs décidèrent d'améliorer la synthèse de l'aglycone, dont le rendement est décuplé atteignant ainsi 2%, et l'étape de glycosidation, dont le rendement est doublé.⁷⁰⁾

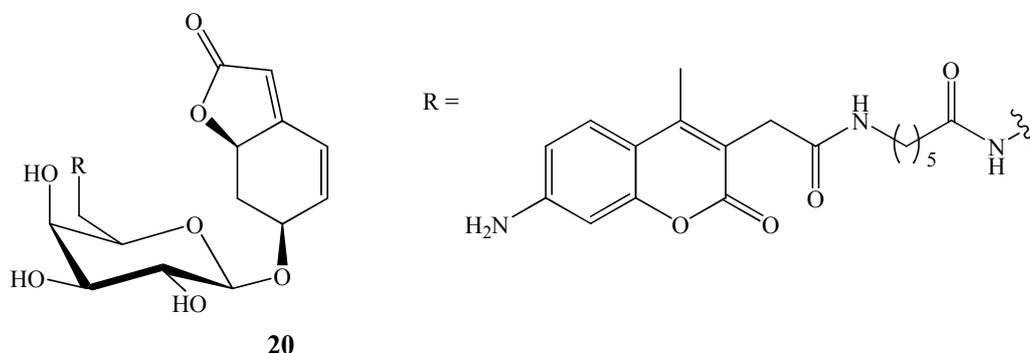


Schéma 25 : Sonde moléculaire à marquage par fluorescence, basée sur le modèle de la Phyllanthurinolactone

Afin d'incorporer le groupement fluorophore à la partie sucre de la Phyllanthurinolactone, un dérivé fluoré du galactose (**21** ou **22**) a été employé comme sucre donneur. En effet, la Phyllanthurinolactone étant aisément hydrolysable par des β -glucosidases, le choix des auteurs s'est naturellement porté sur un dérivé du D-galactose, à la place d'un dérivé du D-glucose. De plus, pour améliorer la résistance de la sonde moléculaire **20** contre les hydrolases, une liaison amide a été choisie pour établir la connexion entre le sucre et l'unité fluorochrome, à la place d'une liaison ester plus fragile. Par conséquent, la présence d'une amine protégée sur le sucre donneur (**21** ou **22**) est nécessaire. Ueda et son groupe ont publié en 2006 une étude méthodologique de cette étape de glycosidation.⁷¹⁾ Le groupement protecteur *ter*-butoxycarbonyle (Boc) s'est révélé être trop sensible dans ces conditions réactionnelles, le sucre donneur **21** se décompose et l'aglycone de départ est

retrouvée en fin de réaction. La glycosidation par les méthodes de Suzuki⁷²⁾ et de Mukaiyama⁷³⁾ échoue et seules des traces de glycosides sont observées.

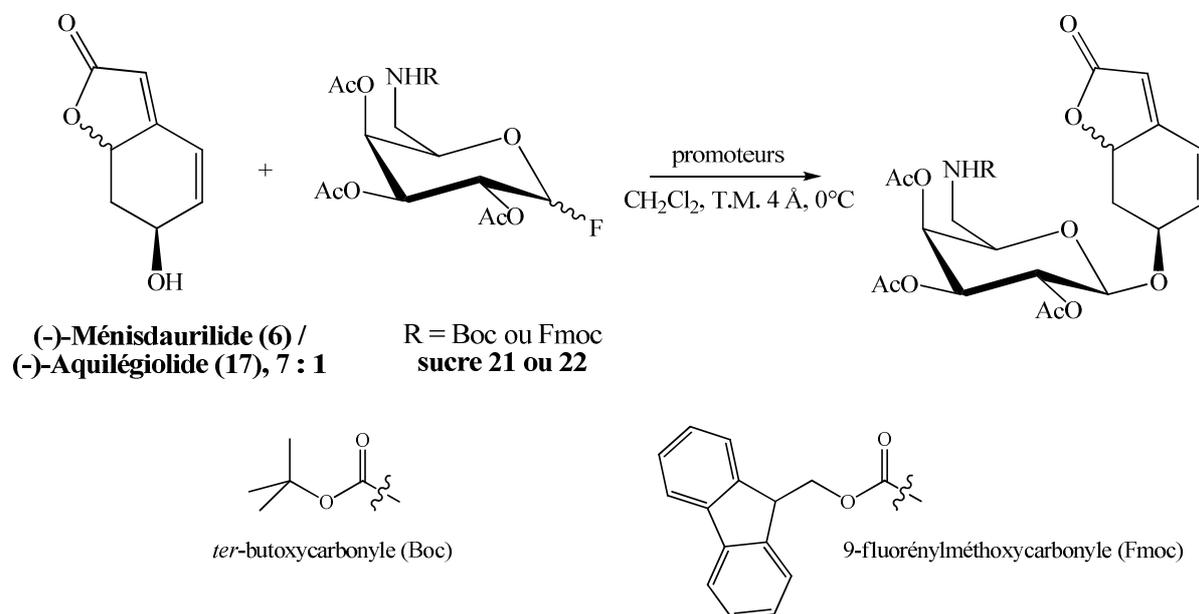


Schéma 26 : Glycosidation du mélange (-)-Ménisdaurilide / (-)-Aquilégolide
par les méthodes de Suzuki ou Mukaiyama

Le remplacement du groupement protecteur Boc par un Fmoc (9-fluorénylméthoxycarbonyle) donne des résultats plus satisfaisants. Dans ce cas, la glycosidation avec le sucre 22 par la méthode de Suzuki permet d'obtenir les glycosides désirés avec un rendement modeste de 26%, mais si 1,6 éq. de sucre sont engagés à la place de 1,2 éq., alors le rendement en glycosides augmente jusqu'à 52% (voir entrée 4, Tableau 1), ce qui semble surprenant.

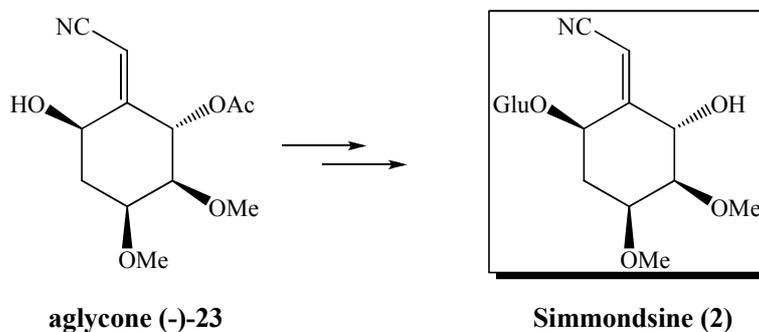
Entrée	Sucre	Promoteurs	Rendement β-D-glucosides / aglycones de départ
1	21 (2,0 éq.)	Cp ₂ HfCl ₂ (3,0 éq.), AgClO ₄ (3,0 éq.)	traces / 32%
2	21 (2,0 éq.)	SnCl ₂ (5,0 éq.), AgClO ₄ (5,0 éq.)	traces / 45%
3	22 (1,2 éq.)	Cp ₂ HfCl ₂ (2,0 éq.), AgClO ₄ (2,0 éq.)	26% / 40%
4	22 (1,6 éq.)	Cp ₂ HfCl ₂ (2,0 éq.), AgClO ₄ (2,0 éq.)	52% / 15%

Tableau 1 : Etude méthodologique de la glycosidation par les méthodes
de Suzuki et de Mukaiyama

Dans ces conditions, on ne retrouve que 15% d'aglycone de départ en fin de réaction, et aucune formation d'acétate de Ménisdaurilide ou d'Aquilégiolide n'est observée. La proportion entre les deux épimères reste la même après glycosidation. Par contre, après l'étape de déprotection par coupure des acétates, la proportion du mélange des épimères passe de 7 : 1 à 4 : 1. Par déprotection du groupement Fmoc, puis introduction du fluorophore, la sonde moléculaire **20** basée sur la Phyllanthurinolactone (**7**) a été obtenue. Les deux diastéréoisomères ont pu être séparés par HPLC. Les tests biologiques ont révélé que la sonde moléculaire basée sur la Phyllanthurinolactone possède une activité nyctinastique, 100 fois moins élevée que celle de la Phyllanthurinolactone naturelle. Comme c'était attendu, la sonde moléculaire épimère basée sur l'Aquilégiolide (**17**) ne possède aucune propriété de nyctinastie. L'étude par fluorescence de la sonde révèle que la cellule cible de la Phyllanthurinolactone est une cellule motrice, possédant des récepteurs spécifiques à une certaine stéréochimie de l'aglycone.

2.2.2. Hémisynthèse de la Simmondsine

L'hémisynthèse de la Simmondsine a été réalisée en 1992 par Ogawa et son groupe, à partir du L-québrachitol.²¹⁾



La glycosidation de l'aglycone (-)-**23** (dont nous présenterons la synthèse dans la partie 3. du chapitre 1) a été effectuée par la méthode de Schmidt. Un sucre **24** possédant un ester participant en C(2') a été utilisé afin d'assurer la stéréochimie β du glucoside formé. Le rendement de glycosidation est faible (27%), mais les auteurs ne précisent pas s'ils ont observé la formation d'autres produits, comme des orthoesters par exemple. Ils rapportent que des essais, par la méthode de Koenigs-Knorr, en utilisant le 1-bromo-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranose (**10**) ou le 1-chloro-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranose avec divers

sels de métaux comme promoteurs, donnent des résultats encore moins satisfaisants. La saponification des acétates du penta-acétate de Simmondsine est quantitative et permet d'obtenir la Simmondsine.

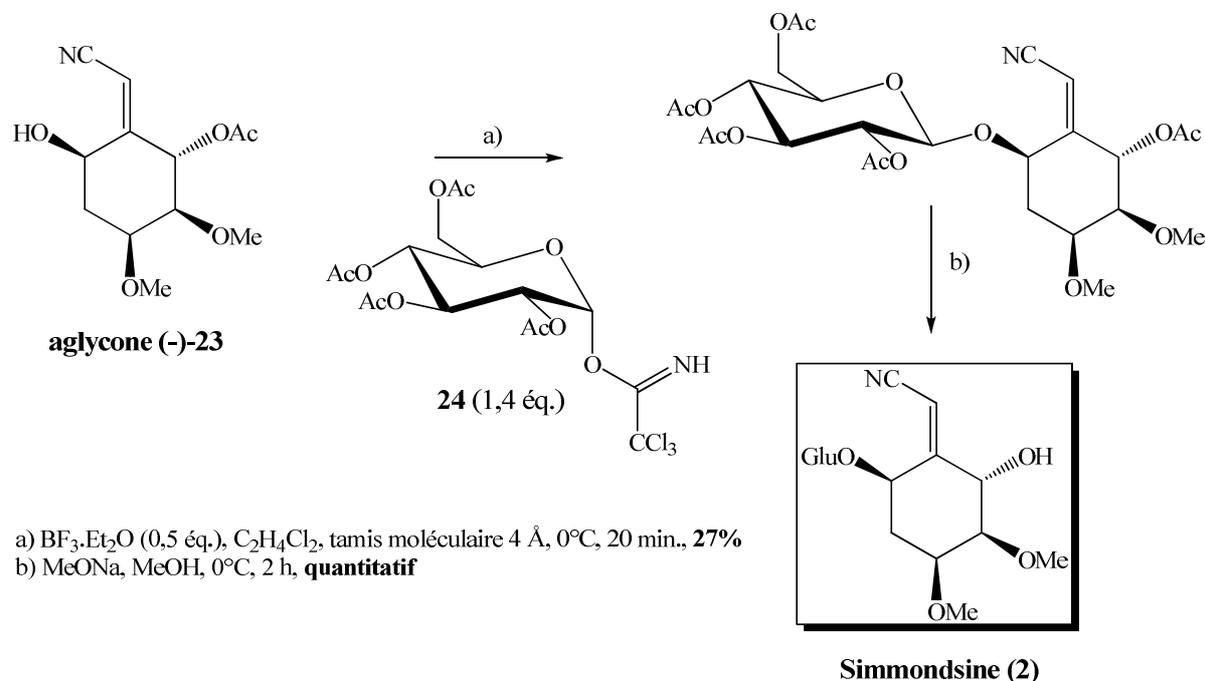


Schéma 27 : Glycosidation et étape de fin de synthèse de la Simmondsine

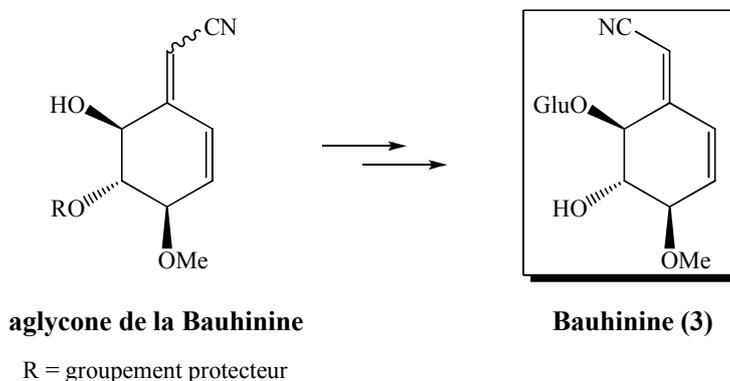
2.3. La réaction de Koenigs-Knorr optimisée au laboratoire

Les exemples précédents illustrent toute la difficulté de la réaction de glycosidation : il est souvent difficile d'obtenir le glycoside voulu avec un rendement acceptable. C'est pourquoi notre groupe s'est efforcé, dans le cadre de la synthèse totale de cyanoglucosides non-cyanogènes, de développer une méthodologie de glycosidation efficace pour des aglycones encombrés et peu réactives. La synthèse de ces aglycones sera présentée dans la partie 3. du chapitre 1.

2.3.1. Cas de la Bauhinine

La première synthèse totale de la Bauhinine a été réalisée, au laboratoire, en 1996 par G. Desmares.⁵⁰⁾ Il a largement étudié la réaction de glycosidation, en essayant

systématiquement les diverses méthodes décrites dans la littérature sur des aglycones portant divers groupements protecteurs R.



Lors des premiers essais de glycosidation, seule la méthode de Koenigs-Knorr a conduit à des produits de glycosidation. Elle est donc rapidement apparue comme la plus prometteuse. Comme nous l'avons déjà signalé, afin d'obtenir la sélectivité β désirée, un groupement participant doit être présent en C(2') sur le sucre donneur.

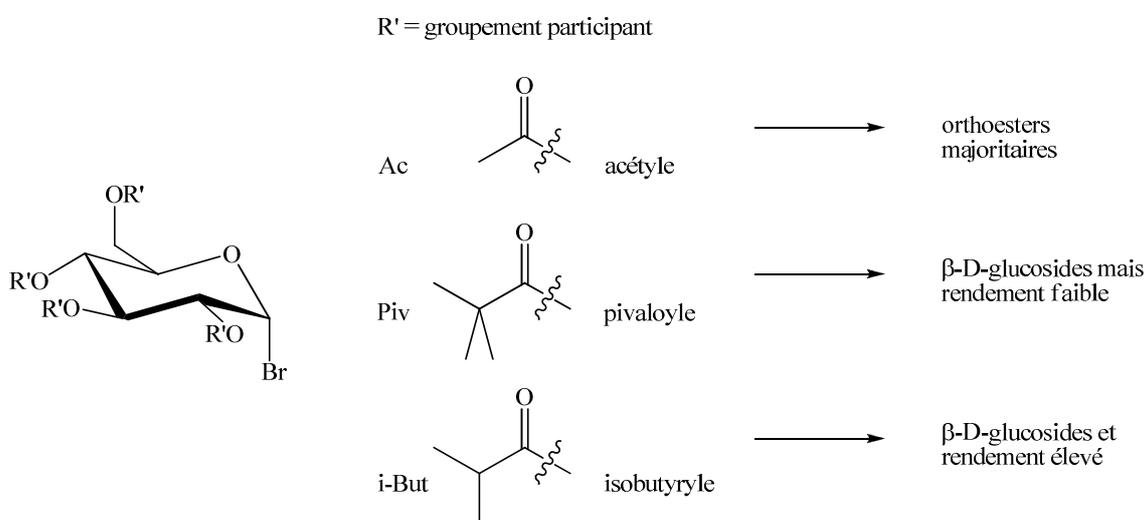


Schéma 28 : Résultats de glycosidation en fonction de l'encombrement stérique du groupement participant du sucre donneur

Le 1-bromo-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-glucopyranoside (**10**, où R' = Ac) est le réactif le plus couramment utilisé pour la méthode de Koenigs-Knorr, mais G. Desmares a montré que la réaction prépondérante est alors la formation des orthoesters, un groupement protecteur SEM ou TBDMS étant présent en C(5) de l'aglycone. En revanche, comme l'avaient montré

Kunz et Harreus,⁷⁴⁾ lorsque le groupement participant R' est un pivaloyle, bien plus volumineux qu'un acétyle, la formation d'orthoesters est évitée. Cependant la réactivité du sucre bromé correspondant devient alors extrêmement faible et les β -D-glucosides désirés n'ont été obtenus qu'avec de très faibles rendements (rendement global d'environ 15%), un groupement protecteur SEM ou méthyle étant présent en C(5) de l'aglycone. G. Desmares a alors utilisé un sucre donneur portant en C(2') un groupement ester d'encombrement stérique intermédiaire, le 1-bromo-2,3,4,6-tétra-*O*-isobutyryl- α -D-glucopyranoside (bromotétraisobutyrylglucose **25**). Une étude menée sur une aglycone modèle (\pm)-**26** portant un groupement protecteur méthyle en C(5) a donné d'excellents résultats (rendement global en β -D-glucosides de 61%).

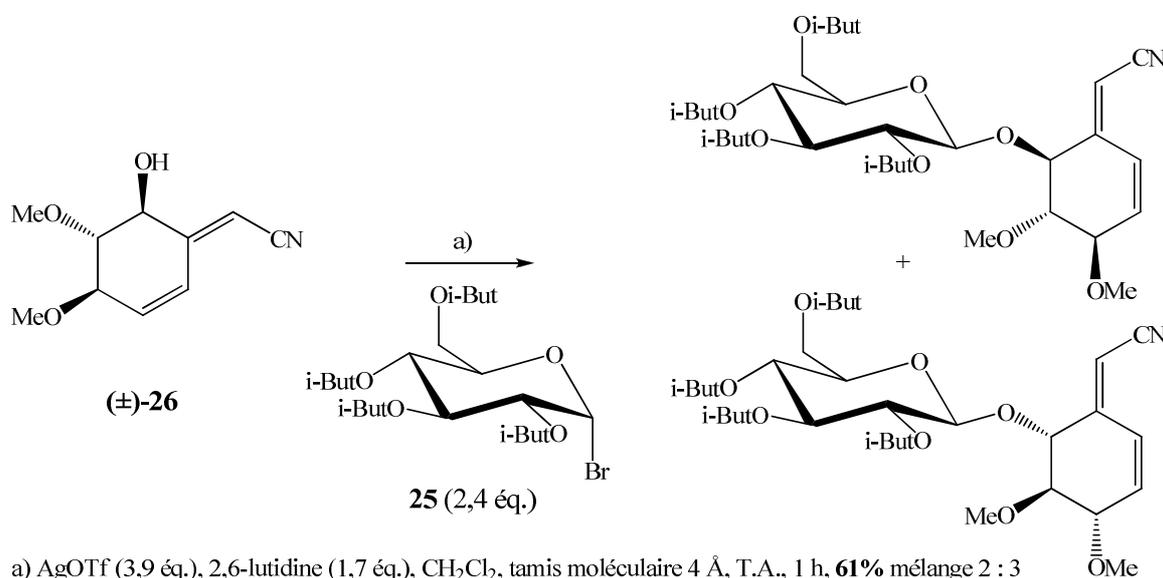
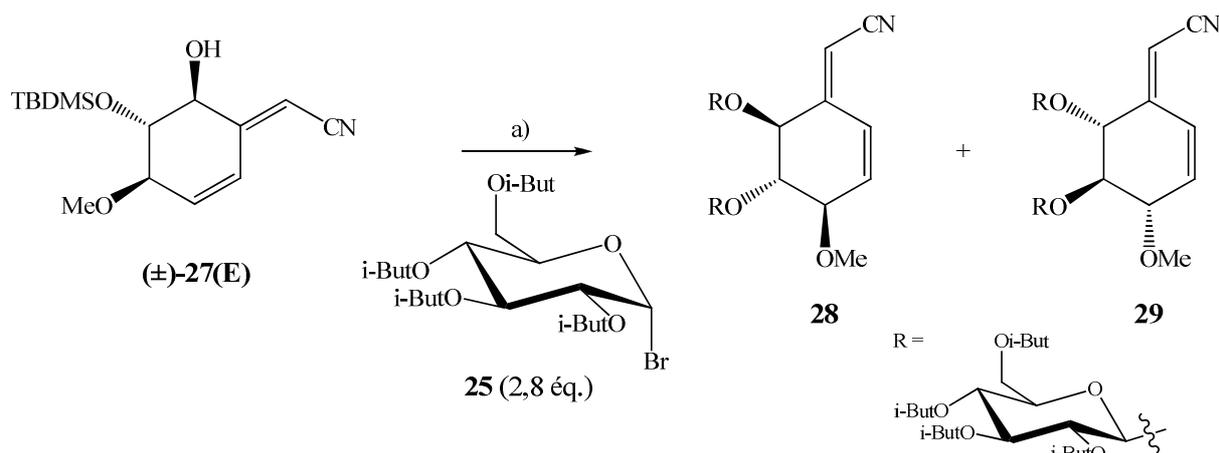


Schéma 29 : Glycosidation de l'aglycone « modèle » **26** en série racémique

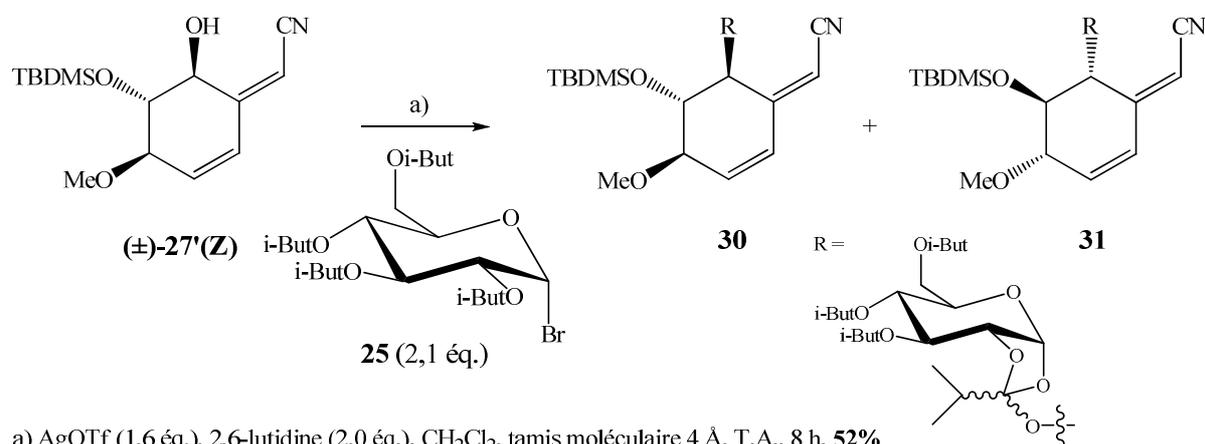
G. Desmares a testé de nombreux promoteurs, sels d'argent ou de mercure, mais seul le triflate d'argent s'est révélé efficace. Il a également utilisé une base, la 2,6-lutidine dans un premier temps, afin de neutraliser l'acide triflique libéré dans le milieu réactionnel. On peut noter le fait que pour la synthèse de la Simmondsine,^{21) b} les auteurs n'ont pas utilisé de base lors des essais de glycosylation par la méthode de Koenigs-Knorr. G. Desmares a ensuite décidé d'adapter ses nouvelles conditions de glycosylation à l'aglycone de la Bauhinine dont le groupement protecteur est un TBDMS. Malheureusement, les β -D-glucosides désirés n'ont pu être obtenus, ni à partir de l'aglycone (\pm)-**27(E)** (Schéma 30), ni à partir de l'aglycone (\pm)-**27'(Z)** (Schéma 31).



a) AgOTf (2,9 éq.), 2,6-lutidine (1,1 éq.), CH₂Cl₂, tamis moléculaire 4 Å, T.A., 8 h, **55%** mélange 65 : 35

Schéma 30 : Glycosidation de l'aglycone **27(E)** en série racémique

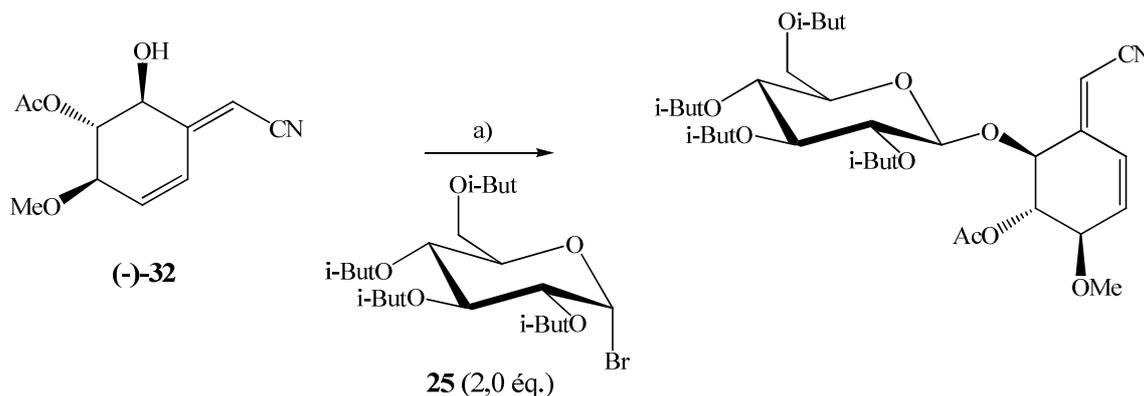
Par contre, dans le cas de (±)-**27(E)**, des diglycosides diastéréoisomères (**28** et **29**) se sont formés, résultant de la coupure de l'éther TBDMS de l'aglycone (±)-**27(E)** en milieu acide (2,9 éq. d'AgOTf pour 1,1 éq. de 2,6-lutidine). Dans le cas de (±)-**27'(Z)**, deux orthoesters (**30** et **31**), dont la configuration *endo* ou *exo* du carbone de l'orthoester n'a pas été établie, ont été obtenus lors d'un essai de glycosidation dans des conditions plus basiques (1,6 éq. d'AgOTf pour 2,0 éq. de 2,6-lutidine).



a) AgOTf (1,6 éq.), 2,6-lutidine (2,0 éq.), CH₂Cl₂, tamis moléculaire 4 Å, T.A., 8 h, **52%**

Schéma 31 : Glycosidation de l'aglycone **27'(Z)** en série racémique

Afin de limiter la formation d'orthoesters, G. Desmares a effectué un changement de groupement protecteur lui permettant d'utiliser des conditions « acides » de glycosidation (2,5 éq. d'AgOTf pour 1,0 éq. de 2,6-lutidine).

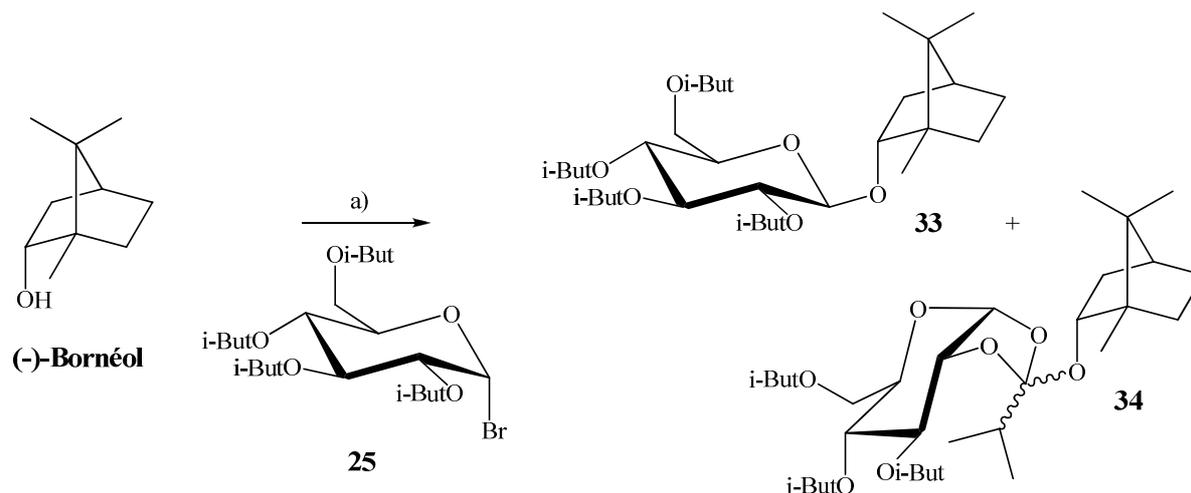


a) AgOTf (2,5 \u00e9q.), 2,6-lutidine (1,0 \u00e9q.), CH₂Cl₂, tamis mol\u00e9culaire 4 \u00c5, T.A., 1 h, 42%

Sch\u00e9ma 32 : Glycosidation de l'aglycone **32** en s\u00e9rie optiquement active

Le groupement protecteur TBDMS de l'aglycone (\pm)-**27(E)** a donc \u00e9t\u00e9 remplac\u00e9 par un ac\u00e9tyle stable en milieu acide, ce qui rallonge la synth\u00e8se de trois \u00e9tapes. N\u00e9anmoins, la synth\u00e8se totale de la Bauhinine a pu \u00eatre achev\u00e9e avec un rendement de glycosidation encourageant de 42% sur l'aglycone ($-$)-**32** portant un ac\u00e9tate en C(5). A la fin de sa th\u00e8se, G. Desmares a essay\u00e9 ses conditions de glycosidation sur des alcools terp\u00e9niques. Le β -D-glucoside du ($-$)-Born\u00e9ol (**33**), qui n'est pas obtenu en pr\u00e9sence de 2,6-lutidine, a \u00e9t\u00e9 obtenu avec un rendement de 37% en pr\u00e9sence de 2,6-di(*tert*-butyl)-4-m\u00e9thylpyridine (DTBMP). Ce r\u00e9sultat est prometteur car cette r\u00e9action est connue pour \u00eatre difficile (rendement inf\u00e9rieur \u00e0 10%) et a contribu\u00e9 \u00e0 la poursuite de l'\u00e9tude de la r\u00e9action de glycosidation par la m\u00e9thode de Koenigs-Knorr en utilisant la DTBMP comme base, utilisation qui semble limiter la formation de l'orthoester.

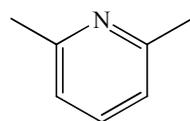
L'\u00e9tude⁷⁵⁾ a port\u00e9 sur la formation des β -D-glucosides de plusieurs alcools terp\u00e9niques, dont certains sont encombr\u00e9s, en utilisant le bromot\u00e9raisobutyrylglucose **25** comme sucre donneur, le triflate d'argent comme promoteur et la DTBMP comme base. Le but a \u00e9t\u00e9, non seulement d'obtenir les β -D-glucosides avec le meilleur rendement possible, mais aussi de les pr\u00e9parer en utilisant des conditions aussi douces que possible et compatibles avec la pr\u00e9sence de groupements labiles en milieu acide (comme des \u00e9thers silyl\u00e9s par exemple), afin d'appliquer ult\u00e9rieurement ces conditions \u00e0 la synth\u00e8se de la ($-$)-Bauhinine. Dans un premier temps, c'est l'influence de la nature du solvant sur la r\u00e9activit\u00e9 et la s\u00e9lectivit\u00e9 de la r\u00e9action de glycosidation du ($-$)-Born\u00e9ol qui a \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9e.



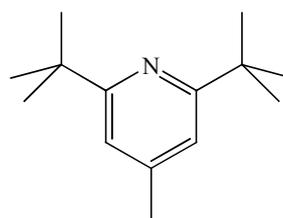
a) AgOTf, DTBMP, solvant, tamis moléculaire 4 Å, T.A., 16 h

Schéma 33 : Glycosidation du (-)-Bornéol

Les solvants chlorés, et en particulier le 1,2-dichloroéthane, se sont révélés efficaces pour limiter la formation de l'orthoester **34** tandis que dans l'éther, l'orthoester de Bornéol a été obtenu avec un rendement de 90% (un seul isomère a été détecté et isolé, mais la configuration *endo* ou *exo* du carbone de l'orthoester n'a pas été établie). De plus, la nécessité d'utiliser 2 éq. du sucre **25**, de DTBMP et d'AgOTf, afin d'obtenir une conversion supérieure à 80%, a été confirmée, ainsi que l'efficacité de la DTBMP comme base. En effet, 33% de β -D-glucoside **33** et 47% d'orthoester **34** sont formés en présence de DTBMP, et seulement 9% de β -D-glucoside **33** et 77% d'orthoester **34**, en présence de 2,6-lutidine.



2,6-lutidine

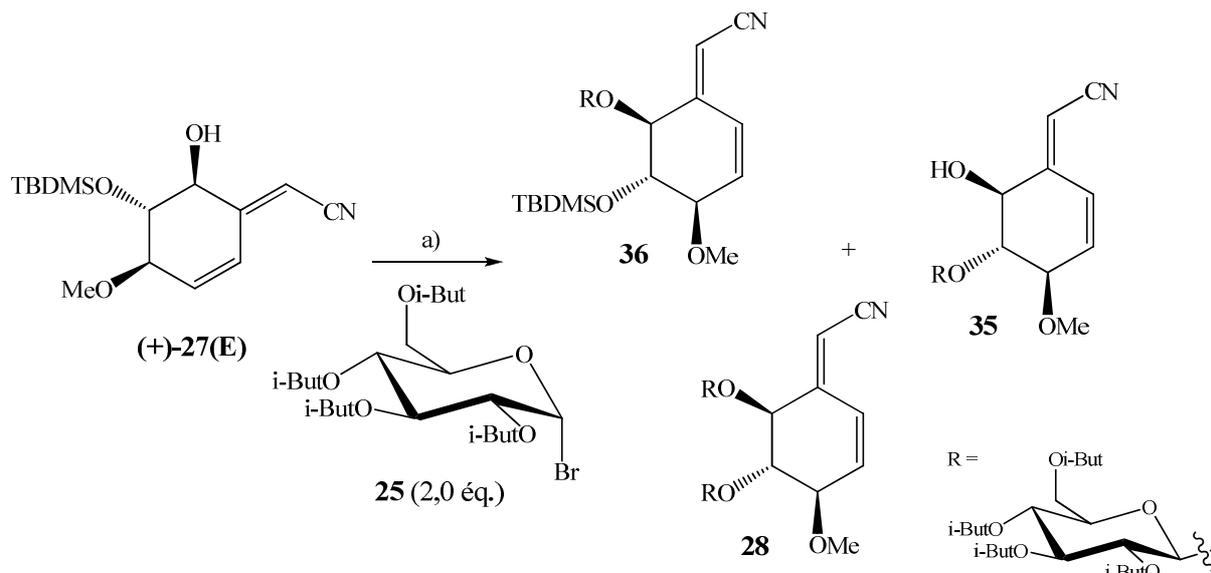


DTBMP

Ces résultats ont été obtenus dans des conditions de glycosidation peu « acides », la base étant présente dès le début de la réaction, ce qui explique peut-être la formation prépondérante de l'orthoester. G. Renevret a donc décidé d'étudier l'influence du mode d'ajout de la base sur la sélectivité orthoester / β -D-glucoside de la réaction de glycosidation. Dans une deuxième procédure expérimentale, l'ajout de la base a été différé de 15 minutes. Le β -D-glucoside de (-)-Bornéol a alors été obtenu avec un rendement de 45%, sans formation

d'orthoester. Cependant, ces conditions nettement acides ne semblent que peu compatibles avec la présence de l'éther silylé de l'aglycone de la Bauhinine **27**. L'idée a donc été d'ajouter la base au fur et à mesure de l'avancement de la réaction et donc de la formation de l'acide triflique. Dans une troisième procédure expérimentale, 0,3 éq. de base ont été introduits dès le début de la réaction et les 1,7 éq. restants ont été ajoutés pendant 45 min., toutes les minutes. Cette procédure semble être un bon compromis entre la limitation de la formation de l'orthoester de (-)-Bornéol (18% au lieu de 47%), la limitation de l'acidité du milieu et la formation avec un rendement satisfaisant du β -D-glucoside de (-)-Bornéol (45% au lieu de 33%). Ces trois procédures ont alors été testées sur d'autres alcools terpéniques et les résultats ont été comparables. Cette étude nous a permis de confirmer le fait que la formation sélective du β -D-glucoside au détriment de l'orthoester dépend considérablement de l'acidité du milieu réactionnel.⁷⁶⁾

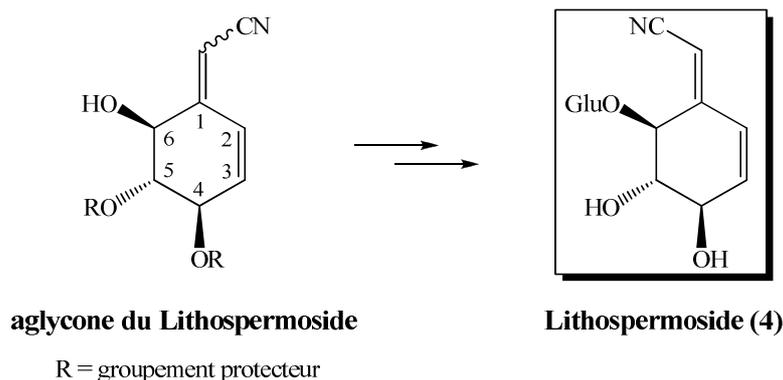
Fort de ces résultats, les trois procédures de glycosidation précédentes ont été appliquées par D. Josien-Lefebvre à l'aglycone **27(E)** en série optiquement active, dont le groupement protecteur est un éther TBDMS.⁵¹⁾ Les résultats obtenus sont cohérents avec les observations de G. Desmares, ainsi qu'avec les conclusions issues de l'étude de la glycosidation des alcools terpéniques. En effet, les procédures « acides » provoquent la coupure de l'éther silylé et la formation du diglucoside **28**, mais également d'un composé **35** plus inattendu, glycosidé en C(5) et dont le OH en C(6) est libre. En revanche, aucune formation d'orthoester n'est observée, même dans les conditions les plus basiques. Dans ce cas particulier, la difficulté consiste donc à mettre au point des conditions « d'acidité intermédiaire », permettant ainsi d'obtenir une bonne conversion de l'aglycone en β -D-glucoside **36** désiré, tout en évitant la coupure du groupement protecteur silylé. C'est pourquoi D. Josien-Lefebvre a décidé de tester la glycosidation de l'aglycone (+)-**27(E)** à l'aide de procédures dérivées des précédentes, comportant une quantité variable de base ajoutée au début de la réaction, suivie d'un ajout lent. Il s'est avéré que la sélectivité β -D-glucoside **36** / produits secondaires dépend principalement de la quantité de base présente au début de la réaction. Le meilleur rendement (58%) a été obtenu pour une quantité de base ajoutée au début de la réaction de 1,35 éq. et pour une quantité de base restante de 0,65 éq. ajoutée lentement à température ambiante. D'autre part, cette procédure peu « acide » a été appliquée aux alcools terpéniques et la formation prévisible d'une quantité significative d'orthoester est effectivement observée, ce qui montre que les résultats dépendent fortement de la nature de l'alcool à glycosider.

Schéma 34 : Glycosidation de l'aglycone **27(E)** en série optiquement active

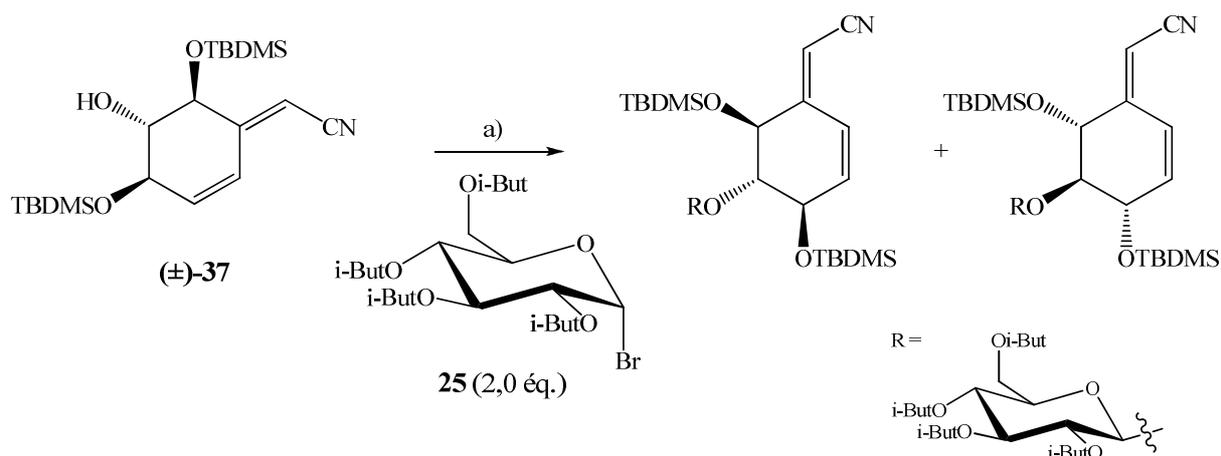
D. Josien-Lefebvre a également étudié l'influence de la méthode de préparation du triflate d'argent sur le rendement de glycosidation. Il en résulte que selon la qualité du triflate d'argent employé dans la réaction de glycosidation, le rendement en β -D-glucoside peut tripler, passant ainsi de 20% à 58%. D. Josien-Lefebvre a réussi à mettre au point une méthode de préparation reproductible, du triflate d'argent le plus actif, à partir de celle de Whitesides et son groupe.⁷⁷⁾ On peut noter le fait que les procédures de glycosidation précédentes appliquées à l'aglycone **27'(Z)**, ne permettent d'obtenir qu'un très faible rendement en β -D-glucoside de 7% tout au plus.

2.3.2. Cas du Lithospermoside

D. Josien-Lefebvre a donc choisi d'utiliser le groupement TBDMS afin de protéger les OH libres en C(4) et C(5) de l'aglycone du Lithospermoside.



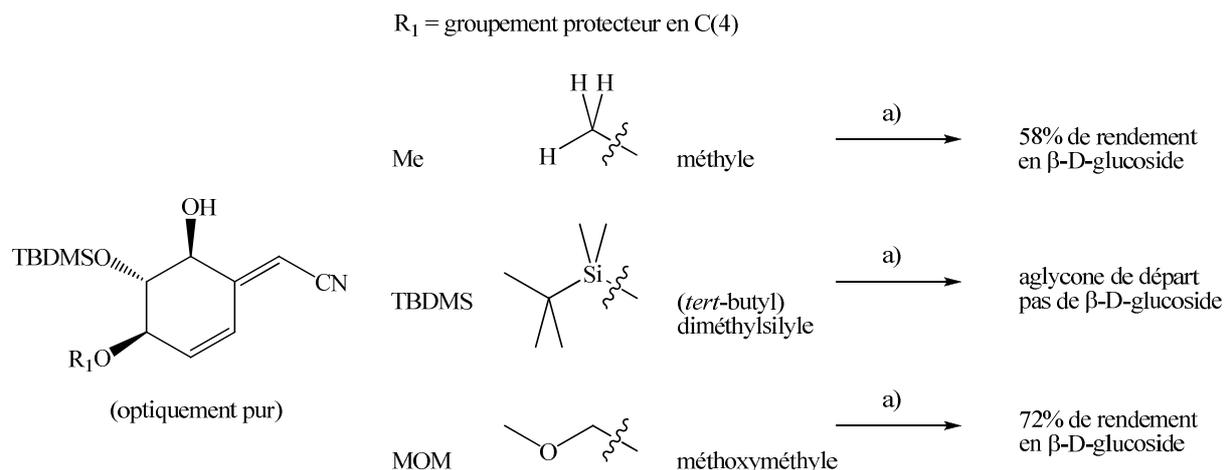
Malheureusement, les β -D-glucosides n'ont pu être obtenus, ni à partir de l'aglycone d'isomérisation E, ni à partir de l'aglycone d'isomérisation Z, seule l'aglycone de départ est récupérée, quasi-quantitativement, en fin de réaction. D. Josien-Lefebvre a décidé de vérifier l'efficacité de ses conditions de glycosidation, sur une aglycone isomère **37** formée en quantité significative lors de la synthèse des aglycones en série racémique. Les deux β -D-glucosides diastéréoisomères ont été obtenus en mélange 1 : 1 avec un rendement de 66%, pour 1,35 éq. de base ajoutée au début de la réaction et 0,65 éq. de base en ajout lent.



a) AgOTf (2,0 éq.), DTBMP (2,0 éq.), C₂H₄Cl₂, tamis moléculaire 4 Å, T.A., 16 h, 66% mélange 1 : 1

Schéma 35 : Glycosidation d'une aglycone **37** en série racémique

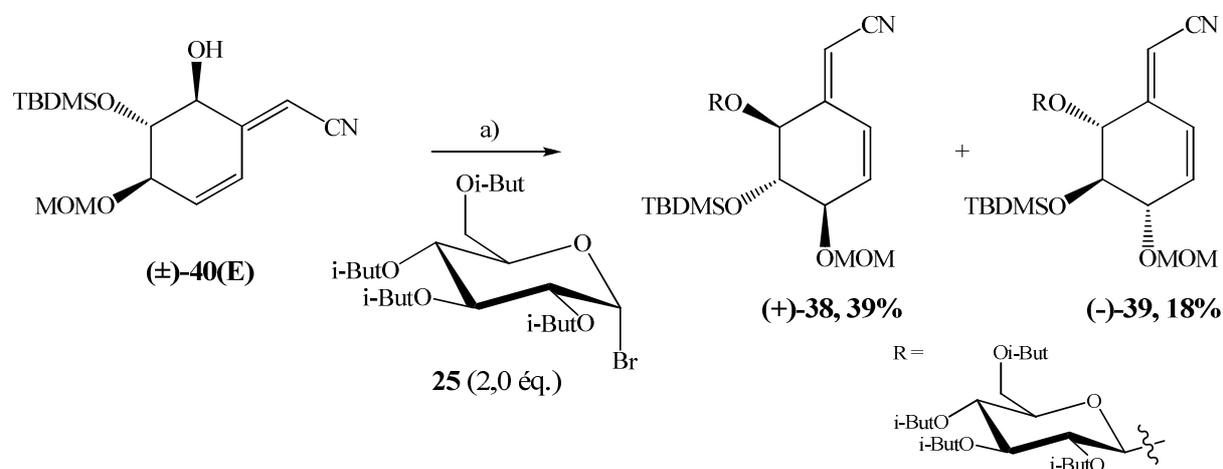
Le OH en C(5) est donc beaucoup plus réactif que le OH en C(6) vis-à-vis de la réaction de glycosidation, ce qui avait déjà été observé pour l'aglycone de la Bauhinine (+)-**27(E)** dans des conditions acides (voir pp. 37-38). Aucune formation d'orthoester n'a été rapportée. Il semble bien que l'encombrement stérique de la position 4, conséquence de la présence d'un éther TBDMS volumineux, provoque une modification importante de la réactivité du OH en C(6) des aglycones lors de la réaction de glycosidation. En effet, la seule différence entre l'aglycone de la Bauhinine et celle du Lithospermoside est la présence d'un groupement protecteur méthyle à la place d'un éther TBDMS. Pourtant les résultats obtenus sont nettement différents (voir Schéma 36 page suivante). Les deux β -D-glucosides diastéréoisomères ((+)-**38** et (-)-**39**), issus de la glycosidation de l'aglycone (\pm)-**40(E)** protégée par un groupement MOM en C(4), ont été obtenus avec des rendements respectifs de 39% et 18% (voir Schéma 37 page suivante) pour 1,35 éq. de base ajoutée au début de la réaction et 0,65 éq. de base en ajout lent (même procédure que pour la Bauhinine).



a) sucre **25** (2,0 éq.), AgOTf (2,0 éq.), DTBMP (2,0 éq.), C₂H₄Cl₂, tamis moléculaire 4 Å, T.A., 16 h

Schéma 36 : Résultats de glycosidation en fonction de la nature du groupement protecteur de l'aglycone en C(4)

Les mêmes conditions ont été essayées avec l'aglycone (±)-**40'**(Z) mais elle ne réagit pas et est récupérée en fin de réaction sans avoir été dégradée.



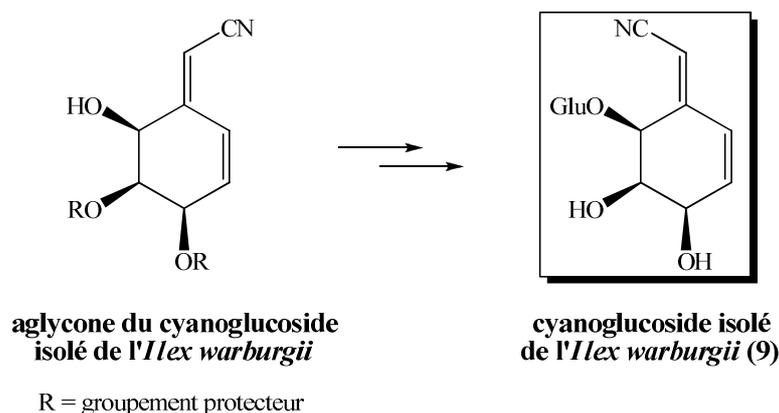
a) AgOTf (2,0 éq.), DTBMP (2,0 éq.), C₂H₄Cl₂, tamis moléculaire 4 Å, T.A., 16 h, **57%**

Schéma 37 : Glycosidation de l'aglycone 40(E) en série racémique

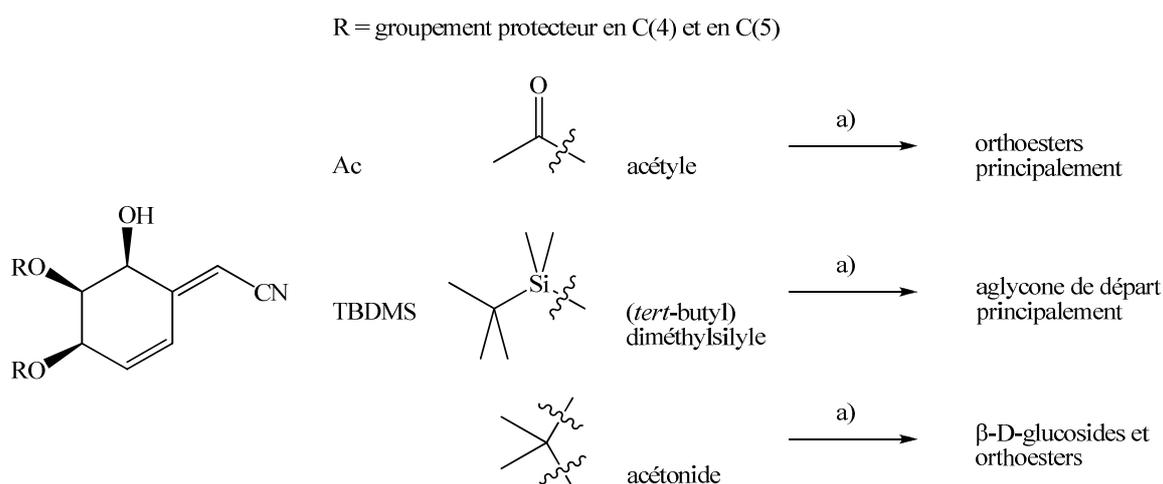
Les dernières étapes de la synthèse n'ont posé aucun problème. La synthèse totale de Lithospermoside⁵³⁾ a été achevée efficacement, grâce à la versatilité des conditions de glycosidation mises au point au laboratoire.

2.3.3. Cas du cyanoglucoside isolé de *Ilex warburgii*

La synthèse totale du cyanoglucoside isolé de *Ilex warburgii* avait été initiée par E. Vieira dans le laboratoire du Pr. Vogel, mais l'étape de glycosidation n'avait pas pu être réalisée.⁵⁵⁾ D. Josien-Lefebvre a décidé d'appliquer à ces aglycones les nouvelles procédures de glycosidation développées dans notre laboratoire.



Dans le cas de la protection des deux groupements hydroxyles par un acétonide, les β -D-glucosides ont été obtenus en mélange 1 : 1 avec un rendement de 50%, accompagnés d'orthoesters formés avec un rendement de 31%, pour 0,68 éq. de base ajoutée au début de la réaction et 1,32 éq. de base en ajout lent.



a) sucre **25** (2,0 éq.), AgOTf (2,0 éq.), DTBMP (2,0 éq.), C₂H₄Cl₂, tamis moléculaire 4 Å, T.A., 16 h

Schéma 38 : Résultats de glycosidation en fonction de la nature du groupement protecteur de l'aglycone en C(4) et en C(5)

Lorsque l'on diminue la quantité de base ajoutée au début de la réaction, le rendement en β -D-glucosides et en orthoesters chute, et le rendement en produits issus de la coupure de l'acétonide augmente. Par contre, lorsque l'on augmente la quantité de base ajoutée au début de la réaction, le rendement en β -D-glucosides chute également, mais le rendement en orthoesters augmente, et le rendement en produits issus de la coupure de l'acétonide diminue. La quantité de base optimale à introduire en début de réaction est donc déterminante pour limiter la formation de produits secondaires.

Afin de limiter encore davantage ces deux réactions « parasites », D. Josien-Lefebvre a choisi de préparer une aglycone (\pm)-**41** portant un acétal dérivé de la cyclohexanone, un groupement protecteur bien plus stable en milieu acide que l'acétonide.

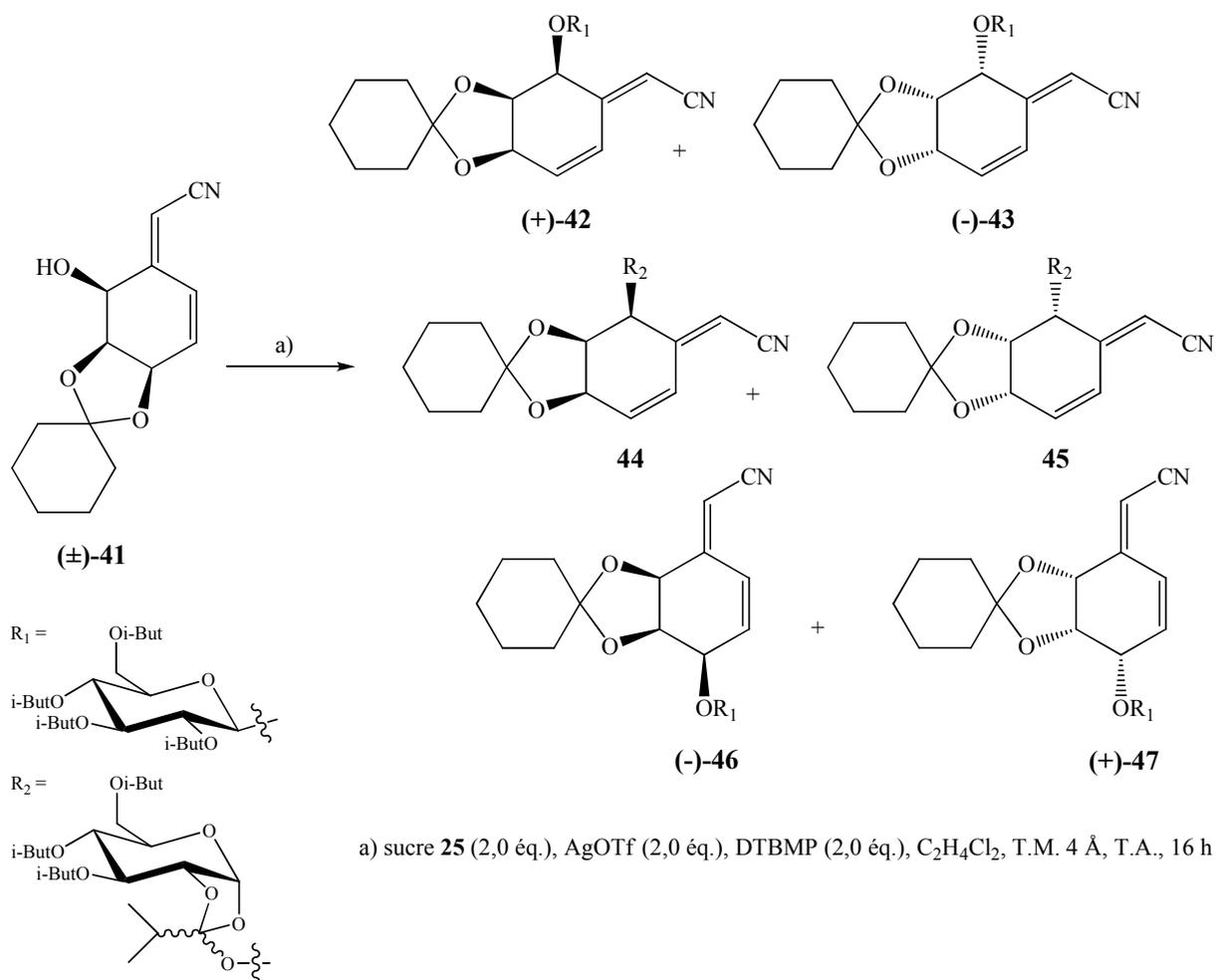


Schéma 39 : Produits formés lors de la glycosidation de l'aglycone **41** en série racémique

En n'utilisant que 0,12 éq. de base en début de réaction, les β -D-glucosides (+)-**42** et (-)-**43** désirés peuvent être obtenus en mélange 1 : 1 avec un rendement de 65%, accompagnés de moins de 5% d'orthoesters **44** et **45** et de 15% de β -D-glucosides (-)-**46** et (+)-**47** issus de la coupure de l'acétal. Les résultats sont bien meilleurs, mais la formation des différents produits de glycosidation est devenue extrêmement sensible à la quantité de base présente en début de réaction. En effet, une différence de 0,08 éq. de base en début de réaction peut faire chuter le rendement en β -D-glucosides (+)-**42** et (-)-**43** et augmenter le rendement en orthoesters **44** et **45** de 20% ! Les dernières étapes de la synthèse n'ont posé aucun problème. La synthèse totale du cyanoglucoside isolé de l'*Ilex warburgii* a été achevée en 2007.⁵⁴⁾

2.4. Conclusion

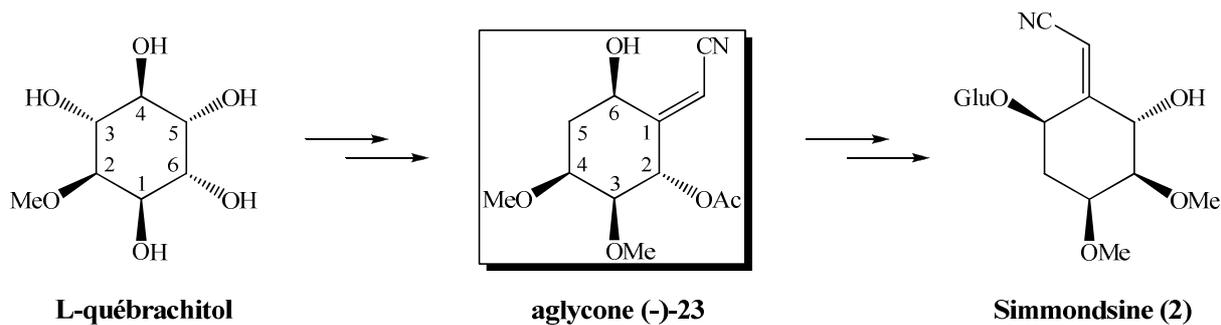
Les premiers exemples de glycosidation (Phyllanthurinolactone et Simmondsine) ont montré qu'il est difficile d'obtenir le produit voulu sans produits secondaires et avec un bon rendement. En adaptant les conditions de glycosidation, notamment en ce qui concerne la quantité de base ajoutée au début de la réaction, et en choisissant judicieusement le groupement protecteur de l'aglycone, le rendement de glycosidation selon la méthode de Koenigs-Knorr peut être nettement amélioré et la quantité de produits secondaires réduite. Les β -D-glucosides conduisant aux cyanoglucosides non-cyanogènes peuvent donc être obtenus efficacement par cette méthode. L'efficacité de la réaction de glycosidation est essentielle, mais la préparation de l'aglycone représente tout de même une part importante du travail.

3. Synthèse d'aglycones de type cyclitol

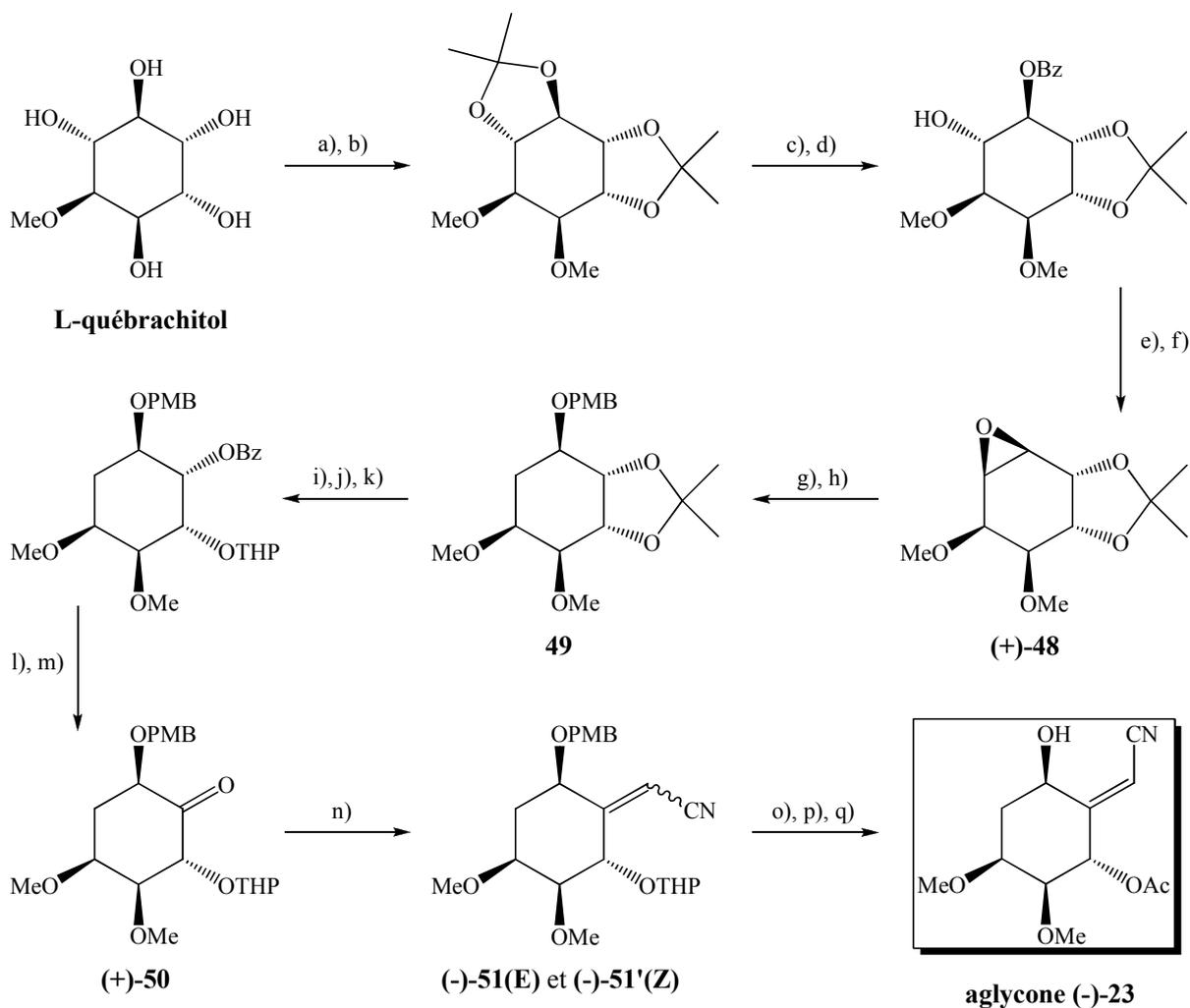
La synthèse d'aglycones polyhydroxylées peut être envisagée sous divers aspects. Deux approches principales se distinguent, selon la nature du produit de départ utilisé. Lorsque l'on part d'un produit naturel de structure déjà complexe, il s'agit d'une hémisynthèse. C'est le cas pour la synthèse de la Simmondsine et pour celle de la Purshianine.

3.1. Hémisynthèse de la Simmondsine et de la Purshianine

La stéréochimie des carbones 1, 2, 4 et 6 du L-québrachitol a été conservée tout au long de la synthèse. Ces carbones correspondent respectivement aux carbones 3, 4, 6 et 2 de l'aglycone (-)-**23**.



La synthèse commence par des étapes de protection des OH libres du cyclitol de départ et par la coupure sélective de l'acétonide *trans* par l'acide *para*-toluènesulfonique.

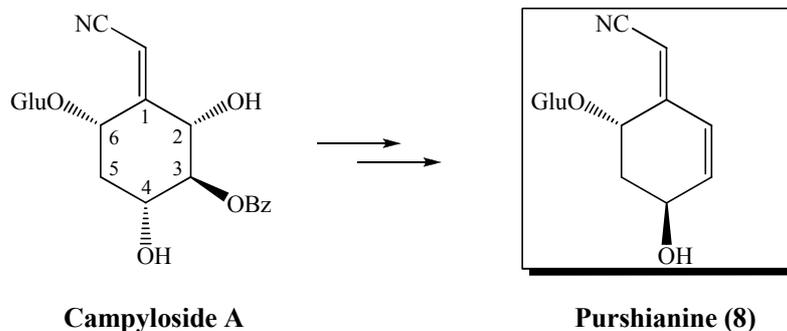


a) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, *p*-TsOH, DMF, 80°C, 40 h, **85%** b) NaH, MeI, DMF, 0°C-T.A., 50 min., **96%** c) *p*-TsOH, MeOH, 0°C, 7 h, **81%** d) BzCl, pyridine, 0°C, 27 h, **50%** e) MeSO_2Cl , pyridine, 0°C, 6 h, **83%** f) MeONa, MeOH, T.A., 3 h, **84%** g) LiAlH_4 , THF, 0°C, 3 h, **91%** h) NaH, PMBCl, DMF, T.A., 12 h, **81%** i) *p*-TsOH, MeOH, T.A., 4 h, **92%** j) BzCl, pyridine, 70°C, 13 h, **87%** k) DHP, *p*-TsOH, CH_2Cl_2 , T.A., 30 min., **98%** l) MeONa, MeOH, 50°C, 9 h, **89%** m) PCC, T.M. 4 Å, CH_2Cl_2 , T.A., 6 h, **87%** n) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$, *t*-BuOK, T.A., 6 h, **43%** de (-)-51(E) et **37%** de (-)-51'(Z) o) PPTS, EtOH, 50°C, 4 h, **97%** à partir de (-)-51(E) p) Ac_2O , pyridine, T.A., 2 h, **quantitatif** q) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{H}_2\text{O}$, T.A., 18 h, **72%**

Schéma 40 : Synthèse de l'aglycone (-)-23

Après formation d'un groupement partant mésylate et saponification du benzoate, l'époxyde (+)-**48** est obtenu. La réduction de cet époxyde par LiAlH_4 et la protection par un groupement *para*-méthoxybenzyle (PMB) de l'alcool ainsi formé aboutit exclusivement au composé **49**. La synthèse se poursuit par quelques étapes de protection et de déprotection, et après une étape d'oxydation par le chlorochromate de pyridinium (PCC), la cétone (+)-**50** est finalement obtenue. Le groupement cyanométhylène présent en C(1) de l'aglycone (-)-**23** est installé grâce à la réaction de Wittig-Horner appliquée à la cétone (+)-**50**. Les isomères (-)-**51(E)** et (-)-**51'(Z)** sont obtenus avec des rendements respectifs de 43% et de 37%. L'isomère (-)-**51(E)** possède la configuration requise pouvant conduire à la Simmondsine. En vue des étapes de fin de synthèse, il est nécessaire de remplacer le groupement protecteur tétrahydro-2*H*-pyranyle (THP) de (-)-**51(E)** par un groupement protecteur acétyle, dont les conditions d'hydrolyse sont compatibles avec la présence de la liaison glycosidique. La coupure du groupement PMB en C(6) fournit alors l'aglycone (-)-**23** (d'isométrie E), qui a donc été obtenue à partir du L-québrachitol en 17 étapes et avec un rendement global de 3%.

Après cette première synthèse d'un cyanoglucoside non-cyanogène réalisée à partir d'un produit de départ naturel, Ngongang Djintchui et ses collaborateurs ont proposé en 2009 une hémisynthèse de la Purshianine à partir du Campyloside A.⁴⁵⁾



Cette hémisynthèse est bien différente de celle de la Simmondsine, en effet, le produit de départ étant déjà un cyanoglucoside non-cyanogène, l'étape de glycosidation et les étapes de formation du groupement cyanométhylène sont évitées. Ceci réduit considérablement le nombre d'étapes à envisager, la synthèse sera donc relativement « courte ». De plus, la configuration inhabituelle du carbone 6, portant le glucosyle de la Purshianine, est déjà présente sur le Campyloside A de départ. Seule la partie de l'aglycone du Campyloside A comprenant les carbones 2, 3 et 4 sera modifiée par inversion de la configuration du OH en

C(4) et formation d'une double liaison entre les carbones 2 et 3. Les deux premières étapes consistent donc à protéger les groupements hydroxyles de la partie sucre, afin de pouvoir modifier par la suite les groupements hydroxyles de la partie aglycone. La synthèse se poursuit par une réaction de Mitsunobu et par l'hydrolyse du benzoate, aboutissant à l'obtention du composé **52** possédant la stéréochimie de la Purshianine. Après formation de la double liaison et déprotection des groupements hydroxyles de la partie sucre, la Purshianine a pu être obtenue en 9 étapes.

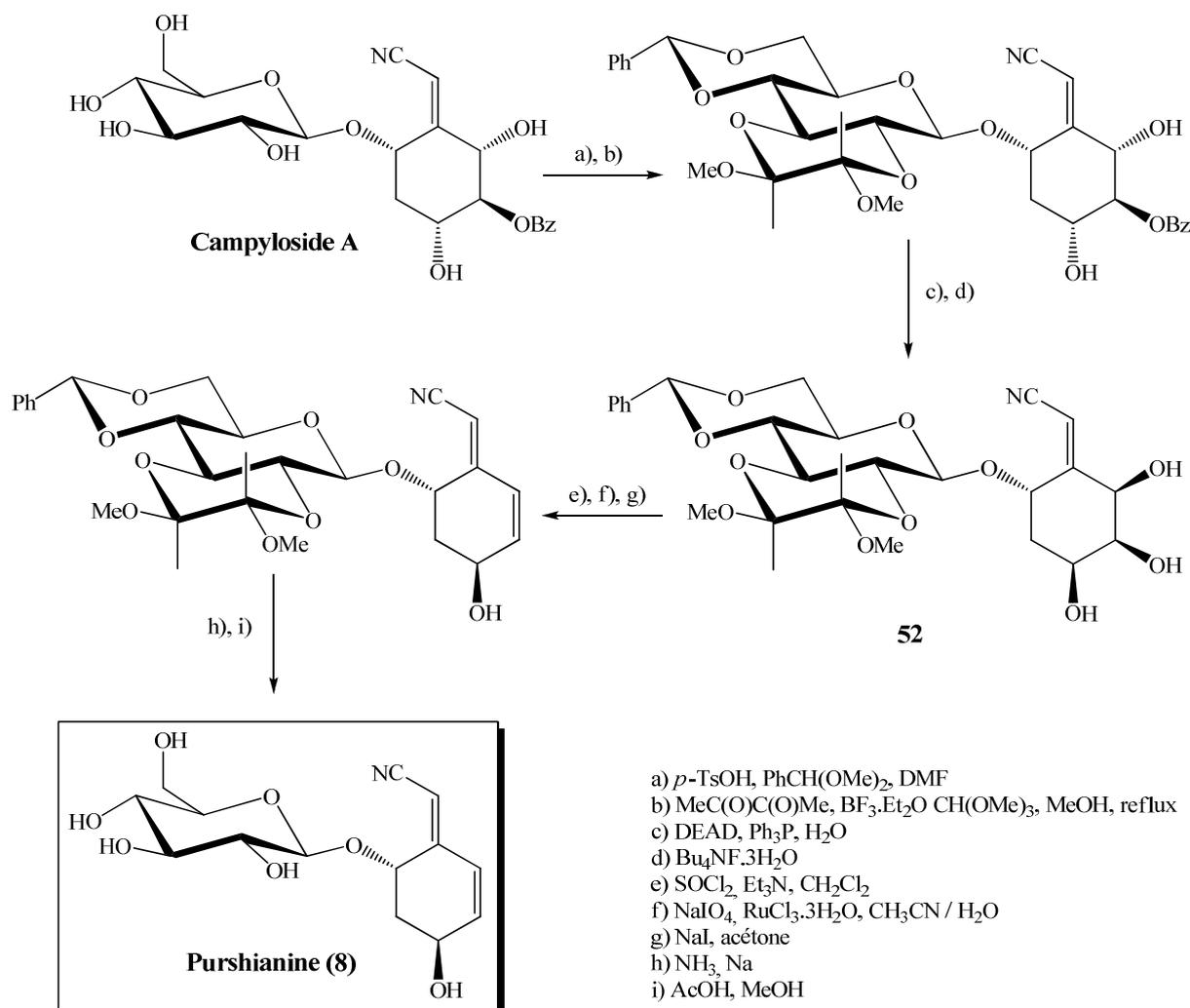
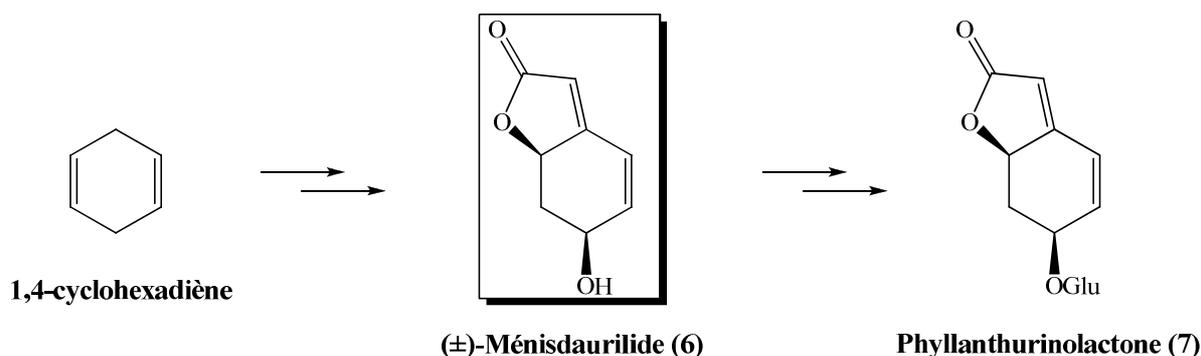


Schéma 41 : Hémisynthèse de la Purshianine

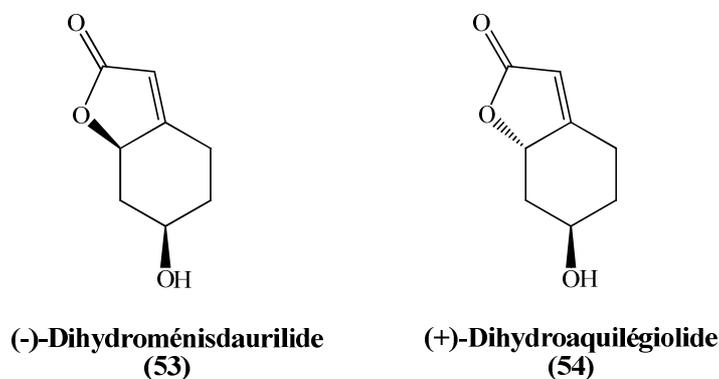
Nous allons maintenant décrire la synthèse totale d'aglycones de cyanoglucosides non-cyanogènes et de composés proches en commençant par le Ménisdaurilide (la lactone de la Ménisdaurine) et ses isomères ou dérivés éventuels.

3.2. Synthèse du Ménisdaurilide

La synthèse totale du Ménisdaurilide (**6**) en série racémique a été publiée en 1998 par Mori et son groupe⁴³, dans le cadre de la détermination de la configuration absolue de la Phyllanthurinolactone (**7**) (voir p. 24, partie 2.2.1., chapitre 1).

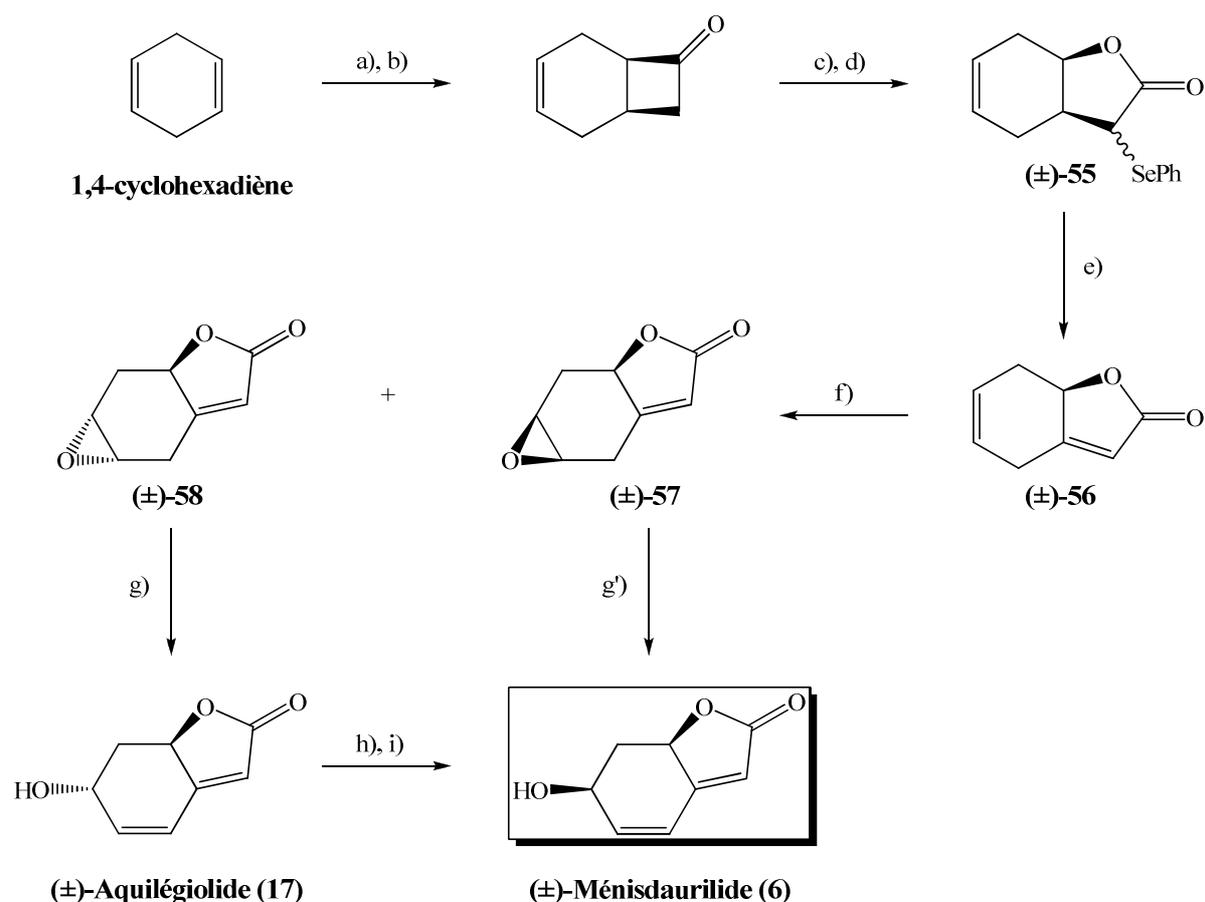


Bien que Majewski et ses collaborateurs aient publié la synthèse énantiosélective du (-)-Dihydroménisdaurilide (**53**) et du (+)-Dihydroaquilégolide (**54**) dès 1995⁷⁸, Mori et ses collaborateurs décidèrent de développer une voie de synthèse bien différente.



Cette synthèse débute par une cycloaddition [2+2] du 1,4-cyclohexadiène avec le dichlorocétène suivie d'une déhalogénéation et se poursuit par une oxydation de Baeyer-Villiger permettant ainsi la formation de la partie lactone. L'élimination thermique d'acide phénylsélénénique du sélénioxyde, obtenu à partir de l'oxydation du composé (±)-**55** par H₂O₂, est favorisée par la présence du groupement carbonyle, aboutissant ainsi à la formation du système α,β-insaturé du carbonyle de la lactone (±)-**56**. L'oxydation de la double liaison du cycle à 6 carbones par l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) fournit les époxydes (±)-**57** et (±)-**58** avec des rendements respectifs de 13% et 71%. L'ouverture de l'époxyde du

composé (\pm)-**57** en milieu basique permet d'obtenir directement le (\pm)-Ménisdaurilide après 7 étapes et un rendement global de 3%, alors que le même traitement appliqué au composé (\pm)-**58** conduit au (\pm)-Aquilégolide. Puisque le Ménisdaurilide ne peut être obtenu directement qu'en très faible quantité, les auteurs décidèrent de convertir l'Aquilégolide en Ménisdaurilide, par inversion de la configuration du OH en C(6). Après l'étape d'oxydation par le PCC et l'étape de réduction par la méthode de Luche, le Ménisdaurilide est obtenu en 9 étapes et avec un rendement global de 11% en série racémique.

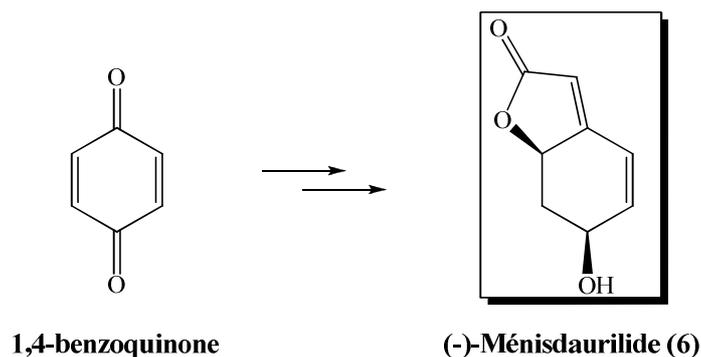


a) CCl_3COCl , Zn, Et_2O , ultrasons, **70%** b) Zn, AcOH, **85%** c) H_2O_2 , AcOH, 5°C , 14 h, **95%** d) 1) LDA, THF, -78°C , 1 h 2) PhSeBr, 1 h, **90%** e) H_2O_2 , THF / AcOH, 4°C , 2 h, **60%** f) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , T.A., 24 h, **71%** de (\pm)-**58** et **13%** de (\pm)-**57** g) K_2CO_3 , MeOH, 4°C , 30 min., **78%** à partir de (\pm)-**58** g') K_2CO_3 , MeOH, 4°C , 30 min., **75%** à partir de (\pm)-**57** h) PCC, AcONa, CH_2Cl_2 , T.M. 4 Å, T.A., 2 h, **81%** i) 1) CeCl_3 , EtOH, T.A., 1 h 2) NaBH_4 , 5°C , 30 min., **79%**

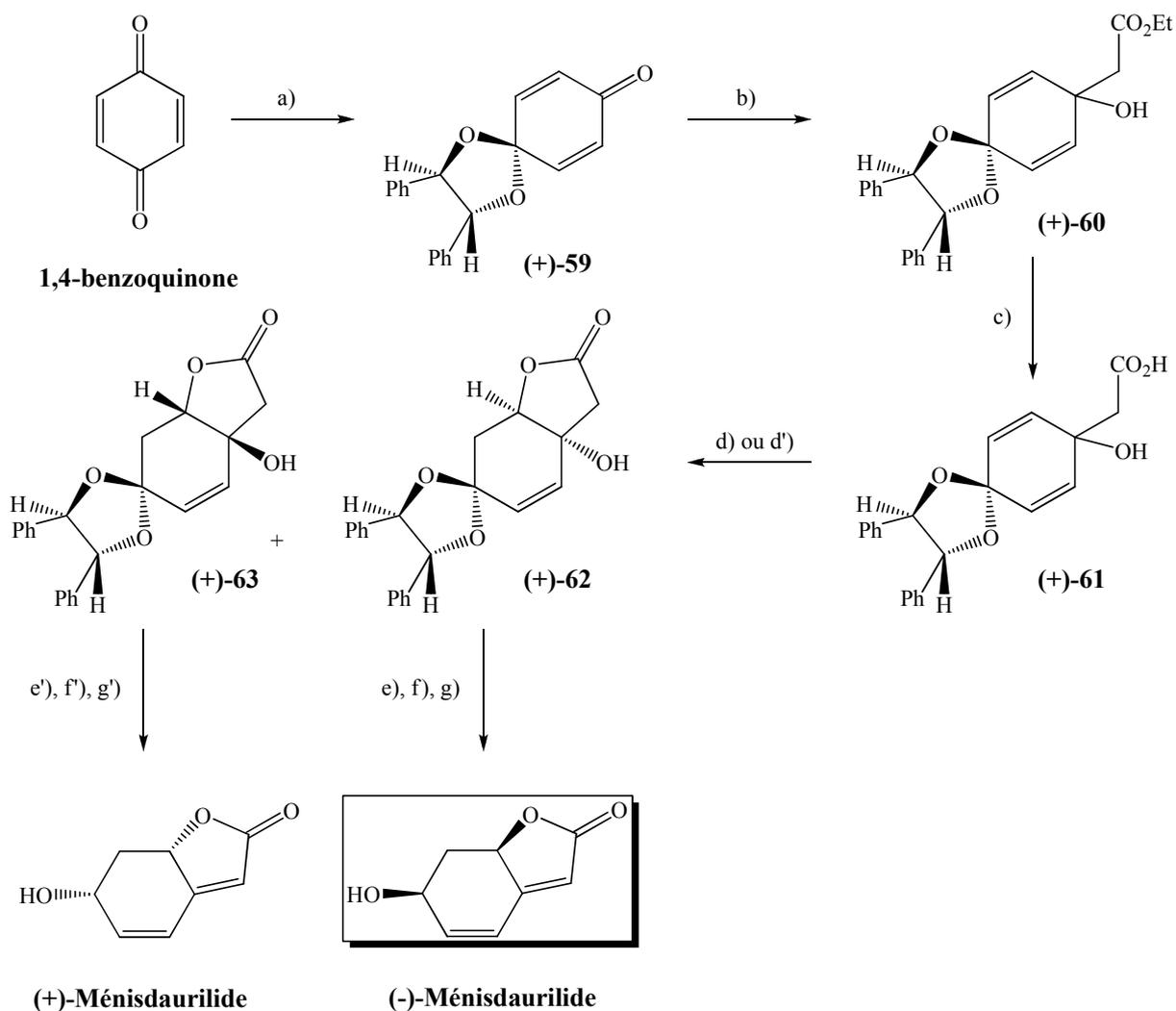
Schéma 42 : Synthèse totale du Ménisdaurilide en série racémique

Cette première synthèse totale du Ménisdaurilide, en série racémique, est très efficace, le nombre d'étapes est limité et le rendement global est bon. L'objectif de Mori et son groupe était la synthèse du β -D-glucoside du Ménisdaurilide (voir p. 24, partie 2.2.1., chapitre 1).

La première synthèse totale du Ménisdaurilide en série optiquement active a été publiée en 2002 par de March et son groupe⁴⁴⁾, dans le cadre de la valorisation des monoacétals de la 1,4-benzoquinone comme précurseurs chiraux peu coûteux et simples d'accès.



Un large panel⁷⁹⁾ de produits de départ dérivés du monoacétal (+)-**59**⁸⁰⁾ a été développé, permettant potentiellement la synthèse de nombreux produits naturels. Le dérivé qui nous intéresse ici est le composé (+)-**60** obtenu en deux étapes à partir de la 1,4-benzoquinone. La saponification de l'ester (+)-**60** fournit l'acide carboxylique (+)-**61**, qui, selon le choix du promoteur de cyclisation intramoléculaire employé (trifluoroacétate de mercure ou acide trifluoroacétique), favorisera la formation soit de la lactone (+)-**62**, soit de la lactone (+)-**63**. Les auteurs précisent que la purification de la lactone (+)-**63**, conduisant à l'énantiomère non-naturel du Ménisdaurilide, ne pose aucun problème, alors que la lactone (+)-**62**, conduisant à l'énantiomère naturel du Ménisdaurilide, est toujours contaminée par 7% de la lactone (+)-**63**. La synthèse se poursuit, d'une part à partir de (+)-**62** et d'autre part à partir de (+)-**63**, par une étape de déshydratation favorisée par la formation d'un système conjugué s'étendant aux deux cycles et une étape de déprotection de la cétone. La dernière étape est une réduction selon Luche. Le (-)-Ménisdaurilide et le (+)-Ménisdaurilide ont pu être obtenus en 7 étapes, 10% et 11% de rendement global, 80% et au-delà de 98% d'excès énantiomérique respectivement (voir *Schéma 43* page suivante).

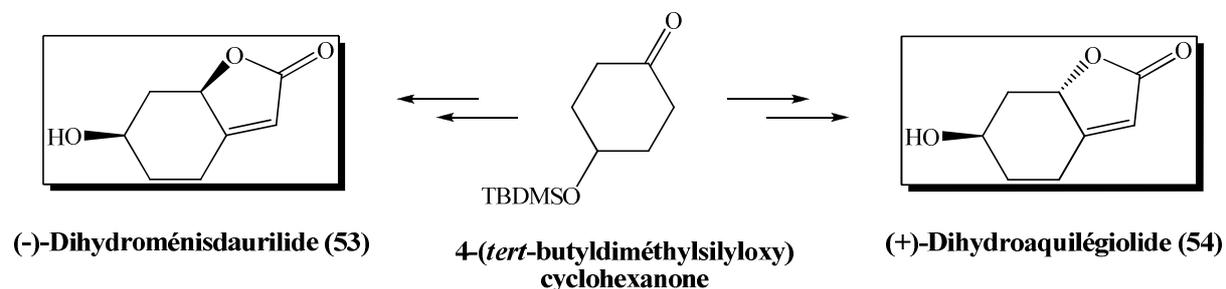


a) 1) (2R, 3R)-diphényléthylène glycol, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DME, T.A., 3 h 2) HCl / dioxane / CH_3CN , 75°C , 1 h, **75%** b) $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, In, DMF, T.A., 14 h, **94%** c) KOH , H_2O / EtOH , T.A., 5 h, **84%** d) $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$, CH_2Cl_2 , T.A., 1 j, **45%** de (+)-62 et **30%** de (+)-63 d') $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CHCl_3 , T.A., 2 j, **28%** de (+)-62 et **60%** de (+)-63 e) SOCl_2 , pyridine, T.A., 15 min., **89%** à partir de (+)-62 e') SOCl_2 , pyridine, T.A., 30 min., **84%** à partir de (+)-63 f) montmorillonite K-10, CH_2Cl_2 , reflux, 1 j, **65%** f') montmorillonite K-10, CH_2Cl_2 , reflux, 6 j, **49%** g) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, EtOH , 0°C , 30 min., **63%** g') NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, EtOH , 0°C , 30 min., **74%**

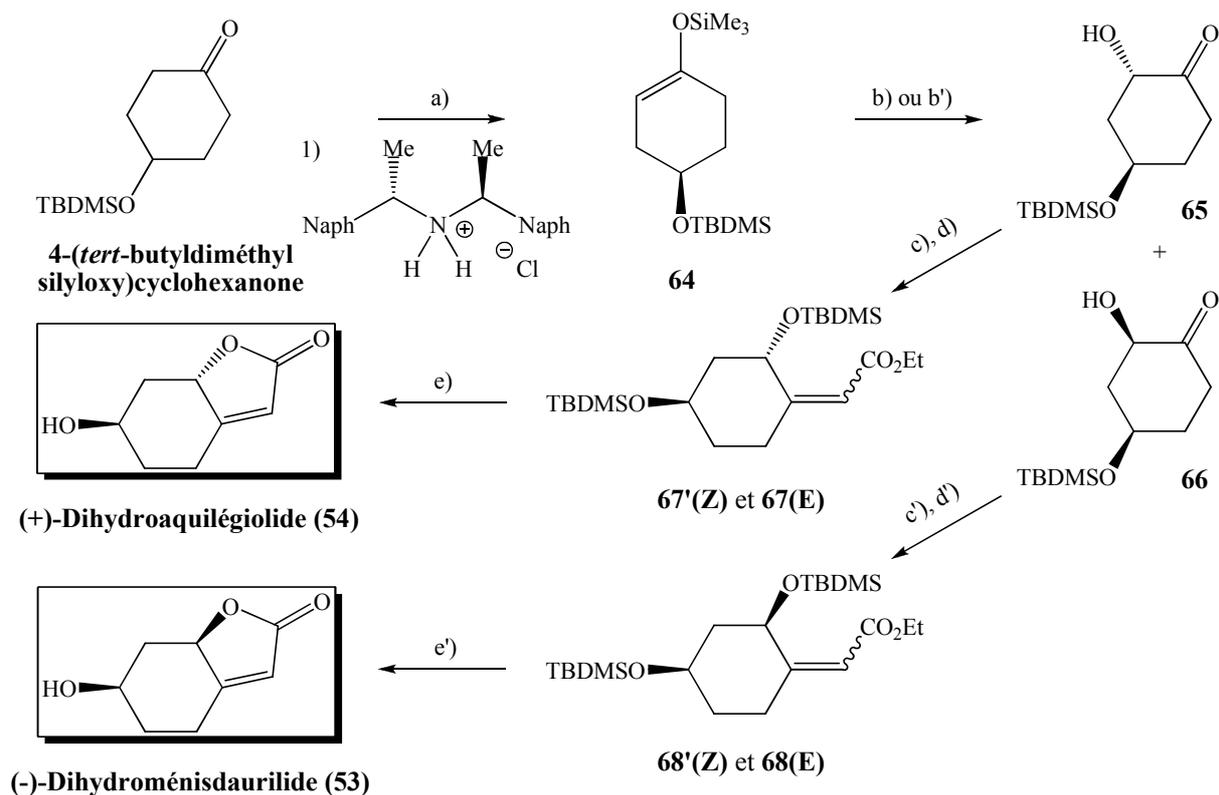
Schéma 43 : Synthèse totale du (-)-Ménisdaurilide et du (+)-Ménisdaurilide

Cette synthèse courte et performante repose sur une stratégie de désymétrisation du produit de départ que l'on retrouve, mais exploitée différemment, dans la synthèse asymétrique du (-)-Dihydroménisdaurilide et du (+)-Dihydroaquilégolide de Majewski et son groupe,⁷⁸⁾ qui est particulièrement puissante et encore plus courte que les synthèses précédentes. Précisons tout d'abord que la configuration absolue des composés présentés dans cette publication a été mal retranscrite, l'erreur survient dès le composé 64 (la stéréochimie du

carbone portant le groupement OTBDMS est inversée, comme le montre la publication de O'Brien et son groupe⁸¹).



La stéréochimie des produits finaux est introduite dès le début de la synthèse par la déprotonation énantiosélective d'un carbone en α de la cétone et par la bis-hydroxylation diastérosélective de l'éther d'énol silylé ainsi obtenu. En contrôlant rigoureusement les conditions réactionnelles (-100°C et ajout lent du produit de départ) et en employant un amidure de lithium chiral encombré, l'éther d'énol silylé **64** est formé avec un rendement de 90% et un excès énantiomérique (e.e.) de 90%. En ce qui concerne l'étape de bis-hydroxylation de l'éther d'énol silylé **64**, c'est l'utilisation d' OsO_4 ou de *m*-CPBA, qui favorisera la formation soit de l'hydroxycétone **65**, soit de l'hydroxycétone **66**. La synthèse du (+)-Dihydroaquilégiolide est poursuivie à partir de **65** et celle du (-)-Dihydroménisdaurilide à partir de **66**, les deux diastéroisomères étant aisément séparables. Le groupement hydroxyle en α de la cétone est protégé par un éther TBDMS et la réaction d'oléfination de Peterson assure la formation préférentielle de l'isomère Z. Le mélange des isomères Z et E (**67'(Z)** et **67(E)** d'une part, **68'(Z)** et **68(E)** d'autre part) étant difficilement séparable, les auteurs décidèrent d'engager le tout dans l'étape suivante de déprotection des deux éthers TBDMS. Après exposition à l'acide fluorhydrique de **67'(Z)** et **67(E)** d'une part, **68'(Z)** et **68(E)** d'autre part, la coupure des éthers silylés est effectuée, et une lactonisation concomitante des produits formés est observée, aboutissant ainsi à l'obtention en 5 étapes du (+)-Dihydroaquilégiolide avec un rendement global de 36% et du (-)-Dihydroménisdaurilide avec un rendement global de 32% (voir *Schéma 44* page suivante). Les excès énantiomériques étant de 90%, les produits finaux ne sont donc pas énantiomériquement purs, et malgré des essais de cristallisation fractionnée, les puretés optiques du (-)-Dihydroménisdaurilide et du (+)-Dihydroaquilégiolide n'ont pu être améliorées.

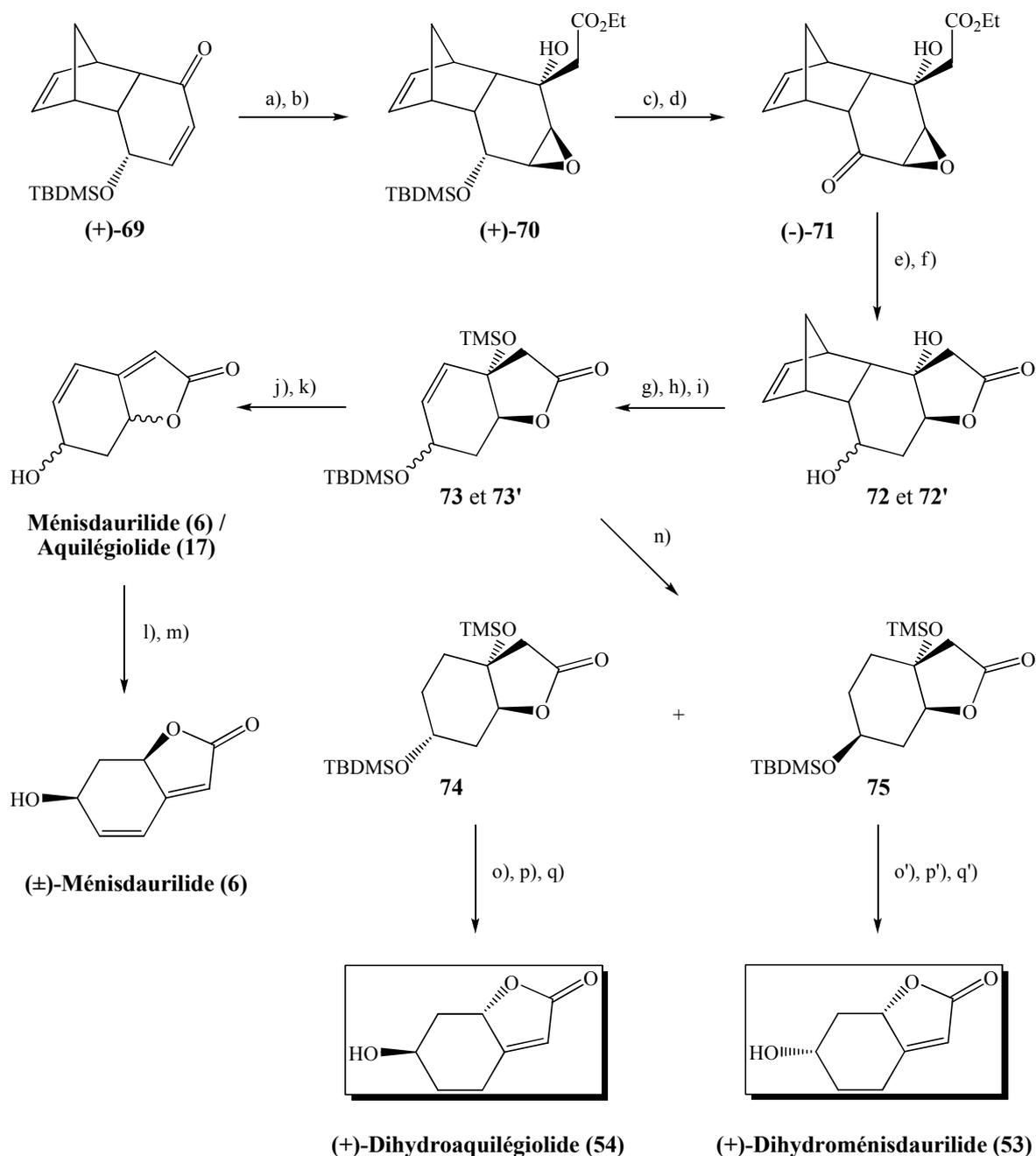


a) 1) (NaphCHMe)₂NH₂⁺·Cl⁻ (1,5 éq.), n-BuLi (3 éq.), THF, 0°C, 1 h 2) Et₃N (5 éq.), Me₃SiCl (4 éq.), -100°C, 2 min. 3) produit de départ, goutte-à-goutte 30 min., -100°C, 30 min., **90%** et **90%** e.e. b) OsO₄, **59%** de **65** et **29%** de **66** b') *m*-CPBA, **23%** de **65** et **70%** de **66** c) TBDMSCl, imidazole, CH₂Cl₂, **97%** à partir de **65** c') conditions: voir c), **82%** à partir de **66** d) LDA, TMSCH₂CO₂Et, -78°C, **81%** de **67'(Z)** et **6%** de **67(E)** d') conditions: voir d), **75%** de **68'(Z)** et **13%** de **68(E)** e) HF, CH₃CN, T.A., 12 h, **86%** e') conditions: voir e), **83%**

Schéma 44 : Synthèse totale du (-)-Dihydroménisdaurilide et du (+)-Dihydroaquilégiolide de Majewski et son groupe

Une synthèse du (+)-Dihydroménisdaurilide et du (+)-Dihydroaquilégiolide a été publiée par Ogasawara et son groupe en 2002,⁸²⁾ explorant ainsi une autre manière d'utiliser la désymétrisation de la 1,4-benzoquinone. La géométrie de l'adduit tricyclique (+)-**69**, permet la mise en œuvre de réactions régiosélectives, la face convexe étant bien plus accessible que la face concave. Seul l'époxyde *exo* est obtenu et la sélectivité de l'attaque du carbanion, issu de la réaction entre le LDA et l'acétate d'éthyle, est totale. Le groupement hydroxyle du composé (+)-**70** est déprotégé et l'oxydation selon les conditions de Dess-Martin fournit la cétone (-)-**71**. La réduction de l'époxydétone (-)-**71** par un amalgame aluminium-mercure est totalement régiosélective, cependant le composé obtenu perd sa sélectivité face convexe / face concave. L'emploi du borohydrure de sodium permet une lactonisation concomitante à la

réduction de la fonction cétone, et la formation d'un mélange inséparable de deux hydroxylactones **72** et **72'** *endo* et *exo* est observée.



a) H_2O_2 , Triton B, THF, **93%** b) LDA, AcOEt, THF, **93%** c) Bu_4NF , THF, **99%** d) oxydation de Dess-Martin, **98%** e) Al-Hg, EtOH aq., **88%** f) NaBH_4 , EtOH g) TBDMSCl, imidazole h) TMSCl, imidazole i) Ph_2O , reflux, **70%** pour les 4 étapes f), g), h) et i) j) K_2CO_3 , MeOH, **78%** k) HF, MeCN, **97%** l) PCC, CH_2Cl_2 m) NaBH_4 / CeCl_3 , EtOH, **64%** pour les 2 étapes l) et m) n) Pd / C, H_2 , AcOEt, **78%** de **74** et **21%** de **75** o) HCl, THF, **75%** à partir de **74** o') HCl, THF, **65%** à partir de **75** p) MsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , **79%** p') MsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 q) HF, MeCN, **95%** q') HF, MeCN, **54%** pour les 2 étapes p') et q')

Schéma 45 : Synthèse totale du (+)-Dihydroménisdaurilide et du (+)-Dihydroaquilégiolide d'Ogasawara et son groupe

La synthèse se poursuit par deux étapes de protection des groupements OH par deux éthers silylés différents et par une rétro-Diels-Alder. Un mélange inséparable de composés bicycliques **73** et **73'** est obtenu. Après l'étape de formation de la double liaison α,β -insaturée et la coupure de l'éther TBDMS, un mélange inséparable d'Aquilégiolide et de Ménisdaurilide est obtenu. De plus, il est vraisemblable que le carbone assurant la fusion de cycle a été épimérisé. Les auteurs décidèrent de prolonger la synthèse par les mêmes étapes finales que celles employées lors de la synthèse du Ménisdaurilide en série racémique par Mori et son groupe.⁴³⁾ Par oxydation suivie de réduction diastéréosélective par la méthode de Luche, le (\pm)-Ménisdaurilide racémique est obtenu en 13 étapes (à partir du composé (+)-**69**) et 25% de rendement global.

L'hydrogénation catalytique du mélange inséparable de composés bicycliques **73** et **73'** fournit les diastéréoisomères **74** et **75** qui eux sont séparables. Le composé majoritaire **74** conduit au (+)-Dihydroaquilégiolide, tandis que le composé minoritaire **75** conduit au (+)-Dihydroménisdaurilide, les excès énantiomériques étant supérieurs à 90%. Le rendement global de cette synthèse en 13 étapes est de 23% pour le (+)-Dihydroaquilégiolide et de 4% pour le (+)-Dihydroménisdaurilide.

De March et son groupe ont également publié en 2007 une synthèse du (+)-Dihydroaquilégiolide, du (+)-Dihydroménisdaurilide, et de leurs énantiomères respectifs, à partir du (+)-Ménisdaurilide et de son énantiomère qu'ils avaient préparés (voir pp. 49-50).⁸³⁾ Les auteurs ont déterminé qu'il était préférable d'employer l'hydrogénation catalytique comme première étape. Le (+)-Dihydroménisdaurilide a ainsi pu être obtenu en 8 étapes à partir de la 1,4-benzoquinone, avec un rendement global de 10% et un e.e. supérieur à 95%. Après réaction de Mitsunobu, la saponification du *para*-nitrobenzoate (-)-**76** n'entraîne aucune épimérisation et permet d'obtenir le (+)-Dihydroaquilégiolide en 10 étapes à partir de la 1,4-benzoquinone, avec un rendement global de 6%.

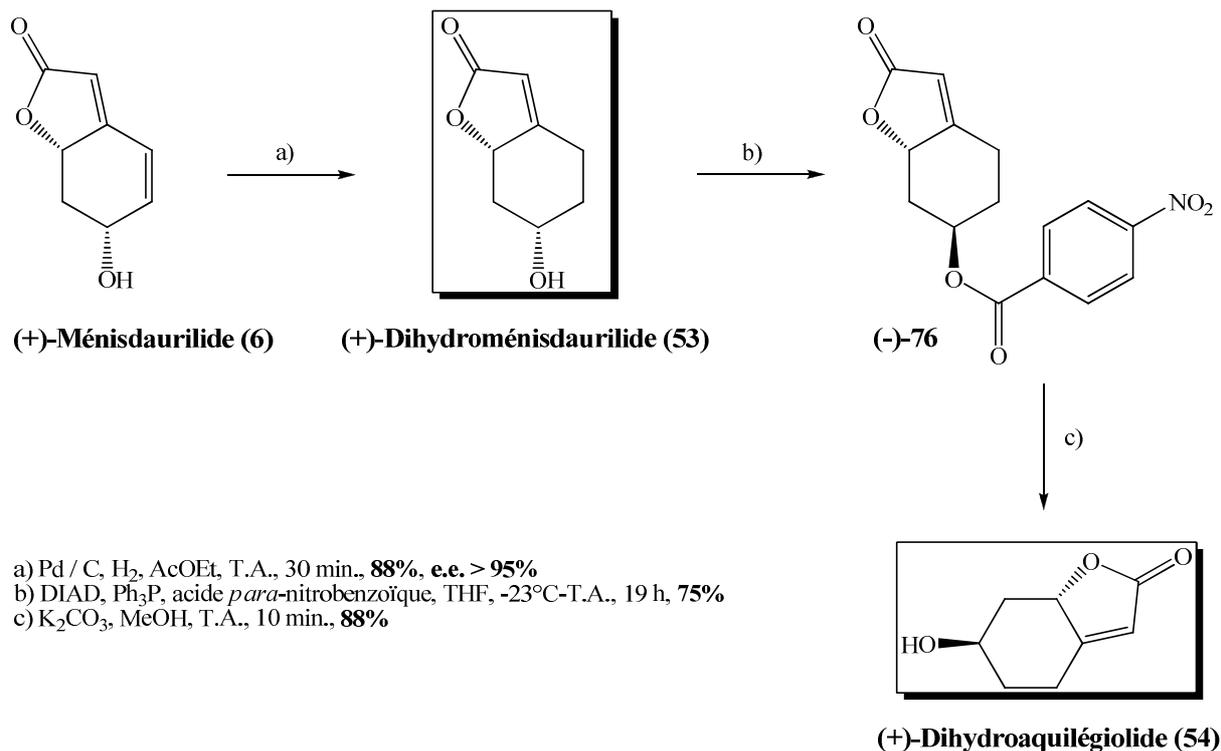
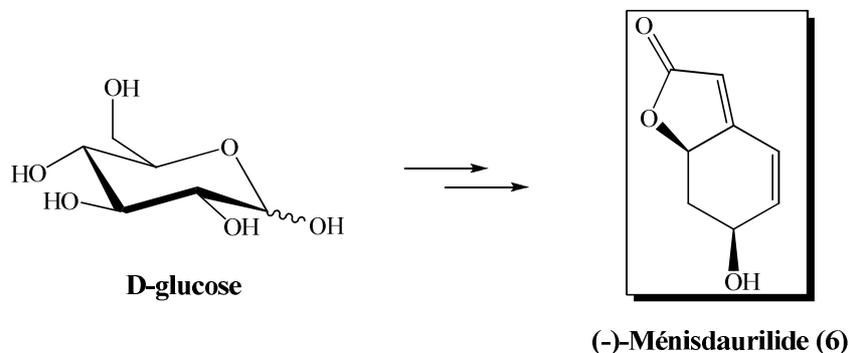


Schéma 46 : Synthèse totale du (+)-Dihydroménisdaurilide et du (+)-Dihydroaquilégolide de de March et son groupe

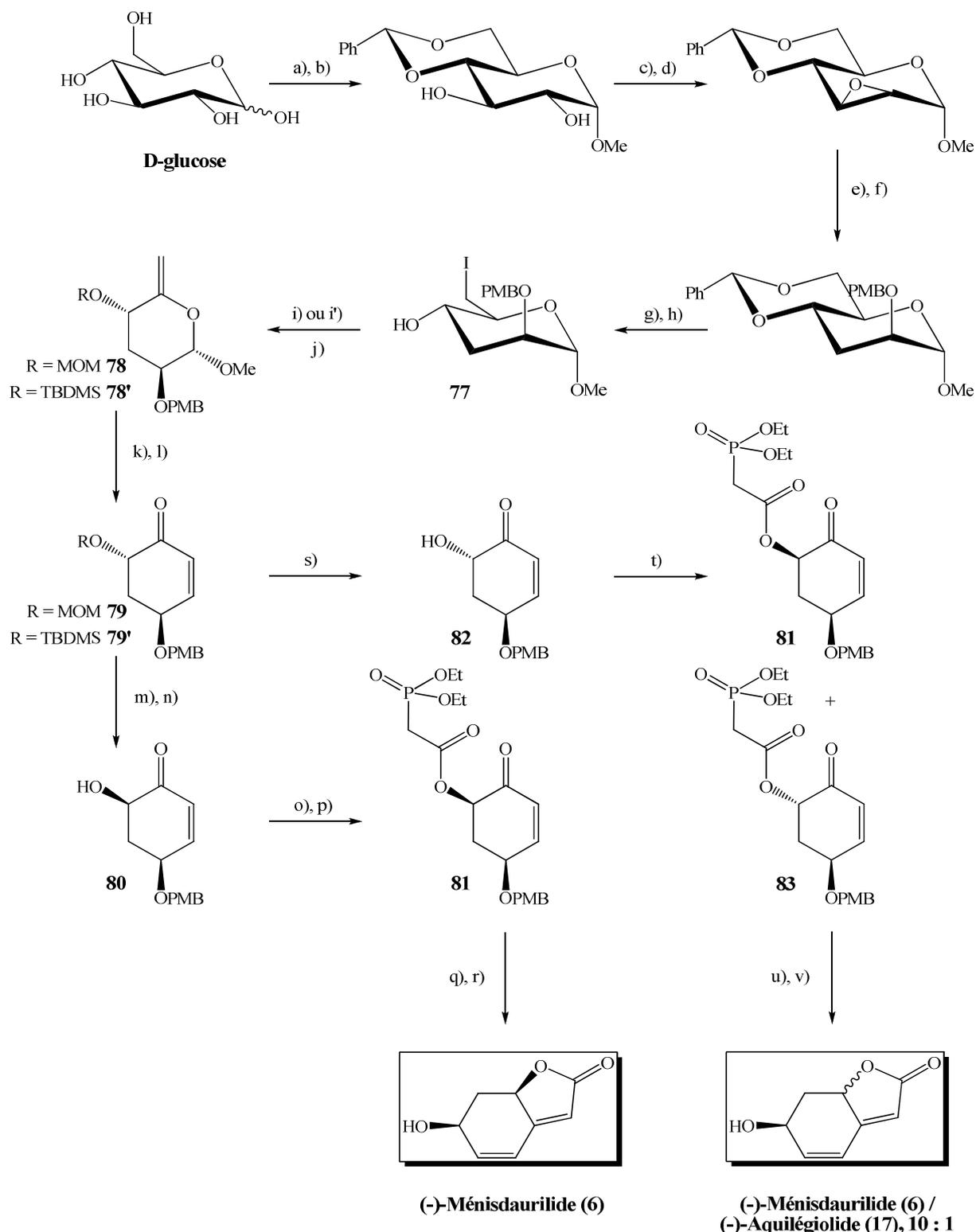
Enfin, nous pouvons encore mentionner ici la synthèse d'Ueda et son groupe du (-)-Ménisdaurilide avec le D-glucose comme produit de départ chiral, dans le cadre de la synthèse de la Phyllanthurinolactone en série optiquement active.^{69) 70)} La synthèse originale de 2004⁶⁹⁾ d'Ueda et son groupe a été améliorée en 2005⁷⁰⁾ : le rendement global initial de synthèse du (-)-Ménisdaurilide est décuplé atteignant ainsi 2%, et la synthèse est plus courte de deux étapes.



Les deux synthèses (de 2004 et 2005) sont présentées conjointement sur le Schéma 47 (voir p. 57). L'intermédiaire **77** commun aux deux synthèses est obtenu après une séquence de

8 étapes. Après protection soit par un groupement MOM (synthèse de 2004), soit par un éther TBDMS (synthèse de 2005), et formation de la double liaison extracyclique par élimination de l'iode, le composé clé **78** ou **78'** est obtenu. La carbocyclisation de Ferrier et l'étape de déshydratation laissent enfin apparaître le squelette de base cyclohexènone du composé **79** ou **79'** pouvant conduire au (-)-Ménisdaurilide. Après inversion de la configuration du carbone 6 par le DBU, Ueda et son groupe rencontrèrent des difficultés lors de l'étape de coupure du groupement protecteur MOM du OH en C(6). Le meilleur rendement de déprotection qu'ils purent obtenir est de 35%, le produit de départ étant récupéré à hauteur de 64%. Contrairement à la stratégie adoptée par Majewski et ses collaborateurs lors de la synthèse du (-)-Dihydroménisdaurilide et du (+)-Dihydroaquilégiolide,⁷⁸⁾ ils décidèrent d'installer la partie lactone en modifiant d'abord le groupement OH en C(6) et non pas la fonction cétone en C(1) de l'hydroxycétone **80**. La lactonisation par estérification intramoléculaire en milieu acide est donc remplacée par une lactonisation par réaction de Wittig-Horner intramoléculaire. Afin de préparer la chaîne portant le réactif de Wittig-Horner, le composé **80** est estérifié et traité au triéthylphosphite (réaction de Michaelis-Arbuzov). Le meilleur résultat de cyclisation intramoléculaire du phosphonate **81** est obtenu par l'utilisation d'hydrure de sodium. L'étape finale de déprotection au DDQ fournit le (-)-Ménisdaurilide en 18 étapes et 0,2% de rendement global.

Ce faible rendement global est dû non seulement au nombre élevé d'étapes réactionnelles mises en œuvre, mais également au passage délicat du composé **79** au composé **81** qui représente de toute évidence le point faible de la synthèse. Le rendement global pour les 4 étapes m), n), o) et p) n'est que de 4% ! Afin de surmonter les difficultés et le peu d'efficacité de cette séquence réactionnelle, ils décidèrent de remplacer, d'une part, le groupement protecteur MOM par un éther TBDMS, dont la coupure ne pose aucun problème. D'autre part, les étapes d'inversion de la configuration du carbone 6 par le DBU, et de préparation du composé phosphoré **81** à partir de **80**, sont remplacées par une unique réaction de Mitsunobu réalisée à partir du composé **82**, combinant à elle seule la réaction d'inversion, l'estérification et la réaction de Michaelis-Arbuzov. La proportion du mélange des deux diastéréoisomères **81** et **83**, est de 10 : 1. Après réaction de Wittig-Horner intramoléculaire effectuée sur le mélange de composés **81** et **83**, et déprotection au DDQ, un mélange de (-)-Ménisdaurilide et de (-)-Aquilégiolide (10 : 1) est obtenu, en 16 étapes et 2% de rendement global.



a) AcCl, MeOH, reflux, **56%** b) *p*-TsOH, PhCH(OMe)₂, DMF, 45°C, **87%** c) *N*-tosylimidazole, NaH, DMF, **66%** d) NaH, DMF, **quantitatif** e) LiAlH₄, THF, 50°C, **80%** f) PMBCl, NaH, DMF, T.A., **quantitatif** g) AcOH / H₂O, 70°C, **80%** h) I₂, Ph₃P, imidazole, toluène, **quantitatif** i) MOMCl, DIPEA, CH₂Cl₂, **91%** i') TBDMSOTf, lutidine, CH₂Cl₂, **99%** j) *t*-BuOK, THF, **quantitatif** avec R = MOM, **95%** avec R = TBDMS k) Hg(OCOCF₃)₂, acétone / H₂O, **61%** avec R = MOM, **70%** avec R = TBDMS l) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, **quantitatif** avec R = MOM ou avec R = TBDMS m) DBU, toluène, **44%** à partir de **79** avec R = MOM n) AcOH, MeOH, 0°C, **35%** o) ClCOCH₂Br, pyridine, CH₂Cl₂, -78°C, **68%** p) (EtO)₃P, **42%** q) NaH, THF, 0°C, **42%** r) DDQ, CH₂Cl₂ / H₂O, **quantitatif** s) Bu₄NF / AcOH, THF, **quantitatif** à partir de **79** avec R = TBDMS t) DEAD, (EtO)₂P(O)CH₂CO₂H, DPPDMA, benzène, **40%**, mélange **10 : 1** des deux diastéréoisomères **81** et **83** u) *t*-BuOK, THF, 0°C, **63%** v) DDQ, CH₂Cl₂ / H₂O, **71%**, mélange **10 : 1** de **(-)-Ménisdaurilide** et de **(-)-Aquilégiolide**

Schéma 47 : Synthèse totale du (-)-Ménisdaurilide d'Ueda et son groupe (2004-2005)

n'aient pas repris ces travaux pour cette raison, ils désiraient certainement préparer leur sonde moléculaire à partir d'un (-)-Ménisdaurilide énantiomériquement pur : le (-)-Ménisdaurilide conduisant à la sonde moléculaire active, ne saurait être contaminé par son énantiomère conduisant à la sonde moléculaire inactive.

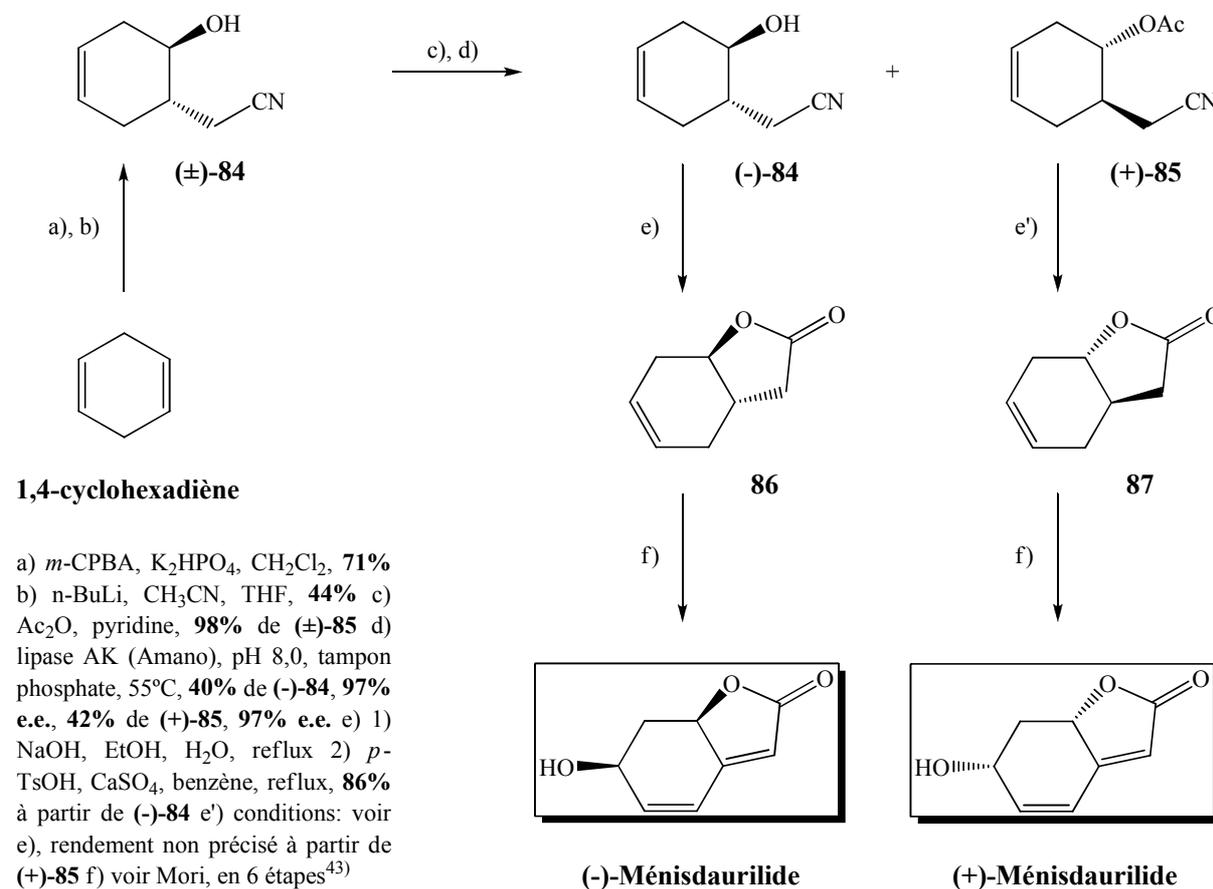


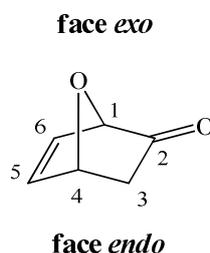
Schéma 48 : Synthèse totale du (-)-Ménisdaurilide d'Ueda et son groupe (2007)

Les exemples précédents montrent à quel point la synthèse totale de ce genre de composés, pourtant peu complexe en apparence, est un véritable défi pour le chimiste organicien. Des étapes hautement sélectives sont absolument nécessaires pour aboutir. Chacune de ces synthèses plus ou moins performantes nous rappelle combien le choix du produit de départ, par rapport au produit d'arrivée voulu, est fondamentalement déterminant quant à la réussite de la synthèse.

3.3. Synthèse à partir de la chimie des « sucres nus »

3.3.1. Généralités

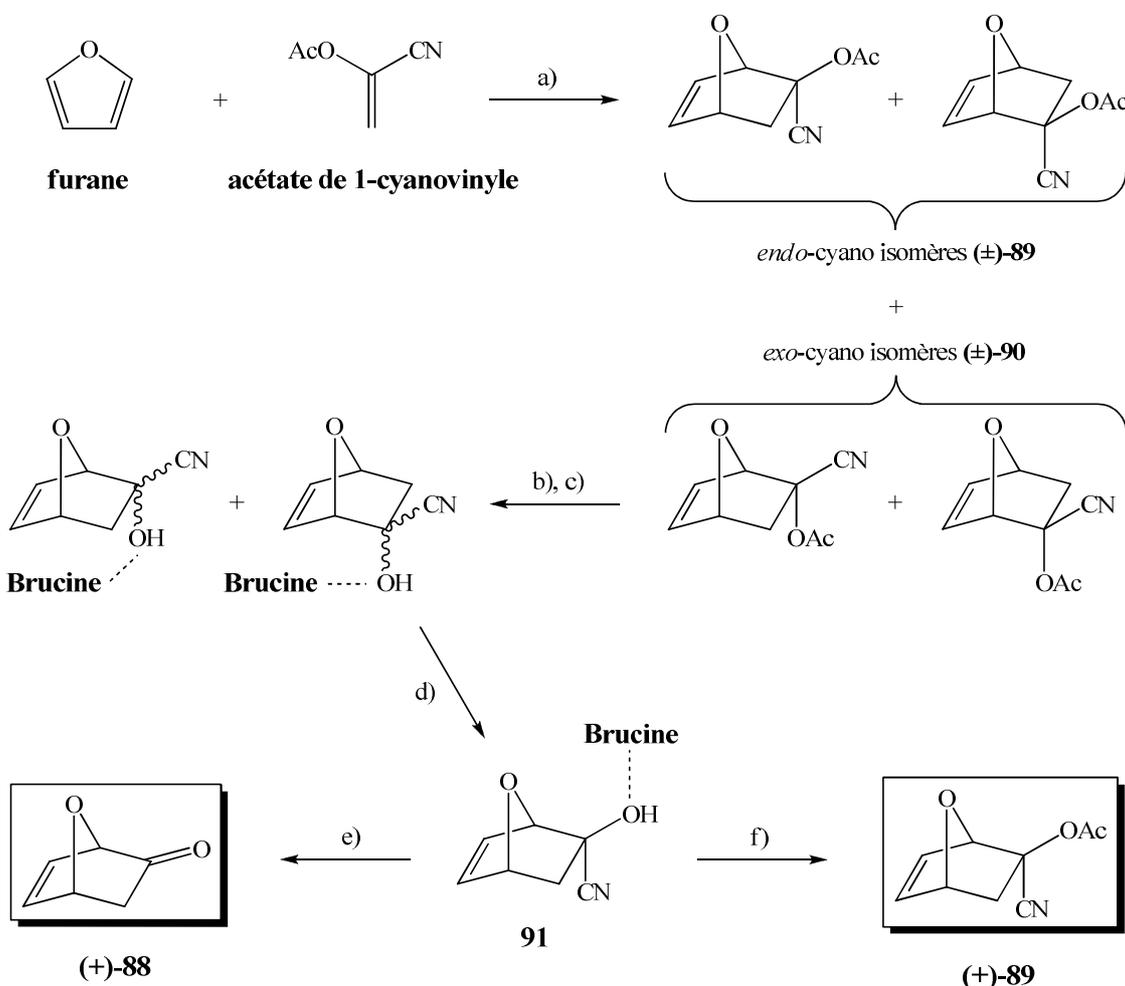
La chimie des composés appelés « sucres nus » a été développée dans l'équipe du Professeur Vogel à Lausanne. Ces précurseurs chiraux sont désignés ainsi car ils possèdent de manière latente une richesse d'information stéréochimique correspondant à celle des hexoses naturels. Tous les atomes de carbone du squelette bicyclique peuvent être fonctionnalisés successivement soit de façon stéréospécifique, soit avec une très grande stéréosélectivité. La structure géométrique particulière de ces adduits bicycliques leur confère une régiosélectivité réactionnelle importante, la face *exo* étant bien plus accessible que la face *endo*. C'est pourquoi ces composés ont été à la base de nombreuses synthèses totales de produits naturels et notamment de sucres. Le chapitre 13 rédigé par P. Vogel intitulé « Total Asymmetric Synthesis of Monosaccharides and Analogs » du livre « The Organic Chemistry of Sugars » a été publié à ce sujet en 2005.⁸⁵⁾



La réaction de Diels-Alder entre le furane (substitué ou non) et un diénoophile constitue la méthode la plus efficace pour accéder à ces composés. La large variété de dérivés de structure 7-oxabicyclo[2.2.1]heptane (7-oxanorbornane), obtenus énantiomériquement ou diastéréoisomériquement purs, est répertoriée dans une revue très complète de P. Vogel.⁸⁶⁾ On peut mentionner le fait que ces dérivés peuvent être utilisés comme produits de départ dans le domaine des polymères, et que certains d'entre eux se trouvent dans la Nature et présentent des propriétés biologiques intéressantes.

Parmi ces nombreux dérivés, l'oxanorbornénone (+)-**88** et son cyanoacétate (+)-**89** nous intéressent tout particulièrement. Diverses méthodes de séparation des cycloadduits ont été mises au point. La méthode de résolution enzymatique étudiée par Griengl et son groupe⁸⁷⁾ n'est pas satisfaisante car l'application de cette procédure à grande échelle semble difficile.

Par contre, de bons résultats ont été obtenus par une méthode qui consiste à cristalliser préférentiellement un seul composé, issu du mélange de diastéréoisomères formé par réaction de Diels-Alder du furane avec un diénophile chiral. Le camphanate de 1-cyanovinyle a été utilisé dès 1983,⁸⁸⁾ mais l'acide camphanique énantiomériquement pur nécessaire à la préparation de ce diénophile chiral est relativement onéreux. Plus récemment, une méthode de résolution performante du mélange racémique de l'oxanorbornénone **88** par l'emploi de (*R,R*)- ou de (*S,S*)-1,2-diphényléthylènediamine a été élaborée.⁸⁹⁾ L'inconvénient majeur de cette méthode rapide et efficace est le prix prohibitif de la diamine optiquement active. La méthode impliquant la formation de complexes à l'aide de la Brucine,⁹⁰⁾ un alcaloïde naturel, conduit au cyanoacétate (+)-**89**, et représente le meilleur compromis entre efficacité et coût de la résolution.



a) ZnI₂ b) MeONa, MeOH c) Brucine d) précipitation préférentielle du complexe **91** et recristallisation dans MeOH e) MeONa, MeOH, CH₂O f) Ac₂O, pyridine

Schéma 49 : « Sucres nus » obtenus énantiomériquement purs par résolution à la Brucine

Malheureusement, elle se révèle très difficilement reproductible. La réaction de Diels-Alder entre le furane et l'acétate de 1-cyanovinyle fournit un mélange composé d'un couple d'énantiomères (\pm)-**90** possédant le groupement nitrile en *exo* et d'un couple d'énantiomères (\pm)-**89** possédant le groupement nitrile en *endo* en proportion 4 : 1. Après coupure des esters et formation de 4 complexes chiraux cyanhydrine-brucine, un seul complexe **91** précipite. Il est isolé et purifié par recristallisation dans le méthanol. La restauration de la fonction cétone ou l'acétylation du complexe **91** fournit respectivement l'oxanorbornénone (+)-**88** ou le cyanoacétate (+)-**89**, énantiériquement purs.

Les propriétés de ces composés (**88**, **89**, **90**) et de leurs dérivés, notamment le résultat de l'addition d'électrophiles, ont été largement étudiées et mises à profit par l'équipe du Professeur Vogel dans le cadre de la synthèse totale de sucres, entre autres.

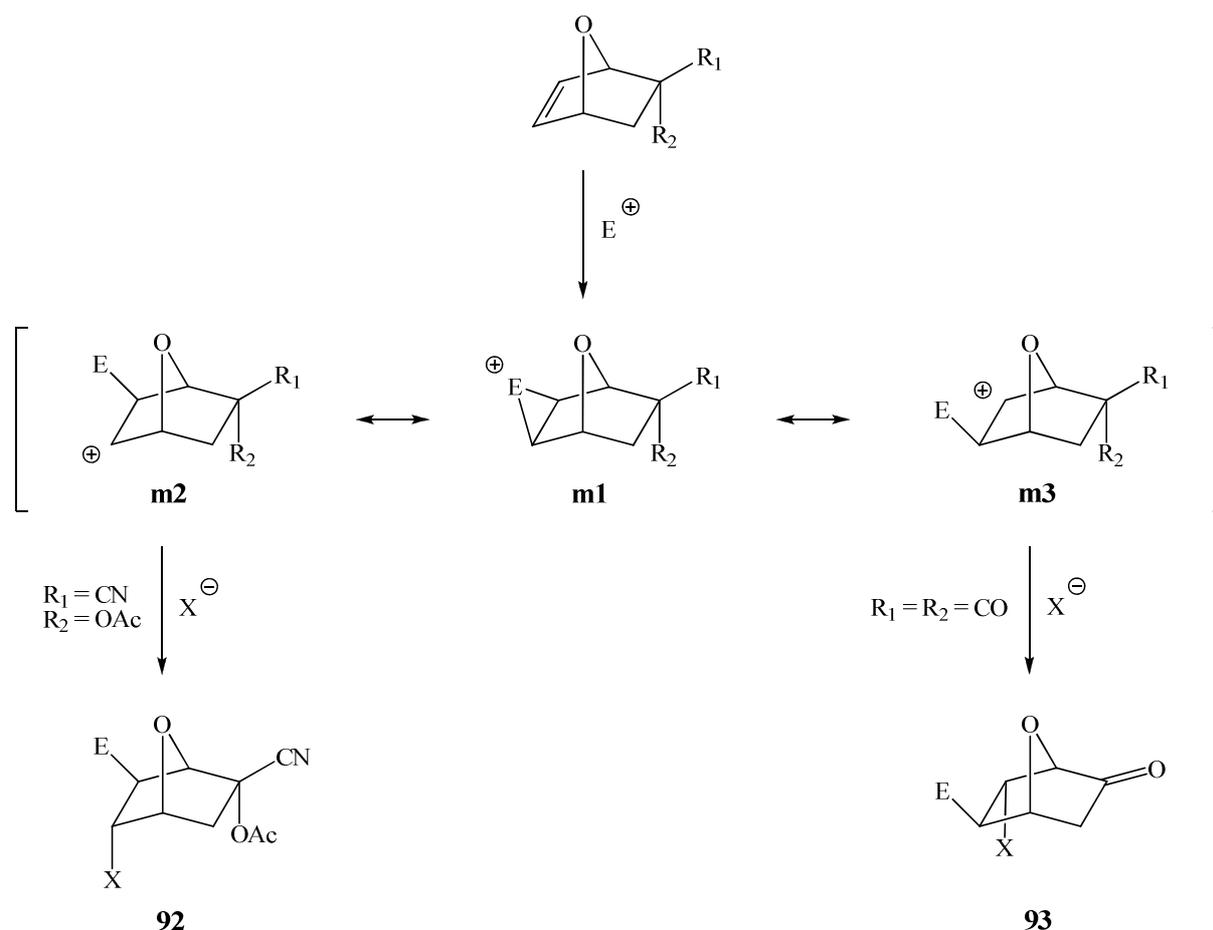


Schéma 50 : Résultat de l'addition électrophile et influence de la nature des substituants présents en C(2)

Il apparaît que l'addition d'électrophiles sur la double liaison C(5)-C(6) est régiosélective et stéréosélective. D'une part, le groupement électrophile (E) se place toujours en position *exo*, la face *exo* du bicycle étant bien plus accessible que la face *endo*. D'autre part, la régiosélectivité de l'addition est directement influencée par la nature des substituants présents en C(2). En effet, quand le carbone 2 est substitué par des groupements cyano et acétoxy, le produit d'addition de E^+X^- sur la double liaison est un composé **92** ayant le groupement X en C(5) en position *endo* et le groupement E en C(6) en position *exo*. A contrario, lorsque le carbone 2 est substitué par un groupement carbonyle, le produit d'addition de E^+X^- sur la double liaison est un composé **93** ayant le groupement X en C(6) en position *endo* et le groupement E en C(5) en position *exo*. Cette différence de régiosélectivité peut s'expliquer, par le fait que le groupement carbonyle stabilise par hyperconjugaison le carbocation correspondant à la forme mésomère m3, tandis que la présence d'un groupement électroattracteur sur le carbone 2 défavorise la forme mésomère m3 par rapport à la forme mésomère m2. Les prévisions théoriques avancées par Carrupt et Vogel⁹¹⁾ ont été confirmées lors de la synthèse totale de la L-daunosamine⁹²⁾ et de la D-lividosamine,⁹³⁾ par exemple.

Ces composés au squelette bicyclique 7-oxabicyclo[2.2.1]heptane sont également connus, depuis les années 1950, pour être hautement sujets aux réarrangements structuraux.⁹⁴⁾ L'époxydation par l'acide *méta*-chloroperbenzoïque des composés **88**, **89**, **90** et de l'acétal méthylique ou benzylique de l'oxanorbornénone **88** fournit exclusivement les époxydes *exo* correspondants. Le Drian et Vogel ont étudié le réarrangement en milieu « super-acide » (HSO_3F) de ces époxydes.^{95) 96)} Il en résulte qu'à l'instar de l'addition électrophile vue précédemment, les produits obtenus dépendent de la nature des substituants présents en C(2). En particulier, la migration intramoléculaire 1,3-*endo* d'un groupement alkoxy en position C(2), donnant accès au diol *trans* pouvant être protégé par deux groupements protecteurs différents, a trouvé de nombreuses applications en synthèse totale.⁸⁵⁾

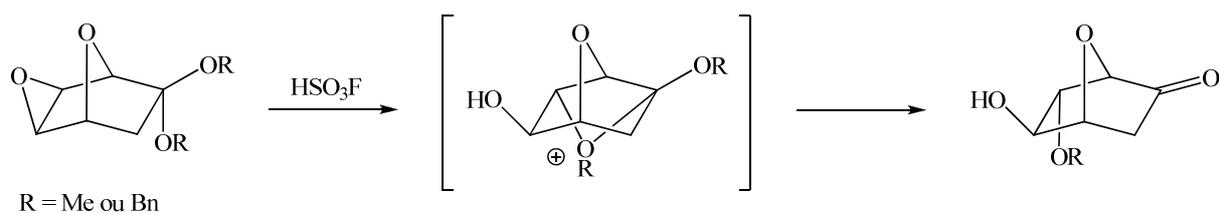
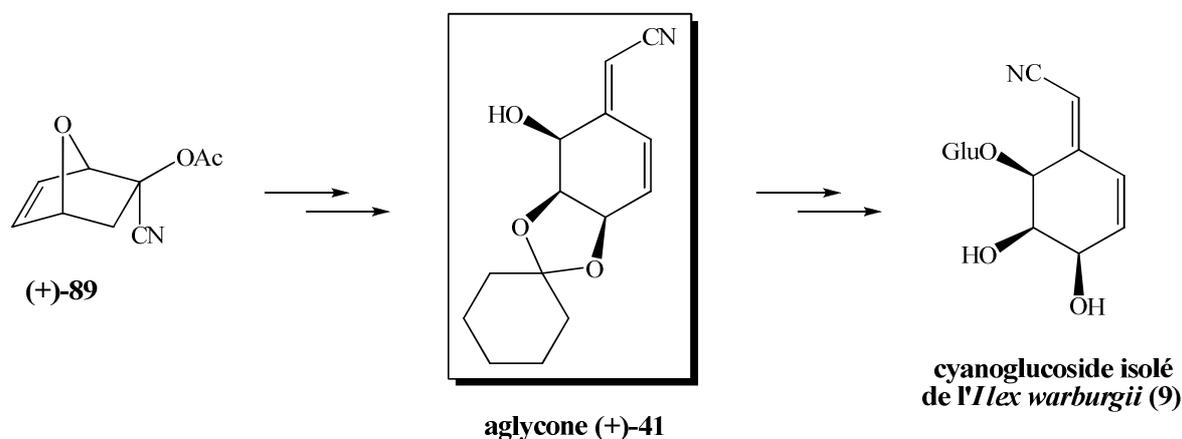


Schéma 51 : Migration intramoléculaire 1,3-*endo* en milieu « super-acide »

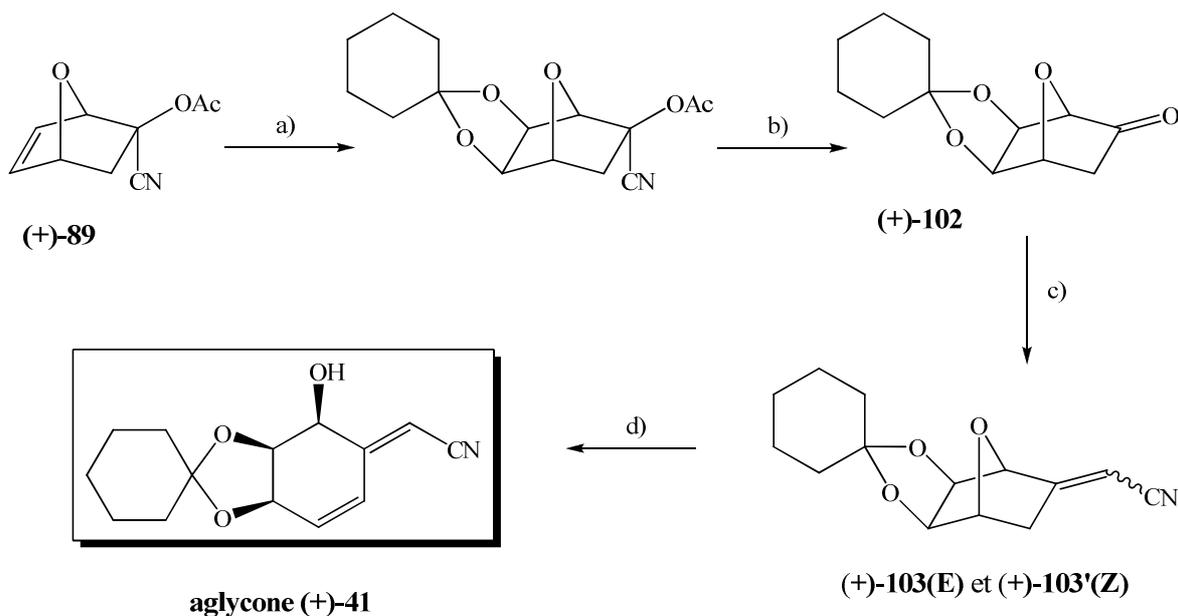
Les exemples précédents illustrent parfaitement les propriétés intrinsèques de contrôle de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité que possèdent cette famille de composés bicycliques, très largement employés pour la synthèse de pentoses, d'hexoses et de déoxyhexoses.⁸⁵⁾ Ainsi, selon le produit d'arrivée voulu, la voie de synthèse empruntée fera appel, soit à une étape d'addition électrophile ou de bis-hydroxylation, soit à une étape d'ouverture d'époxyde par migration intramoléculaire 1,3-*endo*.

3.3.2. Synthèses antérieures effectuées sans ouverture d'époxyde

La bis-hydroxylation stéréosélective de la double liaison C(5)-C(6) a été utilisée dans le cadre de la première tentative de synthèse totale du cyanoglucoside isolé de *Ilex warburgii* par E. Vieira.⁵⁵⁾ Malheureusement, par manque de temps, la glycosidation n'a fait l'objet que de quelques essais et seuls des orthoesters furent isolés. D. Josien-Lefebvre a repris cette étude et achevé la synthèse grâce à l'emploi de nouvelles procédures de glycosidation développées dans notre laboratoire (voir p. 41, partie 2.3.3., chapitre 1).⁵⁴⁾



La bis-hydroxylation du cyanoacétate (+)-89, la protection par un acétal de cyclohexanone du diol *cis exo* formé et la restauration de la fonction cétone permettent d'obtenir le composé (+)-102 en deux étapes. La réaction de Wittig-Horner appliquée à la cétone (+)-102 fournit un mélange d'isomères (+)-103(E) et (+)-103'(Z) en proportion 1 : 1, qui est engagé dans l'étape d'ouverture du pont oxa. Le rendement global de la synthèse de l'aglycone (+)-41 est de 33% en 4 étapes (voir *Schéma 52* page suivante).



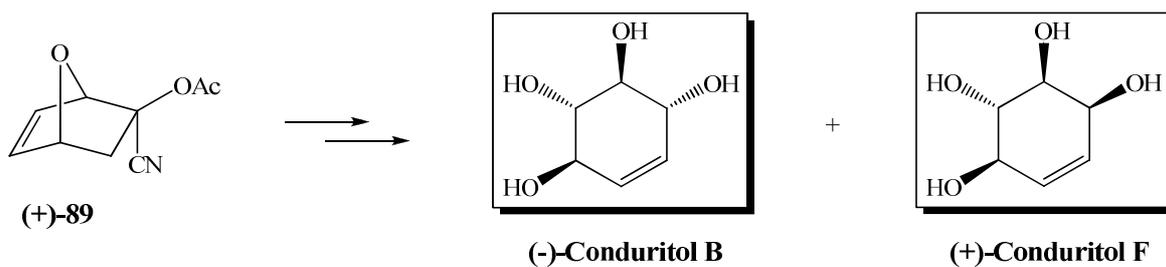
a) 1) OsO₄, H₂O₂, acétone, T.A., 5 j 2) cyclohexanone, *p*-TsOH, toluène, reflux, 4h, **71%** b) MeONa, MeOH, CH₂O, T.A., 4 h, **91%** c) KH, (EtO)₂P(O)CH₂CN, THF, 0°C-T.A., 30 min., **47%** de (+)-**103(E)** et **45%** de (+)-**103'(Z)** d) 1) (*i*-Pr)₂NH / BuLi, THF, 4°C, 20 min. 2) mélange (+)-**103(E)** / (+)-**103'(Z)** ajouté en 20 s et 45 s à 4°C, **56%**

Schéma 52 : Synthèse totale de l'aglycone (+)-**41** conduisant au cyanoglucoside isolé de l'*Ilex warburgii*

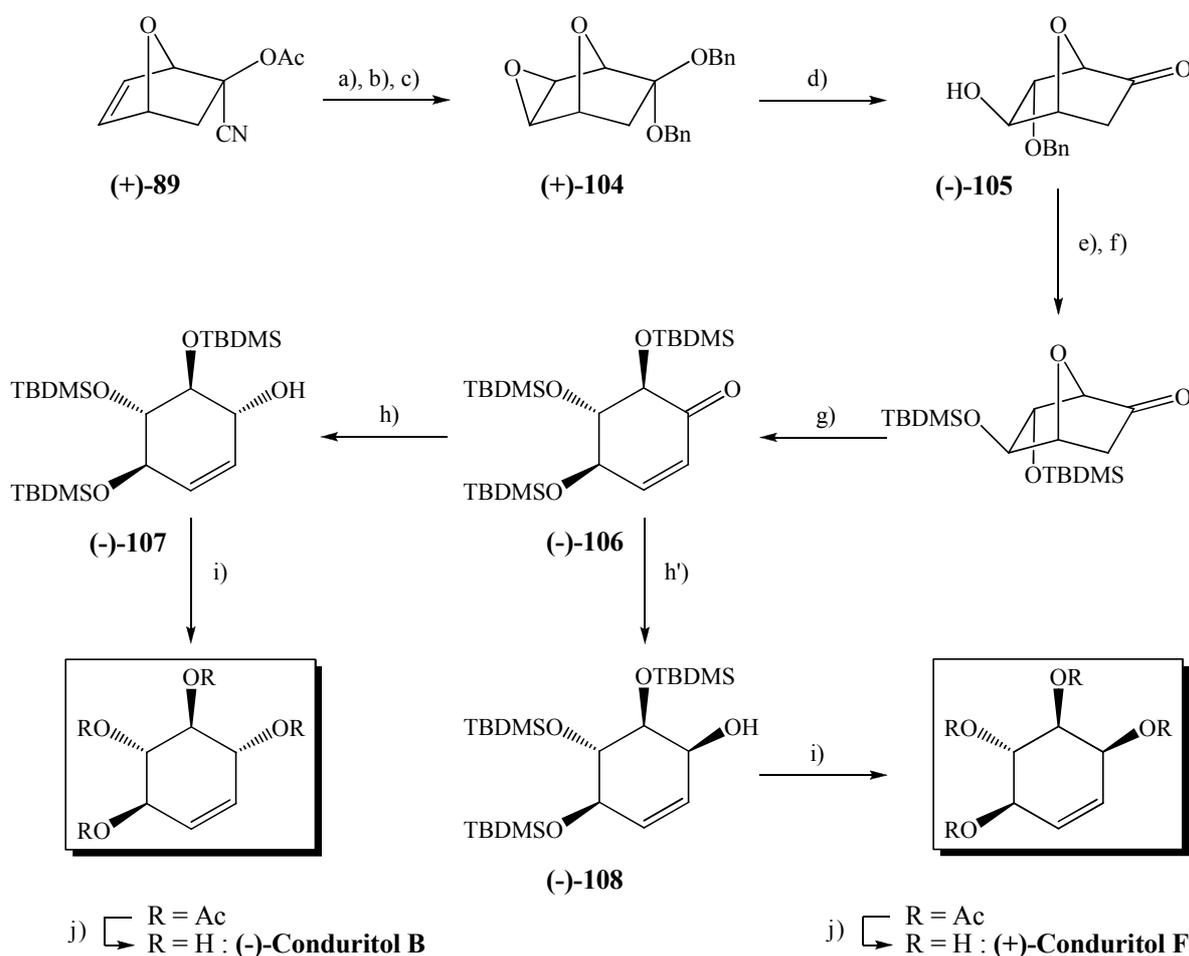
Cette synthèse est extrêmement courte, le rendement global est donc bon, mais l'étape d'ouverture du pont *oxa* reste délicate. Cette étape est très sensible aux conditions réactionnelles employées, et notamment au temps de réaction. Après de nombreux essais, il apparaît que le temps de réaction optimal est de 45 s ! En deçà de ce temps de réaction, la conversion est faible, et au-delà, la dégradation des produits devient une réaction secondaire importante. On peut également noter le fait que quelle que soit la proportion de l'isomère (+)-**103'(Z)** dans le mélange de départ, le résultat ne change pas, seul l'isomère (+)-**41(E)** est isolé et ce, même en partant uniquement du composé (+)-**103'(Z)**. Il est à noter que l'ordre des étapes c) et d) aurait pu être inversé.

3.3.3. Synthèses antérieures effectuées avec ouverture d'époxyde

En utilisant à bon escient la migration intramoléculaire 1,3-*endo*, découverte quelques années auparavant,^{95) 96)} l'équipe du Professeur Vogel a pu préparer efficacement les Conduritols B et F à partir du cyanoacétate (+)-**89**.⁹⁷⁾



La synthèse débute par la saponification de l'ester $(+)\text{-89}$, la formation de l'acétal benzylique (selon les conditions de Noyori) de l'oxanorbornénone $(+)\text{-88}$ obtenue, et l'époxydation de la double liaison à l'aide d'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque.

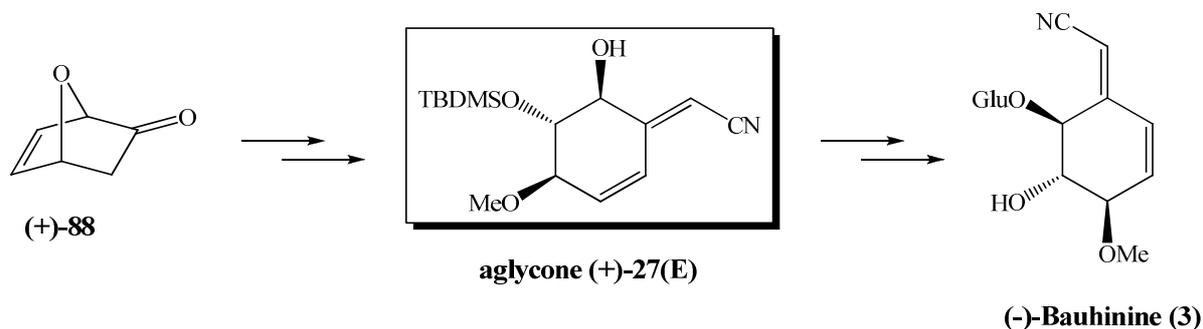


a) MeONa, MeOH, CH₂O, **93%** b) Me₃SiOTf, Me₃SiOBn, CH₂Cl₂, 4°C, 3 h, **86%** c) *m*-CPBA, CHCl₃, T.A., 3 h, **93%**
 d) HSO₃F, BnOH, CH₂Cl₂, -15°C-T.A., 12 h, **87%** e) Pd / C, EtOH / H₂O, H₂, T.A., 4 j, **83%** f) TBDMSCl, imidazole, DMF, T.A., 4 h, **94%** g) TBDMSOTf, Et₃N, benzène, T.A., 5 h, **89%** h) DIBAH, toluène, THF, -78°C, 3 h, **58%** h') NaBH₄ / CeCl₃, MeOH, 0°C, 2 h, **46%** i) 1) HF, CH₃CN, T.A., 4 h 2) Ac₂O, pyridine, T.A., 6 h, **79%** à partir de $(+)\text{-107}$, **84%** à partir de $(+)\text{-108}$ j) NH₃, MeOH, T.A., 12 h, **93%** pour le $(+)\text{-Conduritol B}$, **93%** pour le $(+)\text{-Conduritol F}$

Schéma 53 : Synthèse totale du $(+)\text{-Conduritol B}$ et du $(+)\text{-Conduritol F}$

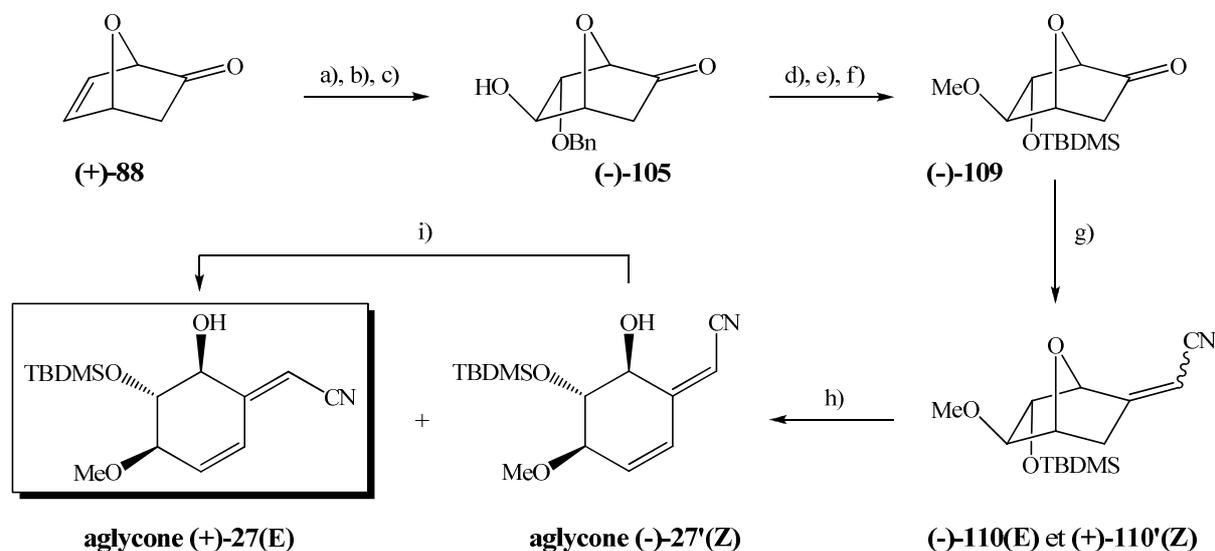
L'ouverture de l'époxyde (+)-**104** en milieu « super-acide » (HSO_3F) fournit le diol *trans* monoprotégé (-)-**105** (voir Schéma 51 p. 63). Après l'étape de déprotection par hydrogénation catalytique, l'étape de protection du diol *trans* par des éthers TBDMS, et l'ouverture du pont oxa, l'intermédiaire (-)-**106** commun aux deux synthèses est obtenu. Selon les conditions de réduction de la fonction cétone de cet intermédiaire (-)-**106**, soit le composé (-)-**107**, soit son épimère (-)-**108**, est obtenu (par utilisation du DIBAH, ou du réactif de Luche, respectivement). La même séquence réactionnelle de coupure des éthers silylés, acétylation des OH libres et coupure des esters est appliquée au composé (-)-**107** (qui conduit au (-)-Conduritol B) et à son épimère (-)-**108** (qui conduit au (+)-Conduritol F). Le (-)-Conduritol B et le (+)-Conduritol F ont pu être obtenus en 10 étapes, 19% et 16% de rendement global respectivement.

La première synthèse totale de la (-)-Bauhinine (l'énantiomère naturel) a été réalisée au laboratoire par G. Desmares en 1996,⁵⁰⁾ améliorée par D. Josien-Lefebvre⁵¹⁾ et publiée en 2001.⁵²⁾ La synthèse présentée ci-après est celle qui a été publiée.



Le composé (-)-**109** est obtenu à partir du diol *trans* monoprotégé (-)-**105** par méthylation du OH en C(5), coupure du groupement benzyle en C(6) par hydrogénation catalytique et protection du OH libre par un éther TBDMS. La réaction de Wittig-Horner appliquée au composé (-)-**109** fournit un mélange d'isomères (-)-**110(E)** et (+)-**110'(Z)**, en proportion 2 : 1, qui est engagé dans l'étape d'ouverture du pont *oxa*. Contrairement à ce qui est observé pour la synthèse du cyanoglucoside isolé de l'*Ilex warburgii*, un mélange d'isomères (+)-**27(E)** et (-)-**27'(Z)** en proportion 1 : 1 est obtenu. Les isomères sont séparés par chromatographie sur silice et l'isomère (-)-**27'(Z)** est engagé dans une étape de photoisomérisation, afin d'augmenter le rendement en isomère (+)-**27(E)**, seul isomère donnant des résultats de glycosidation satisfaisants (voir p. 38, partie 2.3.1., chapitre 1). Le

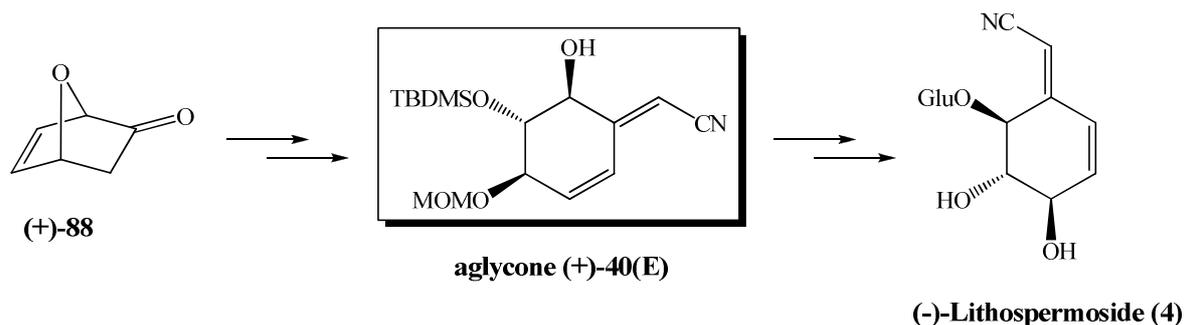
rendement global de la synthèse de l'aglycone (+)-**27(E)** à partir de l'oxanorbornénone (+)-**88** est de 23% en 9 étapes.



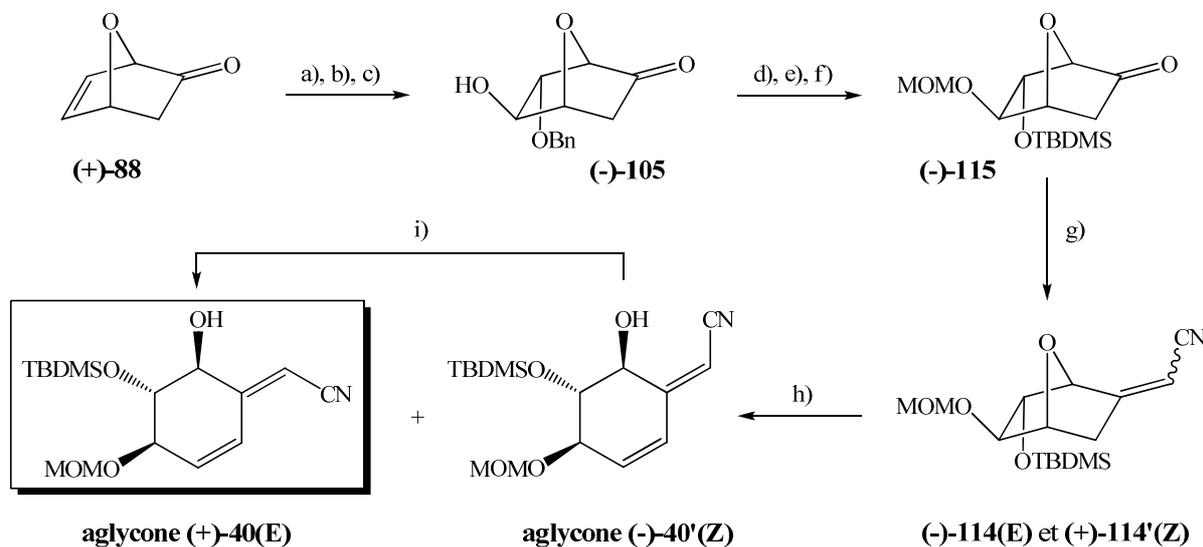
a) BnOSiMe_3 , Me_3SiOTf , CH_2Cl_2 , 4°C , 4 h, **85%** b) *m*-CPBA, CHCl_3 , T.A., 3 h, **92%** c) BnOH , HSO_3F , CH_2Cl_2 , T.A., 17 h, **82%** d) MeI , Ag_2O , CH_3CN , reflux, 4 h, **68%** e) Pd/C , H_2 , AcOEt , T.A., 15 h, **95%** f) TBDMSCl , imidazole, DMF , T.A., 1 h, **96%** g) KH , $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$, THF , 0°C -T.A., 20 min., **65%** de (-)-**110(E)** et **29%** de (+)-**110'(Z)** h) $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NLi}$, THF , 0°C , 20 min., **38%** de (+)-**27(E)** et **36%** de (-)-**27'(Z)** i) $h\nu$, 254 nm, dioxane, T.A., 10 min., par 5 irradiations, **64%** de (+)-**27(E)** et **10%** de (-)-**27'(Z)** récupérés

Schéma 54 : Synthèse totale de l'aglycone (+)-**27(E)** conduisant à la (-)-Bauhinine

D. Josien-Lefebvre a nettement amélioré le rendement de l'étape d'ouverture du pont *oxa* (55% de rendement en (+)-**27(E)** et (-)-**27'(Z)** par G. Desmares contre 74% par D. Josien Lefebvre) et a réussi à adapter les conditions de glycosidation à cette aglycone (+)-**27(E)** portant un groupement protecteur TBDMS. A l'époque, G. Desmares avait dû effectuer un changement de groupement protecteur lui permettant d'utiliser des conditions « acides » de glycosidation. D. Josien-Lefebvre a mis à profit l'expérience acquise lors de la synthèse de la (-)-Bauhinine, pour réaliser efficacement la synthèse du (-)-Lithospermoside en 2003.⁵³⁾



L'aglycone (+)-**40(E)** a été préparée selon la voie synthétique empruntée pour la synthèse de la (-)-Bauhinine.



a) BnOSiMe_3 , Me_3SiOTf , CH_2Cl_2 , 4°C , 4 h, **85%** b) *m*-CPBA, CHCl_3 , T.A., 3 h, **92%** c) BnOH , HSO_3F , CH_2Cl_2 , T.A., 17 h, **82%** d) $\text{CH}_2(\text{OMe})_2$, P_2O_5 , CHCl_3 , T.A., 1 h, **96%** e) Pd/C , H_2 , AcOEt , T.A., 15 h, **96%** f) TBDMSCl , imidazole, DMF , T.A., 15 h, **96%** g) KH , $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$, THF , 0°C -T.A., 25 min., **74%** de (-)-**114(E)** et **21%** de (+)-**114'(Z)** h) Me_3SiOTf , $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NLi}$, THF , -5°C , 6 min. 30, **45%** de (+)-**40(E)** et **31%** de (-)-**40'(Z)** i) $h\nu$, 254 nm, dioxane, T.A., 10 min., par 4 irradiations, **60%** de (+)-**40(E)** et **15%** de (-)-**40'(Z)** récupérés

Schéma 55 : Synthèse totale de l'aglycone (+)-40(E) conduisant à la (-)-Lithospermoside

Les composés bicycliques obtenus sont donc identiques, à ceci près que le groupement méthoxyméthyle en C(5) remplace le méthyle de la synthèse de la (-)-Bauhinine. Les rendements sont quasiment les mêmes, mais les proportions entre les produits isomères obtenus par réaction de Wittig-Horner et par ouverture du pont *oxa* diffèrent. Un mélange d'isomères (-)-**114(E)** et (+)-**114'(Z)** en proportion 4 : 1, obtenu par réaction de Wittig-Horner appliquée à la cétone (-)-**115**, est engagé dans l'étape d'ouverture du pont *oxa*. Un mélange d'isomères (+)-**40(E)** et (-)-**40'(Z)** en proportion 3 : 2 est obtenu. Les isomères sont séparés par chromatographie sur silice et l'isomère (-)-**40'(Z)** est engagé dans une étape de photoisomérisation, afin d'augmenter le rendement en isomère (+)-**40(E)**. Le rendement global de la synthèse de l'aglycone (+)-**40(E)** est de 34% en 9 étapes.

3.4. Synthèse du *muco*-quercitol, du *D-chiro*-inositol et de l'*allo*-inositol

Une synthèse élégante de cyclitols a été développée en 2005 par Kim et son groupe.⁹⁸⁾ La stéréochimie des divers centres n'est pas contenue dans le produit de départ, mais introduite « pas à pas ». Cette stratégie exige un contrôle total de la stéréosélectivité et de la régiosélectivité des réactions, possible grâce à la présence de groupements stériquement encombrants sur une structure cyclohexanique. L'installation de groupements OH est réalisée à l'aide de 4 « éléments stratégiques » récurrents utiles aux 3 synthèses (voir *Schéma 56* p. 72). Il s'agit de réactions :

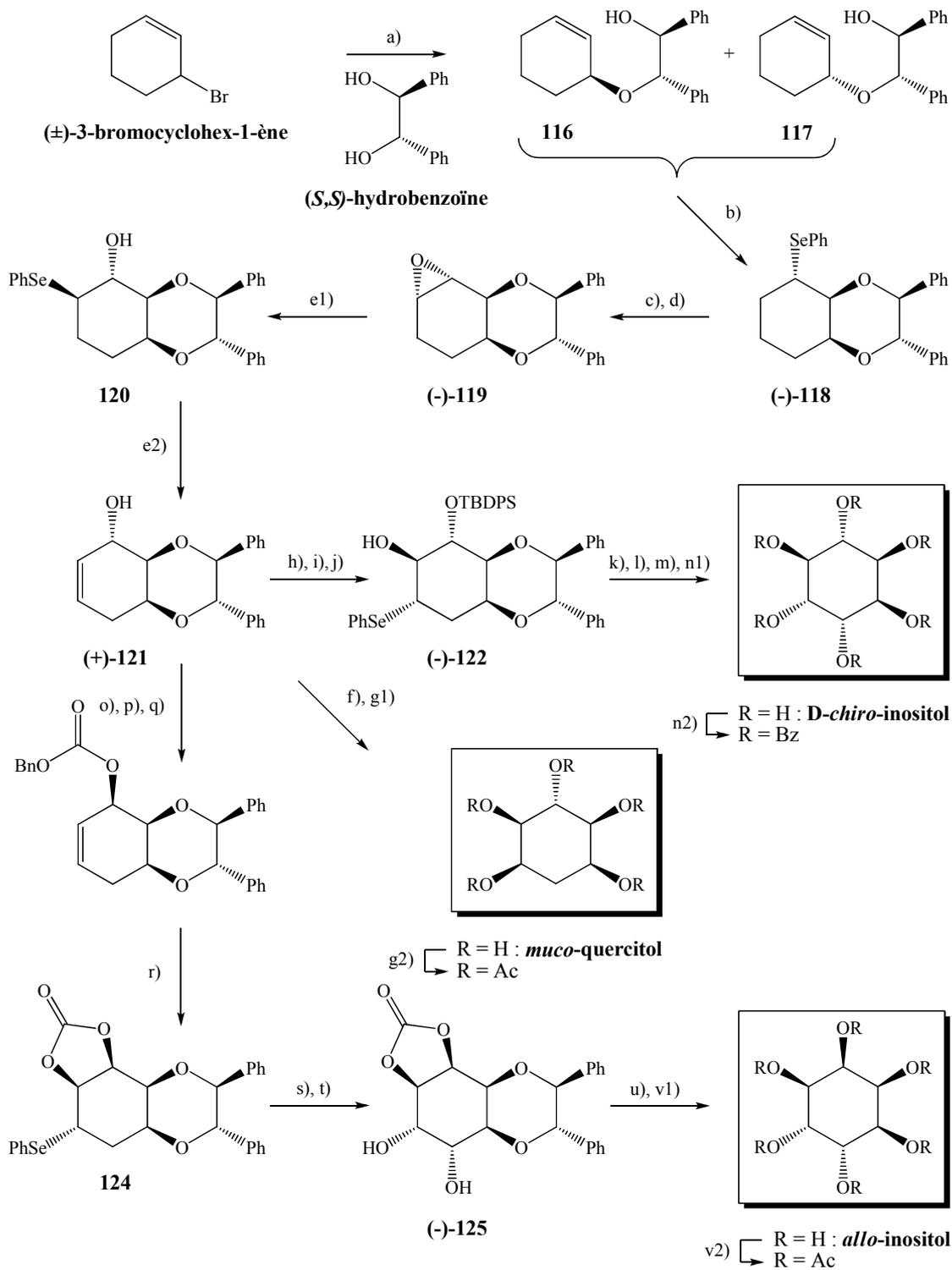
- de cyclisation intramoléculaire dont la première étape consiste en l'addition électrophile de PhSeOTf sur une double liaison.
- d'ouverture d'époxyde nucléophile régiosélective dans les conditions de Sharpless après époxydation stéréosélective d'une double liaison.
- d'élimination thermique de sélénoxyde (sous forme d'acide phénylsélénénique) avec formation d'une double liaison, effectuée à chaque fois juste après une étape soit de cyclisation intramoléculaire, soit d'ouverture d'époxyde.
- de bis-hydroxylation *syn*, effectuée à chaque fois juste avant une ou deux étapes de déprotection conduisant au produit d'arrivée.

La synthèse débute par la préparation d'un mélange en proportion 1 : 1 des diastéréoisomères **116** et **117** à partir du (\pm)-3-bromocyclohex-1-ène. L'utilisation de la (*S,S*)-hydrobenzoïne n'est pas sans rappeler l'emploi de la (*R,R*)- ou de la (*S,S*)-1,2-diphényléthylènediamine, lors de la résolution du mélange racémique de l'oxanorbornénone **88** par l'équipe du Professeur Vogel⁸⁹⁾ (voir p. 61, partie 3.3.1., chapitre 1). Cependant, le mélange obtenu est inséparable et est donc engagé dans l'étape suivante de cyclisation intramoléculaire. Seul le bicycle fusionné *cis* (-)-**118** est isolé. Le diastéréoisomère **117** ne réagit pas et est récupéré inchangé en fin de réaction. Le composé (-)-**118** est oxydé et l'élimination thermique du sélénoxyde obtenu permet la formation d'une double liaison. L'époxydation stéréosélective de cette double liaison à l'aide de 3,3-diméthyl-dioxirane (DMDO) fournit l'époxyde (-)-**119** *trans*. L'ouverture de l'époxyde (-)-**119** est régiosélective et conduit exclusivement au composé **120**. L'oxydation par H₂O₂ et l'élimination thermique

du sélénioxyde obtenu achèvent la formation de l'alcool allylique (+)-**121**, intermédiaire commun aux 3 synthèses.

La bis-hydroxylation de la double liaison de l'intermédiaire (+)-**121** et l'hydrogénolyse catalytique du cycle dioxane permettent d'obtenir le *muco*-quercitol en 7 étapes et 9% de rendement global. La protection du groupement OH de l'intermédiaire (+)-**121** par un groupement protecteur volumineux permet d'obtenir majoritairement, après époxydation à l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque, un composé possédant l'époxyde en position *trans* (par rapport à l'éther TBDPS). Les deux époxydes (le *cis* et le *trans*) sont séparés par chromatographie sur silice et l'époxyde *trans* est engagé dans l'étape suivante. L'encombrement stérique généré par l'éther TBDPS oriente la régiosélectivité d'ouverture de l'époxyde pour conduire à (-)-**122** qui est engagé dans une étape d'oxydation et d'élimination thermique du sélénioxyde obtenu. Après coupure de l'éther TBDPS, bis-hydroxylation de la double liaison et coupure du cycle dioxane par hydrogénation catalytique, le *D-chiro*-inositol est obtenu en 12 étapes et 2% de rendement global. Une séquence d'oxydation par le PCC et de réduction de Luche appliquée à l'intermédiaire (+)-**121** permet d'inverser la configuration du carbone portant le groupement OH. La synthèse se poursuit par l'introduction d'un groupement carbonate de benzyle suivie de cyclisation intramoléculaire. Seul le carbonate cyclique fusionné *cis* **124** est isolé. L'élimination thermique du sélénioxyde obtenu à partir du composé **124** et la bis-hydroxylation de la double liaison ainsi formée conduisent au composé tricyclique (-)-**125** possédant la configuration absolue de l'*allo*-inositol. Après coupure du carbonate cyclique et du cycle dioxane, l'*allo*-inositol est obtenu en 13 étapes et 1% de rendement global.

Il faut noter que ces synthèses donnent également accès à deux Conduritols notamment. En effet, le (+)-Conduritol F⁹⁷⁾ et le Conduritol D⁹⁹⁾ peuvent être obtenus à partir des composés (-)-**122** et **124** respectivement, après oxydation et élimination thermique du sélénioxyde obtenu, et une ou deux étapes de déprotection des groupements OH.



a) (S,S)-hydrobenzoïne, NaH, DMF, T.A., 1 h, **55%**, mélange **1 : 1** de **116** et **117** b) PhSeBr, AgOTf, CH₂Cl₂, THF, -78°C, 30 min., **33%** c) NaIO₄, NaHCO₃, MeOH / H₂O, 90°C, 2 j, **90%** d) DMDO, acétone, 0°C, 3 h, **89%** e) 1) (PhSe)₂, NaBH₄, EtOH, reflux, 4 h 2) H₂O₂, THF / EtOH, reflux, 6 h, **89%** f) K₂OsO₄·2H₂O, NMO, acétone / H₂O, reflux, 20 h, **92%** g) 1) Pd(OH)₂ / C, HCl, H₂, EtOH, T.A., 2 h, **muco-quercitol non isolé** 2) Ac₂O, pyridine, T.A., 12 h, **79%** h) TBDPSCI, imidazole, DMF, 80°C, 14 h, **87%** i) m-CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, reflux, 20 h, mélange *trans* / *cis* (par rapport à l'éther TBDPS) : **51%** et **32%** j) (PhSe)₂, NaBH₄, n-BuOH, reflux, 24 h, **83%** à partir de l'époxyde *trans* k) NaIO₄, NaHCO₃, MeOH / H₂O, 90°C, 2 j, **90%** l) Bu₄NF, THF, T.A., 5 h, **92%** m) K₂OsO₄·2H₂O, NMO, acétone / H₂O, reflux, 20 h, **87%** n) 1) Pd(OH)₂ / C, HCl, H₂, EtOH, T.A., 2 h, **D-chiro-inositol non isolé** 2) BzCl, pyridine, T.A., 12 h, **65%** o) PCC, CH₂Cl₂, T.A., 3 h, **84%** p) NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH, 0°C, 10 min., **94%** q) n-BuLi, BnOCOCl, THF, -78°C, 20 min., **95%** r) PhSeBr, AgOTf, CH₂Cl₂, THF, -78°C, 20 min., **54%** s) NaIO₄, NaHCO₃, MeOH / H₂O, 90°C, 2 j, **69%** t) K₂OsO₄·2H₂O, NMO, acétone / H₂O, 60°C, 2 j, **40%** u) KOH, EtOH, 60°C, 4 h, **87%** v) 1) Pd(OH)₂ / C, HCl, H₂, EtOH, T.A., 2 h, **allo-inositol non isolé** 2) Ac₂O, pyridine, T.A., 12 h, **79%**

Schéma 56 : Synthèse totale du muco-quercitol, du D-chiro-inositol et de l'allo-inositol

3.5. Voies de synthèse de l'aglycone de la Ménisdaurine envisageables

L'analyse rétrosynthétique rapide de la Ménisdaurine indique clairement que la réaction de glycosidation est l'étape clé de la préparation de ce cyanoglucoside non-cyanogène. Cette étape sera réalisée en employant les procédures de glycosidation (selon la méthode de Koenigs-Knorr) développées dans notre laboratoire, ainsi qu'un groupement protecteur adéquat (voir partie 2.3., chapitre 1). Le groupement cyanométhylène pourra être facilement installé par une réaction de Wittig-Horner effectuée à partir de la fonction cétone de l'intermédiaire **A**.

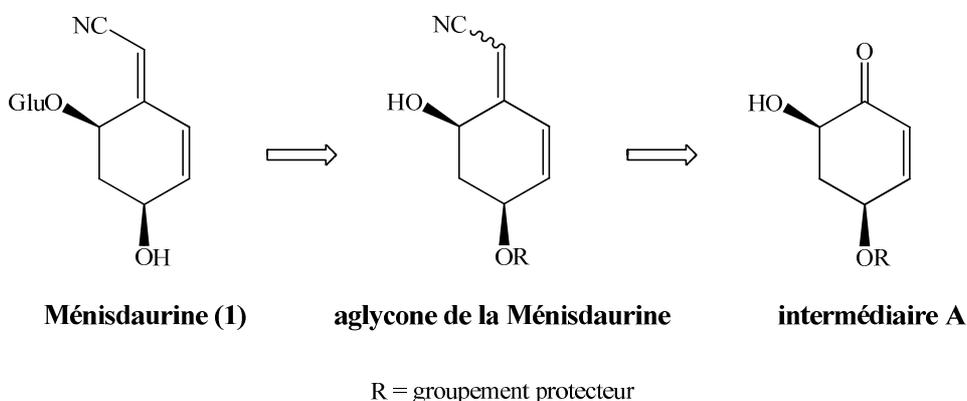
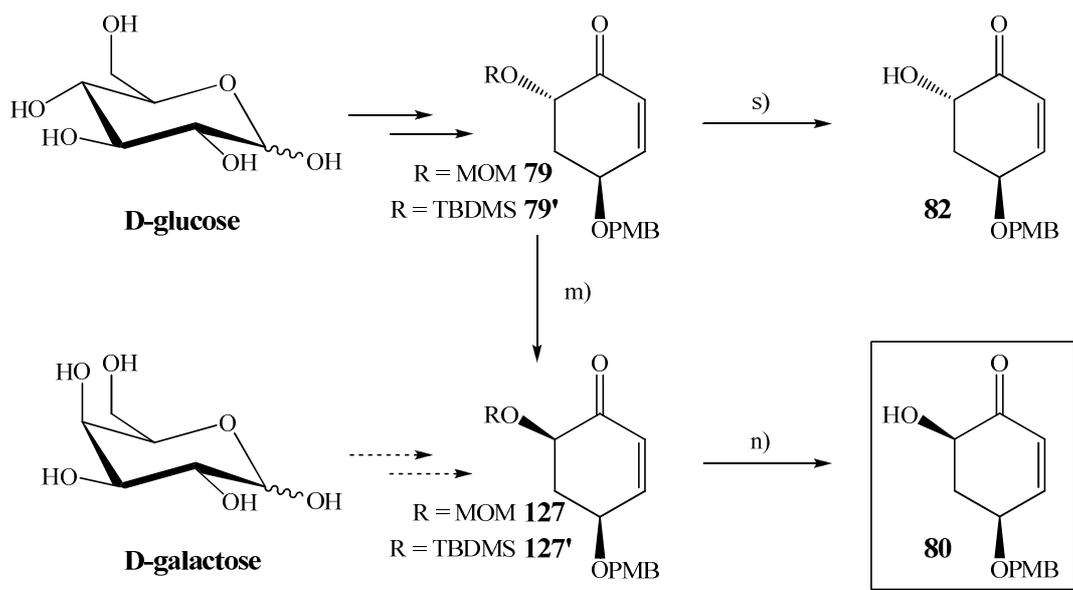


Schéma 57 : Schéma rétrosynthétique de préparation de la Ménisdaurine

3.5.1. A partir de la synthèse du Ménisdaurilide et de dérivés proches

Il faut donc avant tout pouvoir préparer l'intermédiaire **A**, qui a déjà été rencontré au premier chapitre de ce manuscrit, dans la partie 3.2. concernant la synthèse du Ménisdaurilide. Lors de la synthèse totale du Ménisdaurilide de 2004 d'Ueda et son groupe⁶⁹⁾ (voir pp. 55-57, partie 3.2., chapitre 1), le composé **80** a pu être obtenu en 14 étapes et 2% de rendement global à partir du D-glucose. Le composé **82**, épimère en C(6) du composé **80** et pouvant conduire à la Purshianine (l'épimère de la Ménisdaurine), a été préparé en 13 étapes et 12% de rendement global lors de la synthèse totale du Ménisdaurilide de 2005 d'Ueda et son groupe.⁷⁰⁾



m) DBU, toluène, **44%** à partir de **79** avec R = MOM n) AcOH, MeOH, 0°C, **35%** à partir de **127** avec R = MOM s) Bu₄NF / AcOH, THF, **quantitatif** à partir de **79'** avec R = TBDMS

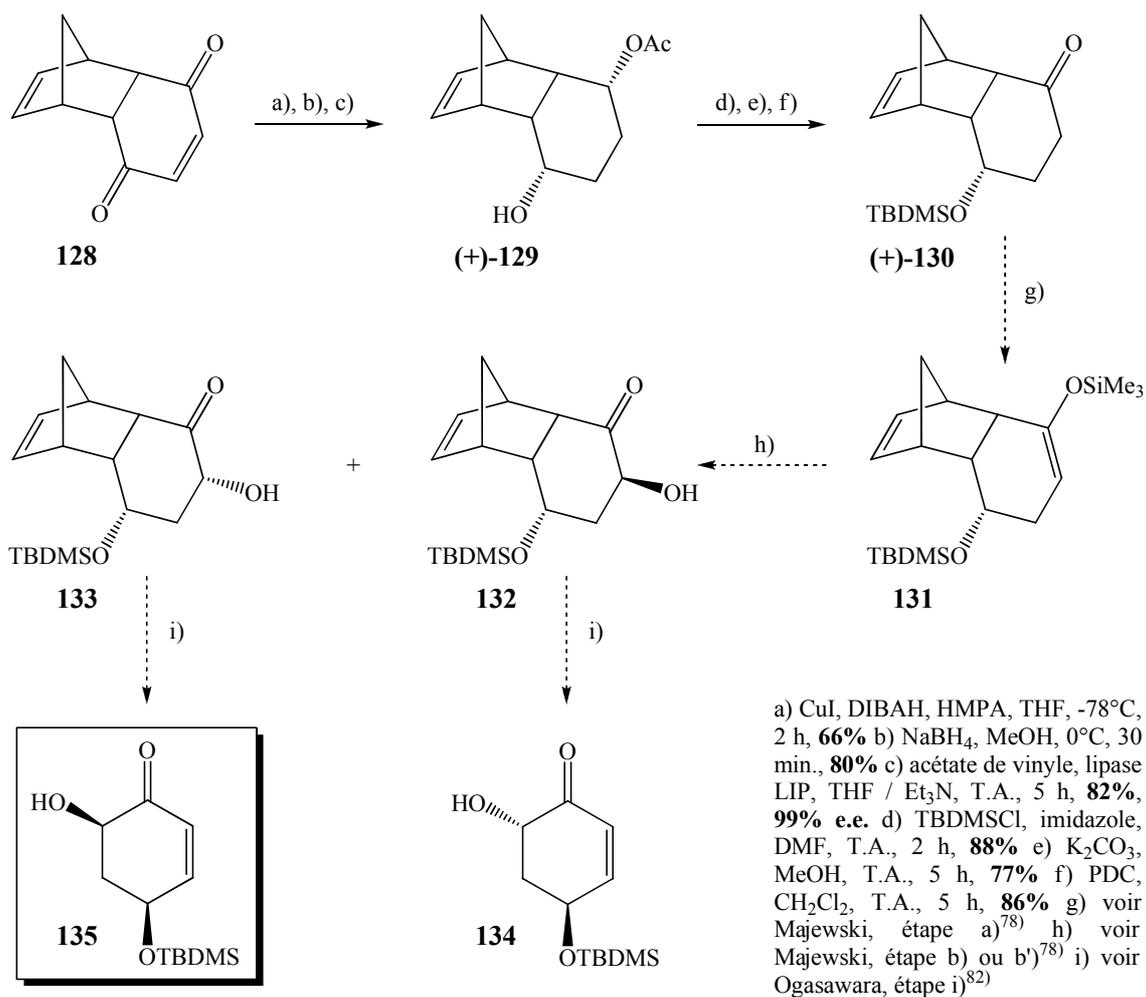
Schéma 58 : Préparation de l'intermédiaire A protégé par un éther PMB

Une synthèse plus performante du composé **80** peut être réalisée en utilisant le D-galactose comme produit de départ. Un composé **127**, épimère en C(6) du composé **79**, pourrait vraisemblablement être obtenu en suivant la même séquence réactionnelle que celle employée pour la synthèse du composé **79** à partir du D-glucose. L'étape d'inversion au DBU (étape m) de la synthèse de 2004, 44% de rendement) ou l'étape d'inversion par réaction de Mitsunobu (étape t) de la synthèse de 2005, 40% de rendement) serait ainsi évitée, le composé **127** possédant déjà la configuration absolue du composé **80**. De plus, lorsque le groupement protecteur R du composé **127** est un MOM, le rendement de l'étape de déprotection est bien plus faible (33% pour l'étape n) de la synthèse de 2004) que lorsque le groupement protecteur R du composé **79'** est un éther TBDMS (quantitatif pour l'étape s) de la synthèse de 2005). Afin d'obtenir le composé **80** de la façon la plus efficace possible, la voie de synthèse à privilégier serait donc celle qui permet d'aboutir au composé **127'** à partir du D-galactose, avec pour groupement protecteur R un éther TBDMS.

La synthèse totale du Ménisdaurilide d'Ueda et son groupe^(69) 70) est le seul exemple de synthèse présenté au chapitre 1 de ce manuscrit (voir partie 3.2.) permettant d'aboutir directement à l'intermédiaire A. Même si les améliorations possibles indiquées précédemment étaient appliquées à la synthèse du composé **80**, le nombre d'étapes à mettre en œuvre

resterait élevé (13 étapes) et donc le rendement global de synthèse faible. Une synthèse bien plus courte peut être réalisée (9 étapes), en associant les potentialités synthétiques des précurseurs chiraux développés par Ogasawara et ses collaborateurs¹⁰⁰⁾ à la stratégie développée par Majewski et son groupe lors de la synthèse du (-)-Dihydroménisdaurilide et du (+)-Dihydroaquilégiolide⁷⁸⁾ (voir pp. 50-52, partie 3.2., chapitre 1).

La synthèse débiterait par l'hydrogénation de la double liaison non masquée de la partie 1,4-benzoquinone du composé méso **128**, la réduction stéréosélective des fonctions cétones par le borohydrure de sodium et l'acétylation en présence de lipase, qui conduisent à l'intermédiaire monoacétylé (+)-**129** énantiomériquement pur. La protection du OH libre par un éther TBDMS, la saponification de l'acétate et l'oxydation par le dichromate de pyridinium (PDC) permettent d'obtenir le composé tricyclique (+)-**130**, équivalent hydrogéné du composé (+)-**69** (voir *Schéma 45* p. 53), en 6 étapes et 25% de rendement global.¹⁰⁰⁾ En appliquant au composé (+)-**130** la stratégie de synthèse développée par Majewski et son groupe,⁷⁸⁾ le groupement OH en α de la fonction cétone pourrait être introduit en deux étapes. Ces deux étapes g) et h) de déprotonation d'un carbone en α de la cétone et de bis-hydroxylation diastéréosélective de l'éther d'énol silylé ainsi obtenu, correspondraient aux étapes a) et b) ou b') de la synthèse du (-)-Dihydroménisdaurilide et du (+)-Dihydroaquilégiolide de Majewski et son groupe⁷⁸⁾ (voir *Schéma 44* p. 52). Les conditions de déprotonation à employer dans ce cas seraient beaucoup plus simples que celles employées par Majewski et son groupe. Il serait inutile en effet d'utiliser un amidure chiral, le composé (+)-**130** n'étant plus un composé méso. De plus, la régiosélectivité de la réaction serait vraisemblablement totale, car le carbone en α de la cétone assurant la fusion de cycle ne pourrait être déprotoné. En ce qui concerne l'étape de bis-hydroxylation de l'éther d'énol silylé **131**, l'utilisation d'OsO₄ ou de *m*-CPBA, pourrait favoriser la formation soit de l'hydroxycétone **132**, soit de l'hydroxycétone **133**. Malheureusement, la face convexe étant a priori plus accessible que la face concave (voir p. 52, partie 3.2., chapitre 1), on pourrait craindre que le rendement en composé **133** soit relativement faible. Après séparation des deux diastéréoisomères **132** et **133**, la synthèse du composé **134**, pouvant conduire à la Purshianine, serait poursuivie à partir de **132** et celle du composé **135**, pouvant conduire à la Ménisdaurine, à partir de **133** : une réaction de rétro-Diels-Alder dévoilant finalement la double liaison masquée.



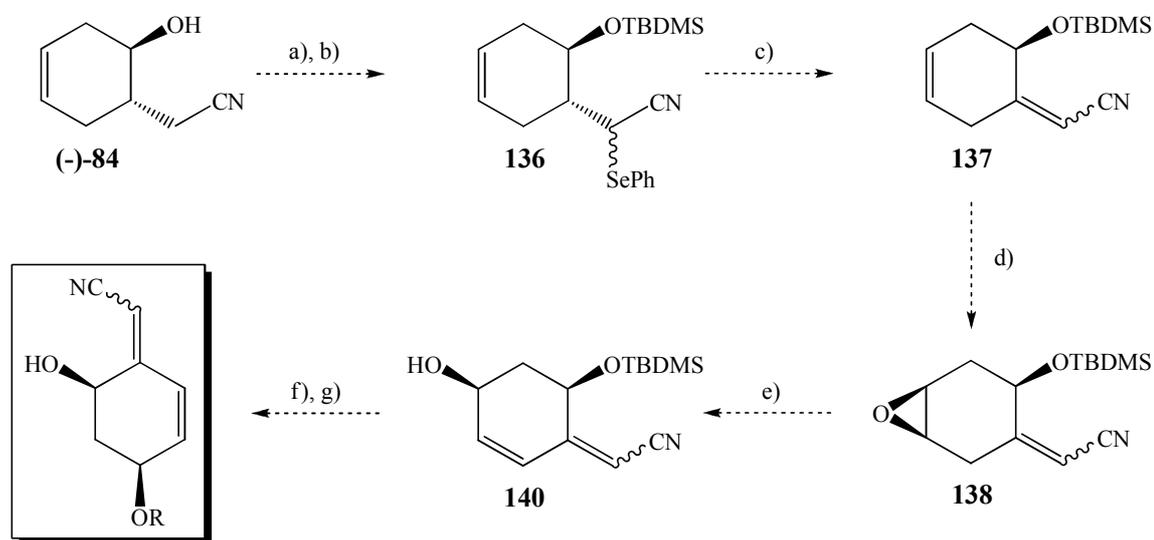
a) CuI, DIBAH, HMPA, THF, -78°C , 2 h, **66%** b) NaBH₄, MeOH, 0°C , 30 min., **80%** c) acétate de vinyle, lipase LIP, THF / Et₃N, T.A., 5 h, **82%**, **99% e.e.** d) TBDMSCl, imidazole, DMF, T.A., 2 h, **88%** e) K₂CO₃, MeOH, T.A., 5 h, **77%** f) PDC, CH₂Cl₂, T.A., 5 h, **86%** g) voir Majewski, étape a)⁷⁸⁾ h) voir Majewski, étape b) ou b')⁷⁸⁾ i) voir Ogasawara, étape i)⁸²⁾

Schéma 59 : Préparation possible de l'intermédiaire A protégé par un éther TBDMS

Afin de bénéficier de la simplicité et de l'efficacité de la voie de synthèse développée par Majewski et son groupe (voir Schéma 44 p. 52), une autre possibilité consisterait donc à introduire, lors de cette synthèse, une étape permettant d'instaurer cette insaturation manquante.

En adaptant la synthèse totale du Ménisdaurilide de 2007 d'Ueda et son groupe⁸⁴⁾ (voir pp. 58-59, partie 3.2., chapitre 1), une synthèse conduisant cette fois-ci à une aglycone de la Ménisdaurine pourrait être réalisée. Il suffirait simplement de conserver le groupement nitrile du composé (-)-**84**, ce qui permettrait d'éviter l'étape de Wittig-Horner. Toutefois, il faudrait prendre la précaution de protéger le groupement OH du composé (-)-**84**, afin d'empêcher une cyclisation intramoléculaire éventuelle aboutissant à la lactone **86** de la synthèse d'origine. La

séquence réactionnelle employée par Mori et son groupe⁴³⁾ serait donc appliquée au composé (-)-**84** protégé (par un éther TBDMS par exemple) et non pas à la lactone **86**. Les 4 étapes suivantes b) à e) correspondraient aux 4 étapes d) à g') (voir *Schéma 42* p. 48) de la synthèse de Mori et son groupe.⁴³⁾ Les deux premières étapes b) et c) de cette suite réactionnelle consisteraient en l'installation d'une double liaison en α,β du nitrile par élimination thermique, sous forme d'acide phénylsélenénique, du sélénoxyde obtenu à partir de l'oxydation du composé **136**. Si, à l'instar de ce qui avait été observé lors de la synthèse de Mori et son groupe, l'époxydation du composé **137** n'était pas favorable à la formation de l'époxyde *cis* **138** par rapport à l'époxyde *trans*, alors une séquence additionnelle serait appliquée à ce dernier, afin d'augmenter le rendement en alcool allylique **140**.



aglycone de la Ménisdaurine

R = groupement protecteur

a) protection par un éther TBDMS de (-)-**84** b) c) d) e) voir Mori, étapes d) e) f) g')⁴³⁾ f) protection par un groupement protecteur R g) coupe de l'éther TBDMS

Schéma 60 : Préparation possible d'une aglycone de la Ménisdaurine

Envisager d'adapter les différentes voies de synthèse du Ménisdaurilide et de dérivés proches (abordées lors de la partie 3.2. du chapitre 1) à la synthèse totale de la Ménisdaurine conduit à un nombre prévisible d'étapes relativement élevé.

3.5.2. A partir de la chimie des « sucres nus »

L'objectif de cette thèse a été de réaliser la synthèse totale de la Ménisdaurine en mettant à profit l'expérience acquise au laboratoire lors de la synthèse totale de 3 cyanoglucosides non-cyanogènes. En effet, la Ménisdaurine ne diffère du Lithospermoside ou du cyanoglucoside isolé de l'*Ilex warburgii* que par l'absence d'un groupement OH en C(5). L'aglycone de la Ménisdaurine pourra être obtenue après ouverture du pont *oxa* du composé **B**, issu d'une réaction de Wittig-Horner effectuée sur le composé **C**. L'analyse rétrosynthétique rapide de l'aglycone de la Ménisdaurine indique clairement que la préparation du composé **C** est l'étape clé, les étapes d'ouverture du pont *oxa* et de Wittig-Horner effectuées sur ce type de composés bicycliques étant bien connues au laboratoire.

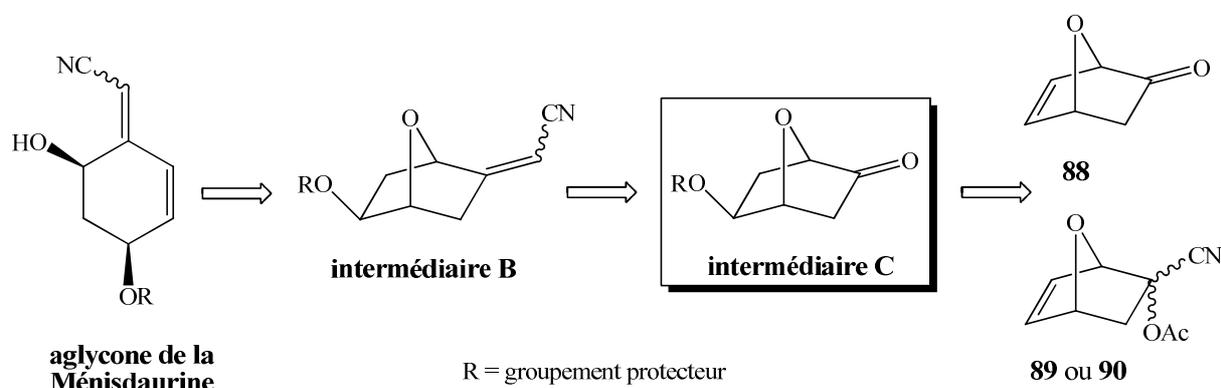


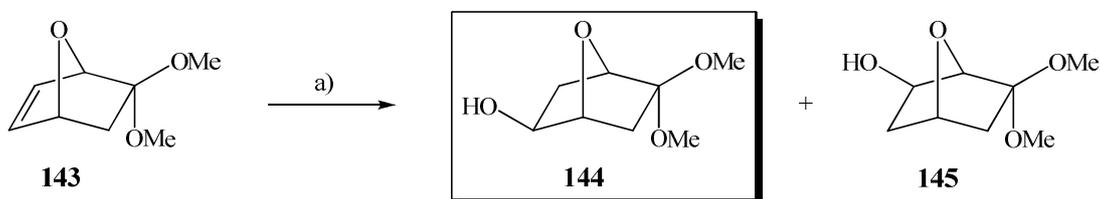
Schéma 61 : Schéma rétrosynthétique de préparation d'une aglycone de la Ménisdaurine

La synthèse de cet intermédiaire essentiel n'ayant, à notre connaissance, jamais été publiée (seule une note de bas de page¹⁰¹) fait référence à un composé voisin, voir page suivante), il faudra développer une voie de synthèse nouvelle faisant appel à une étape performante permettant d'obtenir le composé **C** à partir d'un « sucre nu » **88**, **89** ou **90**. Comme pour les autres synthèses de cyanoglucosides non-cyanogènes, le choix du groupement protecteur R sera déterminant, notamment lors de l'étape de glycosidation (voir partie 2.3., chapitre 1).

La monohydroxylation régio- et stéréosélective d'un « sucre nu » **88**, **89** ou **90** conduisant à l'intermédiaire clé **C** peut être réalisée selon deux stratégies distinctes, déjà développées lors des synthèses précédentes (voir partie 3.3., chapitre 1), faisant intervenir soit

une étape d'addition sur la double liaison, soit une étape d'ouverture d'un époxyde. La voie de synthèse a priori la plus efficace est celle faisant appel à une réaction d'hydroboration. Comme pour la formation du diol lors de la réaction de bis-hydroxylation, la sélectivité de la réaction d'hydroboration est en faveur de la formation de l'alcool *exo*.

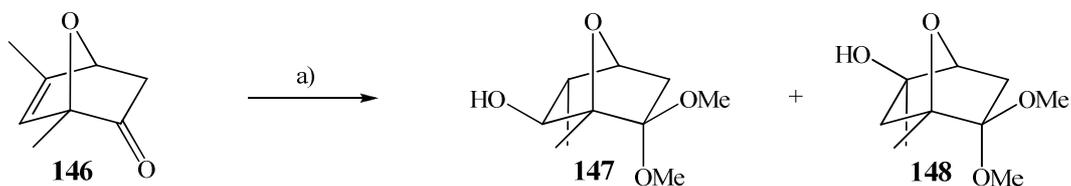
La note de bas de page¹⁰¹⁾ citée précédemment stipule uniquement que l'hydroboration du composé **143** fournit un mélange en proportion 3 : 2 de deux régioisomères **144** et **145** avec 60% de rendement. La stéréosélectivité de la réaction est totale, par contre la régiosélectivité est faible et le régioisomère **144** souhaité ne peut être obtenu qu'avec un rendement de 36% au maximum.



a) 1) $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$, THF 2) NaOH , H_2O_2 , **60%**, mélange **3 : 2** de **144** et **145**

Schéma 62 : Exemple d'hydroboration d'un « sucre nu »

La régiosélectivité de la réaction d'hydroboration du composé **146** est bien plus élevée, mais le rendement reste faible.¹⁰²⁾ En effet, le composé **147** n'est obtenu qu'avec un rendement de 44%, après purification par chromatographie sur silice.



a) 1) $(\text{MeO})_3\text{CH}$, montmorillonite, hexane, 20°C , 2 h 2) $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$, -50°C puis 20°C , 2 h 3) $\text{NaBO}_3 / \text{H}_2\text{O}$, 20°C , 12 h, **44%** de **147** (isolé par chromatographie sur silice) et **8%** de **148** (non isolé)

Schéma 63 : Autre exemple d'hydroboration d'un « sucre nu »

Il convient donc, au vu des résultats décevants décrits dans la littérature, d'envisager une autre méthode.

3.6. Conclusion

Les différentes synthèses du Ménisdaurilide et de ses dérivés mettent en évidence la difficulté que peut représenter la synthèse totale de ces composés, malgré leur apparente simplicité. L'objectif de cette thèse a été de réaliser la synthèse totale de la Ménisdaurine en mettant à profit l'expérience acquise au laboratoire lors de la synthèse totale de 3 cyanoglucosides non-cyanogènes.

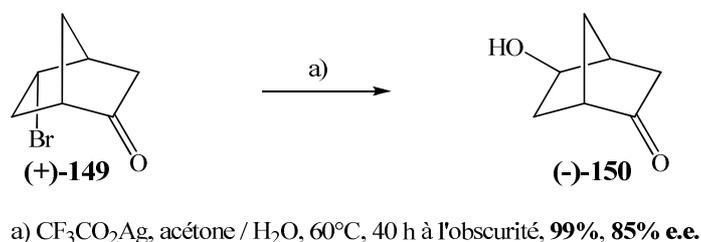
Chapitre 2 : Synthèse totale de la (-)-Ménisdaurine

1. Synthèse de l'aglycone de la Ménisdaurine

1.1. Première voie de synthèse : une étape de SN₂

1.1.1. Exemples de SN₂ réalisée sur des dérivés de « sucres nus »

Nous avons décidé d'essayer tout d'abord une réaction de substitution nucléophile (SN) avec inversion de configuration, étant donné qu'il y a pour ce type de composés bicycliques quelques précédents dans la littérature. Le traitement, par exemple, de la bromocétone (+)-**149** de structure norbornane (bicyclo[2.2.1]heptane), par le trifluoroacétate d'argent, permet d'obtenir l'hydroxycétone (-)-**150** avec un excellent rendement de 99% et 85% d'excès énantiomérique.¹⁰³⁾



*Schéma 64 : Introduction d'un groupement hydroxyle par substitution nucléophile sur un composé (+)-**149** de structure norbornane*

Dans le cas des dérivés de structure 7-oxanorbornane (7-oxabicyclo[2.2.1]heptane), une inversion de la configuration du carbone 5 de la bromocétone (±)-**151** a pu être réalisée et le composé (±)-**152** a été obtenu avec un assez bon rendement de 66%. Cet exemple de la littérature¹⁰⁴⁾ est le seul décrivant la substitution nucléophile de la bromocétone (±)-**151**, permettant ainsi d'aboutir au composé (±)-**152**, de configuration identique à celle de l'intermédiaire **C** (voir *Schéma 65* page suivante).

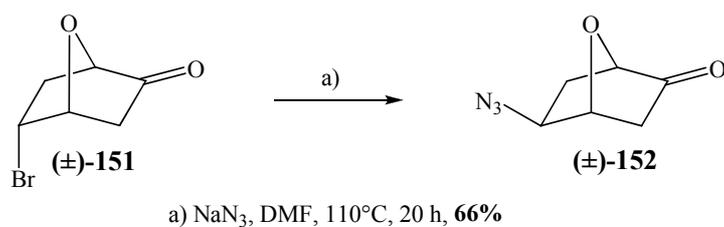
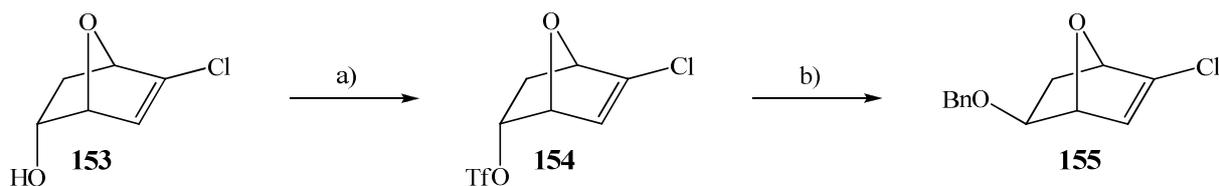


Schéma 65 : Introduction d'un groupement azoture par substitution nucléophile sur un composé **(±)-151** de structure oxanorbornane

Un autre exemple de substitution nucléophile avec inversion de configuration a été réalisé avec un groupement triflate comme nucléofuge. L'éther benzylique **155** de stéréochimie *exo* est obtenu avec un rendement de 74% à partir du triflate **154** *endo*.¹⁰⁵⁾ Les auteurs mentionnent le fait que la tentative de substitution de l'alcool **153** *endo* par réaction dans les conditions de Mitsunobu (PhCO_2H , Ph_3P , DEAD) a échoué.

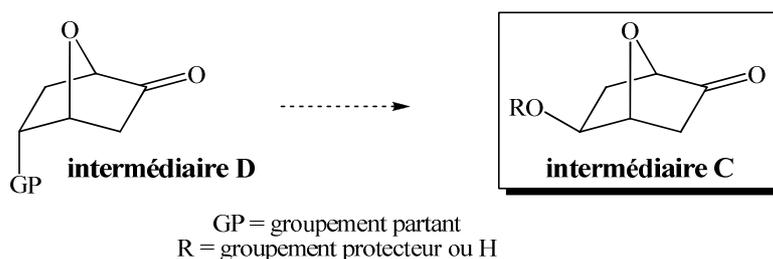


a) 1) $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$, pyridine, CH_2Cl_2 , -10°C, 10 min. 2) produit de départ **153** ajouté goutte à goutte, CH_2Cl_2 , -10°C, 90 min., 85% b) 1) BnOH , BuLi , hexane / THF, -78°C puis 0°C pendant 10 min. 2) produit de départ **154** ajouté goutte à goutte, THF, -78°C 3) HMPA, 20°C, 12 h, 74%

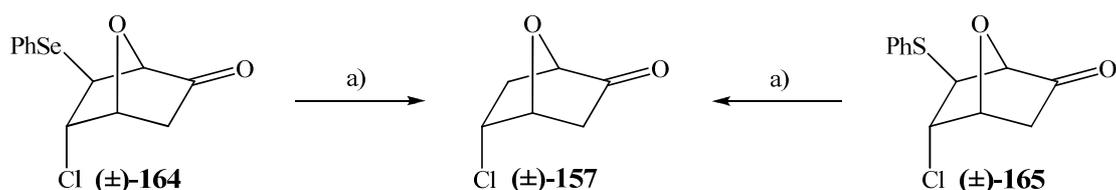
Schéma 66 : Introduction d'un groupement benzyloxy par substitution nucléophile sur un composé **154** de structure oxanorbornane

1.1.2. Préparation d'halogénocétone, produits de départ de la SN_2

Nous avons cherché à préparer, dans un premier temps, le produit de départ **D** de la SN_2 avec un chlore ou un brome comme groupement partant.



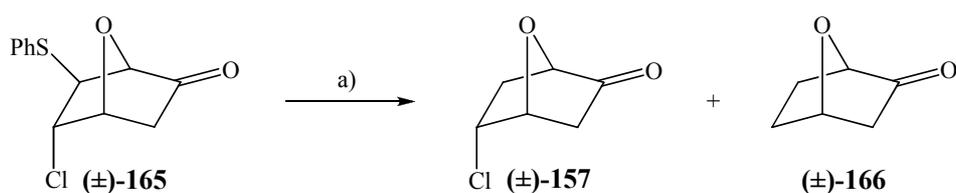
Les composés (\pm)-**164** et (\pm)-**165** sont obtenus par addition du chlorure de phénylsélényle ou du chlorure de phénylsulfényle sur le cyanoacétate (\pm)-**90**, suivie d'hydrolyse. Des essais de réduction radicalaire ont été effectués sur ces composés, afin d'améliorer la synthèse de la chlorocétone (\pm)-**157**.⁹²⁾ Le traitement de (\pm)-**164** par l'hydruire de tributylétain (Bu_3SnH) fournit la chlorocétone (\pm)-**157** avec 69% de rendement, alors que le même traitement appliqué au composé (\pm)-**165** ne permet de l'obtenir qu'avec un rendement de 40 à 45%.



a) Bu_3SnH , AIBN, toluène / benzène, 80°C, 69% à partir de (\pm)-**164**, 40-45% à partir de (\pm)-**165**

Schéma 67 : Tentative d'amélioration de la synthèse de la chlorocétone (\pm)-**157**, essais de réduction radicalaire

Dans l'espoir d'améliorer le rendement de cette étape, les auteurs⁹²⁾ ont effectué un essai de réduction par le nickel de Raney sur le composé (\pm)-**165**. Cependant, la réaction est peu sélective et un produit secondaire (\pm)-**166** est obtenu en quantité importante (40% de rendement), à côté de la chlorocétone (\pm)-**157** attendue (50% de rendement).



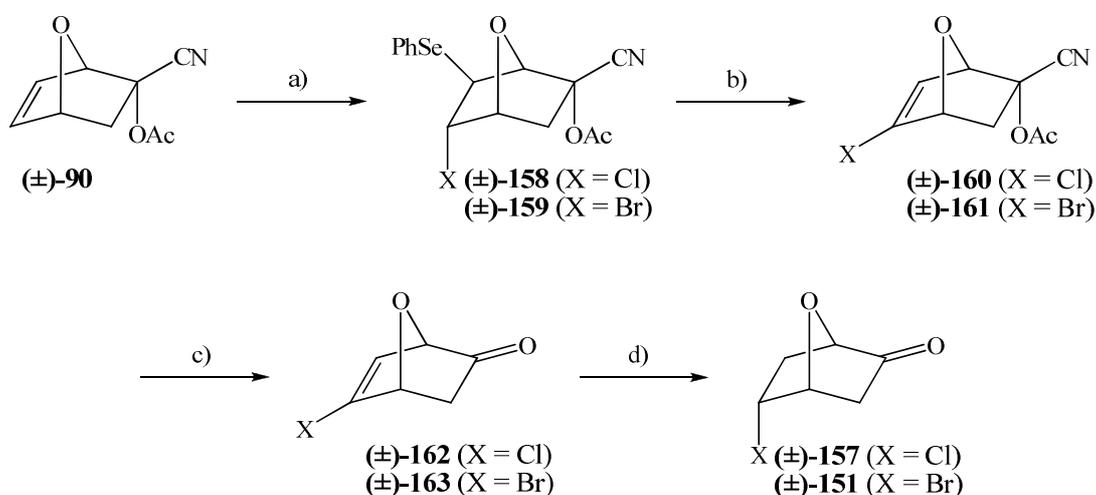
a) Ni Raney, benzène, 10-15°C, 2 h, 50% de (\pm)-**157** et 40% de (\pm)-**166**

Schéma 68 : Tentative d'amélioration de la synthèse de la chlorocétone (\pm)-**157**, essai de réduction par le nickel de Raney

Aucun essai de réduction radicalaire ou par le Ni de Raney n'a été rapporté dans la littérature en ce qui concerne la synthèse de la bromocétone (\pm)-**151**. Quoiqu'il en soit, les auteurs⁹²⁾ précisent que la suite réactionnelle conduisant à la chlorocétone (\pm)-**157** (présentée

au Schéma 69) est la procédure la plus simple et la plus efficace à mettre en œuvre à grande échelle. C'est par ailleurs pour cela qu'elle a été employée à nouveau pour la synthèse de la bromocétone (±)-**151**.¹⁰⁴ Il est intéressant de noter que des essais de substitution nucléophile de l'atome de chlore de la chlorocétone (±)-**157** par divers azotures (LiN₃, NaN₃, CsN₃, (Bu₄N)N₃) ont échoué.¹⁰⁴ C'est pourquoi les auteurs décidèrent de mettre au point la synthèse de la bromocétone (±)-**151**, le brome étant un bien meilleur nucléofuge que le chlore.

En suivant cette procédure, nous avons pu préparer la chlorocétone (±)-**157** et la bromocétone (±)-**151** en 4 étapes, à partir du « sucre nu » (±)-**90**, avec 52% et 40% de rendement global respectivement. L'analyse du spectre RMN ¹H montre que les composés (±)-**158** et (±)-**159** obtenus possèdent un atome de chlore ou de brome (groupement X) en C(5) en position *endo* et le groupement phénylsélényle en C(6) en position *exo*, conformément aux prévisions théoriques avancées par Carrupt et Vogel⁹¹) (voir pp. 62-63, partie 3.3.1., chapitre 1). La deuxième étape consiste en l'oxydation par H₂O₂ du sélénium en sélénoxyde, suivie d'une *syn*-élimination thermique d'acide phénylsélénenique qui permet d'obtenir les composés (±)-**160** et (±)-**161**.



a) PhSeX, CH₂Cl₂, **99%** pour X = Cl et **86%** pour X = Br b) H₂O₂, THF, **91%** pour X = Cl et **68%** pour X = Br c) KOH, CH₂O, THF / H₂O, **69%** pour X = Cl et **97%** pour X = Br d) (NCO₂K)₂, AcOH, 1,4-dioxane, **84%** pour X = Cl et **70%** pour X = Br

Schéma 69 : Synthèse des halogénocétone (±)-**157** et (±)-**151**

La troisième étape est la formation de la fonction cétone de (±)-**162** et (±)-**163** par saponification de l'ester de cyanhydrine en présence de formaldéhyde. La dernière étape de la synthèse des halogénocétone (±)-**157** et (±)-**151** est une hydrogénation stéréospécifique de la double liaison des oléfines (±)-**162** et (±)-**163**, par le diimide¹⁰⁶⁾ préparé *in situ*. Les auteurs⁹²⁾¹⁰⁴⁾ décrivent la possibilité d'effectuer la séquence de 3 étapes menant aux halogénoalcènes (±)-**162** ou (±)-**163** dans le même ballon réactionnel, sans isoler les intermédiaires (±)-**158** et (±)-**159**, (±)-**160** et (±)-**161**. Bien que le rendement global soit supérieur dans ce cas-là, nous avons préféré isoler chacun des composés intermédiaires.

1.1.3. Essais de SN₂ réalisée sur les halogénocétone

Nous avons effectué nos premiers essais sur la chlorocétone (±)-**157** (entrées 1 à 10, *Tableau 2*). Mais malgré des conditions « relativement dures » de substitution, la chlorocétone (±)-**157** ne réagit pas et les essais sur la bromocétone (±)-**151** (entrées 11 à 16, *Tableau 2*) nous conduisent aux mêmes conclusions (sauf en ce qui concerne l'entrée 12). La substitution nucléophile¹⁰⁴⁾ de la bromocétone (±)-**151** par NaN₃ (voir *Schéma 65* p. 82) a été reproduite sans difficulté. En revanche, en appliquant à cette même bromocétone les conditions utilisées dans la littérature pour substituer par un groupement hydroxyle le brome de la bromocétone (+)-**149**¹⁰³⁾ (trifluoroacétate d'argent, voir *Schéma 64* p. 81), l'hydroxycétone attendue n'a pas été obtenue (entrée 13, *Tableau 2*). Une telle différence de réactivité entre deux composés de structure si proche est remarquable et semble indiquer que le pont *oxa* contribue fortement à la non-réactivité de nos deux halogénocétone (±)-**157** et (±)-**151**. Ainsi, la seule substitution à avoir pu être réalisée sur la bromocétone (±)-**151** a été l'attaque de l'azoture, connu comme étant un excellent nucléophile.

Entrée	Produit de départ	Réactifs ^{a)}	Solvants	Température	Temps de réaction	Résultats
1	(±)-157	MeONa commercial (1,1 éq.)	THF	0°C	2 h	(±)-157 inchangé
2		MeONa commercial (3 éq.)	THF	20°C	4 h	(±)-157 inchangé
3		MeONa commercial (3 éq.)	CH ₂ Cl ₂	20°C	4 h	(±)-157 inchangé
4		MeONa <i>in situ</i> (5 éq.)	MeOH	reflux (65°C)	15 h	(±)-157 inchangé
5		MeOK <i>in situ</i> (5,7 éq.)	THF / MeOH (1 : 2)	20°C	4 h	(±)-157 inchangé
6		LiOOH <i>in situ</i> (2 éq.)	THF / H ₂ O (5 : 1)	20°C	15 h	(±)-157 inchangé
7		LiOOH <i>in situ</i> (5 éq.)	THF / H ₂ O (5 : 1)	reflux (85°C)	20 h	(±)-157 inchangé
8		KOH (10,3 éq.)	BnOH / H ₂ O (1 : 1)	60°C	25 h	(±)-157 inchangé
9		KOH (10,3 éq.)	EtOH / H ₂ O (1 : 1)	60°C	20 h	(±)-157 inchangé
10		CF ₃ CO ₂ Ag (2,3 éq.)	acétone / H ₂ O (3 : 1)	reflux	5 j obscurité	(±)-157 inchangé

11	(±)-151	MeONa <i>in situ</i> (5 éq.)	MeOH	20°C	15 h	(±)-151 inchangé
12		BnONa <i>in situ</i> (5 éq.)	DMF	110°C	17 h	dégradation
13		CF ₃ CO ₂ Ag (10 éq.)	acétone / H ₂ O (3 : 1)	reflux	45 h obscurité	(±)-151 inchangé
14		CF ₃ CO ₂ Ag (5 éq.)	DMF	reflux	3 j obscurité	(±)-151 inchangé
15		CH ₃ CO ₂ Na (5 éq.)	DMF	reflux	24 h	(±)-151 inchangé
16		CH ₃ CO ₂ Na (5 éq.)	DMF / HMPA (5 : 1)	50°C	20 h	(±)-151 inchangé

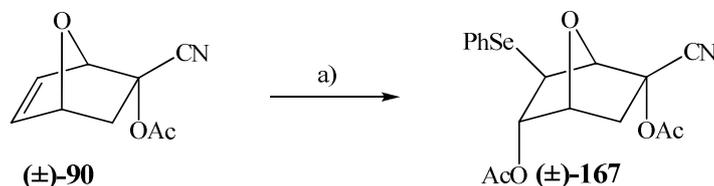
^{a)} *in situ* signifie que le réactif est préparé *in situ* (Na / MeOH, Na / BnOH, K / MeOH ou LiOH / H₂O₂)

Tableau 2 : Etude méthodologique de la substitution réalisée sur les composés (±)-157 et (±)-151

1.1.4. Préparation d'hydroxycétones

Etant donné que ni la chlorocétone (±)-157, ni la bromocétone (±)-151 ne permettent d'aboutir à l'intermédiaire **C**, nous avons décidé de préparer un autre substrat portant un groupement triflate, tosylate ou mésylate comme groupement partant. Pour cela, la meilleure solution nous paraît être l'addition d'une « unité PhSeOH » sur la double liaison. De nombreux travaux décrivent cette addition,^{107) 108) 109) 110) 111) 112) 113) 114) 115) 116) 117) 118)} le groupement hydroxyle, éventuellement substitué, se placera en position C(5) *endo* pour des

raisons analogues à celles évoquées précédemment dans le cas des halogénocétones (\pm)-**157** et (\pm)-**151** (voir p. 84). La préparation du composé (\pm)-**167** à partir du « sucre nu » (\pm)-**90** a été réalisée par Emery et Vogel⁵⁶⁾ en 1995, avec un rendement de 68%.



a) PhSeCl (1,5 éq.), AgOAc (1,8 éq.), AcOH, 20°C, 24 h, 68%

Schéma 70 : Synthèse du diacétate *endo,endo* (\pm)-**167** de structure oxanorbornane

L'utilisation de certaines des conditions^{114) 115) 117)} évoquées précédemment sur le « sucre nu » (\pm)-**90** n'a toutefois pas donné de résultats satisfaisants, le produit de départ (\pm)-**90** étant le plus souvent récupéré inchangé en fin de réaction. Seule l'addition de PhSeOAc dans les conditions de Sharpless,¹⁰⁸⁾ d'abord testées sur un alcène modèle (le cyclohexène) puis sur le « sucre nu » (\pm)-**90**, donne accès au produit (\pm)-**167** désiré, isolé avec un rendement modeste de 32%. Le mécanisme d'addition dans ces conditions n'est pas clairement établi.¹¹⁹⁾ Les caractéristiques physiques et spectroscopiques du produit (\pm)-**167** que nous avons obtenu dans ces conditions sont identiques à celles du produit (\pm)-**167** obtenu par Emery et Vogel.⁵⁶⁾ La coupure par voie radicalaire (Bu₃SnH, AIBN, toluène) du groupement phénylsélényle du composé (\pm)-**167** a été réalisée sans difficulté avec un rendement de 68%, nous permettant ainsi d'aboutir au diacétate *endo,endo* (\pm)-**168** (voir Schéma 71 page suivante). Les conditions de substitution nucléophile du triflate **154** *endo*¹⁰⁵⁾ (voir Schéma 66 p. 82) pourraient être appliquées au composé **E**, dont le substituant R'O serait un triflate. Il serait pourtant plus intéressant d'introduire directement en C(5) de (\pm)-**167** un groupement triflate au lieu d'un acétate, l'addition de PhSeOTf ayant déjà été rapportée pour des oléfines peu encombrées.

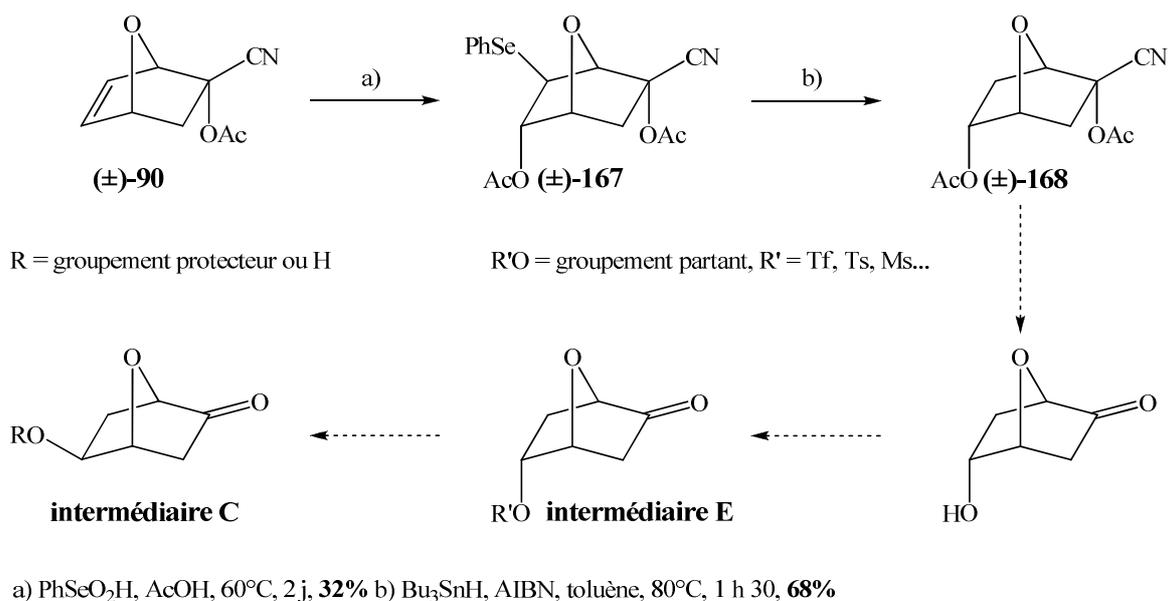


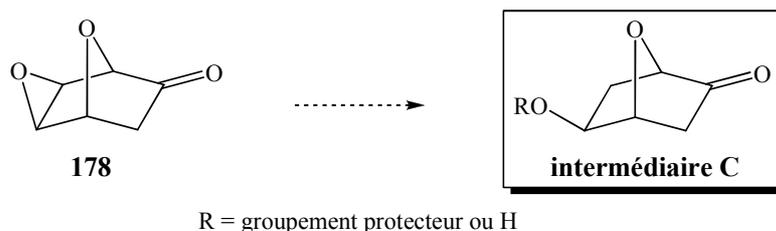
Schéma 71 : Synthèse du diacétate *endo,endo* (\pm)-**168** et possibilité de synthèse de l'intermédiaire **C** par S_N2

Cependant, l'addition de PhSeOTf à des alcènes tel que le cyclohexène conduit à des produits très instables.¹²⁰⁾ Nous avons donc estimé que l'introduction directe du triflate risquait d'être difficile. Le rendement global de ces deux étapes (addition électrophile et coupure du groupement phénylsélényle) reste faible et la réussite de la S_N2 n'est pas assurée. Cette première voie de synthèse a donc été abandonnée, au vu des difficultés évoquées et des résultats plus qu'encourageants obtenus par la voie de synthèse menée parallèlement et faisant appel à une étape d'ouverture d'époxyde.

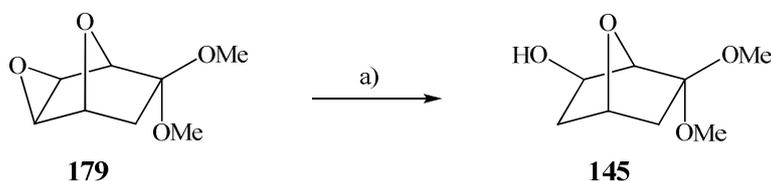
1.2. Deuxième voie de synthèse : une étape d'ouverture d'époxyde

Les potentialités synthétiques de la fonction époxyde sont largement reconnues, comme l'illustre cette réflexion de D. Seebach¹²¹⁾ et que rappelle K. B. Sharpless¹²²⁾ :

« If carbonyl compounds have been said to be “virtually the backbone of organic synthesis”, the epoxides correspond to at least “one of the main muscles”. » Il s'agit donc d'ouvrir l'époxyde *exo* de l'époxycétone **178** régiosélectivement, de manière à ce que le groupement hydroxyle (protégé ou non) se trouve sur le carbone 5. La stéréospécificité de la réaction est assurée par la présence initiale de l'époxyde *exo*, l'époxyde *endo* n'ayant jamais été observé.⁹⁶⁾



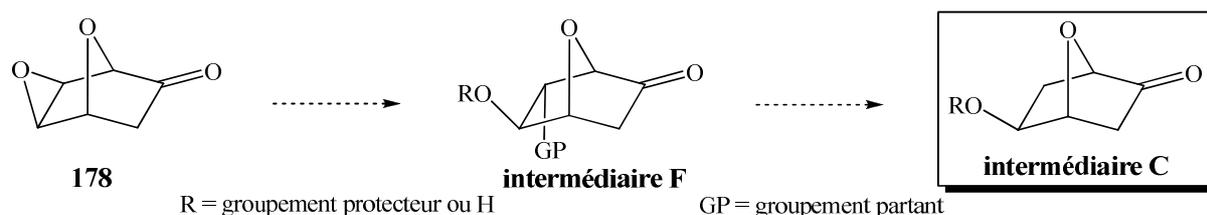
L'idée la plus simple et la plus efficace a priori serait d'employer un hydrure afin d'ouvrir l'époxyde *exo* de l'époxycétone protégée **179**, aboutissant ainsi à l'alcool **144** voulu (voir Schéma 62 p. 79). Un essai sur le composé **179** a été effectué, dans le cadre de la synthèse de la Cordycépine C,¹⁰¹⁾ en utilisant LiAlH_4 . La régiosélectivité de la réaction est totale et conduit malheureusement au régioisomère **145** non désiré avec un rendement de 83%.



a) LiAlH_4 (2 éq.), THF, tube pyrex scellé, 85°C, 3 j, 83%

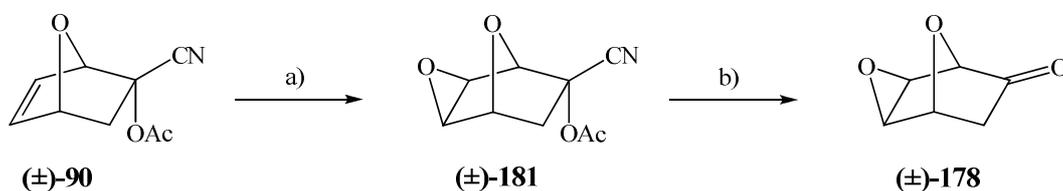
Schéma 72 : Ouverture régiosélective de l'époxyde du composé 179 par LiAlH_4

Les auteurs supposent que la régiosélectivité totale de la réaction peut être attribuée à l'encombrement stérique que génère le groupement méthoxy *endo* en C(2), mais ceci semble quand même surprenant. Aucune trace d'un isomère n'a pu être détectée par analyse du spectre RMN ^1H d'un échantillon du brut réactionnel. Comme il paraît impossible d'ouvrir l'époxyde de l'époxycétone non protégée **178** par un hydrure (avec de surcroît la régiosélectivité voulue) sans réduire la fonction cétone,¹²³⁾ cette possibilité de synthèse semble à écarter. Puisque l'issue de cette voie de synthèse dépend de la réussite de l'ouverture de l'époxyde, nous allons décrire brièvement la réactivité des époxydes du type de l'époxycétone **178**, dont la fonction cétone est protégée ou non, face aux acides protiques tels que HCl, HBr et HI. Des résultats ont été publiés à ce sujet⁹⁶⁾ et il s'avère que seuls des produits issus d'un réarrangement de Wagner-Meerwein sont obtenus. Nous avons décidé de mettre en œuvre l'ouverture de l'époxyde *exo* de l'époxycétone **178** par l'anion « PhSe^- », ce qui permettra d'obtenir un composé du type de l'intermédiaire **F** pouvant conduire à l'intermédiaire clé **C** voulu.



1.2.1. Ouverture de l'époxyde par un dérivé sélénié

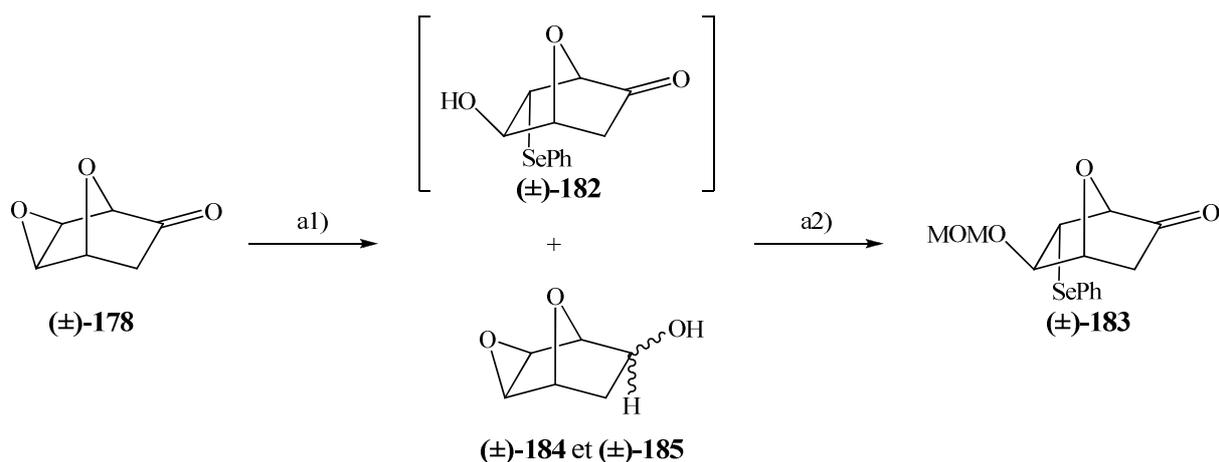
K. B. Sharpless a été le premier à décrire l'ouverture d'époxydes par l'anion « PhSe^- », dès 1973.¹²⁴⁾ Cette méthode a été largement étudiée depuis et notamment la nature du complexe formé dans ces conditions expérimentales.^{125) 126)} Cette méthode a fait ses preuves, lors de la synthèse de cyclitols par Kim et ses collaborateurs⁹⁸⁾ entre autres, présentée à la partie 3.4. du chapitre 1. Nous avons donc décidé d'ouvrir l'époxyde de l'époxycétone **178** dans ces conditions. L'époxycétone (\pm)-**178** a été facilement préparée, en deux étapes et 55% de rendement global, à partir du « sucre nu » (\pm)-**90**.⁹⁶⁾ L'étape d'époxydation au *m*-CPBA fournit exclusivement le composé (\pm)-**181** possédant l'époxyde en position *exo*.



a) *m*-CPBA, CHCl_3 , 60°C, 5 j, 90% b) K_2CO_3 , CH_2O , MeOH / H_2O , 0°C, 2 h, 61%

Schéma 73 : Préparation de l'époxycétone (\pm)-**178**

Les conditions optimales permettant d'obtenir les composés (\pm)-**182** et (\pm)-**183** se sont révélées très délicates à mettre au point. De nombreux essais ont été réalisés afin d'améliorer le rendement de cette étape (voir Tableaux 3 et 4 pp. 92 et 93). Malgré quelques tentatives, l'intermédiaire (\pm)-**182** n'a jamais pu être isolé, cependant, l'analyse par RMN ^1H d'échantillons des bruts réactionnels permet d'identifier ce composé sans ambiguïté.



a) 1) $(\text{PhSe})_2$, NaBH_4 , solvant, suivi par RMN ^1H 2) P_2O_5 , $\text{CH}_2(\text{OMe})_2$, suivi par CCM

Schéma 74 : Ouverture régiosélective et stéréospécifique de l'époxyde du composé **(±)-178**

1.2.1.1. Etude méthodologique de l'étape d'ouverture de l'époxyde

La principale difficulté à laquelle nous avons été confrontés est la refermeture de l'intermédiaire **(±)-182** pour redonner l'époxycétone **(±)-178** de départ, lorsque le temps de réaction est trop long (entrées 1, 9 et 10, *Tableau 3*). Par contre, le composé **(±)-183**, moins sensible, a pu être isolé et caractérisé. Il est important de noter qu'il existe une quantité minimale de réactifs à introduire afin d'obtenir une conversion totale de l'époxycétone **(±)-178** de départ. Cette quantité, qui dépend du solvant employé, est de 1 équivalent de diphenyldisélnide $(\text{PhSe})_2$ et 2 équivalents de borohydrure de sodium (NaBH_4) lorsque la réaction est effectuée dans l'éthanol ou le méthanol seul (entrées 2 et 3, *Tableau 3*), et de 2 équivalents de $(\text{PhSe})_2$ et 4 équivalents de NaBH_4 lorsque le diméthoxyméthane $\text{CH}_2(\text{OMe})_2$ est le solvant majoritaire de la réaction (entrée 8, *Tableau 3*). En outre, nous pouvons remarquer que la présence d'éthanol est indispensable. L'éthanol permet en effet de « désactiver » NaBH_4 par formation du complexe $[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3]^- \text{Na}^+$,¹²⁶⁾ et d'éviter ainsi la réduction de la fonction cétone de l'époxycétone **(±)-178** de départ conduisant aux alcools isomères **(±)-184** et **(±)-185**, déjà décrits dans la littérature.¹²³⁾ Cette réduction de la fonction cétone est observée non seulement en absence d'éthanol (entrées 4, 5 et 6, *Tableau 3*), mais également lorsque la quantité d'éthanol présente est trop faible (entrée 7, *Tableau 3*). Nous avons décidé de piéger le groupement hydroxyle de l'intermédiaire **(±)-182**, par un groupement protecteur méthoxyméthyle (MOM), afin d'éviter la refermeture de cet intermédiaire **(±)-182** qui redonne l'époxycétone **(±)-178** de départ.

Entrée	Réactifs (PhSe) ₂ / NaBH ₄	Solvants	Temps de réaction ^{d)}	Résultats ^{e)}
1	(0,5 éq.) / (1 éq.)	EtOH	17 h 24 h	(±)- 178 / (±)- 182 , 30 : 70 (±)- 178 / (±)- 182 , 50 : 50
2	(1 éq.) / (2 éq.)	EtOH	1 h	(±)- 182 seul
3	(1 éq.) / (2 éq.)	MeOH	1 h	(±)- 182 seul
4 ^{a)}	(1 éq.) / (2 éq.)	THF	1 h	(±)- 184 et (±)- 185 seuls
5	(1 éq.) / (2 éq.) ^{b)}	THF	1 h	(±)- 184 et (±)- 185 seuls
6	(2 éq.) / (4 éq.)	CH ₂ (OMe) ₂	1 h	(±)- 184 et (±)- 185 seuls
7	(2 éq.) / (4 éq.)	EtOH / CH ₂ (OMe) ₂ (2 : 98 en volume)	1 h	(±)- 184 et (±)- 185 seuls
8	(2 éq.) / (4 éq.)	EtOH / CH ₂ (OMe) ₂ (10 : 90 en volume)	1 h 30	(±)- 182 seul
9	(2 éq.) / (4 éq.)	EtOH / CH ₂ (OMe) ₂ (10 : 90 en volume)	1 h 10 1 h 30 1 h 55	(±)- 178 / (±)- 182 , 91 : 9 (±)- 178 / (±)- 182 , 16 : 84 (±)- 178 / (±)- 182 , 44 : 56
10	(1 éq.) ^{c)} / (2 éq.)	EtOH	1 h 4 h	(±)- 178 / (±)- 182 , 50 : 50 (±)- 178 seul

a) tous les essais ont été effectués à T.A., seul cet essai a été effectué à 0°C

b) lors de cet essai, NaBH₄ a été remplacé par LiBH₄

c) lors de cet essai, (PhSe)₂ a été remplacé par (PhS)₂

d) le temps de réaction donné correspond au moment où un échantillon du brut réactionnel a été prélevé

e) rapport molaire estimé par RMN ¹H d'un échantillon du brut réactionnel

*Tableau 3 : Etude méthodologique de l'ouverture de l'époxyde du composé (±)-**178**
basée sur les conditions de Sharpless*

Le choix de ce groupement protecteur a été effectué en fonction de sa compatibilité avec les conditions réactionnelles des étapes ultérieures de synthèse et parce que son faible encombrement stérique permet de ne pas entraver la réaction de glycosidation, ce qui a déjà été démontré par D. Josien-Lefebvre lors de la synthèse du Lithospermoside (voir pp. 39-40, partie 2.3.2., chapitre 1). Un suivi de l'étape d'ouverture de l'époxyde (±)-**178** par analyse du spectre RMN ¹H d'un échantillon du brut réactionnel est nécessaire, afin de détecter précisément le moment optimal d'ajout de P₂O₅. Les meilleures conditions permettent d'accéder au composé (±)-**183** avec un rendement de 41%, à partir de 300 mg (essai reproduit

2 fois, rendement identique) d'époxycétone (\pm)-**178** de départ (entrée 3, *Tableau 4*). Malheureusement, ce rendement n'a pas pu être reproduit à plus grande échelle. En effet, en appliquant les mêmes conditions réactionnelles, le rendement chute à 24% pour 500 mg (essai reproduit 3 fois, rendement identique) et à 16% pour 1 g (un seul essai) d'époxycétone (\pm)-**178** engagée (entrées 4 et 5, *Tableau 4*).

Entrée	Masse de (\pm)- 178 engagée	Réactifs (PhSe) ₂ / NaBH ₄	Solvants	Temps de réaction	Résultats
1	200 mg	(1 éq.) / (2 éq.) puis P ₂ O ₅	EtOH ^{a)} puis CH ₂ Cl ₂ / CH ₂ (OMe) ₂	1 h 1 h 30	(\pm)- 182 ^{b)} (\pm)- 183 : 16% ^{c)}
2	100 mg	(2 éq.) / (4 éq.) puis P ₂ O ₅	EtOH / CH ₂ (OMe) ₂ (10 : 90 en volume) puis CH ₂ (OMe) ₂	1 h 30 1 h 30	(\pm)- 182 ^{b)} (\pm)- 183 : 37% ^{c)}
3	300 mg	(2 éq.) / (4 éq.) puis P ₂ O ₅	EtOH / CH ₂ (OMe) ₂ (10 : 90 en volume) puis CH ₂ (OMe) ₂	1 h 30 1 h 30	(\pm)- 182 ^{b)} (\pm)- 183 : 41% ^{c)}
4	500 mg	(2 éq.) / (4 éq.) puis P ₂ O ₅	EtOH / CH ₂ (OMe) ₂ (10 : 90 en volume) puis CH ₂ (OMe) ₂	1 h 30 2 h	(\pm)- 182 ^{b)} (\pm)- 183 : 24% ^{c)}
5	1 g	(2 éq.) / (4 éq.) puis P ₂ O ₅	EtOH / CH ₂ (OMe) ₂ (10 : 90 en volume) puis CH ₂ (OMe) ₂	1 h 30 2 h	(\pm)- 182 ^{b)} (\pm)- 183 : 16% ^{c)}
6	100 mg	(1 éq.) / (2 éq.) puis P ₂ O ₅	MeOH puis CH ₂ (OMe) ₂	1 h 0 - 2 h	(\pm)- 182 ^{b)} (\pm)- 178 ^{d)} ^{b)}
7	100 mg	(1 éq.) / (2 éq.) puis MOMCl / EtN(iPr) ₂	EtOH ^{a)} puis CH ₂ Cl ₂	1 h 0 - 2 h	(\pm)- 182 ^{b)} (\pm)- 178 ^{d)} ^{b)}

^{a)} l'éthanol utilisé pour l'étape d'ouverture de l'époxyde a été évaporé sous pression réduite puis le brut réactionnel a été dilué dans le solvant de l'étape de protection

^{b)} seul produit observé par analyse du spectre RMN ¹H d'un échantillon du brut réactionnel après 1 h - 1 h 30 de réaction

^{c)} rendement calculé à partir de la masse de produit isolé pur

^{d)} suivi par chromatographie sur couche mince (CCM) : refermeture rapide de l'intermédiaire (\pm)-**182**

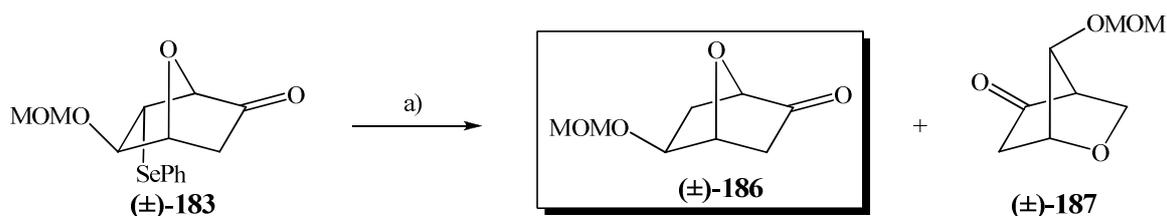
*Tableau 4 : Etude méthodologique de la protection par un groupement MOM de l'intermédiaire (\pm)-**182***

L'éthanol a été évaporé sous pression réduite lorsque ce solvant a été employé seul, lors de l'étape d'ouverture de l'époxyde (\pm)-**178**, avant la dilution du brut réactionnel dans le solvant de l'étape de protection de l'intermédiaire (\pm)-**182** formé (entrées 1 et 7, *Tableau 4*). En effet, la présence d'un large excès d'éthanol dans le milieu réactionnel lors de l'étape de protection peut conduire à des réactions parasites de formation d'éthoxyméthoxyméthane (EtOCH₂OMe) ou de diéthoxyméthane (EtOCH₂OEt). La formation en faible quantité d'un

produit secondaire, correspondant au composé (\pm)-**183** mais dont le groupement protecteur est un éthoxyméthyle (EtOM), a pu être observée, lors d'étapes de protection effectuées sur des quantités importantes de produit de départ (entrées 4 et 5, *Tableau 4*). Diverses conditions de protection par un groupement MOM de l'intermédiaire (\pm)-**182** ont été testées et seule la méthode faisant appel à du P_2O_5 et du diméthoxyméthane a donné des résultats « satisfaisants » (entrées 2 et 3, *Tableau 4*). L'utilisation de chlorure de méthoxyméthyle (MOMCl) et de diisopropyléthylamine (EtN(iPr)₂), par exemple, conduit à la refermeture de l'intermédiaire (\pm)-**182** (entrée 7, *Tableau 4*). Certes, le rendement global de ces deux étapes n'est pas très élevé (41% au maximum), mais le grand avantage de cette approche réside dans l'excellente régiosélectivité de l'ouverture de l'époxyde (\pm)-**178**, car seule la formation de l'isomère (\pm)-**182** est observée et seul l'isomère (\pm)-**183** est isolé.

1.2.1.2. Coupure du groupement phénylsélényle par voie radicalaire

Malgré les difficultés évoquées précédemment, nous avons persisté dans la mise au point de cette voie de synthèse, d'autant plus que le groupement phénylsélényle devrait être éliminé assez aisément. Deux méthodes sont principalement employées à cette fin : la coupure réductive par voie radicalaire en utilisant, classiquement, un réactif tel que Bu_3SnH ou la réduction au nickel de Raney. Nous avons tout d'abord testé la coupure par voie radicalaire, étant donné qu'il s'agit de la méthode la plus directe. Les conditions habituelles (Bu_3SnH , AIBN 0,1 éq. par rapport à Bu_3SnH , toluène dégazé à l'argon) ont été utilisées pour préparer le composé (\pm)-**186**. Malheureusement, il y a aussi formation d'un produit secondaire (\pm)-**187** issu d'un réarrangement radicalaire, dont la quantité varie selon le nombre d'équivalents de Bu_3SnH employés (voir *Tableau 5* page suivante). Lorsque 2 équivalents de Bu_3SnH sont utilisés, le rendement global est élevé (84%), mais un mélange de produits (\pm)-**186** et (\pm)-**187** est obtenu en proportion 45 : 55 (entrée 1, *Tableau 5*). Un nombre plus élevé d'équivalents de Bu_3SnH favorise la formation du composé (\pm)-**186**, mais au détriment du rendement global de la réaction (entrées 2 à 6, *Tableau 5*). Le meilleur essai permet d'obtenir le composé (\pm)-**186** avec 49% de rendement (voir *Schéma 75* et entrée 3, *Tableau 5* page suivante). La formation du produit secondaire (\pm)-**187** n'a jamais pu être évitée. De plus, les deux produits (\pm)-**186** et (\pm)-**187** obtenus sont relativement difficiles à séparer et après purification par chromatographie sur silice, une fraction de mélange est toujours obtenue.



a) Bu_3SnH , AIBN, toluène, 80°C , 40 min., **49%** de (±)-**186** et **24%** de (±)-**187**

Schéma 75 : Coupure par voie radicalaire du groupement phénylsélényle du composé (±)-183

Pour éviter la formation du produit secondaire (±)-**187** issu d'un réarrangement radicalaire, on pourrait imaginer changer de réducteur. Cependant, l'autre réducteur couramment utilisé, le tris(triméthylsilyl)silane (TTMSS), par ailleurs très coûteux, est connu pour favoriser les réactions de cyclisation ou de réarrangement au détriment de la coupure d'un groupement phénylsélényle, bien plus que Bu_3SnH .¹²⁷⁾

Entrée	Nombre d'éq. de Bu_3SnH utilisés	Température	Temps de réaction	Rendement ^{d)} :		Proportion relative de (±)- 186 / (±)- 187
				global	en (±)- 186 et (±)- 187	
1	(2 éq.)	60°C puis 80°C	1 h puis 50 min.	84%	38% et 46%	45 : 55
2	(5 éq.)	80°C	1 h 15	46%	41% et 5%	89 : 11
3	(5 éq.) ^{a)}	80°C	ajout sur 15 min., ^{c)} 40 min. de réaction	73%	49% et 24%	67 : 33
4	(5 + 1 éq.) ^{a) b)}	80°C	ajout sur 12 min., ^{c)} 30 min. de réaction	50%	40% et 10%	80 : 20
5	(6 éq.)	80°C	1 h	55%	46% et 9%	84 : 16
6	(10 éq.)	80°C	35 min.	57%	36% et 21%	63 : 37

^{a)} l'ordre d'ajout des réactifs est inversé, c'est alors le produit de départ (±)-**183** qui est ajouté au milieu réactionnel

^{b)} même protocole que pour l'entrée 3, mais après l'ajout du produit de départ (±)-**183**, 1 éq. supplémentaire est ajouté

^{c)} temps d'ajout au goutte-à-goutte du produit de départ (±)-**183** aux réactifs

^{d)} rendement calculé sur la base des diverses fractions obtenues par chromatographie, dont la composition est déterminée par RMN ^1H

Tableau 5 : Quelques essais de coupure par voie radicalaire du groupement phénylsélényle du composé (±)-183

On peut noter que lors de l'essai de coupure du groupement phénylsélényle effectué sur le composé (±)-**167** de notre première voie de synthèse (voir *Schéma 71* p. 88) avec Bu_3SnH comme réactif de départ, aucun produit issu d'un réarrangement radicalaire n'avait été observé.

Un autre exemple d'essai de coupure par voie radicalaire d'un groupement phénylsélenyle a été réalisé par P. Vogel et ses collaborateurs¹²⁸⁾ dans les mêmes conditions sur un dérivé de « sucre nu » (\pm)-**190**, possédant un groupement carbonyle en C(2) à l'instar de notre composé (\pm)-**183**, mais dont le groupement phénylsélenyle se situe sur le carbone 5. Seul le composé (\pm)-**191** est isolé avec un rendement quasi-quantitatif. Une fois encore, aucun produit issu d'un réarrangement radicalaire n'avait été observé.

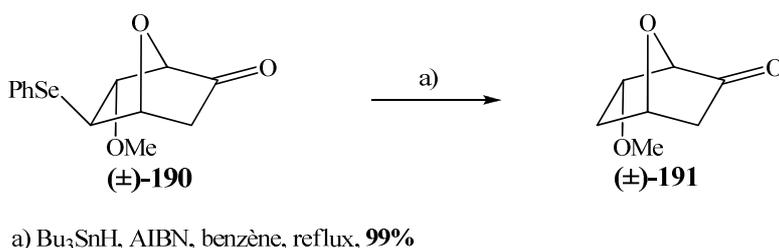
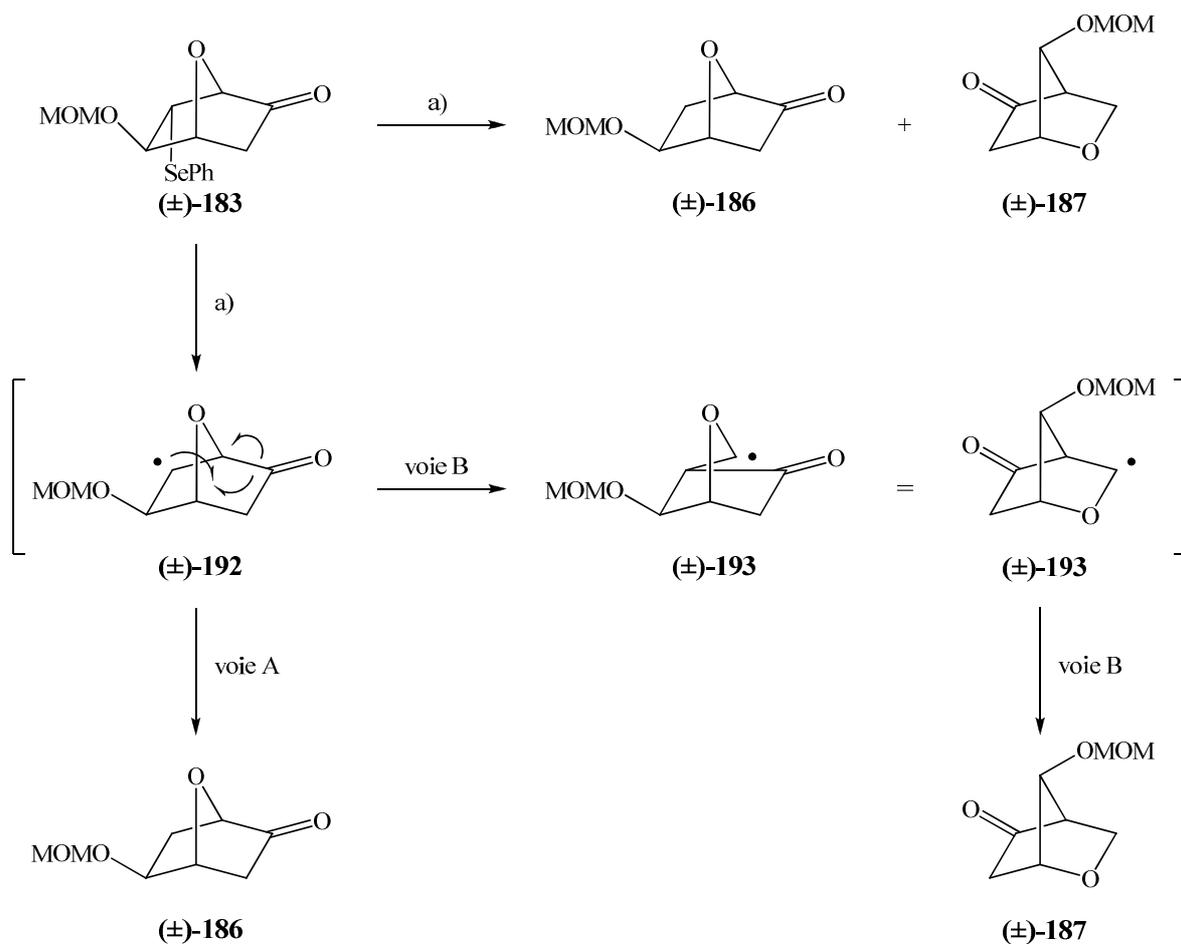


Schéma 76 : Coupure par voie radicalaire du groupement phénylsélenyle du composé (\pm)-**190**

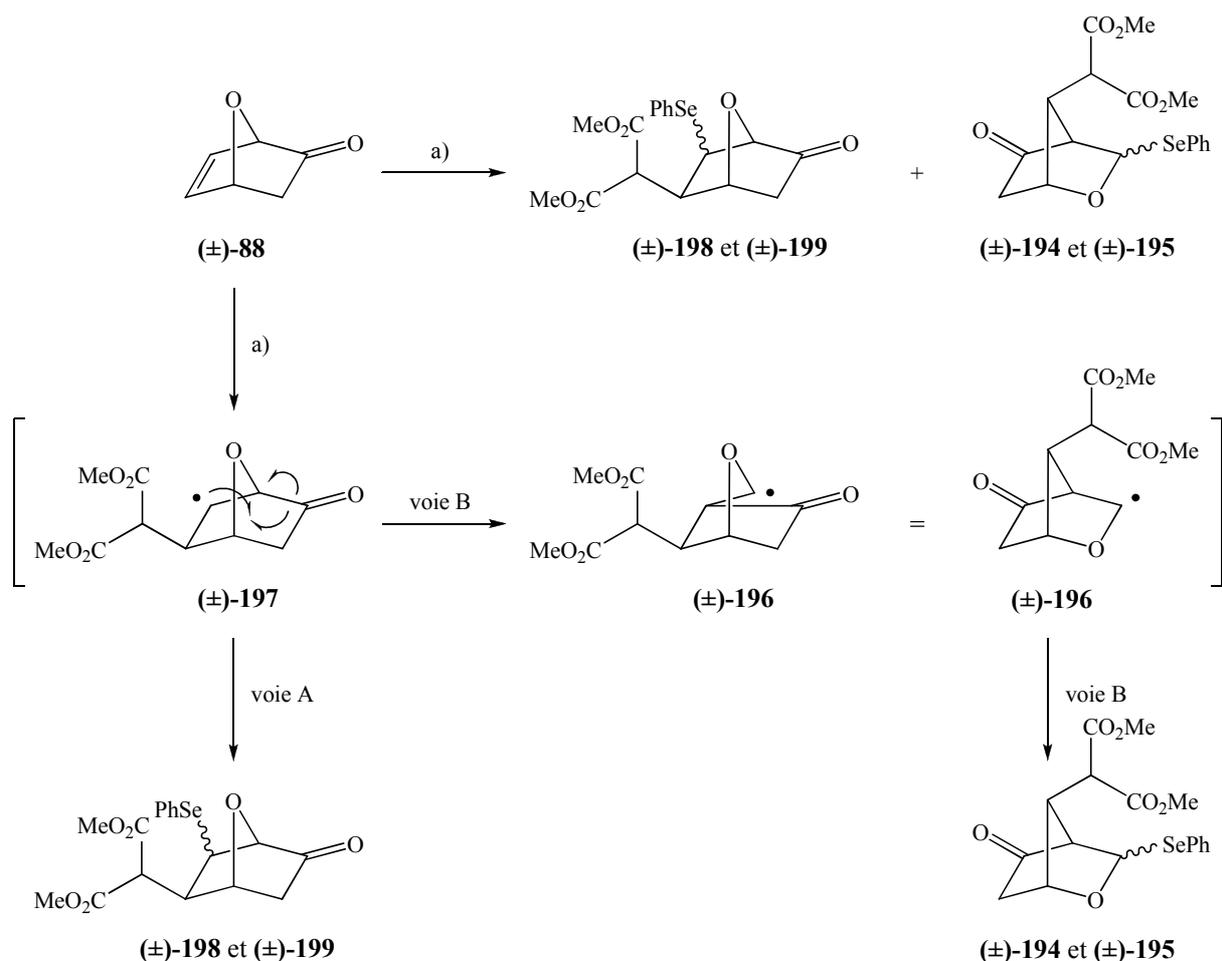
Pourtant, il semble bien que la fonction cétone ait un rôle essentiel dans le mécanisme de réarrangement radicalaire comme le montre le Schéma 77 (voir page suivante). Après coupure du groupement phénylsélenyle, un radical est formé en C(6) de l'intermédiaire (\pm)-**192**. La destinée de ce radical peut suivre deux chemins. La voie A d'addition directe d'un atome d'hydrogène conduit au composé (\pm)-**186** désiré, tandis que la voie B de réarrangement par migration 1,2 du groupement acyle de l'intermédiaire radicalaire (\pm)-**192** mène à l'intermédiaire radicalaire (\pm)-**193**, qui, après addition d'un atome d'hydrogène, conduit au composé (\pm)-**187** non voulu. On peut remarquer une certaine analogie avec le mécanisme du réarrangement de Wagner-Meerwein observé sur les époxydes de type (\pm)-**178**.^{95) 96)} Le radical formé doit obligatoirement se situer sur le carbone 6 pour que se réalise la migration 1,2 du groupement acyle. La présence d'une cétone en C(2) et d'un radical en C(6) paraît donc nécessaire pour que ce réarrangement ait lieu, ce qui explique pourquoi, lors des deux exemples précédents (voir Schéma 71 p. 88 et Schéma 76 ci-dessus), aucun produit issu d'un réarrangement n'avait été observé.



a) Bu_3SnH , AIBN, toluène, 80°C , 40 min., 49% de (\pm) -186 et 24% de (\pm) -187

Schéma 77 : Mécanisme vraisemblable de réarrangement radicalaire de l'intermédiaire (\pm) -192

De plus, ceci est confirmé par le fait qu'un mécanisme de réarrangement radicalaire similaire (voir *Schéma 78* page suivante) a déjà été proposé par Renaud et Vionnet,^{129) a} lors de la synthèse de la lactone *all-cis* de Corey (permettant la synthèse de la (\pm) -12-épi-prostaglandine $\text{F}_{2\alpha}$ ^{129) b}). L'irradiation de l'oxanorbornénone (\pm) -88 en présence de 2-phénylsélynymalonate de diméthyle en solution dans le benzène fournit en majorité (73%) les composés (\pm) -194 et (\pm) -195, issus de l'intermédiaire radicalaire (\pm) -196 résultant de la migration 1,2 du groupement acyle de l'intermédiaire radicalaire (\pm) -197 (voie B). Les composés (\pm) -198 et (\pm) -199, issus de l'addition directe de 2-phénylsélynymalonate de diméthyle sur la double liaison de l'oxanorbornénone (\pm) -88 sont également obtenus (voie A), mais en faible quantité (17% de rendement au maximum).^{129) a}



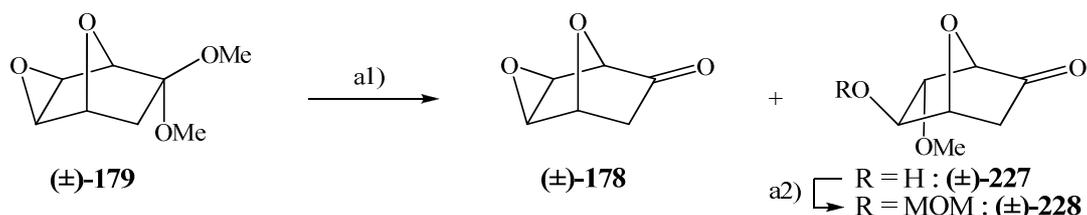
a) $\text{PhSeCH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$, benzène, sun lamp 300 W, 12 h, 17% de $(\pm)\text{-198}$ et $(\pm)\text{-199}$, 73% de $(\pm)\text{-194}$ et $(\pm)\text{-195}$

Schéma 78 : Mécanisme de réarrangement radicalaire de l'intermédiaire $(\pm)\text{-197}$

Il est intéressant de noter que la réaction d'addition du radical malonylé est non-seulement hautement stéréosélective (préférence pour la face *exo*), mais également hautement régiosélective (préférence pour l'addition en C(5)), et que le réarrangement de l'intermédiaire radicalaire $(\pm)\text{-197}$ (voie B) est la réaction prépondérante. Etant donné que nous ne sommes pas parvenus à diminuer significativement le réarrangement radicalaire, nous avons décidé de protéger la fonction cétone sous forme d'acétal.

1.2.2. Ouverture de l'époxyde par un dérivé soufré

Avant d'introduire les groupements phénylsélnyle ou phénylthio, nous avons souhaité tester une méthode récente de coupure des acétals utilisant des conditions douces de transacétalisation : diiode en quantité catalytique et acétone en tant que réactif et solvant.¹³⁰⁾ A notre surprise, ces conditions réactionnelles appliquées au composé (\pm)-**179** (obtenu en deux étapes⁹⁶⁾ à partir de l'oxanorbornénone (\pm)-**88**) ont donné un mélange en proportion 1 : 2,7 d'époxycétonne (\pm)-**178** attendue et d'alcool (\pm)-**227** portant un groupement méthoxy en C(6).



- a) 1) I_2 (0,14 éq.), acétone, T.A., 50 min., proportion **27** : **73** de (\pm)-**178** et (\pm)-**227** estimée par RMN ^1H
 2) P_2O_5 , $\text{CH}_2(\text{OMe})_2$, T.A., 1 h, **69%** de (\pm)-**228**

Schéma 79 : Ouverture de l'époxyde du composé (\pm)-**179** dans de nouvelles conditions (I_2 , acétone) et protection par un groupement MOM de l'intermédiaire (\pm)-**227** obtenu

La grande facilité d'ouverture de l'époxyde dans ces conditions douces est remarquable. L'étape de protection par un groupement MOM (P_2O_5 , diméthoxyméthane) réalisée sur ce mélange de produits (\pm)-**178** et (\pm)-**227** en proportion 1 : 2,7 fournit le composé (\pm)-**228**, avec un rendement isolé de 69% (rendement calculé pour les deux étapes). Le rendement de protection du composé (\pm)-**227** est donc excellent. Sun et ses collaborateurs ont proposé un mécanisme,¹³⁰⁾ pour cette procédure de déprotection d'une fonction cétone, passant par une transacétalisation et dans lequel l'acétone joue le rôle de solvant et de réactif.

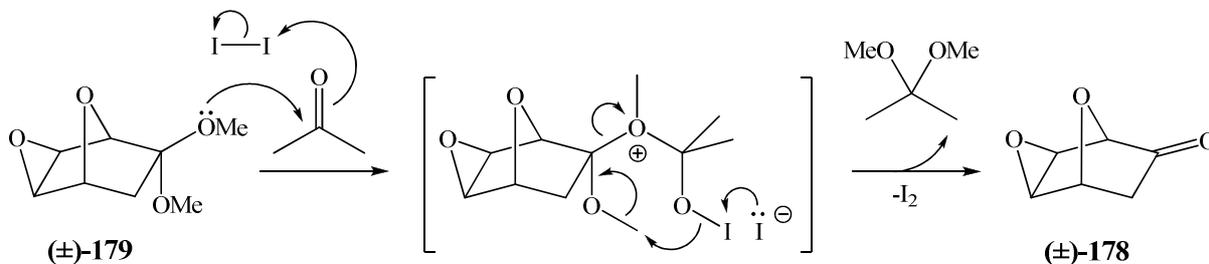
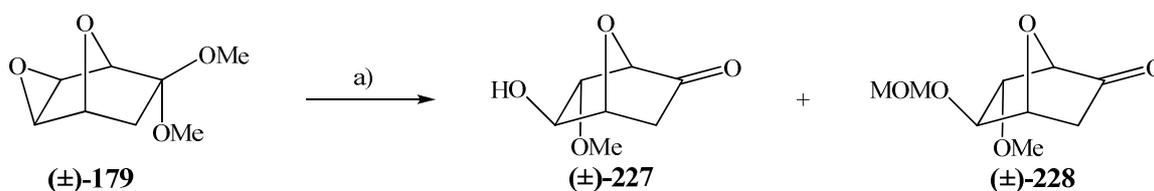


Schéma 80 : Mécanisme de transacétalisation dans les conditions I_2 , acétone proposé par Sun et ses collaborateurs

Ils signalent également que des essais effectués sans diiode ou dans un autre solvant que l'acétone (THF, MeCN, CH₂Cl₂) ont échoué. L'absence d'acétone dans le milieu réactionnel devrait donc empêcher la formation de l'époxycétone (±)-**178** et favoriser la formation du produit (±)-**227** issu de l'ouverture de l'époxyde. Effectivement, lors d'un essai effectué dans le diméthoxyméthane, aucune trace d'époxycétone (±)-**178** n'est décelée, seuls des produits issus de l'ouverture de l'époxyde sont obtenus (mais non-isolés). L'ouverture de l'époxyde est aisément réalisée dans ces conditions douces, mais le produit (±)-**227** n'est pas le produit majoritaire de la réaction. Le mélange obtenu est constitué d'approximativement 1/3 du composé (±)-**227** attendu et de 2/3 de son analogue protégé, le composé (±)-**228**. La protection spontanée du OH libre du composé (±)-**227** par un groupement MOM dans des conditions aussi douces est remarquable. Le suivi par RMN ¹H du brut réactionnel n'indique aucune évolution de la réaction entre 30 minutes et 24 heures.

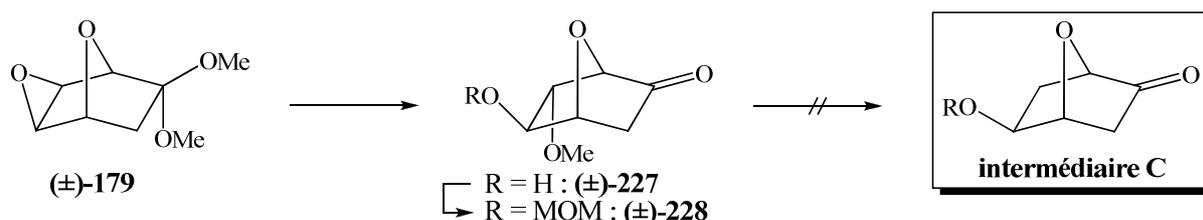


a) I₂ (0,14 éq.), CH₂(OMe)₂, T.A., 30 min., proportion 37 : 63 de (±)-**227** et (±)-**228** estimée par RMN ¹H

Schéma 81 : Ouverture de l'époxyde du composé (±)-**179** dans de nouvelles conditions (I₂, CH₂(OMe)₂) et protection spontanée de l'intermédiaire (±)-**227** obtenu

On pourrait envisager de réaliser une réaction « one-pot » en effectuant l'ouverture de l'époxyde (±)-**179** à l'aide de diiode dans le diméthoxyméthane, puis soit de forcer les conditions (rajout d'équivalents, augmentation de la température) pour protéger par un groupement MOM le OH libre du composé (±)-**227** à l'aide de diiode et de diméthoxyméthane, soit d'effectuer cette protection en ajoutant du P₂O₅ après 30 minutes de réaction. Ceci n'a pas été essayé par suite de l'évolution de la voie de synthèse. Ces résultats sont très différents de ceux obtenus pour la protection par un groupement MOM de l'intermédiaire (±)-**182**, formé par ouverture de l'époxyde (±)-**178** dans les conditions de Sharpless¹²⁴ ((PhSe)₂ et NaBH₄), qui n'avait été réalisée qu'avec un rendement modeste (41%).

Le composé (\pm)-**227** a déjà été décrit dans la littérature.⁹⁶⁾ Nous y reviendrons un peu plus loin dans ce chapitre (voir partie 1.2.2.2., p. 110). Le composé (\pm)-**227** ne permet malheureusement pas d'aboutir à l'intermédiaire **C** souhaité, puisque le groupement méthoxy n'est pas un bon groupement partant. Cependant, la facilité avec laquelle l'ouverture de l'époxyde (\pm)-**179** et la protection par un groupement MOM de l'intermédiaire (\pm)-**227** ainsi formé ont pu être réalisées, dans ces conditions réactionnelles, est surprenante. Nous avons donc décidé d'exploiter au mieux, pour notre voie de synthèse, ces résultats inattendus.



Pour écarter l'hypothèse d'une intervention dans la réaction d'ouverture de l'époxyde d'un groupement méthoxy du solvant (diméthoxyméthane), nous avons placé l'époxydène protégée (\pm)-**229** (dont l'acétal ne peut migrer) dans les mêmes conditions (I_2 , diméthoxyméthane) et aucune réaction n'a été observée.

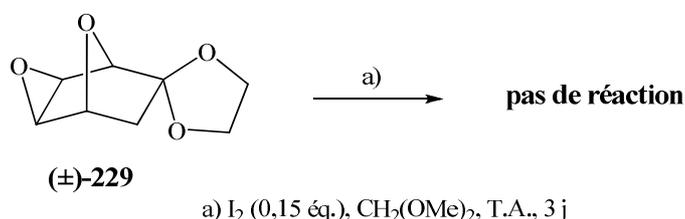
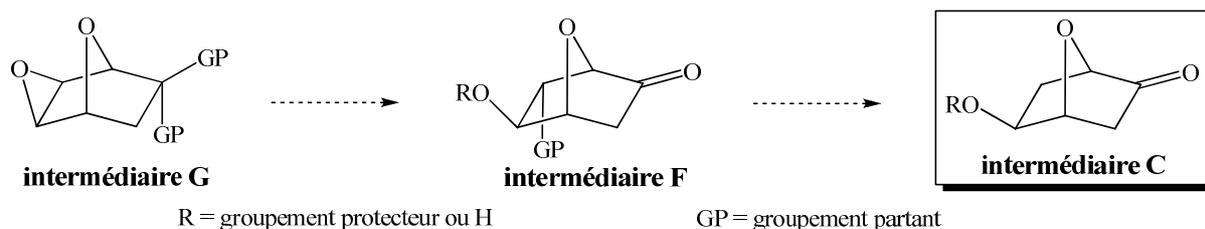
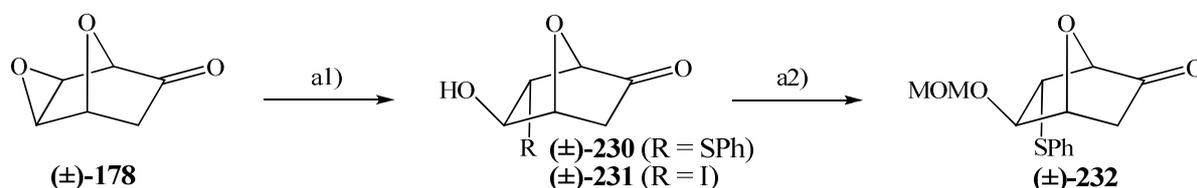


Schéma 82 : Non-intervention du solvant lors de l'ouverture de l'époxyde

Selon toute vraisemblance, le mécanisme réactionnel passe par une migration intramoléculaire 1,3-endo d'un groupement méthoxy de l'acétal méthylique du composé (\pm)-**179** (voir partie 1.2.2.2., p. 110). Il pourrait être alors intéressant de remplacer le groupement méthoxy de l'acétal par un bon groupement partant. L'idée qui paraît la plus évidente a priori serait d'effectuer une ouverture d'époxyde dans les conditions précédentes (I_2 , $\text{CH}_2(\text{OMe})_2$), à partir d'un intermédiaire **G** possédant un thioacétal à la place de l'acétal méthylique du composé (\pm)-**179**.



Le soufre étant facile à oxyder, l'époxydation doit être réalisée avant la formation du thioacétal. Nous partons donc de l'époxyde (\pm)-**178**. Parmi les nombreuses méthodes qui permettent de protéger une fonction cétone par un thioacétal, nous en avons choisi une faisant appel à des conditions proches de celles employées pour l'ouverture de l'époxyde (\pm)-**179**, puisque le catalyseur utilisé pour cette réaction de protection est le diiode.¹³¹⁾ Nous avons donc décidé de réunir les deux étapes en une seule : la présence d'un thiol et de diiode devrait permettre la formation du thioacétal de l'époxydène (\pm)-**178**, puis de réaliser l'ouverture de l'époxyde dans des conditions douces. Nous avons ainsi pu réaliser un essai d'ouverture de l'époxyde (\pm)-**178** dans le dichlorométhane (comme prévu le diméthoxyméthane s'est révélé non compatible avec les réactifs de la première étape) dans les conditions de formation d'un thioacétal. Notre choix du thiol s'est porté sur le thiophénol puisqu'il offre la possibilité d'accéder au composé (\pm)-**230** qui est l'équivalent soufré de l'intermédiaire (\pm)-**182**. Seule la formation de deux produits d'ouverture est observée. Un mélange en proportion 4 : 1 du composé (\pm)-**230**, possédant un groupement phénylthio, et du composé (\pm)-**231**, possédant un atome d'iode, est obtenu. Une étape de protection par un groupement MOM du mélange de composés (\pm)-**230** et (\pm)-**231** a été effectuée dans le même ballon réactionnel. Seul le composé (\pm)-**232** (correspondant au composé **F** dont le groupement protecteur R est un MOM et dont le groupement partant GP est un phénylthio) est isolé avec un rendement global de 42%. Le rendement de l'étape de protection par le groupement MOM semble donc seulement moyen.

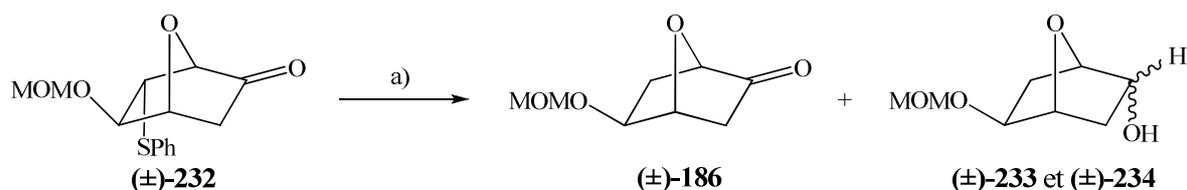


- a) 1) PhSH (10 éq.), I₂ (0,1 éq.), CH₂Cl₂, T.A., 18 h 30, proportion **80 : 20** de (\pm)-**230** et (\pm)-**231** estimée par RMN ¹H
 2) P₂O₅, CH₂(OMe)₂, T.A., 45 min., **42%** de (\pm)-**232**

Schéma 83 : Ouverture de l'époxyde du composé (\pm)-**178** dans de nouvelles conditions (I₂, PhSH) et protection par un groupement MOM de l'intermédiaire (\pm)-**230** obtenu

Le composé (\pm)-**230** non-protégé et le composé (\pm)-**231** ne sont par ailleurs pas retrouvés en fin de réaction. Comme dans le cas de l'ouverture de l'époxyde (\pm)-**178** dans les conditions de Sharpless¹²⁴ ((PhSe)₂ et NaBH₄), dans ces nouvelles conditions, la réaction est complètement stéréospécifique (OH en C(5) en position *exo*) et totalement régiosélective (groupement phénylthio ou atome d'iode en C(6)). Aucun autre isomère n'a été détecté par RMN ¹H. Aucun problème de refermeture des produits formés dans ces conditions réactionnelles n'a été détecté, même pour des temps de réaction très longs (18 h 30), contrairement à ce qui avait été observé dans le cas de l'ouverture de l'époxyde (\pm)-**178** à l'aide de diphényldisulfide ((PhS)₂) et de borohydrure de sodium (NaBH₄) dans l'éthanol (entrée 10, *Tableau 3* p. 92).

Fort de l'expérience acquise lors de la coupure du groupement phénylsélényle du composé (\pm)-**183** (voir partie 1.2.1.2., chapitre 2), nous avons décidé de continuer à explorer cette voie de synthèse avant d'optimiser le rendement de l'étape d'ouverture de l'époxyde (\pm)-**178**. Nous avons donc effectué des essais de coupure du groupement phénylthio par le nickel de Raney directement sur le composé (\pm)-**232**, en prenant le risque de réduire la cétone. Nous ne sommes pas parvenus à mettre au point des conditions qui permettent de couper le groupement phénylthio du composé (\pm)-**232** sans réduire la fonction cétone. Différentes conditions réactionnelles ont été testées en faisant varier la nature du solvant utilisé (toluène, éthanol, acétone), la température (reflux, température ambiante, 0°C), le temps de réaction et la quantité de nickel de Raney introduite. Pour des essais réalisés sur des quantités de produit de départ (\pm)-**232** allant de 20 mg à 100 mg, aucune tentative ne nous a permis d'aboutir à un résultat satisfaisant. En effet, soit le produit de départ (\pm)-**232** est retrouvé inchangé en fin de réaction en quantité importante avec un peu de produit d'arrivée (\pm)-**186**, soit les alcools isomères (\pm)-**233** et (\pm)-**234**, issus de la réduction de la fonction cétone, sont formés en quantité importante, accompagnés d'un peu de produit d'arrivée (\pm)-**186**.



a) Ni Raney, mélange soit de (\pm)-**186**, (\pm)-**233** et (\pm)-**234**, soit de (\pm)-**186** et (\pm)-**232**

Schéma 84 : Réduction au nickel de Raney réalisée sur le composé (\pm)-**232**

Une solution consisterait à effectuer une étape supplémentaire d'oxydation du carbone 2 portant le groupement hydroxyle des alcools isomères (\pm)-**233** et (\pm)-**234**. Cependant, même si le rendement de cette étape d'oxydation était satisfaisant, le rendement global de cette séquence réactionnelle resterait limité par le rendement moyen de l'étape de protection par un groupement MOM de l'intermédiaire (\pm)-**230**. Au vu des résultats obtenus, il nous a semblé bien plus simple et plus efficace aussi d'effectuer une étape de protection de la fonction cétone avant l'étape de coupure du groupement phénylthio.

1.2.2.1. Etude méthodologique de l'étape d'ouverture de l'époxyde

Lors de l'essai présenté au *Schéma 83* (p. 102), un mélange en proportion 4 : 1 des composés (\pm)-**230** et (\pm)-**231** est obtenu et l'étape de protection par un groupement MOM, effectuée dans le même ballon réactionnel, ne fournit que le composé (\pm)-**232** (provenant de la protection du composé (\pm)-**230**), isolé avec un rendement global de 42%. La protection du groupement hydroxyle du composé (\pm)-**231** n'a pas eu lieu.

La facilité avec laquelle la protection par un groupement MOM du composé (\pm)-**227** s'est effectuée, dans des conditions douces (voir *Schéma 81* p. 100), nous a incité à tenter un essai de protection, dans les mêmes conditions, par un groupement MOM du composé (\pm)-**230** restant dans le milieu réactionnel (entrée 3, *Tableau 6*). Malheureusement, même en augmentant les quantités de diiode et de diméthoxyméthane ajoutées au milieu réactionnel, le suivi par RMN ^1H du brut réactionnel ne montre aucune évolution de la réaction sur 4 jours. Finalement, après extraction du brut réactionnel et purification par chromatographie sur silice, 36% de produit protégé (\pm)-**232** et 23% de composé (\pm)-**230** sont obtenus. Cependant, cet essai indique qu'il est possible d'isoler l'intermédiaire (\pm)-**230**. Ce résultat diffère des essais réalisés sur l'intermédiaire (\pm)-**182** qui n'a jamais pu être isolé, ni par extraction, ni par dépôt du brut réactionnel sur une colonne de silice, alors que ce type de composés, qui possèdent un groupement hydroxyle et un groupement phénylsélényle portés par des carbones vicinaux, peuvent être stables et isolés (voir composé (-)-**122**, *Schéma 56* p. 72). Le rendement de l'étape de protection par un groupement MOM de l'intermédiaire (\pm)-**230**, isolé, n'est pas plus élevé (26%, entrée 4, *Tableau 6*) que celui obtenu lorsque l'étape d'ouverture de l'époxyde (\pm)-**178** et l'étape de protection de l'intermédiaire (\pm)-**230** sont effectuées dans le même ballon réactionnel. De plus, il semble que cette étape souffre d'une baisse de rendement

significative liée à l'augmentation de l'échelle de la réaction (entrées 1, 2 et 4, *Tableau 6*), ce qui avait déjà été observé dans le cas de l'intermédiaire (±)-**182**.

Entrée	Masse de produit de départ engagée	Réactifs, solvants	Temps de réaction	Résultats
1	50 mg de (±)- 178	PhSH / I ₂ , CH ₂ Cl ₂ (10 éq.) / (0,1 éq.) puis P ₂ O ₅ , CH ₂ (OMe) ₂	30 min. 1 h 18 h 30 45 min.	(±)- 230 / (±)- 231 , 77 : 23 ^{a)} (±)- 230 / (±)- 231 , 78 : 22 ^{a)} (±)- 230 / (±)- 231 , 80 : 20 ^{a)} (±)- 232 : 42% ^{b)}
2	100 mg de (±)- 178	PhSH / I ₂ , CH ₂ Cl ₂ (20 éq.) / (0,5 éq.) puis P ₂ O ₅ , CH ₂ (OMe) ₂	30 min. 30 min.	(±)- 230 / (±)- 231 , 79 : 21 ^{a)} (±)- 232 : 31% ^{b)}
3	100 mg de (±)- 178	PhSH / I ₂ , CH ₂ Cl ₂ (10 éq.) / (0,1 éq.) puis I ₂ (1 éq.), CH ₂ (OMe) ₂ puis I ₂ (1 éq.), CH ₂ (OMe) ₂	20 min. 5 h 30 22 h - 4 j	(±)- 230 / (±)- 231 , 80 : 20 ^{a)} (±)- 230 : majoritaire ^{a)} pas d'évolution de la réaction (±)- 230 : 23%, (±)- 232 : 36% ^{b)}
4	380 mg de (±)- 230	P ₂ O ₅ , CH ₂ (OMe) ₂	1 h 20	(±)- 230 : 23%, (±)- 232 : 26% ^{b)}
5	200 mg de (±)- 178	PhSH / I ₂ , CH ₂ Cl ₂ (5 éq.) / (0,1 éq.)	1 h 30	(±)- 230 / (±)- 178 , 90 : 10 ^{a)} (±)- 230 : 26% ^{b)}
6	4,37 g de (±)- 178	PhSH / I ₂ , CH ₂ Cl ₂ (11 éq.) / (0,1 éq.)	3 h	(±)- 230 / (±)- 231 , 75 : 25 ^{a)} (±)- 230 : 70%, (±)- 231 : 9% ^{c)}
7	200 mg de (±)- 178	PhSH / I ₂ , CH ₂ Cl ₂ (10 éq.) / (0,03 éq.) puis I ₂ (0,07 éq.)	1 h 2 h 3 h 30 47 h 2 h	(±)- 230 / (±)- 231 / (±)- 178 , 24 : 1 : 75 ^{a)} (±)- 230 / (±)- 231 / (±)- 178 , 29 : 2 : 69 ^{a)} (±)- 230 / (±)- 231 / (±)- 178 , 33 : 2 : 65 ^{a)} (±)- 230 / (±)- 231 / (±)- 178 , 36 : 3 : 61 ^{a)} (±)- 230 / (±)- 231 / (±)- 178 , 83 : 4 : 13 ^{a)}
8	200 mg de (±)- 178	PhSH / I ₂ , CH ₂ Cl ₂ (10 éq.) / (3*0,03 éq.) ^{d)}	22 h	(±)- 230 / (±)- 231 , 89 : 11 ^{a)} (±)- 230 : 68%, (±)- 231 : 8% ^{c)}
9	100 mg de (±)- 178	PhSH / I ₂ , CH ₂ Cl ₂ (1 éq.) / (0,5 éq.)	1 min. 1 h 2 h 30 24 h	(±)- 230 / (±)- 231 / (±)- 178 , 28 : 30 : 42 ^{a)} (±)- 230 / (±)- 231 / (±)- 178 , 37 : 48 : 15 ^{a)} (±)- 230 / (±)- 231 / (±)- 178 , 37 : 53 : 10 ^{a)} (±)- 230 / (±)- 231 , 38 : 62 ^{a)}

^{a)} rapport molaire estimé par RMN ¹H d'un échantillon du brut réactionnel

^{b)} rendement calculé à partir de la masse de produit isolé pur après extraction du brut réactionnel et purification par chromatographie sur silice

^{c)} rendement calculé sur la base des diverses fractions obtenues par chromatographie, dont la composition est déterminée par RMN ¹H, après concentration du brut réactionnel sous pression réduite et dépôt sur colonne de silice

^{d)} 0,03 éq. d'I₂ en début de réaction, 0,03 éq. d'I₂ au bout de 3 h, 0,03 éq. d'I₂ au bout de 6 h

*Tableau 6 : Etude méthodologique de l'ouverture de l'époxyde du composé (±)-**178** dans de nouvelles conditions (PhSH, I₂) et protection par un groupement MOM de (±)-**230***

La tentative d'extraction du brut réactionnel et de purification par chromatographie sur silice de l'intermédiaire (±)-**230** n'a malheureusement pas permis d'isoler ce composé avec un

rendement proche (26%) du rendement pouvant être attendu (90%), en considérant le rapport molaire entre les composés (\pm)-**230** et (\pm)-**178** estimé par RMN ^1H d'un échantillon du brut réactionnel (entrée 5, *Tableau 6*). De manière générale, lorsque le composé (\pm)-**230** non-réagi est isolé par extraction du brut réactionnel et purifié par chromatographie sur silice lors de l'étape de protection par un groupement MOM, le rendement obtenu en composé (\pm)-**230** récupéré est toujours bien plus faible que le rendement pouvant être attendu (en considérant le rapport molaire entre les composés (\pm)-**230** et (\pm)-**231** estimé par RMN ^1H avant l'étape de protection) : 0% sur 38% entrée 1, 0% sur 48% entrée 2, 23% sur 44% entrée 3 et 23% sur 74% entrée 4 du *Tableau 6*. Le composé (\pm)-**231**, quant à lui, n'est par ailleurs jamais retrouvé après extraction du brut réactionnel et purification par chromatographie sur silice lors de l'étape de protection par un groupement MOM (entrées 1, 2 et 3, *Tableau 6*).

Par contre, l'intermédiaire (\pm)-**230** a pu être isolé avec un rendement proche (70%) du rendement maximal pouvant être attendu (75%), en déposant directement le brut réactionnel de l'étape d'ouverture de l'époxyde (\pm)-**178** sur une colonne de silice. En effet, lors d'un essai réalisé à partir de 4,37 g d'époxycétone (\pm)-**178**, un mélange de composés (\pm)-**230** et (\pm)-**231** est obtenu en proportion 3 : 1, après 3 h de réaction. Après concentration du brut réactionnel sous pression réduite et purification par chromatographie sur silice, le composé (\pm)-**230** a été obtenu avec un rendement de 70% et le composé (\pm)-**231** avec un rendement de 9% (entrée 6, *Tableau 6*).

Puisqu'il est possible d'isoler le composé (\pm)-**230** à grande échelle, il s'agit à présent de limiter la formation du produit secondaire (\pm)-**231** et de favoriser la formation du composé (\pm)-**230** voulu. L'utilisation d'une quantité plus importante de réactifs (PhSH, I_2) lors de l'étape d'ouverture de l'époxyde (\pm)-**178** ne permet pas d'améliorer le rendement en intermédiaire (\pm)-**230** et le rendement global en composé (\pm)-**232** (entrée 2, *Tableau 6*). Lorsqu'une quantité plus faible de thiophénol (5 éq. de PhSH) est utilisée, la réaction d'ouverture de l'époxyde (\pm)-**178** n'est pas totale (entrée 5, *Tableau 6*). Etrangement, aucune trace du composé (\pm)-**231** n'a été décelée lors de cet essai. Lorsqu'une quantité trop faible de diiode est utilisée (inférieure à 0,1 éq.), la réaction d'ouverture de l'époxyde (\pm)-**178** fournit un mélange de composés (\pm)-**230**, (\pm)-**231** et (\pm)-**178**, dont l'époxycétone (\pm)-**178** de départ est le produit majoritaire (entrée 7, *Tableau 6*). La proportion entre ces différents composés constituant le mélange réactionnel n'évolue que très peu entre 1 h et 2 jours de réaction. L'ajout de 0,07 éq. supplémentaires de diiode permet d'augmenter significativement la

proportion en composé (\pm)-**230** du mélange (entrée 7, *Tableau 6*). Lors de cet essai, il semble que la formation du produit secondaire (\pm)-**231** a été limitée au profit du composé (\pm)-**230** voulu. Nous avons donc décidé de réaliser un essai au cours duquel 0,09 éq. de diiode seront ajoutés au milieu réactionnel par portions de 0,03 éq., régulièrement (en début de réaction, au bout de 3 h et au bout de 6 h de réaction), afin de limiter la formation du produit secondaire (\pm)-**231** (entrée 8, *Tableau 6*). L'amélioration de la proportion en composé (\pm)-**230** par rapport au produit secondaire (\pm)-**231**, estimé par RMN ^1H d'un échantillon du brut réactionnel, n'est pas très élevée (89 : 11 contre 80 : 20 typiquement). De plus, après concentration du brut réactionnel sous pression réduite et purification par chromatographie sur silice, un mélange de composés (\pm)-**230** et (\pm)-**231** est obtenu, et dont les rendements correspondent malheureusement aux rendements obtenus en ajoutant directement les 0,1 éq. de diiode dès le début de la réaction (entrée 6, *Tableau 6*).

Aucune ouverture d'époxyde dans ces conditions (PhSH, I_2) n'a été rapportée dans la littérature au moment où nous avons observé la formation des produits d'ouverture (\pm)-**230** et (\pm)-**231**. Cependant, quelques mois plus tard, des travaux traitant de l'ouverture d'aziridines et d'époxydes par le diiode employé comme réactif et le thiophénol en tant que promoteur ont été publiés.¹³²⁾ Dans notre cas, c'est le thiophénol qui est le réactif et le diiode est employé en quantité catalytique. Nous avons réalisé un essai avec la stoechiométrie utilisée dans cette publication, c'est-à-dire 0,5 éq. de diiode et 1 éq. de thiophénol (entrée 9, *Tableau 6*). Nous avons effectué au bout d'une minute de réaction un prélèvement d'un échantillon du brut réactionnel pour analyse du spectre RMN ^1H , puisque des temps de réaction d'une minute sont évoqués par les auteurs. Dans notre cas, l'époxycétone (\pm)-**178** de départ est le constituant majoritaire du mélange réactionnel. Une heure plus tard, le composé (\pm)-**231** est le produit majoritaire et il ne reste presque plus d'époxycétone (\pm)-**178** de départ. Une heure et demie plus tard, la réaction n'a quasiment pas évolué. Finalement, après 24 heures de réaction, un mélange en proportion 1 : 2 de composés (\pm)-**230** et (\pm)-**231** est obtenu. Nous avons préféré tenter d'améliorer le rendement en composé (\pm)-**230**, plutôt qu'en composé (\pm)-**231**, notamment parce qu'il semble plus facile à préparer et à isoler.

En ce sens, nous avons décidé de remplacer le diiode, utilisé en quantité catalytique, par d'autres promoteurs. L'utilisation de monobromure d'iode (IBr, entrée 1, *Tableau 7*), par exemple, a permis de limiter un peu la formation du produit secondaire (\pm)-**235** au profit du composé (\pm)-**230**. Lors de cet essai réalisé à partir de 325 mg d'époxycétone (\pm)-**178**, le

composé (±)-**230** a été obtenu avec un rendement de 67% et le composé (±)-**235** (voir *Schéma 85* page suivante) avec un rendement de 5%, après concentration du brut réactionnel sous pression réduite et purification par chromatographie sur silice. Ce résultat est tout à fait comparable aux résultats obtenus par l'utilisation de diiode, lors de nos premiers essais (entrées 6 et 8, *Tableau 6*).

Entrée	Masse de produit de départ engagée	Réactifs, solvants	Temps de réaction	Résultats
1	325 mg de (±)- 178	PhSH / IBr, CH ₂ Cl ₂ (10 éq.) / (0,1 éq.)	3 h	(±)- 230 / (±)- 235 , 88 : 12 ^{a)} (±)- 230 : 67%, (±)- 235 : 5% ^{b)}
2	50 mg de (±)- 178	PhSH / ICl, CH ₂ Cl ₂ (10 éq.) / (0,1 éq.)	0 h - 22 h	pas de réaction, pas d'évolution
3	50 mg de (±)- 178	PhSH / HI (aq.), CH ₂ Cl ₂ (10 éq.) / (0,1 éq.)	0 h - 22 h	pas de réaction, pas d'évolution
4	50 mg de (±)- 178	PhSH / NIS, CH ₂ Cl ₂ (10 éq.) / (0,12 éq.)	3 h 3 h - 22 h	(±)- 230 / (±)- 231 / (±)- 178 , 60 : 8 : 32 ^{a)} pas d'évolution de la réaction
5 ^{c)}	100 mg de (±)- 178	PhSH / BF ₃ .Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂ (10 éq.) / (0,1 éq.)	1 h 1 h - 3 j	(±)- 230 et dégradation pas d'évolution de la réaction
6	100 mg de (±)- 178	PhSH / ZnI ₂ , CH ₂ Cl ₂ (10 éq.) / (0,1 éq.)	1 h 3 h 3 j	(±)- 230 / (±)- 178 , 18 : 82 ^{a)} (±)- 230 / (±)- 178 , 57 : 43 ^{a)} (±)- 230 seul ^{a)}
7	100 mg de (±)- 178	PhSH / ZnI ₂ , CH ₂ Cl ₂ (2,5 éq.) / (0,1 éq.)	4 h 7 h 22 h	(±)- 230 / (±)- 178 , 64 : 36 ^{a)} (±)- 230 / (±)- 178 , 87 : 13 ^{a)} (±)- 230 seul ^{a)}
8	300 mg de (±)- 178	PhSH / ZnI ₂ , CH ₂ Cl ₂ (2,1 éq.) / (0,1 éq.)	22 h	(±)- 230 / (±)- 178 , 97 : 3 ^{a)} (±)- 230 : 90% ^{d)}
9	3,06 g de (±)- 178	PhSH / ZnI ₂ , CH ₂ Cl ₂ (2,6 éq.) / (0,1 éq.)	22 h	(±)- 230 seul ^{a)} (±)- 230 : 85% ^{d)}

a) rapport molaire estimé par RMN ¹H d'un échantillon du brut réactionnel

b) rendement calculé sur la base des diverses fractions obtenues par chromatographie, dont la composition est déterminée par RMN ¹H, après concentration du brut réactionnel sous pression réduite et dépôt sur colonne de silice

c) tous les essais ont été effectués à T.A., seul cet essai a été effectué à 0°C pendant 1 h

d) rendement calculé à partir de la masse de produit isolé pur après concentration du brut réactionnel sous pression réduite et dépôt sur colonne de silice

Tableau 7 : Etude méthodologique de l'ouverture de l'époxyde du composé (±)-178 par le thiophénol (PhSH) et un promoteur autre que le diiode

Aucune réaction n'est observée lorsque le monochlorure d'iode (ICl, entrée 2, *Tableau 7*) est utilisé à la place du diiode. Il s'avère donc que l'utilisation d'un réactif interhalogéné (IBr ou ICl) n'a permis ni d'améliorer le rendement en composé (±)-**230** isolé, ni d'éliminer

totalemment la formation du produit secondaire. A ces résultats décevants s'ajoute une difficulté accrue de manipulation du monobromure d'iode et du monochlorure d'iode par rapport au diiode. Aucune réaction n'est observée lorsque l'acide iodhydrique est utilisé à la place du diiode (entrée 3, *Tableau 7*). Par contre, l'utilisation de *N*-iodosuccinimide (NIS) permet d'obtenir, après 3 heures de réaction, un mélange dont le composé (\pm)-**230** est le constituant majoritaire, mais dont la proportion par rapport aux autres constituants n'est pas aussi élevée que lors de l'utilisation du diiode ou du monobromure d'iode (entrée 4, *Tableau 7*). Le suivi par RMN ^1H d'échantillons du brut réactionnel n'indique aucune évolution entre 3 heures et 22 heures de réaction. Le trifluorure de bore dans l'éther est le réactif classiquement employé pour former un thioacétal à partir d'une cétone et d'un thiol. Lors d'un essai réalisé à 0°C, la formation du composé (\pm)-**230** a pu être détectée par RMN ^1H d'échantillons du brut réactionnel, mais la dégradation des composés est la réaction majoritaire (entrée 5, *Tableau 7*). Finalement, il s'avère que l'utilisation d'iodure de zinc permet d'obtenir le composé (\pm)-**230** sans formation de produit secondaire, mais après un temps de réaction plus long (entrée 6, *Tableau 7*). Lorsque l'iodure de zinc est utilisé à la place du diiode, le nombre d'équivalents de thiophénol à utiliser peut être divisé par 4 et amené alors à 2,5 éq., et la conversion de l'époxykétone (\pm)-**178** de départ est totale après 22 heures de réaction (entrée 7, *Tableau 7*). Lors d'un essai réalisé sur 300 mg d'époxykétone (\pm)-**178**, le composé (\pm)-**230** a pu être isolé sous forme d'un solide blanc cristallin avec un excellent rendement de 90%, après concentration du brut réactionnel sous pression réduite et purification par chromatographie sur silice (entrée 8, *Tableau 7*). Ce résultat est reproductible à grande échelle puisque le composé (\pm)-**230** a été isolé avec un rendement de 85%, lors d'un essai réalisé à partir de 3,06 g d'époxykétone (\pm)-**178** (entrée 9, *Tableau 7*).

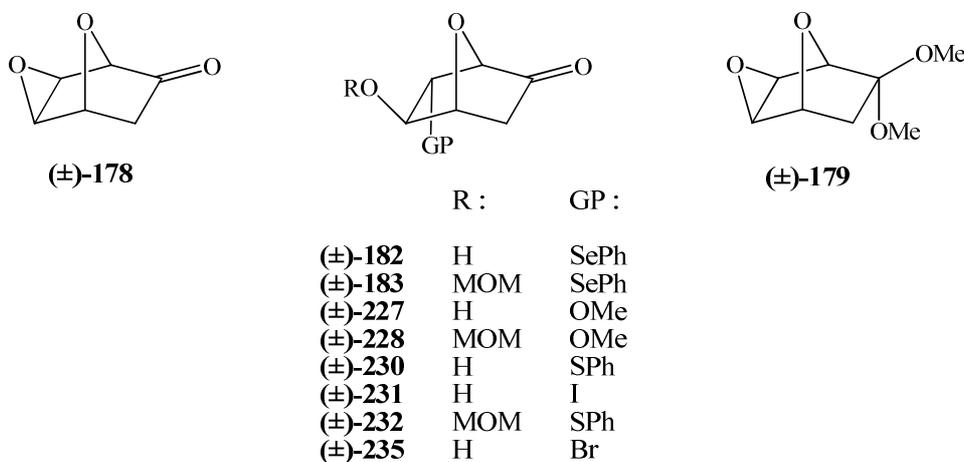
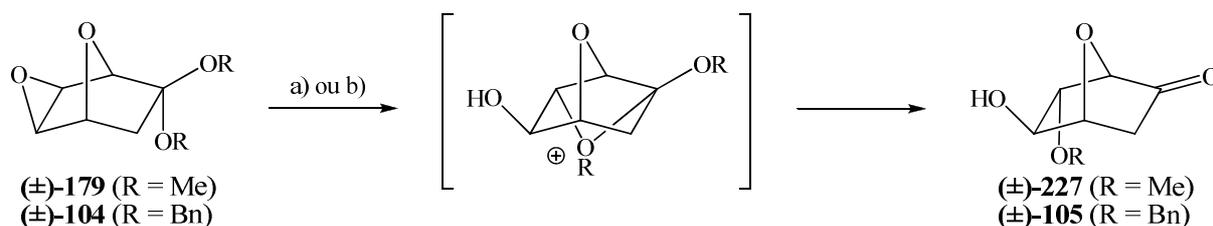


Schéma 85 : Rappel des structures des produits mentionnés dans les Tableaux 6 et 7

1.2.2.2. Etude mécanistique de l'étape d'ouverture de l'époxyde

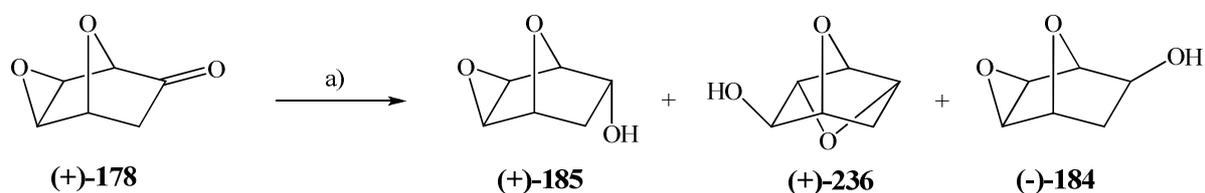
Le composé (\pm)-**227** a déjà été préparé, mais dans des conditions réactionnelles bien différentes, lors de l'étude réalisée en 1987 par Le Drian et Vogel.⁹⁶⁾ Les auteurs ont montré que l'introduction d'un groupement alkoxy en C(6) en position *endo* provenait exclusivement de la migration intramoléculaire 1,3 du groupement alkoxy présent en C(2) en position *endo*, en effectuant la réaction en présence de CD₃OD et en constatant qu'aucune incorporation d'atome de deutérium n'était observée.^{95) 96)}



- a) HSO₃F (0,3 éq.), MeOH (5 éq.), CH₂Cl₂, 0°C puis 20°C, 36 h, **83%** de (\pm)-**227** à partir de (\pm)-**179**
 b) HSO₃F (0,6 éq.), BnOH (8 éq.), CH₂Cl₂, -15°C puis 20°C, 14 h, **88%** de (\pm)-**105** à partir de (\pm)-**104**

*Schéma 86 : Ouverture de l'époxyde des composés (\pm)-**179** et (\pm)-**104** par migration intramoléculaire 1,3-endo en milieu « super-acide »*

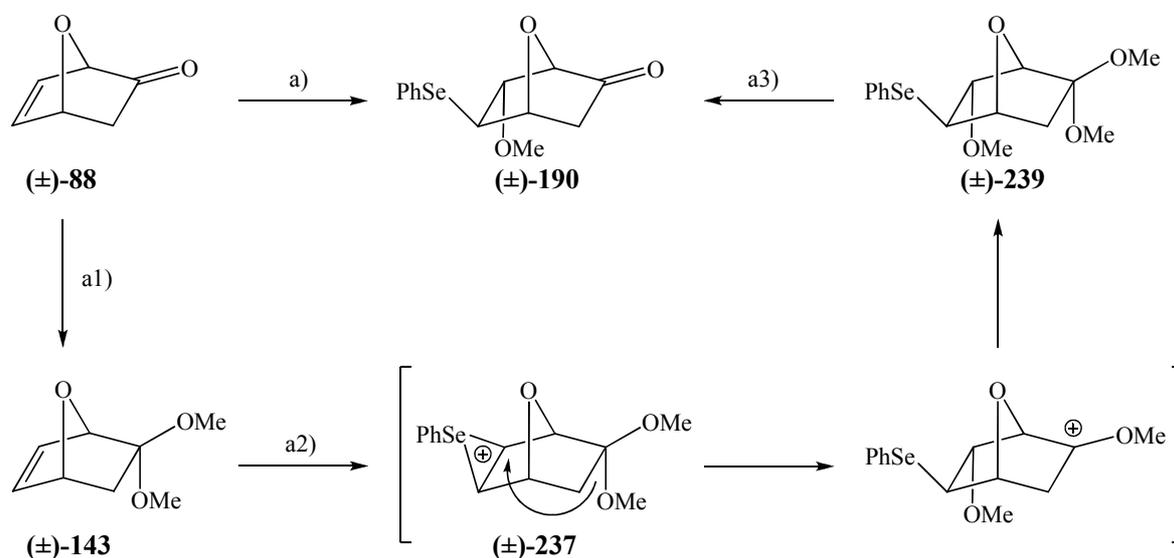
Une autre solution permettant d'ouvrir les époxides de « sucres nus » consiste en une réaction de cyclisation intramoléculaire *endo*. L'exemple le plus proche de notre voie de synthèse correspond à la formation d'un cycle oxétane en position *endo* réalisée par réduction de l'époxycétone (+)-**178**.¹²³⁾ Il est intéressant de noter qu'aucun produit issu de l'attaque directe de l'époxyde (+)-**178** par un hydrure n'a été observé.



- a) 1) DIBAL, THF, -78°C à 20°C, 15 h
 2) KH, DME / HMPA (10 : 1), 20°C, 2 h, **81%** de (+)-**236**, **5%** de (+)-**185**, et **13%** de (-)-**184**

*Schéma 87 : Ouverture de l'époxyde du composé (+)-**185** par cyclisation intramoléculaire endo en milieu basique*

Il existe d'autres exemples concernant des « sucres nus » où le mécanisme réactionnel implique soit une migration intramoléculaire 1,3-*endo* d'un groupement alkoxy soit une cyclisation intramoléculaire *endo*, mais dans des conditions réactionnelles bien différentes. Lors d'une étude de la réaction d'oxydation de Baeyer-Villiger, le composé (\pm)-**190** a été préparé à partir de l'oxanorbornénone (\pm)-**88** avec un rendement de 73%.¹²⁸⁾ Dans un premier temps, l'acétal méthylique (\pm)-**143** est formé à l'aide de méthanol et d'orthoformate de méthyle en présence d'une résine acide (Dowex 50 w). L'ajout d'une solution de chlorure de phénylsélényle dans le méthanol permet d'obtenir l'intermédiaire (\pm)-**237**, dont le pont phénylsélénium est ouvert par migration intramoléculaire 1,3-*endo* du groupement méthoxy présent en C(2) pour donner le composé (\pm)-**239**, dont l'hydrolyse conduit au composé (\pm)-**190**.

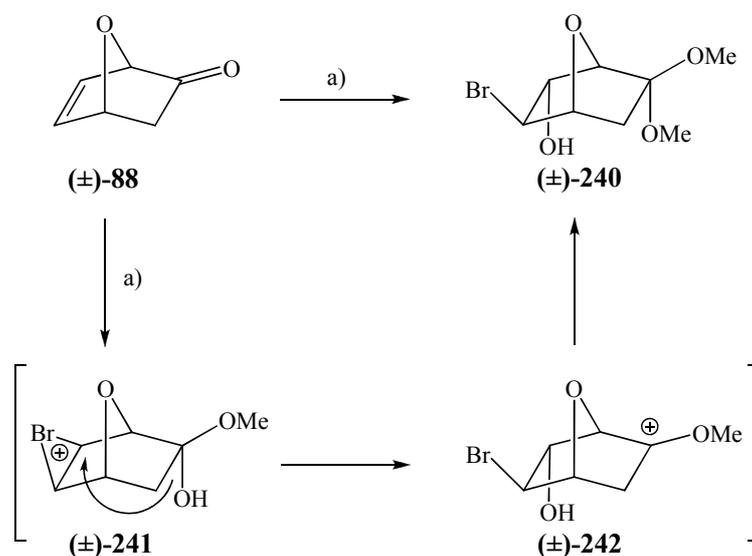


- a) 1) MeOH, CH(OMe)₃, Dowex 50 w, 20°C, 12 h,
 2) PhSeCl, MeOH, 0°C, ajout goutte-à-goutte, filtration de la résine, distillation du MeOH
 3) HCl / H₂O / THF, 20°C, 12 h, 73%

Schéma 88 : Ouverture d'un ion phénylsélénonium par migration intramoléculaire 1,3-*endo*

De la même façon, le composé (\pm)-**240** a été préparé à partir de l'oxanorbornénone (\pm)-**88** avec un rendement de 43%, dans le cadre de la synthèse totale de la (+)-Castanospermine.¹³³⁾ Les auteurs proposent un mécanisme réactionnel qui comporte d'abord la formation d'un hémiacétal. L'addition de dibrome conduit à l'intermédiaire (\pm)-**241**, dont le pont bromonium est ouvert par migration intramoléculaire 1,3-*endo* du groupement hydroxyle de l'hémiacétal présent en C(2). A l'instar de ce qui avait été observé lors du mécanisme

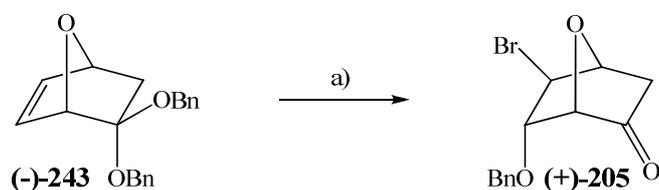
présenté précédemment, l'addition d'une deuxième molécule de méthanol à l'intermédiaire cationique (\pm)-242 fournit le composé (\pm)-240.



a) Br₂, MeOH, ajout goutte-à-goutte, -70°C puis 20°C, 15 h, 43%

Schéma 89 : Ouverture d'un ion bromonium par migration intramoléculaire
1,3-endo d'un groupement hydroxy

Les auteurs ont alors supposé qu'un acétal de l'oxanorbornénone (\pm)-88 devrait subir un réarrangement similaire en présence de dibrome : le composé (-)-243 est traité par le dibrome dans le dichlorométhane à -90°C et conduit au composé (+)-205 par migration intramoléculaire 1,3-endo d'un groupement benzyloxy.



a) 1) Br₂, CH₂Cl₂, ajout goutte-à-goutte pendant 1 h, -90°C
2) NaHCO₃ / H₂O, ajout goutte-à-goutte, -90°C, 98%

Schéma 90 : Ouverture d'un ion bromonium par migration intramoléculaire
1,3-endo d'un groupement benzyloxy

Des essais similaires ont été réalisés à partir d'acétals propargyliques de l'oxanorbornénone (\pm)-**88** : les composés (\pm)-**244**, (\pm)-**245** et (\pm)-**246** ont été obtenus à partir des composés (\pm)-**247**, (\pm)-**248** et (\pm)-**249** avec des rendements de 98%, 90% et 92% respectivement.¹³⁴⁾

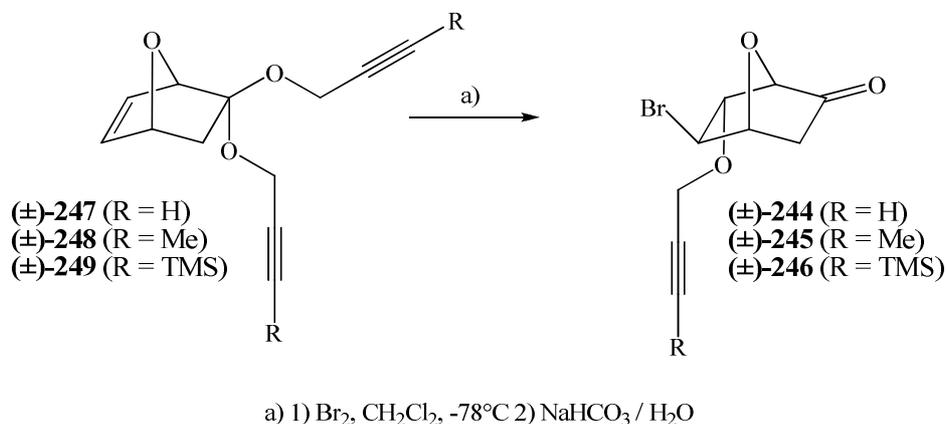


Schéma 91 : Migration intramoléculaire 1,3-endo d'un groupement de type propargyloxy

Une ouverture d'époxyde par cyclisation intramoléculaire *endo* avait déjà été réalisée sur un composé de structure 7-oxanorbornane par G. Just,¹³⁵⁾ un pionnier dans l'utilisation de ces composés bicycliques comme produits de départ pour la synthèse de carbohydrates et d'analogues. L'époxydation de la double liaison du composé (\pm)-**256** par le *m*-CPBA permet d'obtenir le composé (\pm)-**257**. L'ouverture de cet époxyde par cyclisation intramoléculaire *endo* fournit la lactone (\pm)-**258** (avec un rendement de 60%), un intermédiaire important de la synthèse d'un C-nucléoside, la (\pm)-2'-*épi*-showdomycine.

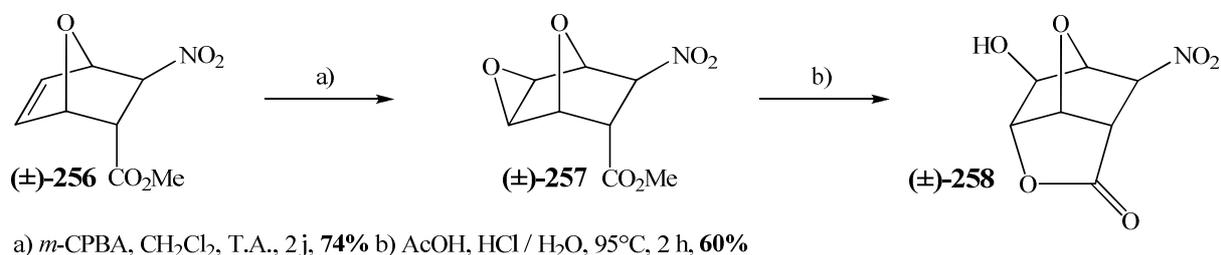


Schéma 92 : Ouverture de l'époxyde du composé (\pm)-**257** par cyclisation intramoléculaire *endo* en milieu acide

La migration intramoléculaire 1,3-*endo* d'un groupement alkoxy, présent en C(2) d'un « sucre nu » (le composé (±)-**179** dans notre cas) possédant un époxyde en C(5)-C(6), effectuée dans des conditions extrêmement douces (diode utilisé en quantité catalytique) n'avait jamais encore été rapportée dans la littérature. De même, aucune étude traitant de l'utilisation en quantité catalytique de diode ou d'un composé interhalogéné (monobromure d'iode, monochlorure d'iode ou autre) comme promoteur d'ouverture d'un époxyde par le thiophénol (ou par un autre thiol) n'a été publiée. Dans les conditions décrites lors d'une étude concernant l'ouverture d'aziridines et d'époxydes par le diode employé comme réactif et le thiophénol en tant que promoteur, seuls des produits issus de l'incorporation d'un atome d'iode sont observés.¹³²⁾ L'ouverture par le thiophénol des aziridines et des époxydes testés n'est pas observée dans ces conditions. Pourtant, lors d'un essai réalisé sur l'époxydène (±)-**178** avec la stoechiométrie utilisée dans cette publication, c'est-à-dire 0,5 éq. de diode et 1 éq. de thiophénol (entrée 9, *Tableau 6* p. 105), nous avons observé la formation à la fois du produit (±)-**231** issu de l'incorporation d'un atome d'iode et du produit (±)-**230** issu de l'ouverture de l'époxyde par le thiophénol. Cette différence de réactivité nous semble due à la présence de la fonction cétone de notre produit de départ (±)-**178**, en effet, les aziridines et les époxydes testés lors de cette étude¹³²⁾ ne possèdent pas de groupement carbonyle (et pas de pont *oxa* non plus par ailleurs). Nous avons donc décidé de tester nos conditions sur d'autres produits de départ, afin de confirmer que la présence de la fonction cétone en C(2) est nécessaire pour l'ouverture de l'époxyde en C(5)-C(6) de l'époxydène (±)-**178** par le thiophénol. Lorsqu'à la place de la fonction cétone il y a un cyanoacétate ((±)-**181**) ou un dioxolane ((±)-**229**), aucune ouverture d'époxyde n'est observée (entrées 2 et 3, *Tableau 8*). Dans les mêmes conditions réactionnelles, le produit de départ (±)-**260** possédant une fonction cétone en C(2) réagit et le composé (±)-**261** issu de l'ouverture de l'époxyde par le thiophénol est obtenu avec un rendement de 24% après 30 minutes de réaction (entrée 4, *Tableau 8*). Par contre, lorsque cette fonction cétone est absente du produit de départ (composé (±)-**262**), aucune ouverture d'époxyde n'est observée, même pour un temps de réaction très long (entrée 5, *Tableau 8*). De même, l'ouverture de l'époxyde du composé (±)-**263** par le thiophénol n'est pas non plus observée dans ces conditions réactionnelles (entrée 6, *Tableau 8*).

Entrée	Masse de produit de départ engagée	Réactifs, solvants	Temps de réaction	Résultats
1	100 mg de (±)- 178	PhSH / I ₂ , CH ₂ Cl ₂ (10 éq.) / (0,1 éq.)	20 min.	(±)- 230 / (±)- 231 , 80 : 20 ^{a)}
2	100 mg de (±)- 181	PhSH / I ₂ , CH ₂ Cl ₂ (10 éq.) / (0,13 éq.)	5 h	produit de départ récupéré, aucune évolution
3	100 mg de (±)- 229	PhSH / I ₂ , CH ₂ Cl ₂ (10 éq.) / (0,1 éq.)	22 h	produit de départ récupéré, un peu de dégradation
4	100 mg de (±)- 260	PhSH / I ₂ , CH ₂ Cl ₂ (10 éq.) / (0,1 éq.)	30 min. 2 h 30	(±)- 261 / (±)- 260 , 24 : 76 ^{a)} (±)- 261 / (±)- 260 , 24 : 76 ^{a)}
5	100 mg de (±)- 262	PhSH / I ₂ , CH ₂ Cl ₂ (10 éq.) / (0,1 éq.)	4j	produit de départ récupéré, aucune évolution
6	100 mg de (±)- 263	PhSH / I ₂ , CH ₂ Cl ₂ (10 éq.) / (0,1 éq.)	3 h	produit de départ récupéré, aucune évolution

a) rapport molaire estimé par RMN ¹H d'un échantillon du brut réactionnel

Tableau 8 : Etude mécanistique de l'ouverture de l'époxyde du composé (±)-**178** par le thiophénol en excès et le diiode en quantité catalytique

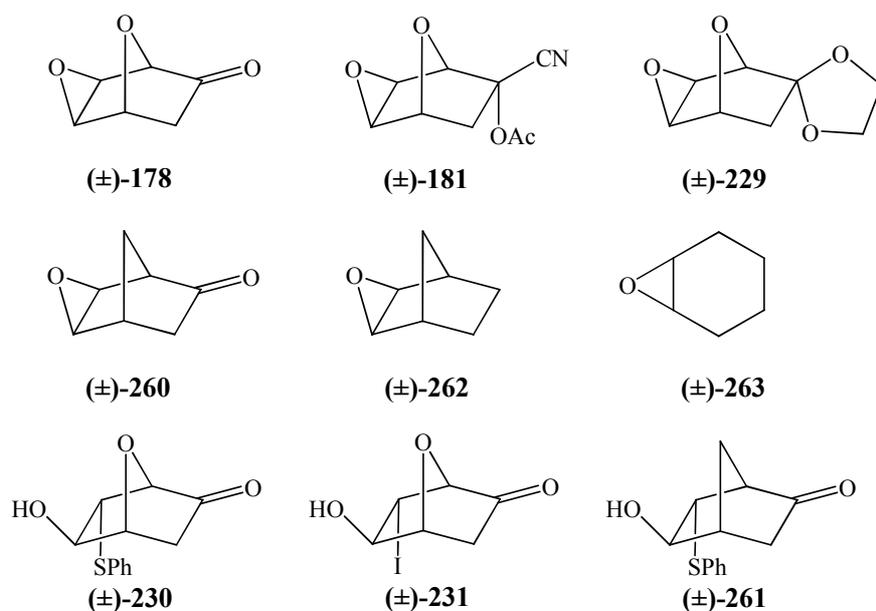


Schéma 93 : Rappel des structures des produits mentionnés dans le Tableau 8

Ces conditions réactionnelles sont connues¹³¹⁾ pour former un thioacétal (voir p. 102). Il est également important de noter que seule la formation de produits d'arrivée issus de l'ouverture de l'époxyde par attaque en C(6) est observée. Ces résultats peuvent s'expliquer par un mécanisme réactionnel faisant appel à une étape initiale de formation d'un hémithioacétal intermédiaire suivie de l'ouverture de l'époxyde par migration intramoléculaire 1,3-*endo* du groupement phénylthio présent en C(2). On pourrait imaginer que la présence d'une fonction cétone en C(2) augmente par effet inductif la réactivité de l'époxyde mais ceci n'explique pas qu'en l'absence de cette fonction cétone, aucune ouverture de l'époxyde ne puisse être observée. La régiosélectivité complète de l'ouverture de l'époxyde constitue un argument supplémentaire en faveur d'une attaque ayant lieu exclusivement de façon intramoléculaire.

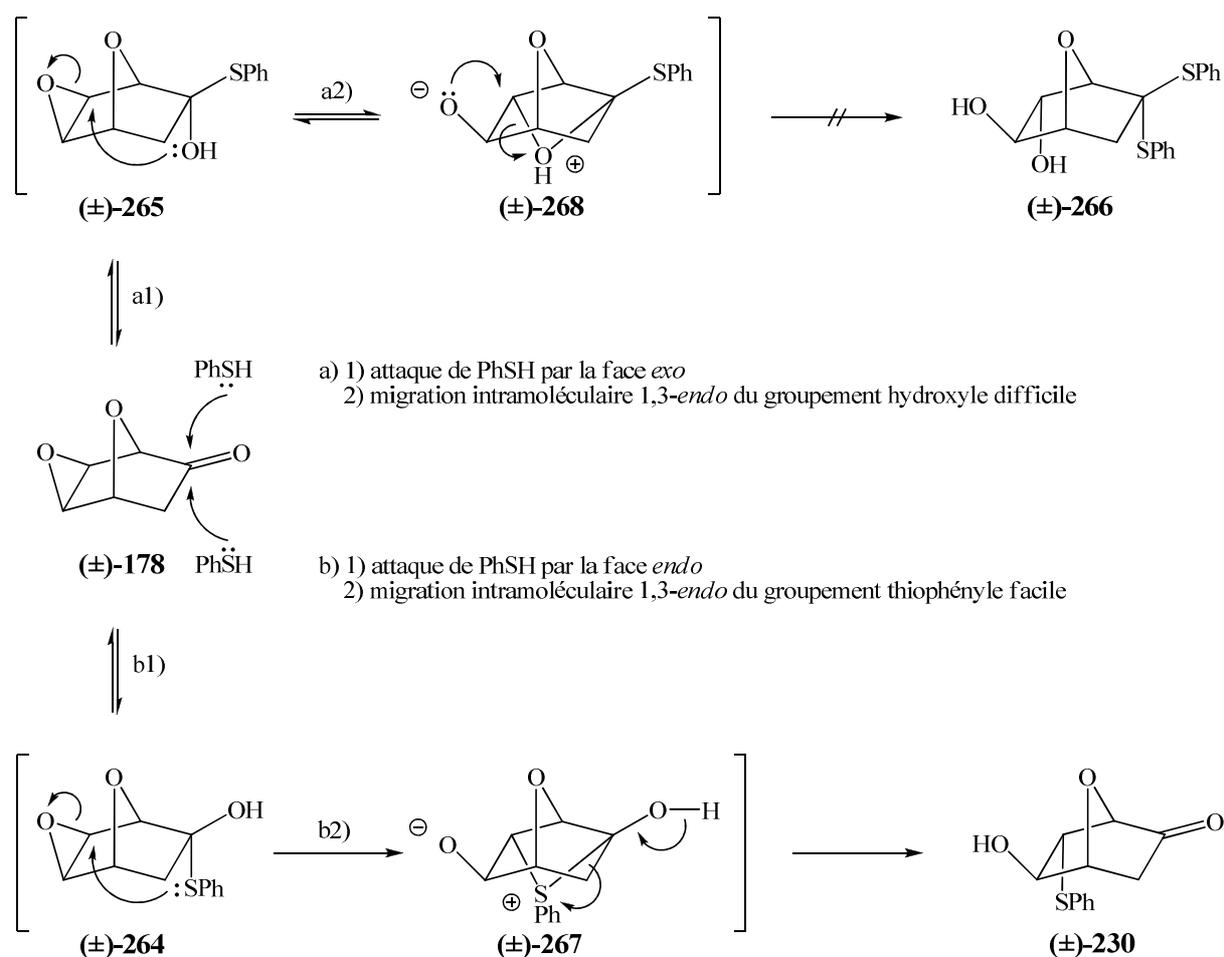
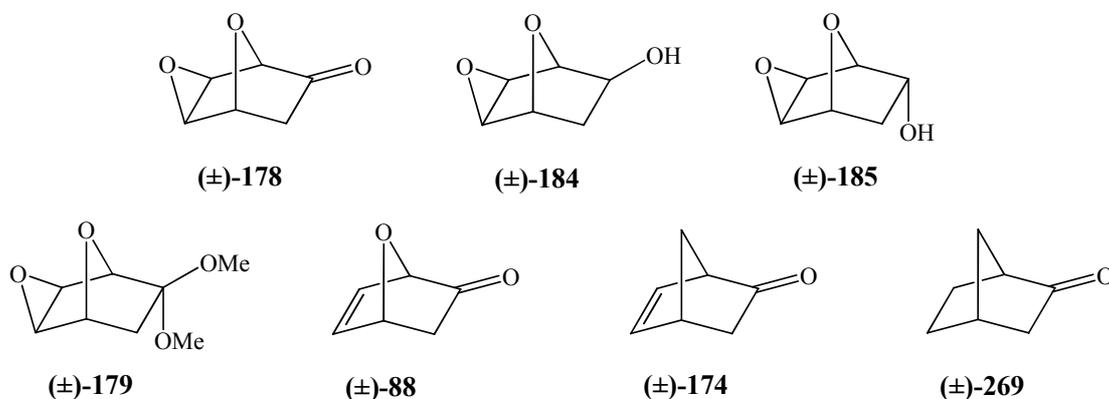


Schéma 94 : Mécanisme d'ouverture de l'époxyde du composé (±)-178

Le fait qu'aucun produit issu de la migration d'un groupement hydroxyle (par exemple (\pm) -**266**) n'ait été obtenu peut s'expliquer par une aptitude migratoire plus élevée du groupement phénylthio, les intermédiaires hémithioacétaliques (\pm) -**264** et (\pm) -**265** étant vraisemblablement en équilibre. Cette aptitude migratoire pourrait aussi être décrite comme l'aptitude à former un ion ponté en 1,3 (intermédiaires (\pm) -**267** et (\pm) -**268**). En ne considérant que l'aspect cinétique, la formation de l'isomère (\pm) -**265** est plus facile que celle de l'isomère (\pm) -**264**, par suite de l'attaque du thiophénol par la face *exo*.

Cependant, nous pouvons mentionner ici que la réduction de la fonction cétone de l'époxycétone (\pm) -**178** par divers hydrures (NaBH_4 , LiBH_4 , AlH_3 , DIBAH) réalisée dans le cadre de la synthèse du 1,3:2,5-Dianhydroviburnitol (+)-**236** est bien moins stéréosélective que celle de l'oxanorbornénone (\pm) -**88**, de la norbornénone (\pm) -**174** et de la norbornanone (\pm) -**269**.¹²³⁾ En effet, pour ces 3 composés, le produit de réduction portant le groupement hydroxyle en *endo* est le produit très largement majoritaire de la réaction, tandis que dans le cas de l'époxycétone (\pm) -**178**, il est possible d'obtenir un mélange de produits (\pm) -**184** et (\pm) -**185** en proportion 1 : 0,74.



On pourrait aussi envisager d'expliquer la formation sélective du composé (\pm) -**230** par la stabilité relative des produits finaux et donc par des facteurs thermodynamiques, mais rien ne nous est apparu évident.

Il est intéressant de noter que dans les conditions de Sharpless¹²⁴⁾ ($(\text{PhSe})_2$ et NaBH_4), aucune ouverture de l'époxyde de l'époxycétone protégée (\pm) -**179** n'est observée. Il est possible que l'ouverture de l'époxyde de l'époxycétone (\pm) -**178** dans ces conditions s'effectue par un mécanisme faisant également appel premièrement à une attaque par la face *endo* de la

fonction cétone par le complexe $[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3]^- \text{Na}^+$, et deuxièmement à une ouverture d'époxyde par migration intramoléculaire 1,3-*endo* du groupement phénylsélényle présent en C(2).

P. Wipf a décrit, mais sans donner de détail expérimental, un mécanisme similaire d'ouverture d'époxyde par migration intramoléculaire 1,2 du groupement phénylthio de l'hémithioacétal du composé (\pm)-**270** et a montré par une étude RMN et cinétique que le site initial d'attaque du thiophénol est la fonction cétone de la cyclohexanone diépoxydée (\pm)-**271**.¹³⁶⁾

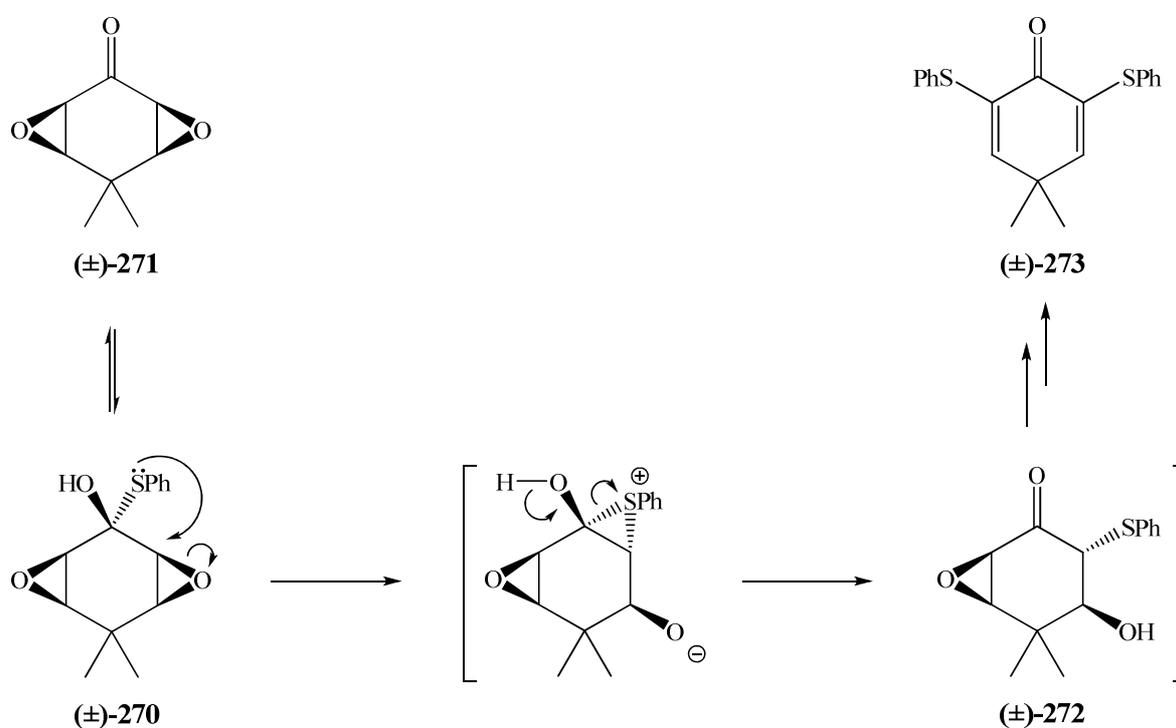


Schéma 95 : Exemple d'ouverture d'époxydation par PhSH

Ces deux premières étapes d'addition de thiophénol à la fonction cétone et d'ouverture d'époxyde par migration intramoléculaire 1,2 du groupement phénylthio conduisent à l'intermédiaire (\pm)-**272** non-isolé. Après répétition de ces étapes sur l'intermédiaire (\pm)-**272** et double déshydratation, le composé (\pm)-**273** est obtenu.

Jusqu'à présent, nous n'avons abordé dans nos représentations mécanistiques ni le rôle que joue le diiode dans le mécanisme réactionnel d'ouverture de l'époxydation (\pm)-**178**, ni

l'influence exercée par la présence du pont *oxa* sur la réactivité du substrat. Un essai effectué dans nos conditions réactionnelles habituelles (10 éq. de PhSH, CH₂Cl₂, T.A.), mais sans diiode a montré que l'époxycétone (±)-**178** ne réagit pas en présence de thiophénol seul. Le fait que soit le diiode, soit le monobromure d'iode, soit l'iodure de zinc catalyse la réaction montre qu'un acide de Lewis faible est nécessaire. En effet, à proximité d'un carbonyle, la liaison I-I se polarise en I^{δ+}-I^{δ-}.

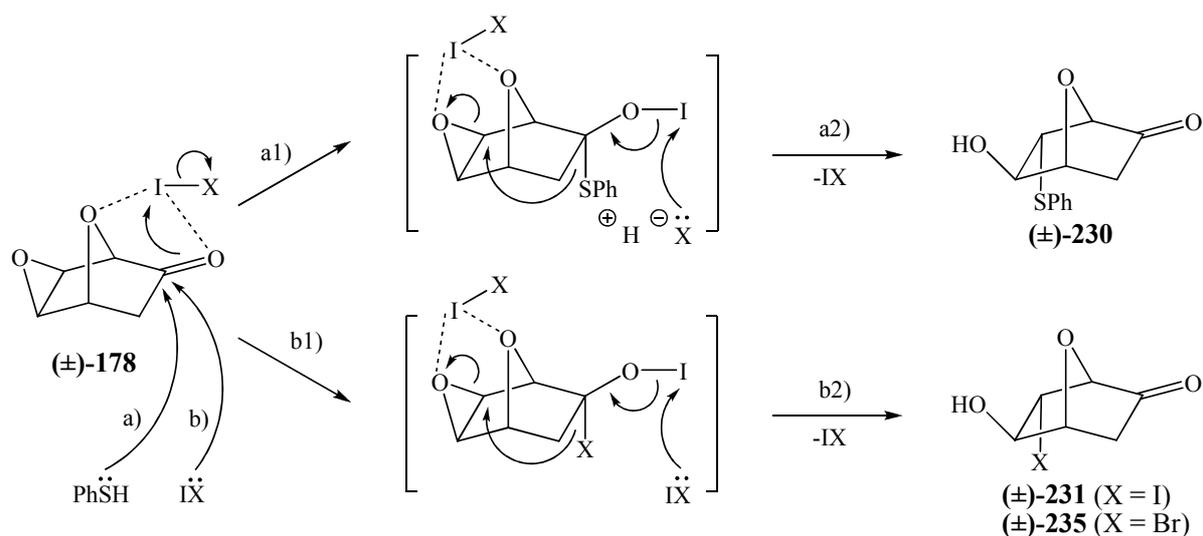


Schéma 96 : Mécanisme d'ouverture de l'époxyde du composé (±)-**178** par addition de PhSH en présence de I₂ ou de IBr

La présence du pont *oxa* semble améliorer la réactivité de notre bicyclic de départ puisque dans les mêmes conditions réactionnelles, le produit de départ (±)-**260** (avec un pont CH₂) ne fournit le produit d'ouverture de l'époxyde par le thiophénol qu'avec un faible rendement de 24% (entrée 4, *Tableau 8*), tandis que pour l'époxycétone (±)-**178** (avec le pont *oxa*) le rendement s'élève à 80% (entrée 1, *Tableau 8*). Il est probable que l'effet inductif attracteur du pont *oxa* facilite la réaction, mais le pont *oxa* favorise surtout la complexation de l'acide de Lewis tant sur l'oxygène de la cétone que sur celui de l'époxyde.

La possibilité d'obtenir en quantité importante et avec un bon rendement l'intermédiaire (±)-**230** constitue l'avantage principal de cette voie de synthèse et nous permet de poursuivre la préparation de l'aglycone de la Ménisdaurine. Puisque l'étape de protection de l'alcool (±)-**230** par un groupement MOM n'a qu'un rendement médiocre, nous avons essayé d'inverser l'ordre des étapes de protection de l'alcool et de coupure du groupement phénylthio par le nickel de Raney. Cette dernière étant toujours accompagnée de réduction

partielle de la fonction cétone, il est préférable de protéger la cétone sous forme d'acétal méthylique, puis d'éliminer ensuite le groupement phénylthio, et enfin d'effectuer la protection du groupement OH libre du composé obtenu par un groupement MOM.

1.2.2.3. Etapes de protection / déprotection et coupure du groupement phénylthio

Nous avons décidé d'utiliser la méthode de Noyori pour la protection de la fonction cétone du composé (\pm)-**230**, méthode déjà employée avec succès lors de la synthèse d'acétal de l'oxanorbornénone (\pm)-**88** (voir partie 3.3.3.).⁹⁶⁾ Nous avons utilisé du trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (TMSOTf) commercial, tandis que le méthoxytriméthylsilane (TMSOMe) employé a été obtenu après double distillation du produit issu de la réaction entre le chlorure de triméthylsilyle, le méthanol et la tributylamine. L'ajout des réactifs (TMSOMe fraîchement distillé, TMSOTf) au produit de départ (\pm)-**230** est effectué à 0°C en milieu anhydre. L'évolution de la réaction est suivie par RMN ¹H. Notre meilleur essai nous a permis d'obtenir le composé (\pm)-**274** avec un rendement de 91% à partir du composé (\pm)-**230** (voir Schéma 97 et entrée 3, Tableau 9 page suivante).

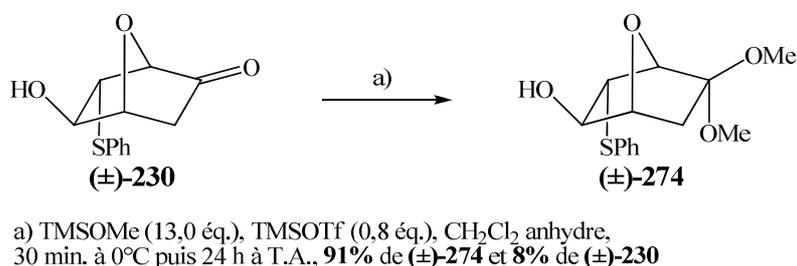


Schéma 97 : Protection de la fonction cétone du composé (\pm)-**230** par un acétal méthylique

Lors de cet essai, 8% de produit de départ (\pm)-**230** ont été récupérés en fin de réaction. Le produit d'arrivée (\pm)-**274** et le produit de départ (\pm)-**230** se sont révélés difficiles à séparer. Il a été nécessaire d'utiliser un nombre élevé d'équivalents de TMSOMe (13 éq.) pour obtenir une conversion importante du produit de départ (\pm)-**230**. En effet, lors d'un essai réalisé sur 500 mg d'un mélange de composés (\pm)-**230** et (\pm)-**231** (86 : 14), la présence de 5,2 éq. de TMSOMe et de 0,1 éq. de TMSOTf n'a permis d'obtenir qu'une proportion de 26 : 74 en produit d'arrivée (\pm)-**274** par rapport au produit de départ (\pm)-**230**, après 20 heures de réaction (entrée 1, Tableau 9). Un ajout de 5,2 éq. de TMSOMe supplémentaires n'amène aucune évolution même après 4 jours. En revanche, un ajout de 5,2 éq. de TMSOMe et de 0,4 éq. de

TMSOTf supplémentaires conduit (après 21h de plus) à un mélange de composés (±)-**274** / (±)-**230** en proportion 70 : 30. Ceci permet d'obtenir le produit d'arrivée (±)-**274** avec un rendement isolé de 67% (par rapport au produit de départ (±)-**230** initialement engagé). Le produit de départ (±)-**230** non-réagi et le produit de départ (±)-**231** ne sont pas récupérés en fin de réaction.

Entrée	Masse de produit de départ engagée	Réactifs, solvants	Temps de réaction	Résultats
1	500 mg d'un mélange 86 : 14 de (±)- 230 / (±)- 231	TMSOMe / TMSOTf, CH ₂ Cl ₂ (5,2 éq.) / (0,1 éq.) puis (5,2 éq.) puis (5,2 éq.) / (0,4 éq.)	2 h 20 h 20 h - 4 j 4 j 3 h 4 j 21 h	(±)- 230 seul ^{a)} (±)- 274 / (±)- 230 , 26 : 74 ^{a)} pas d'évolution de la réaction (±)- 274 / (±)- 230 , 33 : 67 ^{a)} (±)- 274 / (±)- 230 , 70 : 30 ^{a)} (±)- 274 : 67% ^{b)}
2	500 mg d'un mélange 86 : 14 de (±)- 230 / (±)- 231	TMSOMe / TMSOTf, CH ₂ Cl ₂ (10,4 éq.) / (0,6 éq.)	17 h 22 h 41 h	(±)- 274 / (±)- 230 , 64 : 36 ^{a)} (±)- 274 / (±)- 230 , 77 : 23 ^{a)} (±)- 274 / (±)- 230 , 78 : 22 ^{a)} (±)- 274 : 88%, (±)- 230 : 11% ^{b)}
3	4,03 g d'un mélange 86 : 14 de (±)- 230 / (±)- 231	TMSOMe / TMSOTf, CH ₂ Cl ₂ (13,0 éq.) / (0,8 éq.)	24 h	(±)- 274 / (±)- 230 , 86 : 14 ^{a)} (±)- 274 : 91%, (±)- 230 : 8% ^{b)}
4	5,85 g d'un mélange 87 : 13 de (±)- 230 / (±)- 231	TMSOMe / TMSOTf, CH ₂ Cl ₂ (13,3 éq.) / (1,0 éq.)	25 h	(±)- 274 / (±)- 230 , 84 : 16 ^{a)} (±)- 274 : 87%, (±)- 230 : 11% et (±)- 231 : 16% ^{b)}
5	1,72 g d'un mélange 88 : 12 de (±)- 230 / (±)- 231	TMSOMe / TMSOTf, CH ₂ Cl ₂ (10,1 éq.) / (0,8 éq.) TMSOMe commercial	2 h 3 h 3 h 50	(±)- 274 / (±)- 230 , 70 : 30 ^{a)} (±)- 274 / (±)- 230 , 83 : 17 ^{a)} (±)- 274 / (±)- 230 , 84 : 16 ^{a)} (±)- 274 : 75% ^{b)}
6	7,53 g d'un mélange 96 : 4 de (±)- 230 / (±)- 231	TMSOMe / TMSOTf, CH ₂ Cl ₂ (10,3 éq.) / (0,8 éq.) TMSOMe commercial	3 h 10 4 h 15	(±)- 274 / (±)- 230 , 86 : 14 ^{a)} (±)- 274 / (±)- 230 , 77 : 23 ^{a)} (±)- 274 : 76%, (±)- 230 : 15% et (±)- 231 : 32% ^{b)}

^{a)} rapport molaire estimé par RMN ¹H d'un résidu obtenu après extraction et concentration sous pression réduite d'un échantillon du brut réactionnel

^{b)} rendement calculé à partir de la masse de produit isolé pur après extraction du brut réactionnel et purification par chromatographie sur silice (par rapport au produit de départ (±)-**230** ou (±)-**231** engagé)

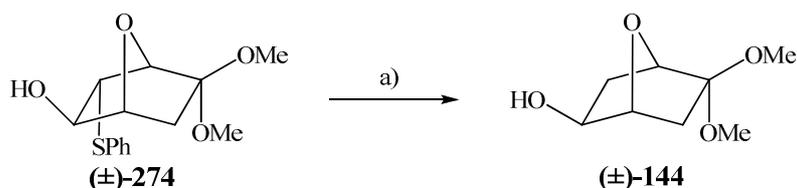
Tableau 9 : Protection de la fonction cétone du composé (±)-**230** par la méthode de Noyori

Lors d'un essai réalisé dans les mêmes conditions réactionnelles mais avec 10,4 éq. de TMSOMe et 0,6 éq. de TMSOTf en début de réaction, un mélange de produit d'arrivée (±)-**274** / produit de départ (±)-**230** a été obtenu en proportion 77 : 23, après 22 heures de réaction (entrée 2, Tableau 9), 19 heures supplémentaires n'amenant pas d'évolution notable. Après

traitement habituel du brut réactionnel, le produit d'arrivée (\pm)-**274** est isolé avec un rendement de 88% et 11% de produit de départ (\pm)-**230** non-réagi sont récupérés en fin de réaction (par contre, le produit de départ (\pm)-**231** n'est pas récupéré en fin de réaction). Il est donc nécessaire d'utiliser au minimum 10 éq. de TMSOMe et 0,6 éq. de TMSOTf pendant 22 heures. Le résultat précédent est reproductible à grande échelle (entrées 3 et 4, *Tableau 9*). Le produit de départ (\pm)-**231** est parfois récupéré en fin de réaction avec un rendement modeste.

Cependant, malgré ces résultats satisfaisants, nous avons été confrontés à des problèmes de reproductibilité de la réaction. Or l'élimination de toute trace d'eau ne semble pas les résoudre. Nous avons donc décidé d'utiliser du TMSOMe commercial. En effet, malgré le soin apporté à la préparation de ce réactif, il est possible qu'une impureté soit la cause de nos problèmes. De nouveaux essais ont alors été réalisés, dans les mêmes conditions réactionnelles. Une proportion de 83 : 17 en faveur du produit d'arrivée (\pm)-**274** a pu être obtenue, après seulement 3 heures de réaction (entrée 5, *Tableau 9*), 50 minutes supplémentaires n'amenant pas d'évolution. Le produit d'arrivée (\pm)-**274** a été isolé avec un rendement de 75%. Un essai à plus grande échelle (7,53 g) a montré que ce bon résultat était reproductible (entrée 6, *Tableau 9*). Nos résultats montrent que le temps de réaction nécessaire est bien plus court avec du TMSOMe commercial (3 h environ) qu'avec le TMSOMe que nous préparions (22 h environ). Il est intéressant de noter qu'aucun produit d'arrivée issu de la protection du produit de départ iodé (\pm)-**231** n'est détecté lors de la réaction ou après extraction du brut réactionnel.

La coupure du groupement phénylthio du composé (\pm)-**274** par le nickel de Raney constitue l'étape suivante de notre voie de synthèse. Un rendement quasi-quantitatif en produit d'arrivée (\pm)-**144** pur est obtenu, après simple filtration sur célite du nickel de Raney et évaporation de l'éthanol sous pression réduite.



a) Ni de Raney (35-40 éq.), EtOH, T.A., 12 h, 99% de (\pm)-**144**

Schéma 98 : Coupure du groupement phénylthio du composé (\pm)-**274** par le nickel de Raney

L'extraction en milieu aqueux est en effet à éviter car le produit d'arrivée (\pm)-**144** possède une forte solubilité dans l'eau. Il a fallu 7 extractions au CH_2Cl_2 d'une phase aqueuse saturée en chlorure de sodium pour obtenir un rendement isolé de 87% en composé (\pm)-**144**.

Les étapes de déprotection de la fonction cétone et de protection par un groupement MOM du groupement OH sont alors réalisées. L'évolution de la réaction de coupure de l'acétal méthylique est suivie par RMN ^1H . L'utilisation d'une quantité catalytique de diiode dans l'acétone¹³⁰ permet d'obtenir le composé (\pm)-**275** avec un rendement quantitatif. Après évaporation de l'acétone sous pression réduite, le traitement direct du composé (\pm)-**275** obtenu par le diméthoxyméthane en présence de P_2O_5 conduit au composé (\pm)-**186** isolé avec un rendement global de 75% (voir Schéma 99 et entrée 4, Tableau 10 page suivante). Lors de cette réaction, un produit secondaire (\pm)-**276**, vraisemblablement formé lors de la deuxième étape par transacétalisation, a été obtenu avec un rendement pouvant aller de 2% à 10%.

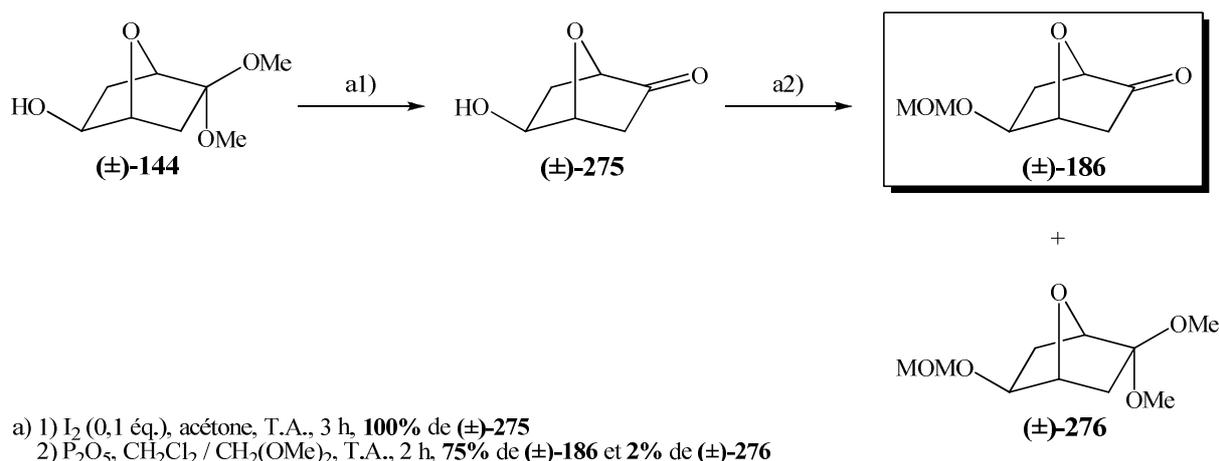


Schéma 99 : Coupure de l'acétal méthylique du composé (\pm)-**144** et protection du OH libre par un groupement MOM

L'utilisation d'autres catalyseurs que le diiode (comme par exemple $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ou $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) pour l'étape de déprotection de la fonction cétone n'a pas permis d'améliorer le rendement global en composé (\pm)-**186**. L'utilisation d'acides protiques en milieu aqueux est à proscrire étant donné que le composé (\pm)-**275** possède une forte affinité pour les phases aqueuses à l'instar du composé (\pm)-**144**. En effet, lors d'un essai réalisé sur 510 mg de produit de départ (\pm)-**144**, il a été nécessaire de réaliser 11 extractions du brut réactionnel pour obtenir un rendement de 96% en composé (\pm)-**275** (entrée 1, Tableau 10). Cette étape d'extraction a

été supprimée dans les essais suivants (entrées 2, 3 et 4, *Tableau 10*). En revanche, des extractions supplémentaires au CH₂Cl₂ des phases de lavage du composé (±)-**186** ont permis d'améliorer nettement le rendement (entrées 3 et 4, *Tableau 10*).

Entrée	Masse de produit de départ engagée	Réactifs, solvants	Temps de réaction	Résultats
1	510 mg de (±)- 144	I ₂ (0,12 éq.), acétone ^{a)} puis P ₂ O ₅ , CH ₂ Cl ₂ / CH ₂ (OMe) ₂	3 h 2 h	(±)- 275 : 96% ^{b)} (±)- 186 : 37%, (±)- 276 : 8% ^{c)}
2	510 mg de (±)- 144	I ₂ (0,12 éq.), acétone ^{a)} puis P ₂ O ₅ , CH ₂ Cl ₂ / CH ₂ (OMe) ₂	2 h 1 h 30	(±)- 275 ^{d)} (±)- 186 : 55%, (±)- 276 : 5% ^{c)}
3	1,56 g de (±)- 144	I ₂ (0,12 éq.), acétone ^{a)} puis P ₂ O ₅ , CH ₂ Cl ₂ / CH ₂ (OMe) ₂	2 h 30 2 h	(±)- 275 ^{d)} (±)- 186 : 47%, (±)- 276 : 8% ^{c)} (±)- 186 : 71%, (±)- 276 : 10% ^{e)}
4	3,22 g de (±)- 144	I ₂ (0,1 éq.), acétone ^{a)} puis P ₂ O ₅ , CH ₂ Cl ₂ / CH ₂ (OMe) ₂	3 h 1 h 30	(±)- 275 ^{d)} (±)- 186 : 58%, (±)- 276 : 1% ^{c)} (±)- 186 : 75%, (±)- 276 : 2% ^{e)}

a) évaporation du solvant réactionnel sous pression réduite

b) rendement calculé à partir de la masse de produit isolé pur après extraction du brut réactionnel

c) rendement calculé sur la base des diverses fractions obtenues par chromatographie, dont la composition est déterminée par RMN ¹H, après extraction du brut réactionnel et purification par chromatographie sur silice

d) seul produit observé par analyse du spectre RMN ¹H d'un échantillon du brut réactionnel

e) rendement calculé comme au point c), mais majoré par une quantité de produits d'arrivée (±)-**186** et (±)-**276** obtenus après 3 extractions de chacune des 2 phases aqueuses de lavage

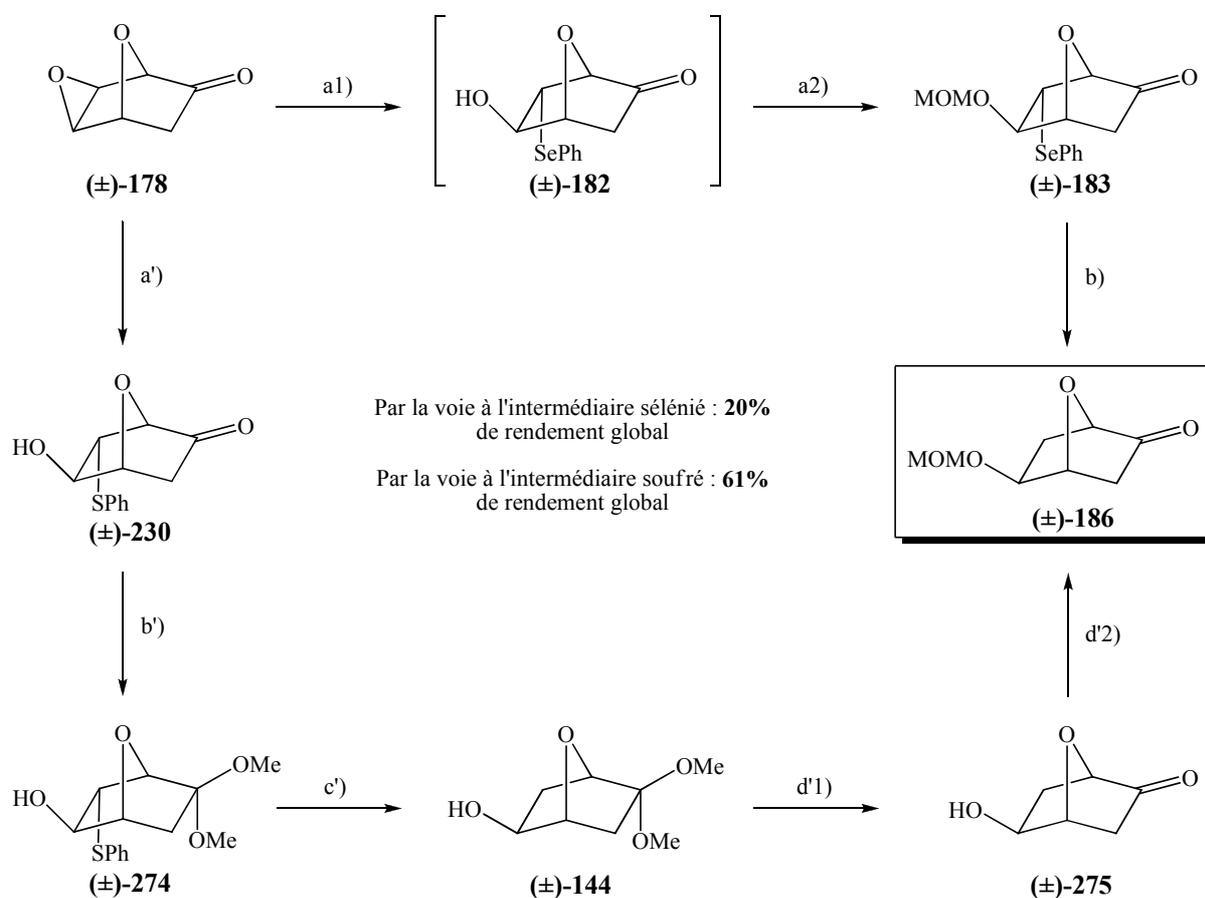
*Tableau 10 : Essais d'optimisation de la préparation du composé (±)-**186***

On peut noter que le traitement des fractions de mélange (±)-**186** / (±)-**276** soit par le diiode dans l'acétone, soit par BF₃.Et₂O, soit par l'acide *para*-toluènesulfonique, soit par le *para*-toluènesulfonate de pyridinium ne permet pas de convertir le produit secondaire (±)-**276** en composé (±)-**186** voulu sans que la coupure du groupement protecteur MOM ne s'opère simultanément. Après quelques heures de réaction, seul le composé (±)-**275** est obtenu.

1.2.3. Récapitulation

Il n'a pas été simple d'aboutir au composé (±)-**186** avec un rendement global satisfaisant. La mise au point de nouvelles conditions d'ouverture de l'époxyde (±)-**178** par le thiophénol a permis d'accéder à l'intermédiaire soufré (±)-**230** isolable (contrairement à son analogue sélénié, l'intermédiaire (±)-**182**) à grande échelle et avec un bon rendement, ce qui constitue un avantage décisif pour la préparation de l'aglycone de la Ménisdaurine. La

régiosélectivité de la réaction d'ouverture de l'époxyde (\pm)-**178** est excellente dans les deux cas.



a) 1) (PhSe)₂ (2 éq.), NaBH₄ (4 éq.), EtOH / CH₂(OMe)₂, T.A., 1 h 30, **100%** de (\pm)-**182** 2) P₂O₅, CH₂(OMe)₂, T.A., 1 h 30, **41%** de (\pm)-**183** b) Bu₃SnH (5 éq.), AIBN (0,5 éq.), toluène dégazé, 80°C, 40 min., **49%** de (\pm)-**186** a') PhSH (2,1 éq.), ZnI₂ (0,1 éq.), CH₂Cl₂, T.A., 22 h, **90%** de (\pm)-**230** b') TMSOMe (13 éq.), TMSOTf (0,8 éq.), CH₂Cl₂ anhydre, 30 min. à 0°C puis 24 h à T.A., **91%** de (\pm)-**274** c') Ni de Raney (35-40 éq.), EtOH, T.A., 12 h, **99%** de (\pm)-**144** d'1) I₂ (0,1 éq.), acétone, T.A., 3 h, **100%** de (\pm)-**275**, évaporation de l'acétone sous pression réduite 2) P₂O₅, CH₂Cl₂ / CH₂(OMe)₂, T.A., 2 h, **75%** de (\pm)-**186**

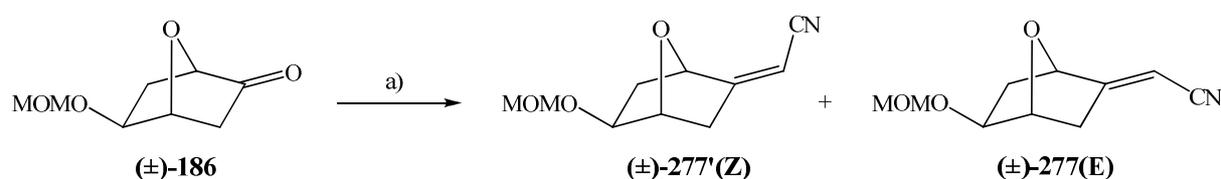
Schéma 100 : Préparation du composé (\pm)-**186** par deux séquences réactionnelles différentes

L'ordre des étapes a pu être inversé, ce qui permet d'éviter de procéder tout d'abord à l'étape problématique de protection par un groupement MOM de l'intermédiaire (\pm)-**230**. L'étape de coupure du groupement phénylthio du composé (\pm)-**274** par le nickel de Raney n'a posé aucun problème. En ce qui concerne l'étape de déprotection de la fonction cétone, les meilleurs résultats ont été obtenus par l'utilisation de diiode dans l'acétone. La prise en compte des problèmes de solubilité dans l'eau des composés (\pm)-**275** et (\pm)-**186** ont permis d'améliorer nettement le rendement global de ces deux étapes. Finalement, malgré le nombre plus élevé d'étapes (4 étapes au lieu de 2) de la séquence réactionnelle passant par

l'intermédiaire soufré (\pm)-**230**, le rendement global en composé (\pm)-**186** obtenu à partir de l'époxycétoné (\pm)-**178** a été triplé (61% au lieu de 20%, voir *Schéma 100* page précédente).

1.3. Etapes de fin de synthèse de l'aglycone de la Ménisdaurine

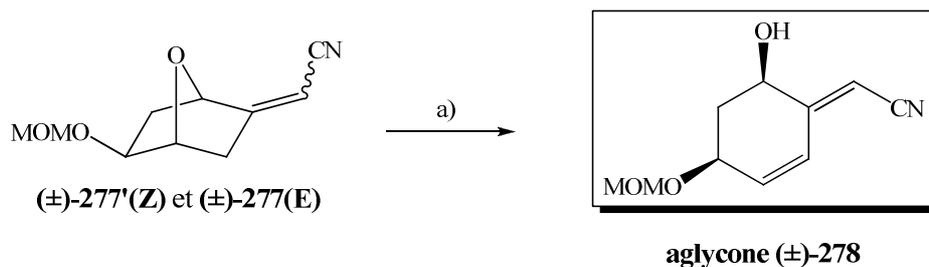
Les deux étapes restantes pour arriver à une aglycone de la Ménisdaurine correspondent à des réactions bien connues au laboratoire (voir *Schéma 61* p. 78). Aucune difficulté n'a été rencontrée lors de l'étape d'introduction du groupement cyanométhylène par réaction de Wittig-Horner et un rendement quasi-quantitatif d'un mélange 1 : 1 de produits d'arrivée (\pm)-**277(E)** et (\pm)-**277'(Z)** a été obtenu lors d'un essai réalisé à partir de 907 mg de produit de départ (\pm)-**186**. Des rendements de 95% à 99% ont ensuite été obtenus sur une échelle de quelques grammes.



a) KH (3,0 éq.), $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{CN}$ (3,5 éq.), THF anhydre, 0°C, 1 h, 99% d'un mélange 1 : 1 de (\pm)-**277'(Z)** et de (\pm)-**277(E)**

Schéma 101 : Introduction du groupement cyanométhylène par réaction de Wittig-Horner

Lors de tous nos essais, les isomères (\pm)-**277(E)** et (\pm)-**277'(Z)** ont toujours été obtenus en proportion 1 : 1, à l'instar de ce qui avait été observé lors de la synthèse totale du cyanoglucoside isolé de l'*Ilex warburgii* (voir p. 64, partie 3.3.2., chapitre 1).⁵⁴⁾ Ce mélange d'isomères (\pm)-**277(E)** et (\pm)-**277'(Z)** est engagé dans l'étape suivante d'ouverture du pont *oxa*. Quelle que soit la proportion des isomères (\pm)-**277(E)** et (\pm)-**277'(Z)** dans le mélange de départ, seule l'aglycone (\pm)-**278** de stéréochimie E est obtenue, la formation d'un isomère Z n'étant jamais observé. Cette observation avait déjà été faite par D. Josien-Lefebvre lors de la synthèse du cyanoglucoside isolé de l'*Ilex warburgii*. Aucune difficulté n'a été rencontrée lors de cette étape et un excellent rendement de 74% en aglycone (\pm)-**278** a été obtenu. Ce rendement correspond aux meilleurs rendements obtenus pour l'ouverture du pont *oxa* de bicyclics de structure voisine.



a) $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ (2,1 éq.), THF anhydre, 0°C, 15 min., 74%

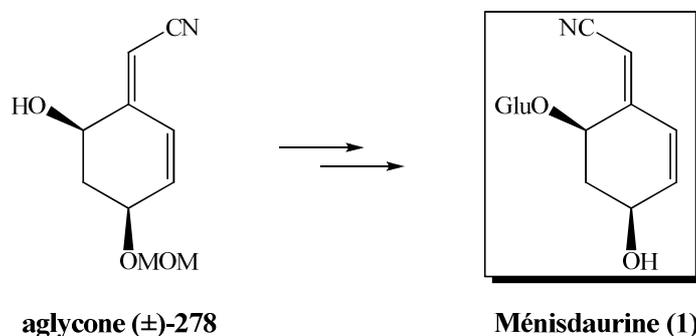
Schéma 102 : Ouverture du pont oxa et obtention de l'aglycone protégée de la Ménisdaurine (±)-278

1.4. Conclusion

L'aglycone de la Ménisdaurine (±)-278 a finalement pu être préparée avec un rendement global satisfaisant de 24% en 8 étapes à partir du cyanoacétate (±)-90. Ce rendement global est dans la moyenne des rendements globaux habituellement obtenus pour la préparation des aglycones de cyanoglucosides non-cyanogènes (voir parties 3.3.2. et 3.3.3., chapitre 1).

2. Etape de glycosidation

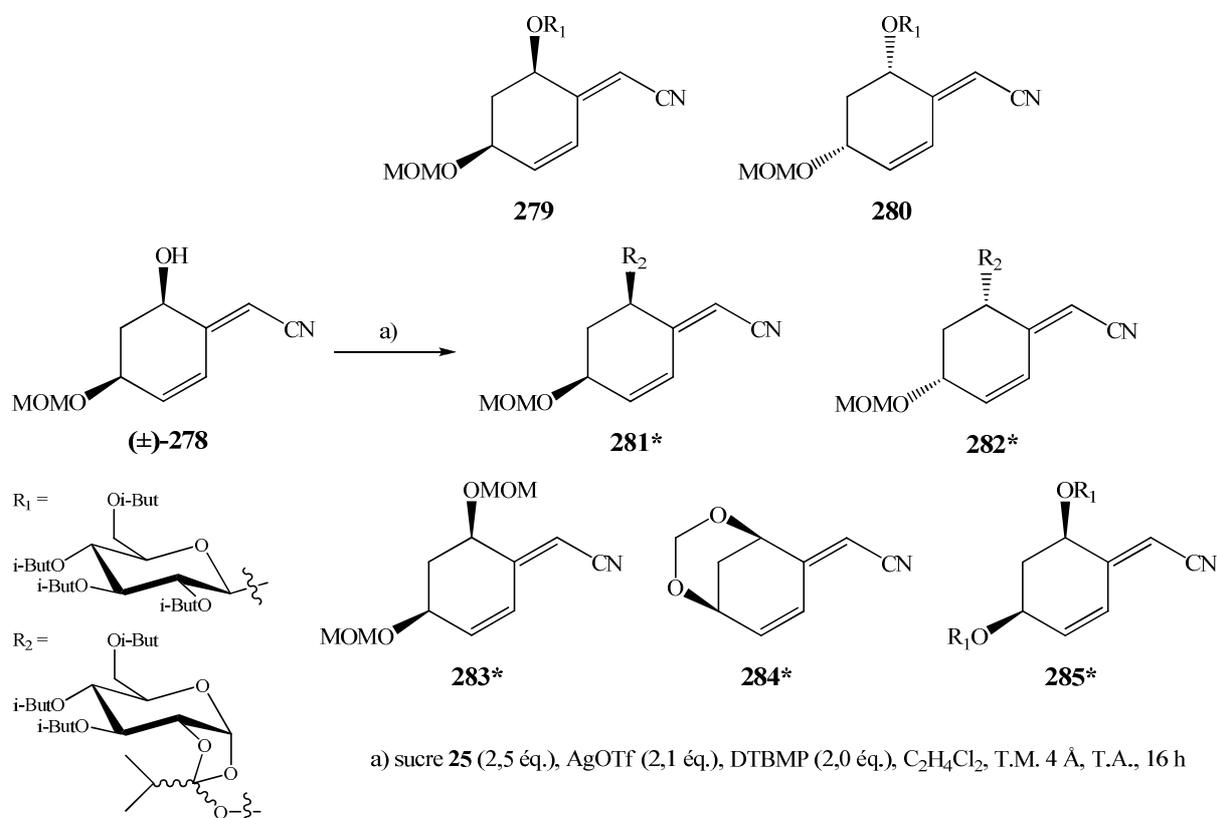
L'étape de glycosidation d'une aglycone protégée est une étape délicate mais pour laquelle le laboratoire dispose d'une expérience notable. Les toutes dernières étapes de synthèse sont des étapes de protection et déprotection de groupements hydroxyles, et d'isomérisation de la double liaison portant le groupement nitrile.



Lors de la synthèse totale de 3 cyanoglucosides non-cyanogènes (Bauhinine,⁵²⁾ Lithospermoside⁵³⁾ et cyanoglucoside isolé de l'*Ilex warburgii*⁵⁴⁾) réalisée par notre groupe, il a été nécessaire de glycosider des aglycones de stéréochimie E (voir partie 2.3., chapitre 1). Nous avons de plus la chance ici, comme cela avait été le cas pour le cyanoglucoside isolé de l'*Ilex warburgii*, d'avoir obtenu uniquement l'aglycone de stéréochimie E. L'isomérisation de la double liaison (de E à Z) sera donc effectuée après la réaction de glycosidation. Les conditions douces de glycosidation selon la méthode de Koenigs-Knorr mises au point au laboratoire (voir partie 2.3., chapitre 1) ont été appliquées à l'aglycone de la Ménisdaurine (\pm)-**278**. Un mélange de deux β -D-glucosides diastéréoisomères **279** et **280**, difficiles à séparer par chromatographie sur silice, est obtenu, en proportion pouvant aller de 80 : 20 à 71 : 29. Il est important de signaler qu'à ce stade de la synthèse, nous ne pouvons déterminer si le β -D-glucoside formé en quantité majoritaire possède la structure du composé **279** conduisant à la (-)-Ménisdaurine, l'isomère naturel, ou celle du composé **280** conduisant à un diastéréoisomère de la Ménisdaurine.

Quelques essais de glycosidation de l'aglycone protégée de la Ménisdaurine (\pm)-**278** sont reportés dans le *Tableau 11* (voir p. 130). Les conditions réactionnelles employées lors de ces essais ont toujours été les mêmes (milieu réactionnel anhydre, 2,5 éq. de sucre bromé **25**, 2,1 éq. d'AgOTf, 2,0 éq. de DTBMP, T.A., solvant : C₂H₄Cl₂) à l'exception de la quantité de base (DTBMP) présente en début de réaction et donc de la quantité de base à ajouter lentement ensuite. En milieu fortement acide, c'est-à-dire lorsqu'une quantité très faible de base est ajoutée en début de réaction (0,11 éq.), l'aglycone (\pm)-**278** est dégradée et aucun β -D-glucoside n'est formé (entrée 1, *Tableau 11* p. 130). En revanche, en milieu fortement basique, c'est-à-dire lorsque la totalité de la quantité de base à ajouter (2 éq.) est présente dès le début de la réaction, la formation de deux orthoesters **281** et/ou **282** est la réaction prépondérante. Ils ont été isolés avec un rendement de 51%, le β -D-glucoside **279** n'a été obtenu qu'avec un très faible rendement de 8%, et l'aglycone de départ (\pm)-**278** est récupérée avec un rendement de 30% (entrée 5, *Tableau 11*). On peut noter que lors du stockage à température ambiante, ces orthoesters se dégradent lentement pour redonner l'aglycone de départ. Afin de limiter la formation des orthoesters **281** et/ou **282**, un essai a été réalisé en milieu acide, avec une quantité de base en début de réaction de 0,30 éq. (entrée 2, *Tableau 11*). Effectivement, les orthoesters n'ont été obtenus qu'avec un très faible rendement de 3%, tandis que le β -D-glucoside **279** voulu a été obtenu avec un rendement de 30%. Cependant, dans ces conditions, la coupure du groupement protecteur MOM de l'aglycone de départ (\pm)-

278 est une réaction parasite importante, et le composé **283** est obtenu avec un rendement de 24% par transacétalisation.



281* et **282*** : chacun de ces 2 orthoesters peut exister sous forme de 2 diastéréomères. Nous n'avons observé que 2 isomères des orthoesters sur 4 possibles. Nous n'avons pas déterminé s'il s'agit de **281*** et **282*** ou de 2 diastéréomères correspondant à la même structure.

283* et **284*** : configuration absolue non déterminée, mélange de 2 énantiomères possible.

285* : configuration absolue de la partie aglycone non déterminée, mélange de 2 diastéréomères possible.

*Schéma 103 : Glycosidation de l'aglycone de la Ménisdaurine **278** en série racémique*

Un essai a donc été réalisé avec une quantité de base en début de réaction de 0,40 éq. (entrée 3, *Tableau 11*). Le rendement en β -D-glucoside **279** est comparable à l'essai précédent et aucune formation du produit secondaire **283** n'a été détectée. Par contre, les orthoesters **281** et/ou **282** ont été isolés avec un rendement de 46% ! La formation des différents produits de glycosidation de l'aglycone de la Ménisdaurine (\pm)-**278** paraît donc extrêmement sensible à la quantité de base présente en début de réaction, davantage encore que ce qui avait été observé pour l'aglycone protégée (\pm)-**41** du cyanoglucoside isolé de l'*Ilex warburgii* (voir p. 43, partie 2.3.3., chapitre 1). Pour une quantité de base en début de réaction de 0,50 éq. (entrée 4, *Tableau 11*), les rendements en β -D-glucoside **279** et en orthoesters **281** et/ou **282** sont sensiblement les mêmes que pour l'essai précédent.

Entrée	Masse de (±)- 278 engagée	Nombre d'éq. de DTBMP ^{a)}	Rendements ^{b)}		orthoesters ^{d)}	produits secondaires	(±)- 278 ^{e)}
			279 ^{c)}	280 ^{c)}			
1	40 mg	0,11 éq.	dégradation				
2	40 mg	0,30 éq.	30%	8%	3%	283 : 24%	0%
3	40 mg	0,40 éq.	33%	10%	46%	0%	0%
4	40 mg	0,50 éq.	27%	10%	49%	0%	0%
5	40 mg	2,0 éq.	8%	2%	51%	0%	30%
6	40 mg	0,32 éq.	24%	7%	0%	283 : 26%	5%
7	40 mg	0,34 éq.	34%	12%	0%	283 : 14%	9%
8	40 mg	0,37 éq.	44%	17%	0%	283 : 12%	3%
9	40 mg	0,40 éq.	38%	14%	8%	283 : 12%	0%
10	900 mg	0,37 éq.	13%	4%	0%	283 : 5%, 284 : 9%, 285 : 21%	5%
11	40 mg	0,37 éq.	25%	7%	0%	283 : 23%, 284 : 12%	0%
12	40 mg	0,50 éq.	27%	10%	12%	283 : 16%, 284 : 3%	0%
13	3 fois 300 mg ^{f)}	0,75-1,05 éq.	12%	5%	72%	0%	6%
14	527 mg	0,60 éq.	36%	13%	19%	283 : 5%	3%
15	53 mg	0,60 éq.	43%	17%	12%	0%	18%
16	2 fois 527 mg ^{f)}	0,60 éq.	17%	6%	33%	283 : 3%	25%
17	511 mg	0,50 éq.	34%	13%	0%	283 : 6%	9%

a) ajoutée en début de réaction. La quantité de base restante est ajoutée lentement (80 µL / min.) pendant 37 min., à T.A.

b) rendements calculés sur la base des diverses fractions obtenues par chromatographie, dont la composition est déterminée par RMN ¹H, après filtration du brut réactionnel sur célite et purification par chromatographie sur silice

c) β-D-glucoside, rendement maximal : 50%

d) composés **281** et/ou **282**

e) aglycone de départ récupérée inchangée

f) ces essais ont été rassemblés avant purification par chromatographie sur silice, les rendements de ces essais déterminés par analyse des spectres RMN ¹H des bruts réactionnels étant sensiblement les mêmes

Tableau 11 : Etude méthodologique de la réaction de glycosidation de l'aglycone de la Ménisdaurine (±)-**278**

Toute la difficulté de cette étape de glycosidation repose sur le compromis à trouver entre la limitation de la formation prépondérante des orthoesters **281** et/ou **282** en milieu basique, la limitation de la formation de produits secondaires issus de la coupure du groupement protecteur MOM en milieu acide, et la formation avec un rendement satisfaisant du β-D-glucoside **279**. Au vu des essais précédents, il semblerait que la quantité optimale de

base à ajouter en début de réaction soit située entre 0,30 et 0,40 équivalent (entrées 6, 7, 8 et 9, *Tableau 11*) : ces essais confirment tout ce que nous avons précédemment observé et notamment que cette réaction de glycosidation est vraiment très sensible à la quantité de base présente en début de réaction, puisqu'une différence de 0,02 ou 0,03 éq. peut faire chuter ou augmenter le rendement en β -D-glucoside **279** de 10% ! De même, plus la quantité de base ajoutée en début de réaction est faible, plus le rendement en orthoesters diminue et plus le rendement en produits secondaires issus de la coupure du groupement protecteur MOM augmente. Le meilleur rendement en β -D-glucoside **279** (44%) a été obtenu pour une quantité de base ajoutée en début de réaction de 0,37 éq. (entrée 8, *Tableau 11*). Seuls 3% d'aglycone (\pm)-**278** et 12% de produit secondaire **283** ont été isolés.

Des résultats complètement différents ont été obtenus lors d'un essai (entrée 10, *Tableau 11*) réalisé dans les mêmes conditions réactionnelles mais à partir de 900 mg d'aglycone (\pm)-**278**. Le rendement en β -D-glucoside **279** n'a été que de 13% alors que des produits secondaires issus de la coupure du groupement protecteur MOM ont été obtenus avec un rendement global de 35%. Le composé **283**, le composé bicyclique **284**, et le/les diglucoside(s) **285** (voir *Schéma 103* p. 129) ont été isolés avec des rendements respectifs de 5%, 9%, et 21%. Le produit majoritairement formé lors de cet essai est donc le/les diglucoside(s), ce qui avait déjà été observé dans le cas de procédures fortement acides lors de la glycosidation de l'aglycone (\pm)-**27(E)**, dans le cadre de la synthèse de la Bauhinine (voir partie 2.3.1., chapitre 1). De plus, il semble que lors de cette nouvelle série d'essais de glycosidation (entrées 6, 7, 8 et 9, *Tableau 11*), le milieu réactionnel soit plus propice à la formation de produits secondaires issus de la coupure du groupement protecteur MOM (composés **283**, **284**, et **285**), que lors de la série d'essais de glycosidation précédente (entrées 2 et 3, *Tableau 11*). La seule différence entre ces deux séries d'essais de glycosidation était l'utilisation d'un nouveau lot de triflate d'argent bien qu'il ait toujours été préparé au sein de notre laboratoire selon la même procédure. Mais il était connu au laboratoire que cette glycosidation est très sensible à la qualité du triflate d'argent (voir p. 38, partie 2.3.1., chapitre 1) dont la durée de conservation est de plus fort limitée (1-2 semaines). Le changement de lot de triflate d'argent est indiqué dans le *Tableau 11* par une ligne discontinue marquant une séparation entre les différentes séries d'essais de glycosidation.

Lors de deux essais (entrées 11 et 12, *Tableau 11*), d'une nouvelle série, réalisés sur petite quantité, le milieu réactionnel a semblé encore plus propice à la formation de produits

secondaires issus de la coupure du groupement protecteur MOM (composés **283** et **284**). Nous avons donc décidé de réaliser des essais à plus grande échelle mais en utilisant une procédure comportant plus de base au début (0,75 éq. pour un essai et 1,05 éq. pour les deux autres, entrée 13, *Tableau 11*). Les rendements de ces 3 essais (déterminés par analyse des spectres RMN ¹H des bruts réactionnels avant purification par chromatographie sur silice) réalisés chacun sur 300 mg d'aglycone (\pm)-**278** étant sensiblement les mêmes, nous avons rassemblé ces 3 lots et après purification le β -D-glucoside **279** n'a été isolé qu'avec un faible rendement de 12%, tandis que les orthoesters **281** et/ou **282** ont été obtenus avec un excellent rendement de 72%. Dans ces conditions, aucune formation de produits secondaires issus de la coupure du groupement protecteur MOM n'a été observée. Au vu de ces résultats, un essai a été réalisé à partir de 527 mg d'aglycone (\pm)-**278** (entrée 14, *Tableau 11*) en utilisant des conditions intermédiaires entre l'essai à 0,50 éq. de base ajoutée en début de réaction (entrée 12, *Tableau 11*) et l'essai à 0,75-1,05 éq. (entrée 13, *Tableau 11*). Un rendement en β -D-glucoside **279** de 36% a été obtenu pour une quantité de base ajoutée en début de réaction de 0,60 équivalent. La formation des orthoesters **281** et/ou **282**, et du composé **283**, isolés avec un rendement de 19% et 5% respectivement, a ainsi pu être limitée. Ces résultats font de cet essai le meilleur essai de glycosidation réalisé à grande échelle.

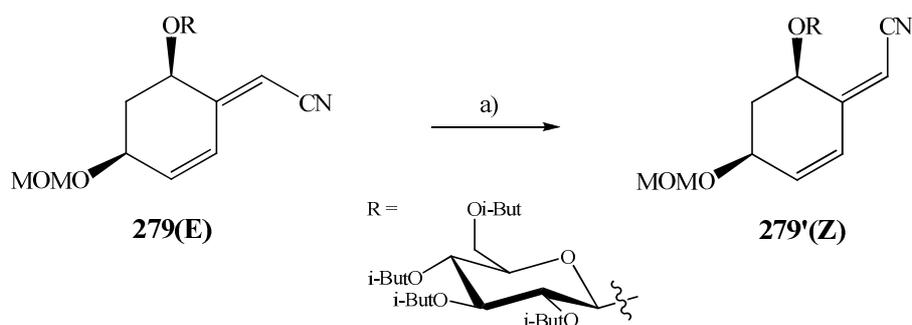
D'autres tentatives réalisées à partir d'un nouveau lot de triflate d'argent n'ont pas permis d'améliorer le rendement maximal en β -D-glucoside **279** pouvant être obtenu à partir d'une quantité élevée d'aglycone (\pm)-**278** (entrées 15, 16 et 17, *Tableau 11*). De plus, comme nous l'avions déjà remarqué lors d'essais précédents (entrées 8 et 10, *Tableau 11*), il semble que l'augmentation de l'échelle de la réaction soit fréquemment accompagnée d'un changement important dans la distribution des différents produits de glycosidation (entrées 15 et 16, *Tableau 11*). Il faut donc réajuster la quantité de base à ajouter en début de réaction (entrée 17, *Tableau 11*) en fonction des résultats obtenus lors des essais préliminaires (entrées 15 et 16, *Tableau 11*).

3. Fin de la synthèse

Par manque de temps, nous n'avons pu reproduire cette synthèse à partir d'un cyanoacétate de départ (+)-**89** ou **90** optiquement actif. Les deux β -D-glucosides diastéréoisomères **279** et **280** étant difficiles à séparer, il n'est pas aisé d'obtenir l'isomère minoritaire pur et en quantité suffisante pour poursuivre la synthèse. Nous avons donc décidé

d'effectuer les dernières étapes de la synthèse uniquement à partir du β -D-glucoside majoritaire, auquel nous avons attribué arbitrairement la structure du composé **279** conduisant à la (-)-Ménisdaurine, l'isomère naturel. Cette attribution sera confirmée par comparaison des caractéristiques physiques et spectroscopiques de la Ménisdaurine naturelle (et de son penta-acétate), et de la Ménisdaurine (et de son penta-acétate) préparés par cette voie de synthèse.

L'isomérisation de la double liaison a été effectuée dans les mêmes conditions réactionnelles que lors de la synthèse totale de 3 cyanoglucosides non-cyanogènes réalisée par notre groupe (Bauhinine,⁵² Lithospermoside⁵³) et cyanoglucoside isolé de l'*Ilex warburgii*⁵⁴). Dans un premier temps, nous avons déterminé par suivi par RMN ¹H quand il faut arrêter les irradiations afin de limiter la dégradation des produits tout en conservant une conversion satisfaisante du β -D-glucoside **279(E)** en β -D-glucoside **279'(Z)**. Un essai a été réalisé à partir de 50 mg de β -D-glucoside **279(E)** en solution dans le dioxane à température ambiante. Après plusieurs irradiations successives de quelques minutes (3 min., 8 min. ou 10 min.) par une lampe à vapeur de mercure, un mélange en proportion 53 : 47 de composés **279(E)** / **279'(Z)** a pu être obtenu, après 40 min. d'irradiation au total. Au-delà de ce temps d'irradiation, des produits de dégradation sont formés en quantité non-négligeable. Un essai réalisé dans les mêmes conditions réactionnelles mais à partir de 250 mg de β -D-glucoside **279(E)** a conduit à un mélange en proportion 51 : 49 de composés **279(E)** / **279'(Z)**, à l'issue de 3 irradiations de 10 minutes.

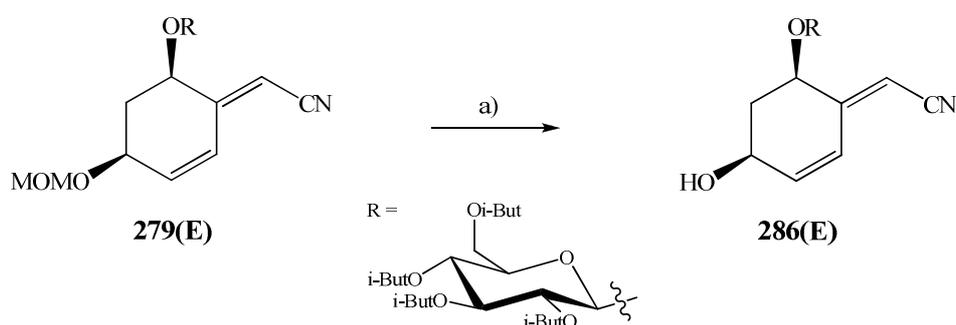


a) hv, 254 nm, dioxane, T.A., 30 min., **29%** de **279'(Z)** et **30%** de **279(E)** récupérés

Schéma 104 : Isomérisation par irradiation UV de la double liaison du composé 279(E)

Après purification par chromatographie sur silice, un rendement de 29% en composé **279'(Z)** a pu être obtenu et 30% de composé **279(E)** ont été récupérés. Malheureusement, les isomères **279(E)** et **279'(Z)** ont été difficiles à séparer, des fractions de mélange ont toujours

été obtenues. Nous avons donc essayé de réaliser l'isomérisation de la double liaison après la coupure du groupement MOM, en espérant que la séparation des composés déprotégés en C(4) **286(E)** et **286'(Z)** soit plus aisée. Différentes conditions réactionnelles ont été testées pour l'étape de déprotection (I_2 / acétone, HCl / MeOH, par exemple) et il s'est avéré que les meilleurs résultats ont été obtenus par l'utilisation de $BF_3 \cdot Et_2O$ dans le dichlorométhane. Un essai réalisé à grande échelle nous a permis d'obtenir le composé **286(E)** avec un rendement de 71% à partir de deux lots (rassemblés avant chromatographie sur silice) de 401 mg et 408 mg de β -D-glucoside **279(E)**, dont 5% sont récupérés en fin de réaction.

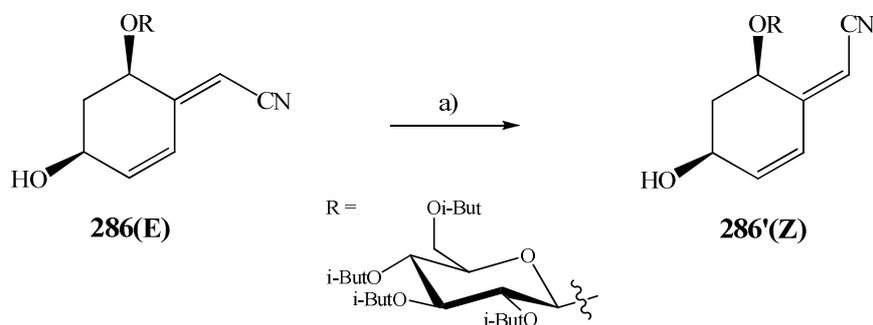


a) $BF_3 \cdot Et_2O$ (16 éq.), CH_2Cl_2 , $0^\circ C$, 2 h, 71% et 5% de **279(E)** récupérés

Schéma 105 : Coupure du groupement MOM du composé 279(E)

L'isomérisation de la double liaison du composé **286(E)** a été effectuée dans les mêmes conditions réactionnelles que lors des essais précédents menés à partir du β -D-glucoside **279(E)**. Nous avons pu constater dans un premier temps (lors du suivi par RMN 1H d'un essai réalisé sur petite quantité), qu'après seulement 10 minutes d'irradiation, un mélange en proportion 50 : 50 de composés **286(E)** / **286'(Z)** a pu être obtenu, accompagné de produits de dégradation. Deux autres irradiations de 10 min. chacune n'ont pas fait évoluer la proportion du mélange de composés **286(E)** / **286'(Z)**, par contre, la quantité de produits de dégradation a augmenté. Il est donc nécessaire dans ce cas-là d'irradier durant un temps plus court que dans le cas du β -D-glucoside **279(E)**. Un essai réalisé à grande échelle à partir de deux lots de composé **286(E)** de 310 mg chacun a conduit à un mélange en proportion 66 : 34 de composés **286(E)** / **286'(Z)**, à l'issue de 3 irradiations de 1 min. 30 s suivies de 3 irradiations de 3 min. 30 s pour le premier lot, et à un mélange en proportion 63 : 37 de composés **286(E)** / **286'(Z)**, à l'issue d'une irradiation de 3 min. 30 s suivie d'une irradiation de 4 min. 15 s pour le deuxième lot. Après rassemblement des deux lots et purification par

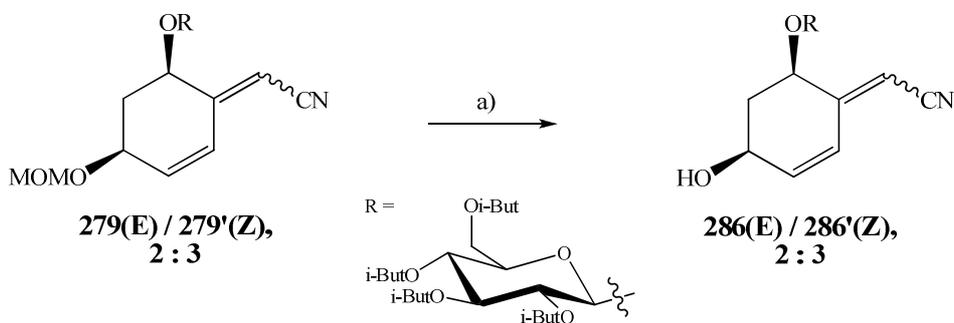
chromatographie sur silice, un rendement de 16% en composé **286'(Z)** a pu être obtenu et 30% de composé **286(E)** ont été récupérés.



a) hv, 254 nm, dioxane, T.A., 16% de **286'(Z)** et 30% de **286(E)** récupérés

Schéma 106 : Isomérisation par irradiation UV de la double liaison du composé **286(E)**

Les isomères **286(E)** et **286'(Z)** se sont révélés bien plus faciles à séparer que les isomères **279(E)** et **279'(Z)**. Cependant, l'étape d'isomérisation de la double liaison semble plus efficace lorsqu'elle est réalisée à partir du β -D-glucoside **279(E)**. Nous avons donc voulu tester l'étape de coupure du groupement MOM sur une des fractions de mélange de composés **279(E)** / **279'(Z)** obtenue après purification par chromatographie sur silice du brut réactionnel de l'étape d'isomérisation du β -D-glucoside **279(E)**. Lors d'un essai réalisé à partir de 56 mg d'un mélange en proportion 2 : 3 de composés **279(E)** / **279'(Z)**, les composés **286(E)** et **286'(Z)** ont été isolés avec un rendement de 33% et 52% respectivement et 2% de composé **279(E)** de départ ont été récupérés.



a) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (16 éq.), CH_2Cl_2 , 40 min. à 0°C puis 1 h à T.A., 33% de **286(E)**, 52% de **286'(Z)** et 2% de **279(E)** récupérés

Schéma 107 : Coupure du groupement MOM des composés **279(E)** et **279'(Z)**

Il est important de noter que le rendement global de coupure du groupement MOM des composés **279(E)** / **279'(Z)** est excellent (85%) et que la proportion 2 : 3 du mélange d'isomères E et Z de départ est conservée. Au vu des résultats précédents, la séquence qui permet d'obtenir le meilleur rendement en composé **286'(Z)** est : l'isomérisation de la double liaison (étape a)), puis la coupure du groupement MOM (étape b)), les deux isomères E et Z n'étant séparés qu'après la deuxième étape. Le composé **286(E)**, obtenu après l'étape de coupure du groupement MOM (étape b)), peut être « recyclé » dans une étape d'isomérisation (étape c)), pour donner à nouveau un mélange de composés **286(E)** / **286'(Z)**.

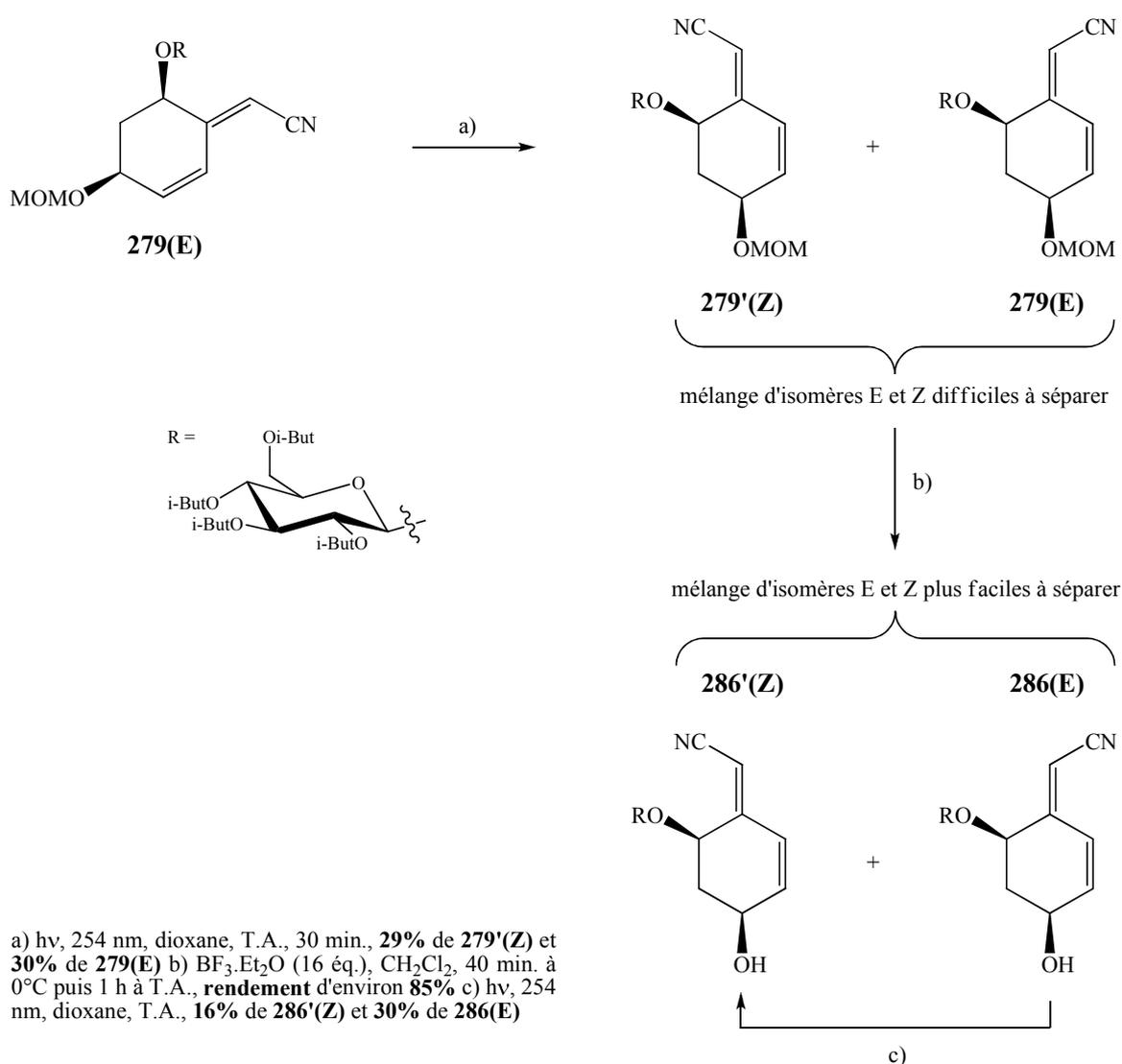
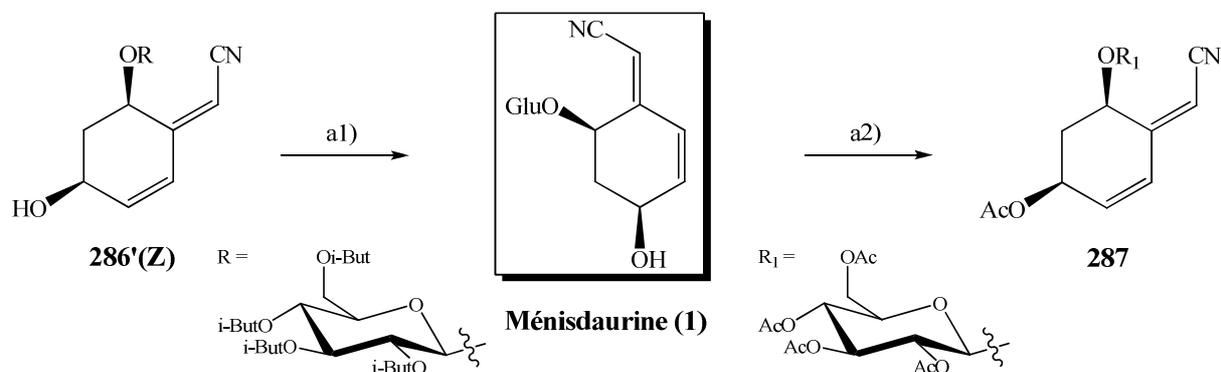


Schéma 108 : Suite réactionnelle optimale pour la préparation du composé **286'(Z)**

En ce qui concerne l'étape d'isomérisation de la double liaison (étape a) ou c)), des problèmes de reproductibilité ont été rencontrés, et ce, quel que soit le composé de départ utilisé (**279(E)** ou **286(E)**). En effet, lors de certains essais, après un temps d'irradiation habituel selon le produit de départ employé, le brut réactionnel a été intégralement dégradé. Le suivi par HPLC aurait vraisemblablement été bien préférable au suivi par RMN ¹H que nous avons effectué. Cela n'a malheureusement pas été fait pour des raisons pratiques.

Pour des raisons pratiques de purification et de caractérisation (comme ce fût le cas dans le cadre des synthèses totales des autres cyanoglucosides non-cyanogènes réalisées par notre groupe), nous avons décidé de préparer le penta-acétate de la Ménisdaurine (composé **287**). La coupure des groupements isobutyryles du composé **286'(Z)** au méthanolate de sodium dans le méthanol permet d'aboutir à la Ménisdaurine. Après neutralisation à 0°C du milieu réactionnel à l'aide d'une résine acide (Amberlite IRC-50), filtration de la résine, évaporation du méthanol sous pression réduite et traitement du brut réactionnel par l'anhydride acétique en présence de pyridine, le penta-acétate de la Ménisdaurine (**287**) a pu être obtenu avec un rendement de 85% à partir du composé **286'(Z)**. Ainsi, la synthèse totale du penta-acétate de la Ménisdaurine (**287**) a été achevée en 12 étapes à partir du cyanoacétate (\pm)-**90** et 2% de rendement global.

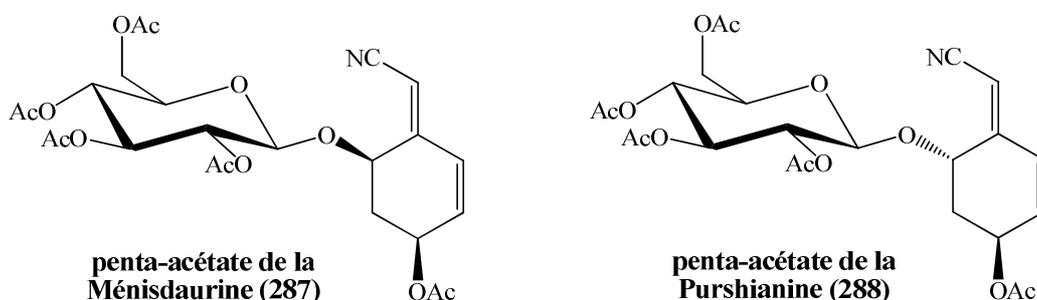


a) 1) MeONa (10 éq.), MeOH, 0°C-T.A., 5 h 30, puis Amberlite IRC-50 (forme acide), 0°C, 10 min., filtration de la résine puis évaporation du MeOH sous pression réduite 2) Ac₂O, pyridine, T.A., 5 h, **85%**

Schéma 109 : Coupure des groupements isobutyryles du composé **286'(Z)** et obtention de la Ménisdaurine et de son penta-acétate (**287**)

Le penta-acétate de la Ménisdaurine (**287**) a été obtenu sous forme d'une huile blanche qui se solidifie puis donne des feuillets. Ce solide blanc a pu être recristallisé dans un mélange

MeOH / H₂O pour donner des cristaux blancs de penta-acétate de la Ménisdaurine (**287**). Leur intervalle de fusion est de 158-159°C, soit 20°C en-dessous de l'intervalle de fusion de la littérature.⁶⁾ La quantité disponible était trop faible pour effectuer une purification par chromatographie. Des problèmes pratiques nous ont empêchés de répéter les dernières étapes de la synthèse. L'adéquation entre la description du spectre RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) du penta-acétate de la Ménisdaurine (**287**) ainsi obtenu et l'unique description du spectre RMN ¹H (CDCl₃, 100 MHz) du penta-acétate de la Ménisdaurine rapportée dans la littérature⁶⁾ est totale. La description du spectre RMN ¹³C (CDCl₃, 100,58 MHz) du penta-acétate de la Ménisdaurine n'ayant jamais encore été réalisée, il n'a pas été possible de comparer notre description avec celle de la littérature. Il s'avère cependant, que l'attribution des signaux du spectre RMN ¹³C (CDCl₃, 100,58 MHz) du penta-acétate de la Ménisdaurine (**287**), effectuée par analyse de spectres 2D de corrélation ¹H-¹H (CoSy) et ¹H-¹³C (HSQC et HMBC), est identique à l'attribution des signaux du spectre RMN ¹³C (CD₃OD / (CH₃)₄Si, 150 MHz) du penta-acétate de la Purshianine (**288**) décrite dans la littérature.²⁹⁾ Ceci n'a rien de surprenant, puisque le penta-acétate de la Purshianine (**288**) n'est autre que l'épimère en C(6) du penta-acétate de la Ménisdaurine (**287**) (de même que la Purshianine (**8**) est l'épimère en C(6) de la Ménisdaurine (**1**)), et permet de confirmer un peu plus l'analyse structurale du composé **287**.



Conclusion générale

Les propriétés biologiques des cyanoglucosides non-cyanogènes ne sont que peu connues, mais cette famille de produits naturels avait attiré l'attention de l'équipe par suite de l'enjeu synthétique qu'elle représente. Les travaux antérieurs avaient montré que la difficulté majeure de leur synthèse résidait dans l'étape de glycosidation. Cette difficulté a pu être surmontée par le développement au laboratoire de nouvelles conditions de glycosidation dérivées de la méthode de Koenigs-Knorr qui peuvent être adaptées à chaque aglycone et qui permettent d'obtenir le β -D-glucoside avec des rendements élevés.

La synthèse, même partielle, de la Ménisdaurine n'a jamais été décrite dans la littérature, bien qu'elle ait souvent été citée dans les publications traitant des cyanoglucosides non-cyanogènes et de leurs dérivés. Sa lactone correspondante, le Ménisdaurilide, a par contre fait l'objet de divers travaux, tant en ce qui concerne sa glycosidation (mais les rendements obtenus pour cette étape sont faibles), que sa synthèse. Ces travaux ainsi que l'hémisynthèse très longue de la Simmondsine, mettent en évidence la difficulté que peut représenter la synthèse de ces composés, malgré leur apparente simplicité.

L'analyse rétrosynthétique rapide de l'aglycone de la Ménisdaurine indique clairement que la préparation d'un composé **C** est l'étape clé. Afin d'obtenir ce composé avec une stéréochimie *exo* en C(5), une première voie de synthèse faisant intervenir une étape de SN_2 réalisée sur les halogénocétones (\pm)-**157** et (\pm)-**151** a été initiée. Malheureusement, tous nos essais ont échoué. La possibilité d'effectuer une SN_2 sur un composé **E** possédant un bon groupement partant a été envisagée puis très rapidement abandonnée car les résultats obtenus par une deuxième voie de synthèse ont semblé bien plus prometteurs. Un composé **C** protégé par un groupement MOM (composé (\pm)-**186**) a ainsi pu être préparé par ouverture de l'époxyde (\pm)-**178** dans les conditions de Sharpless suivie de la protection de l'intermédiaire (\pm)-**182** par un groupement MOM, puis coupure du groupement phénylsélényle par voie

radicalaire. Cependant, malgré de nombreux essais d'optimisation, le rendement est resté insuffisant.

La découverte de la possibilité d'ouverture de l'époxyétone protégée (\pm)-**179** par migration intramoléculaire 1,3-*endo* d'un groupement méthoxy dans des conditions extrêmement douces, nous a conduit à envisager l'introduction d'un groupement phénylthio dans des conditions analogues, ce qui a été couronné de succès. A notre connaissance, il s'agit des premières ouvertures intramoléculaires d'époxydes catalysées par une espèce neutre : le diiode. Une brève étude mécanistique a confirmé que les observations expérimentales étaient en accord avec le mécanisme que nous proposons. Aucune difficulté majeure n'a été rencontrée lors des dernières étapes de synthèse de l'aglycone protégée de la Ménisdaurine (\pm)-**278** qui a finalement pu être préparée avec un rendement global de 24% en 8 étapes à partir du cyanoacétate (\pm)-**90**.

L'étape de glycosidation s'est révélée particulièrement « capricieuse », de nombreux produits secondaires sont formés et il a été très difficile de mettre au point une procédure de glycosidation complètement reproductible. Cependant, de très bons rendements (60 à 70% de la quantité théoriquement possible) ont été obtenus pour la glycosidation de l'énantiomère de l'aglycone protégée **278** conduisant à la Ménisdaurine naturelle. La synthèse a été poursuivie à partir du β -D-glucoside majoritaire **279**. Des difficultés de reproductibilité de nos essais lors de l'étape d'isomérisation de la double liaison portant le groupement nitrile ont été rencontrées. Ces difficultés pratiques ont fait que les étapes de fin de synthèse (et notamment l'étape d'isomérisation) n'ont pu être complètement optimisées. La synthèse totale du penta-acétate de la Ménisdaurine (**287**) a été achevée en 12 étapes à partir du cyanoacétate (\pm)-**90** et 2% de rendement global.

Partie expérimentale

1. Généralités

1.1. Solvants, réactifs et réactions

Les solvants ont été distillés et séchés selon les procédures habituelles.¹³⁷⁾ Les réactifs utilisés sont commercialement disponibles (Acros Organics, Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Fluka) et ont été utilisés, sauf mention contraire, sans purification. Les réactions ont été conduites sous argon séché par passage dans H₂SO₄ puis KOH.

1.2. Chromatographie sur couche mince

Toutes les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées en utilisant les plaques commerciales de gel de silice MERCK 60 F₂₅₄ déposé sur feuilles d'aluminium. Les plaques CCM ont été révélées successivement sous lumière UV (254 nm) puis par action d'une solution éthanolique d'anisaldéhyde, d'acide acétique et d'acide sulfurique en chauffant à environ 150°C.

1.3. Chromatographie sur colonne

Les chromatographies par gravité sur colonne de gel de silice ont été effectuées à partir de silice MACHEREY-NAGEL 60 de granulométrie 0,063-0,200 mm (70-230 mesh).

1.4. Point de fusion et pouvoir rotatoire

Les points de fusion ont été mesurés en tubes capillaires avec un appareil *Büchi 510*. Les pouvoirs rotatoires $[\alpha]_D^{21}$ ont été mesurés à 21°C par rapport à la raie D du sodium (589 nm) sur un polarimètre *Perkin Elmer 341 LC*. Les concentrations *c*, entre parenthèses, sont données en g de composé à analyser / ml de solvant.

1.5. Spectre UV et spectre de masse

Les spectres UV (195-315 nm) ont été enregistrés sur un appareil *Hewlett Packard 8453*. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil *Agilent Technologies MSD 6510 (Q-TOF)*.

1.6. Spectre de résonance magnétique nucléaire

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) et du carbone (RMN ^{13}C) ont été enregistrés à 298 K, sur un appareil *Bruker Advance 400* (400 MHz pour la RMN du proton et 100,58 MHz pour la RMN du carbone). Les déplacements chimiques δ des protons sont exprimés en ppm, les références étant de 7,26 ppm pour le CDCl_3 , de 2,50 ppm pour le $\text{DMSO-}d_6$ et de 3,30 ppm pour le CD_3OD . Les constantes de couplage J sont exprimées en Hz. Les déplacements chimiques δ des carbones sont exprimés en ppm, la calibration étant réalisée sur le pic central du triplet à 77,00 ppm pour le CDCl_3 . Les attributions délicates des signaux de RMN ^1H et de RMN ^{13}C de certains composés ont été résolues grâce à l'analyse de spectres 2D de corrélation ^1H - ^1H (CoSy) et ^1H - ^{13}C (HSQC et HMBC). Les abréviations suivantes ont été utilisées pour décrire la multiplicité des signaux : s (singulet), d (doublet), t (triplet), quad. (quadruplet), hept. (heptuplet), m (multiplet), l (large).

1.7. Description des spectres

UV (solvant) : λ_{max} en nm (ϵ en $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$).

RMN ^1H (solvant, fréquence) : déplacement chimique δ en ppm (multiplicité; constante de couplage J en Hz; attribution).

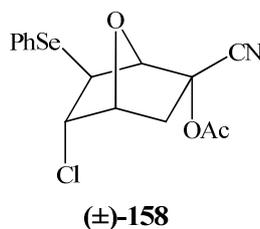
RMN ^{13}C (solvant, fréquence) : déplacement chimique δ en ppm (attribution).

1.8. Analyse élémentaire

Les analyses élémentaires (AE) ont été effectuées par le Service Central d'Analyses du CNRS, au Département Analyse Élémentaire à Vernaison. Les valeurs calculées et mesurées sont données en pourcentage massique.

2. Synthèse totale de la (-)-Ménisdaurine

Dans le cas de composés racémiques, nous avons décrit en premier l'énantiomère pouvant conduire à la (-)-Ménisdaurine, sans nous préoccuper de la règle qui stipule que l'on commence par R.



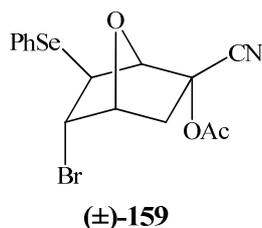
(1*SR*,2*SR*,4*RS*,5*SR*,6*SR*)-2-endo-acétoxy-5-endo-chloro-6-exo-phénylsélenyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-exo-carbonitrile

Formule brute : C₁₅H₁₄ClNO₃Se

Masse molaire : 370,69 g.mol⁻¹

5,34 g (27,9 mmol) de chlorure de phénylsélénium en solution dans 100 mL de CH₂Cl₂ sont additionnés goutte à goutte et sous agitation à 4,99 g (27,9 mmol) de **(1*RS*,2*SR*,4*RS*)-2-endo-acétoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ène-2-exo-carbonitrile (±)-90** en solution dans 50 mL de CH₂Cl₂. La réaction est légèrement exothermique. La solution brune est agitée à 20°C pendant 6 jours et se décolore jusqu'à devenir jaune. Le mélange réactionnel est lavé avec une solution aqueuse de Na₂CO₃ à 5% (70 mL, 2 fois), puis avec de l'eau (70 mL, 2 fois) et finalement avec une solution aqueuse saturée de NaCl (70 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. On obtient alors 10,26 g (99%) d'une huile orange de (±)-158.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 7,63-7,56 (m; 2H; H aro); 7,38-7,31 (m; 3H; H aro); 5,08 (sl; 1H; H-C(1)); 4,70-4,66 (m; 1H; H-C(4)); 4,18 (t; ³J=5,0; 1H; H-C(5)); 3,39 (d; ³J=5,0; 1H; H-C(6)); 2,66-2,62 (m; 2H; H-C(3)); 2,06 (s; 3H; COCH₃).



(1*SR*,2*SR*,4*RS*,5*SR*,6*SR*)-2-endo-acétoxy-5-endo-bromo-6-*exo*-phénylsélenyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-*exo*-carbonitrile

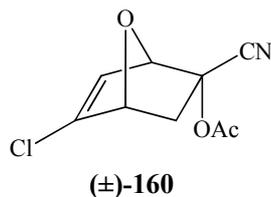
Formule brute : C₁₅H₁₄BrNO₃Se

Masse molaire : 415,14 g.mol⁻¹

5,05 g (21,4 mmol) de bromure de phénylsélénium en solution dans 45 mL de CH₂Cl₂ sont additionnés goutte à goutte et sous agitation à 3,80 g (21,2 mmol) de **(1*RS*,2*SR*,4*RS*)-2-endo-acétoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ène-2-*exo*-carbonitrile (±)-90** en solution dans 20 mL de CH₂Cl₂. La réaction est légèrement exothermique. La solution brune est agitée à 20°C pendant 6 jours et se décolore jusqu'à devenir jaune. Le mélange réactionnel est lavé avec une solution aqueuse de Na₂CO₃ à 5% (75 mL, 2 fois), puis avec de l'eau (125 mL, 2 fois) et finalement avec une solution aqueuse saturée de NaCl (125 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. On obtient alors 7,61 g (86%) d'un solide mal cristallisé brun de **(±)-159**.

F = 60-62°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 7,63-7,59 (m; 2H; H aro); 7,39-7,31 (m; 3H; H aro); 5,06 (s; 1H; H-C(1)); 4,68 (t; ³J=4,8; 1H; H-C(4)); 4,11 (td; ³J=4,8; ⁴J=1,5; 1H; H-C(5)); 3,44 (d; ³J=4,8; 1H; H-C(6)); 2,74 (d; ²J=14,5; 1H; H_{endo}-C(3)); 2,66 (ddd; ²J=14,5; ³J=4,8; ⁴J=1,5; 1H; H_{exo}-C(3)); 2,05 (s; 3H; COCH₃).



**(1RS,2SR,4RS)-2-endo-acétoxy-5-chloro-7-oxabicyclo[2.2.1]
hept-5-ène-2-exo-carbonitrile**

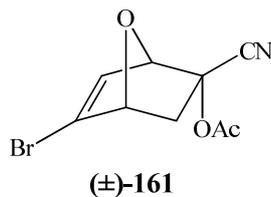
Formule brute : C₉H₈ClNO₃

Masse molaire : 213,62 g.mol⁻¹

Une solution d'H₂O₂ à 30% dans l'eau (40 mL; 0,39 mol) est additionnée lentement à une solution sous agitation de 10,26 g (27,7 mmol) de (±)-158 dans 100 mL de THF. La température est maintenue à 0°C pendant 1 heure, puis le mélange est agité pendant 12 heures à 20°C. Après addition d'eau (100 mL), le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (45 mL, 3 fois). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse de Na₂CO₃ à 5% (70 mL), puis avec de l'eau (70 mL) et finalement avec une solution aqueuse saturée de NaCl (45 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. On obtient alors 5,38 g (91%) d'une huile incolore de (±)-160. Cette huile peut être cristallisée dans un mélange AcOEt / EP pour donner des cristaux blancs de (±)-160.

F = 84-86°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 6,05 (d; ³J=2,0; 1H; H-C(6)); 5,62-5,59 (m; 1H; H-C(1)); 4,88 (d; ³J=4,8; 1H; H-C(4)); 2,82 (dd; ²J=13,1; ³J=4,8; 1H; H_{exo}-C(3)); 2,10 (s; 3H; COCH₃); 1,93 (d; ²J=13,1; 1H; H_{endo}-C(3)).



**(1RS,2SR,4RS)-2-endo-acétoxy-5-bromo-7-oxabicyclo[2.2.1]
hept-5-ène-2-exo-carbonitrile**

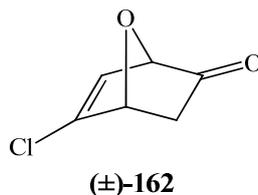
Formule brute : C₉H₈BrNO₃

Masse molaire : 258,07 g.mol⁻¹

Une solution d'H₂O₂ à 30% dans l'eau (16 mL; 0,16 mol) est additionnée lentement à une solution sous agitation de 7,61 g (18,3 mmol) de (±)-**159** dans 50 mL de THF. La température est maintenue à 0°C pendant 1 heure, puis le mélange est agité pendant 16 heures à 20°C. Après addition d'eau (50 mL), le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (25 mL, 3 fois). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse de Na₂CO₃ à 5% (50 mL), puis avec de l'eau (50 mL) et finalement avec une solution aqueuse saturée de NaCl (25 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. On obtient alors une huile incolore qui cristallise dans un mélange AcOEt / EP pour donner 3,23 g (68%) de cristaux blancs de (±)-**161**.

F (décomposition) = 94-96°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 6,26 (d; ³J=2,0; 1H; H-C(6)); 5,58-5,56 (m; 1H; H-C(1)); 4,94 (d; ³J=4,8; 1H; H-C(4)); 2,78 (dd; ²J=13,0; ³J=4,8; 1H; H_{exo}-C(3)); 2,10 (s; 3H; COCH₃); 1,90 (d; ²J=13,0; 1H; H_{endo}-C(3)).



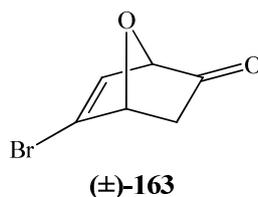
(1*RS*,4*RS*)-5-chloro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-èn-2-one

Formule brute : C₆H₅ClO₂

Masse molaire : 144,56 g.mol⁻¹

Une solution aqueuse de KOH (1M, 24 mL) est additionnée à une solution de 5,00 g (23,4 mmol) de (±)-**160** dans 130 mL d'un mélange THF / H₂O (1 : 1) sous agitation. Après 2 heures de réaction à 20°C, une solution aqueuse de formaldéhyde à 37% (100 mL; 1,33 mol) est ajoutée et la solution est agitée à 20°C pendant 1 heure. Le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (150 mL, 3 fois). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (125 mL), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (125 mL). La phase organique est alors séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. On obtient alors 2,32 g (69%) d'une huile jaune volatile de (±)-**162**.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 6,25 (d; ³J=2,0; 1H; H-C(6)); 5,04 (d; ³J=4,3; 1H; H-C(4)); 4,64 (d; ³J=2,0; 1H; H-C(1)); 2,32 (dd; ²J=16,1; ³J=4,3; 1H; H_{exo}-C(3)); 2,03 (d; ²J=16,1; 1H; H_{endo}-C(3)).



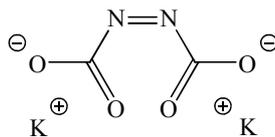
(1*R*,4*R*)-5-bromo-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ène-2-one

Formule brute : C₆H₅BrO₂

Masse molaire : 189,01 g.mol⁻¹

Une solution aqueuse de KOH (1M, 24 mL) est additionnée à une solution de 3,23 g (12,5 mmol) de (±)-**161** dans 50 mL d'un mélange THF / H₂O (1 : 1) sous agitation. Après 2 heures de réaction à 20°C (la solution jaune devient orangée), une solution aqueuse de formaldéhyde à 37% (40 mL; 0,53 mol) est ajoutée et la solution est agitée à 20°C pendant 1 heure. Le mélange est extrait au CH₂Cl₂ (60 mL, 3 fois). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau (50 mL), puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (50 mL). La phase organique est alors séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. On obtient alors 2,30 g (97%) d'une huile jaune volatile de (±)-**163**.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 6,48 (d; ³J=2,0; 1H; H-C(6)); 5,10 (d; ³J=4,3; 1H; H-C(4)); 4,60 (d; ³J=2,0; 1H; H-C(1)); 2,30 (dd; ²J=16,1; ³J=4,3; 1H; H_{exo}-C(3)); 2,03 (d; ²J=16,1; 1H; H_{endo}-C(3)).

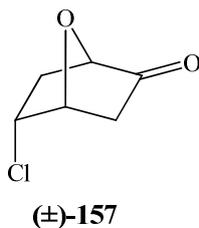


azodicarboxylate de potassium

Formule brute : $C_2K_2N_2O_4$

Masse molaire : $194,23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

9,00 g (77,5 mmol) d'azodicarboxamide sont ajoutés doucement sous forme solide, à 20°C sous agitation et sous argon, à une solution de 50,00 g (0,89 mol) de KOH dans 50 ml d'eau. La réaction est exothermique et s'accompagne d'un vigoureux dégagement gazeux. A la fin de ce dégagement gazeux, le mélange qui a pris en masse est filtré sous argon et le solide jaune pâteux est repris dans 25 ml d'eau à 0°C . La suspension alors obtenue est filtrée sous argon et le filtrat est versé dans 100 ml d'EtOH à 0°C . Un solide précipite alors sous forme d'aiguilles jaunes. Ce solide est filtré sous argon et lavé avec 50 ml de MeOH à 0°C . On obtient alors 7,31 g (49%) d'azodicarboxylate de potassium.



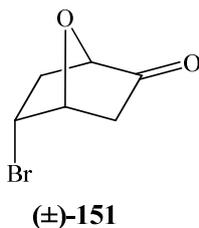
(1RS,4RS,5RS)-5-endo-chloro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-one

Formule brute : C₆H₇ClO₂

Masse molaire : 146,57 g.mol⁻¹

Une solution de 2,32 g (16,1 mmol) de (±)-**162** dans 25 mL de 1,4-dioxane anhydre est ajoutée à une suspension de 7,26 g (37,4 mmol) d'azodicarboxylate de potassium dans 50 mL de 1,4-dioxane anhydre sous argon, à 20°C et sous agitation. Après 1 h 30 de réaction, de l'acide acétique glacial (35 mL; 0,61 mol) est ajouté goutte à goutte sous agitation vigoureuse. La réaction est exothermique et s'accompagne d'un dégagement gazeux, d'un changement de couleur de la solution (de jaune-orange à jaune clair) et de la précipitation d'AcOK. Le mélange est agité à 20°C pendant 14 heures. Le précipité est filtré et lavé au CH₂Cl₂ (150 mL). Le filtrat est alors acidifié par addition d'HCl (2M, 35 mL) et la solution est agitée pendant 3 heures. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de Na₂CO₃ (170 mL, 3 fois), puis avec de l'eau (170 mL) et finalement avec une solution aqueuse saturée de NaCl (80 mL). La phase organique est alors séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. On obtient alors 1,97 g (84%) d'une huile quasi-pure, incolore et moyennement volatile de (±)-**157**. Après purification par microdistillation (Eb = 80°C-85°C sous 15 Torr), 1,30 g (55%) d'une huile pure et incolore de composé (±)-**157** sont obtenus.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 4,89 (t; ³J=6,0; 1H; H-C(4)); 4,37 (dl; ³J=6,6; 1H; H-C(1)); 4,36-4,31 (m; 1H; H-C(5)); 2,87 (d; ²J=18,0; 1H; H_{endo}-C(3)); 2,69 (ddd; ²J=14,1; ³J=10,3; ³J=6,6; 1H; H_{exo}-C(6)); 2,51 (ddd; ²J=18,0; ³J=6,0; ⁴J=1,0; 1H; H_{exo}-C(3)); 1,75 (dd; ²J=14,1; ³J=4,0; 1H; H_{endo}-C(6)).



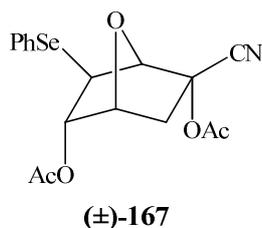
(1RS,4RS,5RS)-5-endo-bromo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-one

Formule brute : C₆H₇BrO₂

Masse molaire : 191,02 g.mol⁻¹

Une solution de 2,30 g (12,2 mmol) de (±)-**163** dans 12 mL de 1,4-dioxane anhydre est ajoutée à une suspension de 7,51 g (38,7 mmol) d'azodicarboxylate de potassium dans 40 mL de 1,4-dioxane anhydre sous argon, à 20°C et sous agitation. Après 1 heure de réaction, de l'acide acétique glacial (12 mL; 0,21 mol) est ajouté goutte à goutte sous agitation vigoureuse. La réaction est exothermique et s'accompagne d'un dégagement gazeux, d'un changement de couleur de la solution (de jaune-orange à blanc) et de la précipitation d'AcOK. Le mélange est agité à 20°C pendant 20 heures. Le précipité est filtré et lavé au CH₂Cl₂ (70 mL). Le filtrat est alors acidifié par addition d'HCl (2M, 35 mL) et la solution est agitée pendant 3 heures. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de Na₂CO₃ (100 mL, 3 fois), puis avec de l'eau (100 mL) et finalement avec une solution aqueuse saturée de NaCl (80 mL). La phase organique est alors séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. On obtient alors 1,63 g (70%) d'une huile quasi-pure, jaune et moyennement volatile de (±)-**151**.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 4,89 (tl; ³J=5,5; 1H; H-C(4)); 4,35 (dl; ³J=6,6; 1H; H-C(1)); 4,26 (dddd; ³J=10,4; ³J=5,5; ³J=4,5; ⁴J=1,1; 1H; H-C(5)); 2,97 (d; ²J=18,0; 1H; H_{endo}-C(3)); 2,71 (ddd; ²J=14,3; ³J=10,4; ³J=6,6; 1H; H_{exo}-C(6)); 2,51 (ddd; ²J=18,0; ³J=5,5; ⁴J=1,1; 1H; H_{exo}-C(3)); 1,83 (dd; ²J=14,3; ³J=4,5; 1H; H_{endo}-C(6)).



(1*SR*,2*SR*,4*RS*,5*SR*,6*RS*)-2-endo,5-endo-diacétoxy-6-exo-phénylsélinyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-exo-carbonitrile

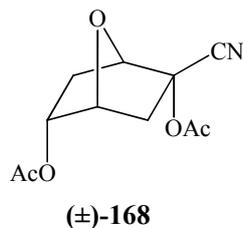
Formule brute : C₁₇H₁₇NO₅Se

Masse molaire : 394,28 g.mol⁻¹

791 mg (4,19 mmol) d'acide benzènesélinique PhSeO₂H sont dissous dans 50 mL (0,87 mol) d'acide acétique glacial sous argon et sous agitation. 15 minutes plus tard, une solution de 500 mg (2,79 mmol) de **(1*RS*,2*SR*,4*RS*)-2-endo-acétoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ène-2-exo-carbonitrile (±)-90** dans 20 mL (0,35 mol) d'acide acétique glacial est ajoutée au milieu réactionnel. La solution est agitée à 60°C pendant 2 jours, puis 50 mL d'eau et 80 mL de CH₂Cl₂ sont ajoutés en fin de réaction. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (40 mL, 2 fois). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl (120 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et enfin concentrées sous pression réduite. On obtient alors 352 mg (32%) d'une huile jaune visqueuse de **(±)-167**, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt / EP, 3 : 7).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 7,59-7,55 (m; 2H; *Ho* aro); 7,37-7,29 (m; 3H; *Hm* et *Hp* aro); 5,01-4,97 (m; 2H; H-C(1) et H-C(5)); 4,81 (tl; ³J=5,5; 1H; H-C(4)); 3,38 (d; ³J=3,8; 1H; H-C(6)); 2,58 (ddd; ²J=14,1; ³J=5,5; ⁴J=0,7; 1H; H_{exo}-C(3)); 2,22 (d; ²J=14,1; 1H; H_{endo}-C(3)); 2,09-2,07 (2s; 6H; 2 COCH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,58 MHz) : 169,85; 168,55 (2 COCH₃); 134,79 (*Co* aro); 129,41 (*Cm* aro); 128,59 (*Cp* aro); 125,17 (*Ci* aro); 117,76 (CN); 93,74 (C(1)); 87,39 (C(4)); 77,74 (C(5)); 74,32 (C(2)); 40,87 (C(6)); 35,97 (C(3)); 20,61; 20,29 (2 COCH₃).



**(1RS,2SR,4RS,5RS)-2-endo,5-endo-diacétoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]
heptane-2-*exo*-carbonitrile**

Formule brute : C₁₁H₁₃NO₅

Masse molaire : 239,22 g.mol⁻¹

200 mg (0,507 mmol) de (±)-**167** sont dissous dans 8 mL de toluène. La solution réactionnelle est dégazée par bullage d'argon durant 1 h 30. 17 mg (0,104 mmol) d'AIBN et 270 µL (1,0 mmol) de Bu₃SnH sont ajoutés sous une légère agitation et un léger flux d'argon. La solution est agitée à 80°C, pendant 1 h 30 et sous argon. Le suivi de la réaction par CCM indique une disparition totale du produit de départ (±)-**167** après 1 h 15 de réaction. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. On obtient alors 82 mg (68%) de cristaux blancs de (±)-**168**, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt / EP, 3 : 7).

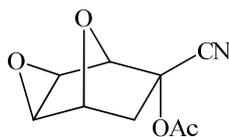
F = 75-76°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 5,07 (dl; ³J=5,8; 1H; H-C(1)); 5,02-4,96 (m vu comme dtl; 1H; H-C(5)); 4,78 (tl; ³J=5,5; 1H; H-C(4)); 2,61 (ddl; ²J=14,1; ³J=5,5; 1H; H_{exo}-C(3)); 2,36 (d; ²J=14,1; 1H; H_{endo}-C(3)); 2,29 (ddd; ²J=14,1; ³J=10,1; ³J=5,8; 1H; H_{exo}-C(6)); 2,18; 2,08 (2s; 6H; COCH₃); 1,68 (dd; ²J=14,1; ³J=3,8; 1H; H_{endo}-C(6)).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,58 MHz) : 170,41; 169,06 (2 COCH₃); 118,45 (CN); 82,19 (C(1)); 76,92 (C(4)); 74,37 (C(2)); 71,87 (C(5)); 37,07 (C(3)); 29,77 (C(6)); 20,77; 20,46 (2 COCH₃).

AE calculée C : 55,23; H : 5,48; N : 5,86.

AE mesurée C : 55,07; H : 5,51; N : 5,61.



(±)-181

**(1*RS*,2*SR*,4*RS*,5*RS*,6*RS*)-2-endo-acétoxy-5,6-exo-époxy-7-oxabicyclo[2.2.1]
heptane-2-exo-carbonitrile**

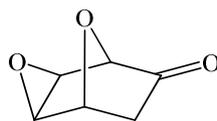
Formule brute : C₉H₉NO₄

Masse molaire : 195,17 g.mol⁻¹

62,27 g (0,31 mol) de *m*-CPBA à 85% sont ajoutés par petites portions à une solution de 42,95 g (0,24 mol) de **(1*RS*,2*SR*,4*RS*)-2-endo-acétoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ène-2-exo-carbonitrile (±)-90** dans 350 mL de chloroforme distillé. Le milieu réactionnel est agité pendant 5 jours à 60°C (au bout d'une heure un précipité blanc est formé). Après 5 jours de réaction, 400 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ sont ajoutés à température ambiante. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée par 400 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. La phase organique est alors séchée sur MgSO₄, filtrée, concentrée sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt / EP, 1 : 2). On obtient alors des cristaux blancs à incolores qui, après recristallisation dans un mélange AcOEt / EP, fournissent 42,12 g (90%) de cristaux blancs à incolores de **(±)-181**.

F = 119-120°C (litt. : 119-120°C).⁹⁶⁾

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 4,97 (s; 1H; H-C(1)); 4,62 (d; ³J=5,1; 1H; H-C(4)); 3,41 (sl; 2H; H-C(5) et H-C(6)); 2,71 (dd; ²J=13,8; ³J=5,1; 1H; H_{exo}-C(3)); 2,12 (s; 3H; COCH₃); 1,86 (d; ²J=13,8; H_{endo}-C(3)).



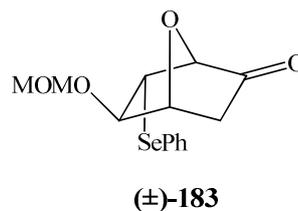
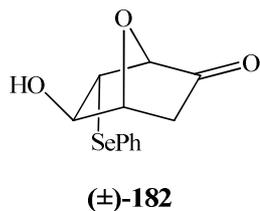
(±)-178

(1RS,4RS,5RS,6RS)-5,6-*exo*-époxy-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-oneFormule brute : C₆H₆O₃Masse molaire : 126,11 g.mol⁻¹

30 mL (0,40 mol) de solution aqueuse à 37% de formaldéhyde et 2,1 g (15,2 mmol) de K₂CO₃ en solution dans 7 mL d'eau sont ajoutés à une solution de 30,34 g (155,5 mmol) de (±)-**181** dans 400 mL de MeOH à 0°C. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 45 min., puis 15 mL (0,20 mol) supplémentaires de formaldéhyde sont ajoutés et la solution est encore agitée pendant 1 h 15 à 0°C. Le milieu réactionnel est alors concentré sous pression réduite jusqu'à obtention d'un volume d'environ 50 mL et 200 mL d'eau sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (250 mL, 3 fois) et à l'AcOEt (250 mL, 2 fois). Un contrôle par plaque CCM indique la présence dans la phase aqueuse d'un peu de produit d'arrivée (±)-**178** restant. La phase aqueuse est alors neutralisée (pH d'environ 6-7) par ajout d'HCl dilué et est extraite à l'AcOEt (250 mL, 2 fois). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et enfin concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : Et₂O / EP, 1 : 2). On obtient alors une huile jaune pâle qui cristallise dans un mélange Et₂O / EP pour donner 12,03 g (61%) de cristaux incolores de (±)-**178**.

F = 54-56°C (litt. : 55-56°C).⁹⁶⁾

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 4,72 (d; ³J=4,8; 1H; H-C(4)); 4,29 (sl; 1H; H-C(1)); 3,58-3,52 (m; 2H; H-C(5) et H-C(6)); 2,44 (dd; ²J=18,1; ³J=4,8; 1H; H_{exo}-C(3)); 1,98 (d; ²J=18,1; H_{endo}-C(3)).



(1*SR*,4*RS*,5*RS*,6*SR*)-5-*exo*-hydroxy-6-*endo*-phénylsélényl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-one

(1*SR*,4*RS*,5*RS*,6*SR*)-5-*exo*-méthoxyméthoxy-6-*endo*-phénylsélényl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-one

Formule brute : C₁₂H₁₂O₃Se

Masse molaire : 283,18 g.mol⁻¹

Formule brute : C₁₄H₁₆O₄Se

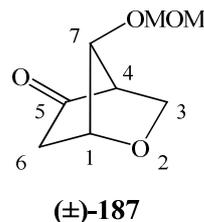
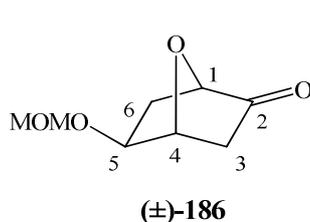
Masse molaire : 327,23 g.mol⁻¹

1,49 g (4,77 mmol) de diphényldisélnide (PhSe)₂ sont dissous dans 12 mL de diméthoxyméthane à température ambiante sous argon et sous agitation. 362 mg (9,57 mmol) de NaBH₄ broyé dans un mortier et 6 mL d'éthanol sont ajoutés au milieu réactionnel. Il se produit alors un vigoureux dégagement gazeux d'hydrogène. 40 minutes plus tard, 300 mg (2,38 mmol) d'époxycétoné (±)-**178** sous forme solide et 42 mL de diméthoxyméthane sont ajoutés. Le suivi de l'évolution de la réaction est réalisé par analyse de spectres RMN ¹H de résidus dissous dans le chloroforme deutéré, obtenus après concentration sous pression réduite d'échantillons du brut réactionnel. Un mélange en proportion 36 : 64 de composés (±)-**182** / (±)-**178** est obtenu après 45 min. de réaction, puis seul le composé (±)-**182** est observé après 1 h 20 de réaction. Après 1 h 30 de réaction à température ambiante, 10 g (70,5 mmol) de P₂O₅ et 65 mL de diméthoxyméthane sont ajoutés. La solution est agitée à température ambiante pendant 2 heures. Le suivi de la réaction par CCM indique une disparition totale du composé intermédiaire (±)-**182** (après 1 h 45 de réaction) et l'apparition d'un nouveau composé (le composé (±)-**183**). Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et 70 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (50 mL, 3 fois). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et enfin concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt / EP, 2 : 8). On obtient alors 320 mg (41%) d'une huile jaune de (±)-**183**.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de (\pm)-**182** : 7,64-7,58 (m; 2H; *Ho* aro); 7,33-7,30 (m; 3H; *Hm* et *Hp* aro); 4,72 (dl; $^3\text{J}=6,5$; 1H; H-C(4)); 4,34 (dl; $^3\text{J}=5,8$; 1H; H-C(1)); 4,09 (dd; $^3\text{J}=7,8$; $^3\text{J}=2,0$; 1H; H-C(5)); 3,49 (dt; $^3\text{J}=5,8$; $^3\text{J}=2,0$; $^4\text{J}=2,0$; 1H; H-C(6)); 2,63 (d; $^3\text{J}=7,8$; 1H; OH); 2,48 (ddd; $^2\text{J}=17,9$; $^3\text{J}=6,5$; $^4\text{J}=1,0$; 1H; $\text{H}_{\text{exo}}\text{-C}(3)$); 2,04 (d; $^2\text{J}=17,9$; 1H; $\text{H}_{\text{endo}}\text{-C}(3)$).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de (\pm)-**183** : 7,66-7,61 (m; 2H; *Ho* aro); 7,34-7,29 (m; 3H; *Hm* et *Hp* aro); 4,82 (dl; $^3\text{J}=6,6$; 1H; H-C(4)); 4,62 (AB; $^2\text{J}=7,1$; $\nu^\circ\delta=18,05$; 2H; MOM); 4,31 (dl; $^3\text{J}=5,8$; 1H; H-C(1)); 3,94 (d; $^3\text{J}=2,0$; 1H; H-C(5)); 3,60 (dt; $^3\text{J}=5,8$; $^3\text{J}=2,0$; $^4\text{J}=2,0$; 1H; H-C(6)); 3,36 (s; 3H; MOM); 2,49 (ddd; $^2\text{J}=17,9$; $^3\text{J}=6,6$; $^4\text{J}=1,3$; 1H; $\text{H}_{\text{exo}}\text{-C}(3)$); 2,01 (d; $^2\text{J}=17,9$; 1H; $\text{H}_{\text{endo}}\text{-C}(3)$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,58 MHz) de (\pm)-**183** : 206,31 (C(2)); 134,91 (*Co* aro); 129,33 (*Cm* aro); 128,39 (*Cp* aro); 127,31 (*Ci* aro); 95,68 (OCH_2O); 83,87 (C(1)); 81,82 (C(4)); 81,04 (C(5)); 55,61 (CH_3OCH_2); 43,03 (C(6)); 38,63 (C(3)).



(1*RS*,4*RS*,5*SR*)-5-*exo*-méthoxyméthoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-one

(1*RS*,4*RS*,7*SR*)-7-méthoxyméthoxy-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-5-one

Formule brute : C₈H₁₂O₄

Masse molaire : 172,18 g.mol⁻¹

Formule brute : C₈H₁₂O₄

Masse molaire : 172,18 g.mol⁻¹

1,64 mL (6,10 mmol) de Bu₃SnH sont ajoutés à une solution de 102 mg (0,62 mmol) d'AIBN dans 5 mL de toluène dégazé (vide / argon), à température ambiante sous argon et sous agitation. La solution réactionnelle est dégazée par bullage d'argon durant 5 minutes. La solution est agitée à 80°C sous argon. Une solution de 405 mg (1,24 mmol) de (±)-**183** dans 5 mL de toluène dégazé (vide / argon) sous flux d'argon est ajoutée goutte à goutte pendant 15 min. à la solution de réactionnelle à 80°C sous flux d'argon et sous agitation. La solution est agitée pendant 40 min. supplémentaires à 80°C sous flux d'argon. Le suivi de la réaction par CCM indique une disparition totale du composé de départ (±)-**183** et l'apparition de deux produits d'arrivée (±)-**186** et (±)-**187**, 30 min. après la fin de l'ajout goutte à goutte de (±)-**183**. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt / EP, 3 : 7), on obtient alors 105 mg (49%) de (±)-**186** (huile jaune fluide) et 51 mg (24%) de (±)-**187** (huile jaune fluide).

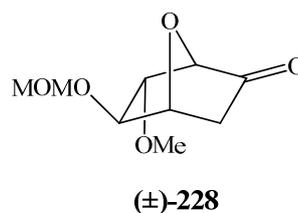
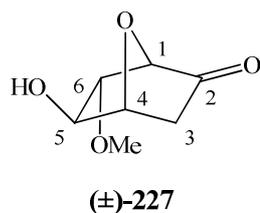
SM (ESI) de (±)-**186** mesuré : 173,0804 (calculé pour C₈H₁₃O₄ : 173,0814).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de (±)-**186** : 4,85 (dl; ³J=6,3; 1H; H-C(4)); 4,68 (sl; 2H; MOM); 4,38 (dl; ³J=6,3; 1H; H-C(1)); 4,09 (dd; ³J=7,1; ³J=2,5; 1H; H-C(5)); 3,39 (s; 3H; MOM); 2,43 (ddd; ²J=17,9; ³J=6,3; ⁴J=0,8; 1H; H_{exo}-C(3)); 2,11 (dd; ²J=14,1; ³J=7,1; 1H; H_{endo}-C(6)); 1,98-1,90 (m; 1H; H_{exo}-C(6)); 1,93 (d; ²J=17,9; 1H; H_{endo}-C(3)).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,58 MHz) de (±)-**186** : 210,11 (C(2)); 95,74 (OCH₂O); 80,63 (C(4)); 78,65 (C(1)); 77,70 (C(5)); 55,59 (CH₃OCH₂); 39,14 (C(3)); 33,67 (C(6)).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de (\pm)-**187** : 4,77 (AB; $^2\text{J}=7,1$; $\nu^\circ\delta=15,05$; 2H; MOM); 4,61 (sl; 1H; H-C(1)); 4,23 (ddl; $^2\text{J}=7,8$; $^3\text{J}=3,5$; 1H; H_{exo} -C(3)); 4,17 (sl; 1H; H-C(7)); 3,89 (dl; $^2\text{J}=7,8$; 1H; H_{endo} -C(3)); 3,43 (s; 3H; MOM); 2,92 (sl; 1H; H-C(4)); 2,47 (dl; $^2\text{J}=18,6$; 1H; H_{endo} -C(6)); 2,20 (dl; $^2\text{J}=18,6$; 1H; H_{exo} -C(6)).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,58 MHz) de (\pm)-**187** : 209,46 (C(5)); 95,69 (OCH_2O); 78,59 (C(7)); 77,37 (C(1)); 65,60 (C(3)); 55,78 (CH_3OCH_2); 55,13 (C(4)); 46,25 (C(6)).



(1RS,4RS,5RS,6SR)-5-*exo*-hydroxy-6-*endo*-méthoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-one

**(1RS,4RS,5RS,6SR)-5-*exo*-méthoxyméthoxy-6-*endo*-méthoxy-
7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-one**

Formule brute : C₇H₁₀O₄

Masse molaire : 158,15 g.mol⁻¹

Formule brute : C₉H₁₄O₅

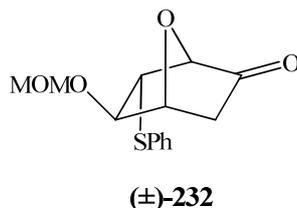
Masse molaire : 202,20 g.mol⁻¹

35 mg (0,138 mmol) de diiode sont ajoutés à une solution de 172 mg (1 mmol) de **(1RS,4RS,5RS,6RS)-2,2-diméthoxy-5,6-*exo*-époxy-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane** (±)-179 dans 4 mL d'acétone sous argon et sous agitation. Le milieu réactionnel est agité durant 1 h à température ambiante. Le suivi de la réaction par RMN ¹H du brut réactionnel indique qu'un mélange en proportion 71 : 29 de composés (±)-227 / (±)-178 est obtenu après 25 min. de réaction, puis que cette proportion passe à 73 : 27 après 50 min. de réaction. Après 1 h de réaction à température ambiante, 35 mL de diméthoxyméthane et du P₂O₅ sont ajoutés. La solution est agitée pendant 1 h à température ambiante. Le suivi de la réaction par CCM indique une disparition totale du composé intermédiaire (±)-227 (après 50 min. de réaction) et l'apparition d'un nouveau composé (le composé (±)-228). Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et 50 mL d'une solution aqueuse saturée de Na₂CO₃ sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (50 mL, 3 fois). Les phases organiques sont rassemblées et concentrées sous pression réduite jusqu'à obtention d'un volume d'environ 50 mL. La phase organique obtenue est lavée avec une solution aqueuse de Na₂S₂O₃ à 5% (30 mL), puis avec de l'eau (50 mL) et finalement avec une solution aqueuse saturée de NaCl (50 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt / EP, 2 : 8). On obtient alors 140 mg (69%) d'une huile incolore de (±)-228.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de (\pm)-**227** : 4,67 (dl; $^3\text{J}=6,6$; 1H; H-C(4)); 4,44 (dl; $^3\text{J}=5,3$; 1H; H-C(1)); 4,01 (sl; 1H; H-C(5)); 3,78 (dl; $^3\text{J}=5,3$; 1H; H-C(6)); 3,40 (s; 3H; OMe); 2,48 (ddl; $^2\text{J}=17,4$; $^3\text{J}=6,6$; 1H; $\text{H}_{\text{exo}}\text{-C}(3)$); 2,03 (d; $^2\text{J}=17,4$; 1H; $\text{H}_{\text{endo}}\text{-C}(3)$).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de (\pm)-**228** : 4,80 (dl; $^3\text{J}=6,5$; 1H; H-C(4)); 4,76 (AB; $^2\text{J}=7,1$; $\nu^\circ\delta=8,55$; 2H; MOM); 4,44 (dl; $^3\text{J}=5,5$; 1H; H-C(1)); 3,91-3,88 (m; 2H; H-C(5) et H-C(6)); 3,43; 3,40 (2s; 6H; MOM et MeO); 2,50 (ddd; $^2\text{J}=17,6$; $^3\text{J}=6,5$; $^4\text{J}=1,3$; 1H; $\text{H}_{\text{exo}}\text{-C}(3)$); 2,10 (d; $^2\text{J}=17,6$; 1H; $\text{H}_{\text{endo}}\text{-C}(3)$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,58 MHz) de (\pm)-**228** : 207,20 (C(2)); 95,60 (OCH_2O); 85,15 (C(6)); 82,60 (C(5)); 80,64 (C(4)); 80,11 (C(1)); 58,26; 55,62 (MeO et CH_3OCH_2); 38,96 (C(3)).



(1*SR*,4*RS*,5*RS*,6*SR*)-5-*exo*-méthoxyméthoxy-6-*endo*-phénylthio-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-one

Formule brute : C₁₄H₁₆O₄S

Masse molaire : 280,34 g.mol⁻¹

10 mg (0,039 mmol) de diiode sont ajoutés à une solution de 50 mg (0,396 mmol) d'époxycétone (±)-**178** dans 5 mL de CH₂Cl₂ à température ambiante sous argon et sous agitation. 410 µL (4 mmol) de thiophénol sont ajoutés à la solution réactionnelle (la solution rose devient orange). Elle est alors agitée pendant 18 h 30 à température ambiante et se décolore progressivement. Le suivi de la réaction est réalisé par RMN ¹H (CDCl₃) de résidus, obtenus après concentration sous pression réduite d'échantillons du brut réactionnel. Un mélange en proportion 77 : 23 de composés (±)-**230** / (±)-**231** est obtenu après 30 min. de réaction. La proportion de ce mélange de composés (±)-**230** / (±)-**231** est de 78 : 22 après 1 h de réaction et de 80 : 20 après 18 h 30 de réaction. 30 mL de diméthoxyméthane et du P₂O₅ (environ 0,5 g) sont alors ajoutés au milieu réactionnel à température ambiante. La solution réactionnelle est agitée pendant 45 min. à température ambiante. Le suivi de la réaction par CCM indique après 30 min. de réaction la disparition quasi-totale du composé intermédiaire (±)-**230** et l'apparition d'un nouveau composé ((±)-**232**). Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et 50 mL d'une solution aqueuse saturée de Na₂CO₃ sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (70 mL, 3 fois). Les phases organiques sont rassemblées et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt / EP, 1 : 9). On obtient alors 47 mg (42%) d'une huile incolore de (±)-**232**.

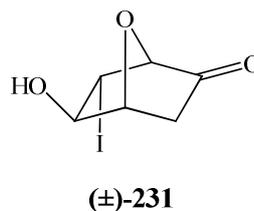
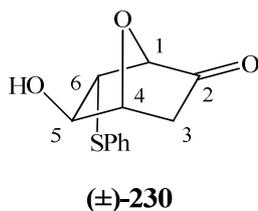
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de (±)-**232** : 7,52-7,47 (m; 2H; *Ho* aro); 7,36-7,27 (m; 3H; *Hm* et *Hp* aro); 4,84 (dl; ³J=6,5; 1H; H-C(4)); 4,68 (AB; ²J=6,9; ν°δ=7,14; 2H; MOM); 4,33 (dl; ³J=5,8; 1H; H-C(1)); 3,89 (d; ³J=2,0; 1H; H-C(5)); 3,64 (dtl; ³J=5,8; ³J=2,0; ⁴J=2,0; 1H; H-

C(6)); 3,38 (s; 3H; MOM); 2,49 (ddd; $^2J=17,9$; $^3J=6,5$; $^4J=1,0$; 1H; H_{exo}-C(3)); 2,06 (d; $^2J=17,9$; 1H; H_{endo}-C(3)).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100,58 MHz) de (±)-**232** : 206,09 (C(2)); 132,93 (C_i aro); 132,10 (C_o aro); 129,16 (C_m aro); 127,86 (C_p aro); 95,78 (OCH₂O); 83,85 (C(5)); 81,56 (C(1)); 80,93 (C(4)); 55,59 (CH₃OCH₂); 51,04 (C(6)); 38,65 (C(3)).

AE calculée de (±)-**232** C : 59,98; H : 5,75; S : 11,44.

AE mesurée de (±)-**232** C : 60,24; H : 5,93; S : 11,37.



(1SR,4RS,5RS,6SR)-5-*exo*-hydroxy-6-*endo*-phénylthio-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-one

(1SR,4RS,5RS,6SR)-5-*exo*-hydroxy-6-*endo*-iodo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-one

Formule brute : C₁₂H₁₂O₃S

Masse molaire : 236,29 g.mol⁻¹

Formule brute : C₆H₇IO₃

Masse molaire : 254,02 g.mol⁻¹

Mode opératoire 1 (avec I₂) :

1,0 g (3,94 mmol) de diiode sont ajoutés à une solution de 4,37 g (34,6 mmol) d'époxycétone (±)-**178** dans 100 mL de CH₂Cl₂ à température ambiante sous argon et sous agitation. 40 mL (0,39 mol) de thiophénol sont ajoutés à la solution réactionnelle (la solution rose devient orange). La solution réactionnelle (qui se décolore progressivement) est agitée pendant 3 h 30 à température ambiante. Le suivi de la réaction est réalisé par RMN ¹H (CDCl₃) de résidus, obtenus après concentration sous pression réduite d'échantillons du brut réactionnel. Un mélange en proportion 75 : 25 de composés (±)-**230** / (±)-**231** est obtenu après 3 h de réaction. Après 3 h 30 de réaction, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et déposé directement sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt / EP, 2 : 8; puis 3 : 7). On obtient alors 5,70 g (70%) de (±)-**230** (cristaux blancs) et 836 mg (9%) de (±)-**231** (huile orange). Le composé (±)-**230** peut être recristallisé dans un mélange AcOEt / EP pour donner des cristaux blancs chevelus.

Mode opératoire 2 (avec ZnI₂) :

76 mg (0,24 mmol) d'iodure de zinc sont ajoutés à une solution de 300 mg (2,38 mmol) d'époxycétone (±)-**178** dans 12 mL de CH₂Cl₂ à température ambiante sous argon et sous agitation. 510 μL (5 mmol) de thiophénol sont ajoutés à la solution réactionnelle. La solution réactionnelle est agitée pendant 22 h 30 à température ambiante. Le suivi de l'évolution de la réaction est réalisé par RMN ¹H (CDCl₃) de résidus, obtenus après

concentration sous pression réduite d'échantillons du brut réactionnel. Un mélange en proportion 97 : 3 de composés (\pm)-**230** / (\pm)-**178** est obtenu après 22 h de réaction. Après 22 h 30 de réaction, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et déposé directement sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt / EP, 2 : 8; puis 3 : 7). On obtient alors 505 mg (90%) de cristaux blancs de (\pm)-**230**.

F de (\pm)-**230** = 99-101°C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de (\pm)-**230** : 7,50-7,45 (m; 2H; *Ho* aro); 7,37-7,27 (m; 3H; *Hm* et *Hp* aro); 4,75 (dl; $^3\text{J}=6,5$; 1H; H-C(4)); 4,38 (dl; $^3\text{J}=5,8$; 1H; H-C(1)); 4,05 (d; $^3\text{J}=1,5$; 1H; H-C(5)); 3,54 (dt; $^3\text{J}=5,8$; $^3\text{J}=1,5$; $^4\text{J}=1,5$; 1H; H-C(6)); 2,49 (ddd; $^2\text{J}=17,9$; $^3\text{J}=6,5$; $^4\text{J}=1,0$; 1H; $\text{H}_{\text{exo-C}(3)}$); 2,09 (d; $^2\text{J}=17,9$; 1H; $\text{H}_{\text{endo-C}(3)}$).

RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) de (\pm)-**230** : 7,43 (dl; $^3\text{J}=7,3$; 2H; *Ho* aro); 7,35 (tl; $^3\text{J}=7,3$; 2H; *Hm* aro); 7,25 (tl; $^3\text{J}=7,3$; 1H; *Hp* aro); 5,88 (dl; $^3\text{J}=5,0$; 1H; H du OH); 4,64 (dl; $^3\text{J}=6,3$; 1H; H-C(4)); 4,48 (dl; $^3\text{J}=5,5$; 1H; H-C(1)); 3,92 (dd; $^3\text{J}=5,0$; $^3\text{J}=2,3$; 1H; H-C(5)); 3,52 (dl; $^3\text{J}=5,5$; 1H; H-C(6)); 2,40 (ddd; $^2\text{J}=18,1$; $^3\text{J}=6,3$; $^4\text{J}=0,8$; 1H; $\text{H}_{\text{exo-C}(3)}$); 2,10 (d; $^2\text{J}=18,1$; 1H; $\text{H}_{\text{endo-C}(3)}$).

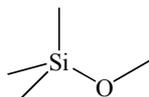
RMN ^1H (DMSO et D_2O , 400 MHz) de (\pm)-**230** : 7,40 (dl; $^3\text{J}=7,3$; 2H; *Ho* aro); 7,34 (tl; $^3\text{J}=7,3$; 2H; *Hm* aro); 7,24 (tl; $^3\text{J}=7,3$; 1H; *Hp* aro); 4,62 (dl; $^3\text{J}=6,3$; 1H; H-C(4)); 4,46 (dl; $^3\text{J}=5,5$; 1H; H-C(1)); 3,90 (dd; $^3\text{J}=2,3$; 1H; H-C(5)); 3,50 (dt; $^3\text{J}=5,5$; $^3\text{J}=2,3$; $^4\text{J}=2,3$; 1H; H-C(6)); 2,39 (ddd; $^2\text{J}=18,1$; $^3\text{J}=6,3$; $^4\text{J}=1,3$; 1H; $\text{H}_{\text{exo-C}(3)}$); 2,08 (d; $^2\text{J}=18,1$; 1H; $\text{H}_{\text{endo-C}(3)}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,58 MHz) de (\pm)-**230** : 205,83 (C(2)); 133,23 (C*i* aro); 131,51 (C*o* aro); 129,32 (C*m* aro); 127,76 (C*p* aro); 83,16 (C(4)); 81,96 (C(1)); 79,91 (C(5)); 53,06 (C(6)); 38,28 (C(3)).

AE calculée de (\pm)-**230** C : 61,00; H : 5,12; S : 13,57.

AE mesurée de (\pm)-**230** C : 60,78; H : 5,10; S : 13,24.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de (\pm)-**231** : 4,74 (dl; $^3\text{J}=6,8$; 1H; H-C(4)); 4,41 (ddl; $^3\text{J}=8,3$; $^3\text{J}=1,5$; 1H; H-C(5)); 4,31 (dl; $^3\text{J}=5,8$; 1H; H-C(1)); 3,74 (dt; $^3\text{J}=5,8$; $^3\text{J}=1,5$; $^4\text{J}=1,5$; 1H; H-C(6)); 2,52 (ddd; $^2\text{J}=18,1$; $^3\text{J}=6,8$; $^4\text{J}=1,5$; 1H; $\text{H}_{\text{exo-C}(3)}$); 2,27 (dl; $^3\text{J}=8,3$; 1H; H du OH); 2,14 (d; $^2\text{J}=18,1$; 1H; $\text{H}_{\text{endo-C}(3)}$).



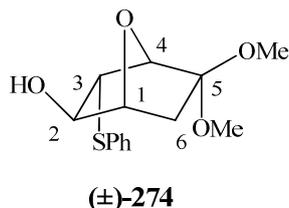
méthoxytriméthylsilane

Formule brute : C₄H₁₂OSi

Masse molaire : 104,22 g.mol⁻¹

100 mL (0,78 mol) de chlorure de triméthylsilyle fraîchement distillé sont ajoutés goutte à goutte pendant 45 min. à un mélange de 32 mL (0,79 mol) de méthanol anhydre et 186 mL (0,78 mol) de tributylamine distillée à 0°C sous argon et sous agitation. Le milieu réactionnel est agité durant 3 heures à 60°C. Après purification par distillation (Eb = 58°C) sous argon, 78 mL (73%) d'une huile quasi-pure, incolore et fluide de méthoxytriméthylsilane sont obtenus. Cette huile est redistillée sur sodium et sous argon pour donner finalement 67 mL (62%) d'une huile pure, incolore et fluide de méthoxytriméthylsilane.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) du méthoxytriméthylsilane : 3,40 (s; 3H; OMe); 0,10 (s; 9H; SiMe₃).



(1*RS*,2*RS*,3*SR*,4*SR*)-5,5-diméthoxy-3-endo-phénylthio-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-exo-ol

Formule brute : C₁₄H₁₈O₄S

Masse molaire : 282,36 g.mol⁻¹

4,03 g d'un mélange de 86% de (±)-**230** (3,43 g; 14,5 mmol) et de 14% de (±)-**231** (600 mg; 2,36 mmol) sont dissous dans 50 mL de CH₂Cl₂ anhydre sous argon et sous agitation. 30 mL (0,22 mol) de méthoxytriméthylsilane (Me₃SiOMe préparé au laboratoire) et 2,5 mL (13,8 mmol) de trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (CF₃SO₃SiMe₃ commercial) sont ajoutés au milieu réactionnel à 0°C. La température est maintenue à 0°C pendant 30 min., puis le mélange est agité pendant 28 h à température ambiante et sous argon. Dans ces conditions réactionnelles, l'analyse du spectre RMN ¹H d'un échantillon est difficile. Quelques gouttes d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ sont alors ajoutées à l'échantillon du brut réactionnel prélevé, les phases sont séparées et la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et enfin concentrée sous pression réduite. Le spectre RMN ¹H est réalisé à partir du résidu obtenu. Un mélange en proportion 86 : 14 de composés (±)-**274** / (±)-**230** est obtenu après 24 h de réaction que nous décidons d'arrêter. Pour cela, 75 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (75 mL, 2 fois). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et enfin concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt / EP, 2 : 8). On obtient alors 3,72 g (91%) de (±)-**274** (huile incolore qui se solidifie) et 280 mg (8%) de composé de départ (±)-**230**. Le composé huileux (±)-**274** peut être cristallisé dans un mélange AcOEt / EP pour donner un solide blanc poudreux.

F = 69-70°C.

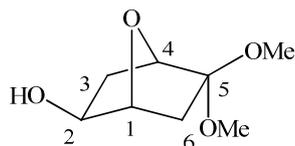
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 7,55-7,51 (m; 2H; H_o aro); 7,32-7,27 (m; 2H; H_m aro); 7,22-7,17 (m; 1H; H_p aro); 4,54 (dl; ³J=5,5; 1H; H-C(4)); 4,42 (d; ³J=6,8; 1H; H-C(1)); 4,07 (d;

$^3J=2,5$; 1H; H-C(2)); 3,35-3,31 (m; 4H; OMe et H-C(3)); 3,29 (s; 3H; OMe); 2,07 (ddd; $^2J=13,1$; $^3J=6,8$; $^4J=1,2$; 1H; H_{exo}-C(6)); 1,67 (d; $^2J=13,1$; 1H; H_{endo}-C(6)).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100,58 MHz) : 138,26 (C_i aro); 129,32 (C_o aro); 128,96 (C_m aro); 126,15 (C_p aro); 109,18 (C(5)); 83,78 (C(2)) et (C(1)); 78,94 (C(4)); 56,06 (C(3)); 51,77; 49,10 (2 OMe); 36,46 (C(6)).

AE calculée C : 59,55; H : 6,42; S : 11,36.

AE mesurée C : 59,41; H : 6,41; S : 11,23.



(±)-144

(1*RS*,2*SR*,4*RS*)-5,5-diméthoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-*exo*-olFormule brute : C₈H₁₄O₄Masse molaire : 174,19 g.mol⁻¹

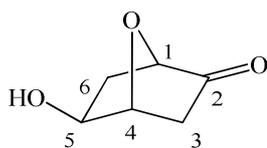
44 g (0,75 mol) de nickel de Raney (Acros, catalyseur actif, 50% dans l'eau) sont ajoutés à une solution de 6,04 g (21,4 mmol) de (±)-**274** dans 300 mL d'éthanol sous argon et sous agitation. Le milieu réactionnel est agité durant 21 h à température ambiante et sous argon. La réaction est suivie à l'aide de spectres RMN ¹H réalisés à partir du résidu, obtenu après filtration sur célite d'un échantillon du brut réactionnel et concentration sous pression réduite. Après 20 h de réaction, le spectre ne montre la présence que du produit d'arrivée (±)-**144**. Le brut réactionnel est filtré sur célite, rincé au CH₂Cl₂ et le filtrat est concentré sous pression réduite. L'huile obtenue est dissoute dans du CH₂Cl₂ et la solution obtenue est séchée sur MgSO₄, filtrée et enfin concentrée sous pression réduite. On obtient alors 3,69 g (99%) d'une huile incolore et pure de (±)-**144**. Cette huile peut être purifiée (pour analyse élémentaire par exemple) par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt / EP, 4 : 6; puis gradient d'éluant).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 4,41 (dl; ³J=5,8; 1H; H-C(4)); 4,37 (dl; ³J=6,6; 1H; H-C(1)); 4,00 (dd; ³J=6,8; ³J=1,8; 1H; H-C(2)); 3,22; 3,18 (2s; 6H; 2 OMe); 2,41 (dd; ²J=13,6; ³J=6,8; 1H; H_{endo}-C(3)); 1,99 (ddl; ²J=13,1; ³J=6,6; 1H; H_{exo}-C(6)); 1,48 (ddl; ²J=13,6; ³J=5,8; 1H; H_{exo}-C(3)); 1,32 (d; ²J=13,1; 1H; H_{endo}-C(6)).

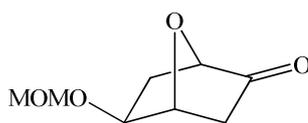
RMN ¹³C (CDCl₃, 100,58 MHz) : 109,05 (C(5)); 83,09 (C(1)); 78,30 (C(4)); 73,90 (C(2)); 50,96; 48,92 (2 OMe); 36,30 (C(6)); 36,16 (C(3)).

AE calculée C : 55,16; H : 8,10.

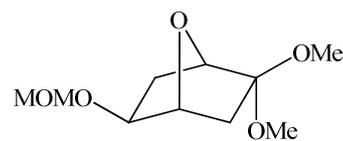
AE mesurée C : 55,35; H : 8,33.



(±)-275



(±)-186



(±)-276

(1RS,4RS,5SR)-5-*exo*-hydroxy-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-one

(1RS,4RS,5SR)-5-*exo*-méthoxyméthoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-one

(1RS,4RS,5SR)-2,2-diméthoxy-5-*exo*-méthoxyméthoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane

Formule brute : C₆H₈O₃

Formule brute : C₈H₁₂O₄

Formule brute : C₁₀H₁₈O₅

Masse molaire : 128,13 g.mol⁻¹ Masse molaire : 172,18 g.mol⁻¹ Masse molaire : 218,25 g/mol

470 mg (1,85 mmol) de diiode sont ajoutés à une solution de 3,22 g (18,5 mmol) de (±)-144 dans 100 mL d'acétone sous argon et sous agitation. Le milieu réactionnel est agité durant 3 h à température ambiante. Le suivi de la réaction par RMN ¹H du brut réactionnel indique qu'il ne contient que le composé intermédiaire (±)-275, après 2 h 30 de réaction. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, puis 80 mL de CH₂Cl₂, 160 mL de diméthoxyméthane et 11 g (77,5 mmol) de P₂O₅ y sont ajoutés. La solution est agitée pendant 2 h à température ambiante et sous argon. Le suivi de la réaction par CCM indique une disparition totale du composé intermédiaire (±)-275 (après 1 h 45 de réaction) et l'apparition de nouveaux composés (les composés (±)-186 et (±)-276). 300 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ et 500 mL d'AcOEt sont ajoutés en fin de réaction. Les phases sont séparées et la phase organique obtenue est lavée avec une solution aqueuse de Na₂S₂O₃ à 10% (300 mL), séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt / EP, 2 : 8; puis gradient d'éluant). On obtient alors 1,832 g (58%) de (±)-186 (huile jaune fluide) et 45 mg (1%) de (±)-276 (huile jaune fluide). Ce rendement en composé (±)-186 a pu être amélioré significativement par extraction au CH₂Cl₂ (300 mL, 3 fois, contrôle par plaque CCM) de chacune des deux phases aqueuses de lavage du brut réactionnel (solution aqueuse saturée de NaHCO₃ et solution aqueuse de Na₂S₂O₃ à 10%). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et enfin concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt / EP, 2 : 8; puis gradient d'éluant). On obtient alors 549 mg (17%) supplémentaires de (±)-186 (huile jaune

fluide) et 59 mg (1%) supplémentaires de (\pm)-**276** (huile jaune fluide). Au total 2,381 g (75%) de (\pm)-**186** et 104 mg (2%) de (\pm)-**276** ont été obtenus.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de (\pm)-**275** : 4,70 (dl; $^3\text{J}=6,3$; 1H; H-C(4)); 4,38 (dl; $^3\text{J}=6,5$; 1H; H-C(1)); 4,21 (dd; $^3\text{J}=6,8$; $^3\text{J}=1,7$; 1H; H-C(5)); 2,41 (ddd; $^2\text{J}=17,6$; $^3\text{J}=6,3$; $^4\text{J}=1,3$; 1H; H_{exo}-C(3)); 2,18 (dd; $^2\text{J}=14,4$; $^3\text{J}=6,8$; 1H; H_{endo}-C(6)); 1,92 (d; $^2\text{J}=17,6$; 1H; H_{endo}-C(3)); 1,82 (ddt; $^2\text{J}=14,4$; $^3\text{J}=6,5$; $^3\text{J}=1,7$; $^4\text{J}=1,7$; 1H; H_{exo}-C(6)).

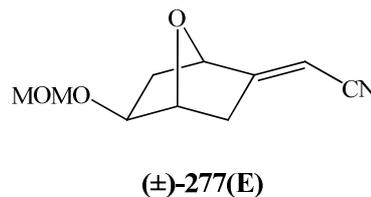
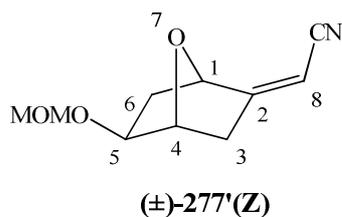
RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) de (\pm)-**275** : 5,13 (s très large; 1H; H du OH); 4,52 (dl; $^3\text{J}=6,3$; 1H; H-C(4)); 4,32 (dl; $^3\text{J}=6,3$; 1H; H-C(1)); 4,08 (ddl; $^3\text{J}=6,8$; $^3\text{J}=2,3$; 1H; H-C(5)); 2,27 (dd; $^2\text{J}=17,6$; $^3\text{J}=6,3$; 1H; H_{exo}-C(3)); 1,96 (d; $^2\text{J}=17,6$; 1H; H_{endo}-C(3)); 1,93 (ddl; $^2\text{J}=13,6$; $^3\text{J}=6,8$; 1H; H_{endo}-C(6)); 1,58 (ddl; $^2\text{J}=13,6$; $^3\text{J}=6,3$; 1H; H_{exo}-C(6)).

RMN ^1H (DMSO et D_2O , 400 MHz) de (\pm)-**275** : 4,51 (dl; $^3\text{J}=6,3$; 1H; H-C(4)); 4,30 (dl; $^3\text{J}=6,5$; 1H; H-C(1)); 4,07 (dd; $^3\text{J}=7,1$; $^3\text{J}=2,0$; 1H; H-C(5)); 2,26 (ddd; $^2\text{J}=17,6$; $^3\text{J}=6,3$; $^4\text{J}=1,3$; 1H; H_{exo}-C(3)); 1,94 (d; $^2\text{J}=17,6$; 1H; H_{endo}-C(3)); 1,92 (dd; $^2\text{J}=13,6$; $^3\text{J}=7,1$; 1H; H_{endo}-C(6)); 1,58 (ddt; $^2\text{J}=13,6$; $^3\text{J}=6,5$; $^3\text{J}=2,0$; $^4\text{J}=2,0$; 1H; H_{exo}-C(6)).

SM, RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) et RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,58 MHz) de (\pm)-**186** : voir p. 158.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de (\pm)-**276** : 4,66 (sl; 2H; MOM); 4,52 (dl; $^3\text{J}=6,6$; 1H; H-C(4)); 4,42 (dl; $^3\text{J}=5,8$; 1H; H-C(1)); 3,93 (dd; $^3\text{J}=7,1$; $^3\text{J}=2,3$; 1H; H-C(5)); 3,37 (s; 3H; MOM); 3,22; 3,19 (2s; 6H; 2 OMe); 2,34 (dd; $^2\text{J}=13,1$; $^3\text{J}=7,1$; 1H; H_{endo}-C(6)); 2,00 (ddd; $^2\text{J}=12,8$; $^3\text{J}=6,6$; $^4\text{J}=0,8$; 1H; H_{exo}-C(3)); 1,63 (dddd; $^2\text{J}=13,1$; $^3\text{J}=5,8$; $^3\text{J}=2,3$; $^4\text{J}=1,0$; 1H; H_{exo}-C(6)); 1,35 (d; $^2\text{J}=12,8$; 1H; H_{endo}-C(3)).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,58 MHz) de (\pm)-**276** : 109,41 (C(2)); 95,41 (OCH₂O); 80,85 (C(4)); 78,59 (C(5)); 78,26 (C(1)); 55,39 (CH₃OCH₂); 50,94; 48,92 (2 OMe); 36,96 (C(3)); 33,10 (C(6)).



**(2Z)-((1RS,4RS,5SR)-5-*exo*-méthoxyméthoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]
hept-2-ylidène)acétonitrile**

**(2E)-((1RS,4RS,5SR)-5-*exo*-méthoxyméthoxy-7-oxabicyclo[2.2.1]
hept-2-ylidène)acétonitrile**

Formule brute : C₁₀H₁₃NO₃

Masse molaire : 195,22 g.mol⁻¹

Formule brute : C₁₀H₁₃NO₃

Masse molaire : 195,22 g.mol⁻¹

632 mg (15,8 mmol) de KH sec sont obtenus par 3 lavages successifs à l'EP d'une suspension de KH à 20% dans l'huile et par séchage au sèche-cheveux sous flux d'argon. 20 mL de THF anhydre sont ajoutés au KH sec sous argon et 3,0 mL (18,5 mmol) de (EtO)₂POCH₂CN sont ajoutés goutte à goutte à la suspension de KH dans le THF anhydre à 0°C, sous argon et sous agitation. Après la fin du dégagement gazeux de H₂, le milieu réactionnel est agité pendant 15 min. supplémentaires, puis une solution de 907 mg (5,27 mmol) de (±)-**186** dans 20 mL de THF anhydre est ajoutée lentement à 0°C sous argon et sous agitation. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 h à 0°C et sous argon. Le suivi de la réaction par RMN ¹H du brut réactionnel indique une disparition totale du composé de départ (±)-**186** et l'apparition de deux produits d'arrivée (±)-**277'(Z)** et (±)-**277(E)** en proportion 1 : 1 après 50 min. de réaction. 100 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ et 150 mL d'AcOEt sont ajoutés en fin de réaction. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (150 mL, 2 fois). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et enfin concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt / EP, 2 : 8). On obtient alors 512 mg (50%) de (±)-**277(E)** (huile légèrement jaune quasi-incolore) et 506 mg (49%) de (±)-**277'(Z)** (huile légèrement jaune quasi-incolore).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de (\pm)-**277'**(**Z**) : 5,21 (d; $^3\text{J}=5,5$; 1H; H-C(1)); 5,15 (sl; 1H; H-C(8)); 4,72 (d; $^3\text{J}=5,8$; 1H; H-C(4)); 4,66 (sl; 2H; MOM); 3,94 (dd; $^3\text{J}=7,1$; $^3\text{J}=3,0$; 1H; H-C(5)); 3,39 (s; 3H; MOM); 2,57 (ddd; $^2\text{J}=17,6$; $^3\text{J}=5,8$; $^4\text{J}=2,5$; 1H; $\text{H}_{\text{exo}}\text{-C}(3)$); 2,20 (dl; $^2\text{J}=17,6$; 1H; $\text{H}_{\text{endo}}\text{-C}(3)$); 2,05 (dd; $^2\text{J}=13,3$; $^3\text{J}=7,1$; 1H; $\text{H}_{\text{endo}}\text{-C}(6)$); 1,96 (ddd; $^2\text{J}=13,3$; $^3\text{J}=5,5$; $^3\text{J}=3,0$; 1H; $\text{H}_{\text{exo}}\text{-C}(6)$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,58 MHz) de (\pm)-**277'**(**Z**) : 167,08 (C(2)); 115,64 (CN); 95,65 (OCH_2O); 88,96 (C(8)); 81,04 (C(4)); 78,41 (C(1)); 77,93 (C(5)); 55,56 (CH_3OCH_2); 38,32 (C(6)); 35,02 (C(3)).

RMN ^1H NOE (CDCl_3 , 400 MHz) de (\pm)-**277'**(**Z**), irradiation de H-C(8) : il n'y a pas d'effet sur H-C(1), mais un faible effet (environ 0,8%) est détecté pour les H du C(3).

RMN ^1H NOE (CDCl_3 , 400 MHz) de (\pm)-**277'**(**Z**), irradiation de $\text{H}_{\text{endo}}\text{-C}(3)$: 24,0% d'effet sur $\text{H}_{\text{exo}}\text{-C}(3)$; 8,2% d'effet sur H-C(5); 6,5% d'effet sur H-C(8); 1,5% d'effet sur H-C(4); moins de 0,9% d'effet sur H-C(1).

AE calculée de (\pm)-**277'**(**Z**) C : 61,53; H : 6,71.

AE mesurée de (\pm)-**277'**(**Z**) C : 61,70; H : 6,90.

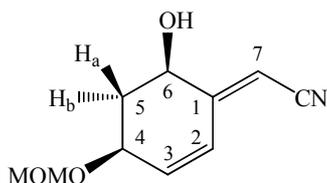
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de (\pm)-**277**(**E**) : 5,32 (ddl; $^4\text{J}=2,5$; $^4\text{J}=1,8$; 1H; H-C(8)); 4,89 (dl; $^3\text{J}=5,3$; 1H; H-C(1)); 4,76 (d; $^3\text{J}=6,0$; 1H; H-C(4)); 4,67 (sl; 2H; MOM); 3,97 (dd; $^3\text{J}=6,8$; $^3\text{J}=3,0$; C(5)); 3,39 (s; 3H; MOM); 2,66 (ddd; $^2\text{J}=17,6$; $^3\text{J}=6,0$; $^4\text{J}=2,5$; 1H; $\text{H}_{\text{exo}}\text{-C}(3)$); 2,32 (dd; $^2\text{J}=17,6$; $^4\text{J}=1,8$; 1H; $\text{H}_{\text{endo}}\text{-C}(3)$); 1,98 (dd; $^2\text{J}=13,1$; $^3\text{J}=6,8$; 1H; $\text{H}_{\text{endo}}\text{-C}(6)$); 1,92 (ddd; $^2\text{J}=13,1$; $^3\text{J}=5,3$; $^3\text{J}=3,0$; 1H; $\text{H}_{\text{exo}}\text{-C}(6)$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,58 MHz) de (\pm)-**277**(**E**) : 166,87 (C(2)); 116,01 (CN); 95,58 (OCH_2O); 89,41 (C(8)); 80,67 (C(4)); 78,79 (C(1)); 77,89 (C(5)); 55,46 (CH_3OCH_2); 38,49 (C(6)); 34,57 (C(3)).

RMN ^1H NOE (CDCl_3 , 400 MHz) de (\pm)-**277**(**E**), irradiation de H-C(8) : 7,7% d'effet sur H-C(1).

AE calculée de (\pm)-**277**(**E**) C : 61,53; H : 6,71.

AE mesurée de (\pm)-**277**(**E**) C : 61,52; H : 7,01.



aglycone (±)-278

(1E)-((4SR,6RS)-6-hydroxy-4-méthoxyméthoxy-cyclohex-2-èn-1-ylidène)acétonitrileFormule brute : C₁₀H₁₃NO₃Masse molaire : 195,22 g.mol⁻¹

9,7 mL (9,7 mmol) d'une solution de LiN(SiMe₃)₂ (1M dans le THF) sont placés à température ambiante dans un ballon de 100 mL préalablement flambé sous flux d'argon. Une solution de 891 mg (4,56 mmol) d'un mélange de (±)-**277'**(**Z**) et (±)-**277**(**E**) en proportion 53 : 47 (séché sous vide poussé durant toute une nuit au préalable) dans 30 mL de THF anhydre sous flux d'argon est ajoutée goutte à goutte pendant 5 min. à la solution de LiN(SiMe₃)₂ dans le THF à 0°C sous flux d'argon et sous agitation. La solution réactionnelle rouge-brune est agitée pendant 10 min. supplémentaires à 0°C sous flux d'argon et sous agitation. Le suivi de la réaction par CCM indique une disparition totale des composés de départ (±)-**277'**(**Z**) et (±)-**277**(**E**) et l'apparition d'un nouveau composé (le composé (±)-**278**) dont la tache correspondante révélée sous lumière UV (254 nm) est particulièrement intense. 70 mL d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl et 160 mL d'AcOEt sont ajoutés en fin de réaction. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (160 mL, 2 fois). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO₄, filtrées et enfin concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt / EP, 2 : 8). On obtient alors 663 mg (74%) d'une huile jaune visqueuse de (±)-**278**.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 6,65 (ddl; ³J_{H2-H3}=10,1; ⁴J_{H2-H4}=1,8; 1H; H-C(2)); 6,25 (dtl; ³J_{H3-H2}=10,1; ³J_{H3-H4}=1,3; ⁴J_{H3-H5b}=1,3; 1H; H-C(3)); 5,55 (sl; 1H; H-C(7)); 4,72 (AB; ²J=7,1; ^νδ=5,29; 2H; MOM); 4,46-4,40 (m; 1H; H-C(4)); 4,36 (ddd; ³J_{H6-H5a}=11,8; ³J_{H6-H5b}=4,5; ⁴J_{H6-H7}=1,8; 1H; H-C(6)); 3,39 (s; 3H; MOM); 2,43 (dtd; ²J_{H5b-H5a}=11,8; ³J_{H5b-H6}=4,5; ³J_{H5b-H4}=4,5; ⁴J_{H5b-H3}=1,3; 1H; Hb-C(5)); 1,84 (td; ²J_{H5a-H5b}=11,8; ³J_{H5a-H6}=11,8; ³J_{H5a-H4}=9,1; 1H; Ha-C(5)).

RMN ^1H (DMSO, 400 MHz) : 6,50 (dd; $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_3}=10,1$; $^4\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_4}=1,8$; 1H; H-C(2)); 6,30 (dl; $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_2}=10,1$; 1H; H-C(3)); 5,80 (dl; $^3\text{J}=6,0$; 1H; H du OH); 5,59 (sl; 1H; H-C(7)); 4,68 (sl; 2H; MOM); 4,49-4,42 (m; 1H; H-C(4)); 4,32-4,24 (m; 1H; H-C(6)); 3,29 (s; 3H; MOM); 2,40-2,32 (m vu comme dtl; 1H; Hb-C(5)); 1,54-1,44 (m vu comme tdl; 1H; Ha-C(5)).

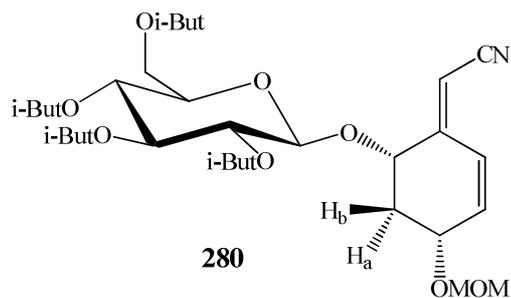
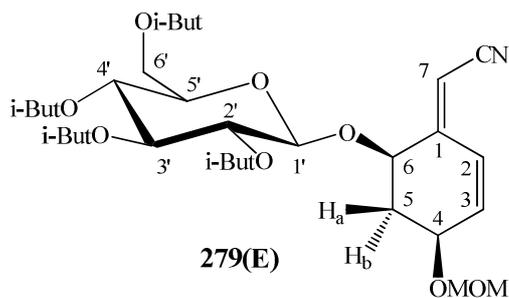
RMN ^1H (DMSO et D_2O , 400 MHz) : 6,49 (dd; $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_3}=10,1$; $^4\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_4}=2,3$; 1H; H-C(2)); 6,29 (ddl; $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_2}=10,1$; $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_4}=1,8$; 1H; H-C(3)); 5,56 (sl; 1H; H-C(7)); 4,67 (AB; $^2\text{J}=7,1$; $\nu^\circ\delta=3,33$; 2H; MOM); 4,47-4,40 (m; 1H; H-C(4)); 4,27 (dddd; $^3\text{J}_{\text{H}_6\text{-H}_5\text{a}}=12,8$; $^3\text{J}_{\text{H}_6\text{-H}_5\text{b}}=4,3$; $^4\text{J}_{\text{H}_6\text{-H}_7}=2,0$; 1H; H-C(6)); 3,28 (s; 3H; MOM); 2,36 (dtd; $^2\text{J}_{\text{H}_5\text{b}\text{-H}_5\text{a}}=11,2$; $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{b}\text{-H}_6}=4,3$; $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{b}\text{-H}_4}=4,3$; $^4\text{J}_{\text{H}_5\text{b}\text{-H}_3}=1,3$; 1H; Hb-C(5)); 1,49 (dt; $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{a}\text{-H}_6}=12,8$; $^2\text{J}_{\text{H}_5\text{a}\text{-H}_5\text{b}}=11,2$; $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{a}\text{-H}_4}=11,2$; 1H; Ha-C(5)).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,58 MHz) : 158,50 (C(1)); 138,76 (C(3)); 124,61 (C(2)); 116,60 (CN); 95,54 (OCH_2O); 92,98 (C(7)); 71,61 (C(4)); 67,64 (C(6)); 55,56 (CH_3OCH_2); 38,86 (C(5)).

RMN ^1H NOE (CDCl_3 , 400 MHz), irradiation de H-C(7) : 4,0% d'effet sur H-C(6) et effet visible sur le H du OH.

AE calculée C : 61,53; H : 6,71.

AE mesurée C : 61,26; H : 6,98.



(1E)-((4S,6R)-4-méthoxyméthoxy-6-((2',3',4',6'-tétra-O-isobutyryl-β-D-glucopyranosyl)oxy)-cyclohex-2-èn-1-ylidèn)acétonitrile

(1E)-((4R,6S)-4-méthoxyméthoxy-6-((2',3',4',6'-tétra-O-isobutyryl-β-D-glucopyranosyl)oxy)-cyclohex-2-èn-1-ylidèn)acétonitrile

Formule brute : $C_{32}H_{47}NO_{12}$

Masse molaire : $637,72 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Formule brute : $C_{32}H_{47}NO_{12}$

Masse molaire : $637,72 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Protocole expérimental détaillé pour la réaction de glycosidation :

1) Préparation des réactifs et de la verrerie

La verrerie et le matériel utilisés sont séchés sous vide de pompe à palette à température ambiante pendant 12 h. Le 1,2-dichloroéthane est distillé sur P_2O_5 , conservé sur billes de tamis moléculaire 4 Å et sous argon. Les prélèvements s'effectuent sous flux d'argon. Le triflate d'argent préparé au laboratoire et conservé à température ambiante, sous vide et à l'abri de la lumière, est séché une nuit à 40°C à l'étuve à vide avant utilisation. Le sucre bromé **25** et l'aglycone de la Ménisdaurine (\pm)-**278** sont conservés au réfrigérateur et séchés sous vide de pompe à palette pendant une nuit avant utilisation. Le tamis moléculaire 4 Å en poudre est séché dans un ballon en quartz pendant 1 heure juste avant la réaction, à 400°C (flamme de bec bunsen) et sous vide de 0,1 Torr. Le tamis refroidit sous vide et est conservé sous vide jusqu'à utilisation dans la réaction. La DTBMP préparée au laboratoire et conservée sur KOH à température ambiante, à l'abri de la lumière et sous vide faible, est utilisée directement.

2) Déroulement de la réaction

Le ballon de réaction et le barreau aimanté sont flambés sous flux d'argon juste avant la réaction. Le ballon de base (DTBMP) à ajouter lentement est placé sous flux d'argon juste avant la réaction. Le triflate d'argent est pesé directement dans le ballon de réaction. Le ballon de réaction contenant le triflate d'argent est immédiatement remplacé sous flux d'argon et à l'abri de la lumière, et le triflate d'argent restant sous vide et à l'abri de la lumière. Le tamis moléculaire activé (4 Å en poudre) est rapidement introduit dans le ballon de réaction. Le solvant (1,2-dichloroéthane) est prélevé sous flux d'argon et introduit dans le ballon de réaction. Le milieu réactionnel est alors très légèrement agité. La quantité de base (DTBMP) à introduire en cours de réaction est pesée, mise en solution dans le 1,2-dichloroéthane et placée sous argon. L'aglycone de la Ménisdaurine (\pm)-**278** est également mise en solution dans le 1,2-dichloroéthane et placée sous argon. Les étapes suivantes doivent être exécutées le plus rapidement possible. La quantité de base (DTBMP) à ajouter en début de réaction est pesée et introduite sous forme solide dans le ballon de réaction sous flux d'argon. L'aglycone de la Ménisdaurine (\pm)-**278** en solution dans le 1,2-dichloroéthane, puis le sucre bromé **25** sont ajoutés sous flux d'argon. L'agitation du milieu réactionnel est augmentée et le début de l'ajout lent de DTBMP est effectué 1 min. plus tard. A la fin de l'ajout lent, la solution réactionnelle est agitée pendant 16 h à température ambiante, sous argon et à l'abri de la lumière. A la fin de la réaction, le brut réactionnel est filtré sur célite, rincé à l'AcOEt et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est alors purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : d'abord de l'EP seul, puis un mélange AcOEt / EP, 1 : 9 et gradient d'élution).

*Mode opératoire pour 527 mg d'aglycone (\pm)-**278** et 0,60 éq. de base ajoutée en début de réaction :*

1,45 g (5,64 mmol) de triflate d'argent sont placés à température ambiante, à l'abri de la lumière dans un ballon de 100 mL préalablement flambé sous flux d'argon. Environ 6 g de tamis moléculaire activé (4 Å en poudre), puis 20 mL de 1,2-dichloroéthane anhydre sont ajoutés. 330 mg (1,61 mmol) de DTBMP sous forme solide, puis 527 mg (2,70 mmol) d'aglycone de la Ménisdaurine (\pm)-**278** dissous dans 10 mL de 1,2-dichloroéthane anhydre et 3,53 g (6,74 mmol) de sucre bromé **25** sont ajoutés au milieu réactionnel sous flux d'argon, rapidement et dans cet ordre. Une minute plus tard, le reste de base (774 mg; 3,77 mmol de

DTBMP dissous dans 20 mL de 1,2-dichloroéthane anhydre) est ajouté à la vitesse de 0,5 mL / min. pendant 37 min., à température ambiante, sous flux d'argon et sous agitation. A la fin de l'ajout lent, la suspension réactionnelle est agitée pendant 16 h à température ambiante et sous argon. A la fin de la réaction, le brut réactionnel est filtré sur célite, rincé à l'AcOEt et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : d'abord de l'EP seul, puis un mélange AcOEt / EP, 1 : 9 et gradient d'élution). On obtient alors 615 mg (36%) de β -D-glucoside **279(E)** (cristaux blancs), 221 mg (13%) de β -D-glucoside **280** (solide blanc), 324 mg (19%) d'orthoesters **281** et/ou **282** (huile jaune visqueuse), 31 mg (5%) de produit secondaire **283** (huile incolore) et 17 mg (3%) d'aglycone **278** de départ (huile jaune visqueuse).

F de **279(E)** = 154-156°C. $[\alpha]_D^{21}$ de **279(E)** = + 6,33 (c = 0,003; CHCl₃). UV de **279(E)** (MeCN) : 254 (19530).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **279(E)** : 6,65 (dd; ³J_{H₂-H₃}=10,1; ⁴J_{H₂-H₄}=2,0; 1H; H-C(2)); 6,18 (ddl; ³J_{H₃-H₂}=10,1; ³J_{H₃-H₄}=1,3; 1H; H-C(3)); 5,63 (sl; 1H; H-C(7)); 5,29 (t; ³J_{H₃'-H₂'}=9,6; ³J_{H₃'-H₄'}=9,6; 1H; H-C(3')); 5,17 (t; ³J_{H₄'-H₃'}=9,6; ³J_{H₄'-H₅'}=9,6; 1H; H-C(4')); 5,08 (dd; ³J_{H₂'-H₃'}=9,6; ³J_{H₂'-H₁'}=8,1; 1H; H-C(2')); 4,73 (sl; 2H; MOM); 4,71 (d; ³J_{H₁'-H₂'}=8,1; 1H; H-C(1')); 4,44-4,34 (m; 2H; H-C(4) et H-C(6)); 4,16 (dl; ³J_{H₆'-H₅'}=3,5; 2H; H-C(6')); 3,72 (dt; ³J_{H₅'-H₄'}=9,6; ³J_{H₅'-H₆'}=3,5; ³J_{H₅'-H₆'}=3,5; 1H; H-C(5')); 3,39 (s; 3H; MOM); 2,59 (hept.; ³J_{CH-Me}=7,1; 1H; CH(CH₃)₂ de C(6')); 2,55-2,42 (m; 4H; CH(CH₃)₂ de C(2'), C(3') et C(4'), et Hb-C(5)); 1,71-1,61 (m vu comme dtl; 1H; Ha-C(5)); 1,17; 1,16 (2d; ³J_{Me-CH}=7,1 et ³J_{Me-CH}=7,1; 6H; CH(CH₃)₂ de C(6')); 1,14-1,06 (m; 18H; CH(CH₃)₂ de C(2'), C(3') et C(4')).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,58 MHz) de **279(E)** : 176,59 (COCH(CH₃)₂ de C(6')); 176,04 (COCH(CH₃)₂ de C(3')); 175,18; 175,06 (COCH(CH₃)₂ de C(4') et de C(2')); 154,99 (C(1)); 138,60 (C(3)); 124,73 (C(2)); 116,50 (CN); 98,95 (C(1')); 95,82 (OCH₂O); 94,24 (C(7)); 73,59 (C(6)); 72,32; 72,30 (C(5') et C(4)); 71,99 (C(3')); 70,70 (C(2')); 67,64 (C(4')); 61,34 (C(6')); 55,61 (CH₃OCH₂); 35,97 (C(5)); 33,88; 33,84; 33,80 (4 CH(CH₃)₂); 18,95; 18,89; 18,81; 18,78; 18,75; 18,74; 18,70 (4 CH(CH₃)₂).

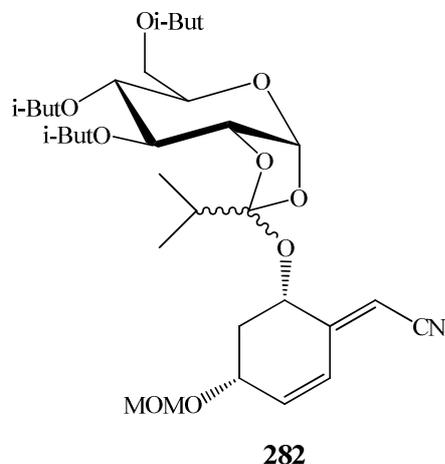
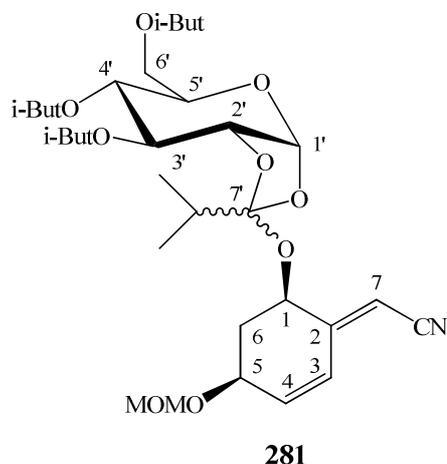
RMN ¹H NOE (CDCl₃, 400 MHz) de **279(E)**, irradiation de H-C(7) : 1,8% d'effet sur H-C(2'); 1,8% d'effet sur H-C(2) et un faible effet est détecté pour H-C(6), dont le signal est trop proche de H-C(4) (1,03% d'effet pour l'ensemble H-C(6) et H-C(4)).

AE calculée de **279(E)** C : 60,27; H : 7,43; N : 2,20.

AE mesurée de **279(E)** C : 60,55; H : 7,46; N : 2,06.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **280** : 6,62 (dd; $^3J_{\text{H}_2\text{-H}_3}=10,1$; $^4J_{\text{H}_2\text{-H}_4}=2,0$; 1H; H-C(2)); 6,23 (dl; $^3J_{\text{H}_3\text{-H}_2}=10,1$; 1H; H-C(3)); 5,36 (sl; 1H; H-C(7)); 5,29 (t; $^3J_{\text{H}_3'\text{-H}_2'}=9,6$; $^3J_{\text{H}_3'\text{-H}_4'}=9,6$; 1H; H-C(3')); 5,14 (t; $^3J_{\text{H}_4'\text{-H}_3'}=9,6$; $^3J_{\text{H}_4'\text{-H}_5'}=9,6$; 1H; H-C(4')); 5,12 (dd; $^3J_{\text{H}_2'\text{-H}_3'}=9,6$; $^3J_{\text{H}_2'\text{-H}_1'}=7,8$; 1H; H-C(2')); 4,77-4,67 (m; 3H; MOM et H-C(1')); 4,45-4,38 (m; 1H; H-C(4)); 4,29 (ddd; $^3J_{\text{H}_6\text{-H}_5\text{a}}=13,1$; $^3J_{\text{H}_6\text{-H}_5\text{b}}=3,8$; $^4J_{\text{H}_6\text{-H}_7}=1,8$; 1H; H-C(6)); 4,25 (dd; $^2J_{\text{H}_6'\text{a-H}_6'\text{b}}=12,6$; $^3J_{\text{H}_6'\text{a-H}_5'}=2,0$; 1H; Ha-C(6')); 4,12 (dd; $^2J_{\text{H}_6'\text{b-H}_6'\text{a}}=12,6$; $^3J_{\text{H}_6'\text{b-H}_5'}=4,8$; 1H; Hb-C(6')); 3,74 (ddd; $^3J_{\text{H}_5'\text{-H}_4'}=9,6$; $^3J_{\text{H}_5'\text{-H}_6'\text{b}}=4,8$; $^3J_{\text{H}_5'\text{-H}_6'\text{a}}=2,0$; 1H; H-C(5')); 3,39 (s; 3H; MOM); 2,69-2,57 (m; 2H; Hb-C(5) et $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de C(6')); 2,56-2,43 (m; 3H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de C(2'), C(3') et C(4')); 1,88-1,77 (m vu comme tdl; 1H; Ha-C(5)); 1,18 (d; $^3J_{\text{Me-CH}}=7,1$; 6H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de C(6')); 1,16-1,06 (m; 18H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de C(2'), C(3') et C(4')).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,58 MHz) de **280** : 176,61 ($\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ de C(6')); 175,99 ($\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ de C(3')); 175,22 ($\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ de C(4') et de C(2')); 155,59 (C(1)); 139,62 (C(3)); 124,23 (C(2)); 116,15 (CN); 101,22 (C(1')); 95,52 (OCH_2O); 92,40 (C(7)); 75,82 (C(6)); 72,34 (C(5')); 72,06 (C(3')); 71,95 C(4)); 71,21 (C(2')); 67,64 (C(4')); 61,54 (C(6')); 55,57 (CH_3OCH_2); 37,80 (C(5)); 33,96; 33,80 (4 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 18,98; 18,91; 18,86; 18,74; 18,71 (4 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).



1',2'-O-(1'-(((1R,5S)-(2E)-cyanométhylène-5-méthoxyméthoxy-cyclohex-3-èn-1-yl)oxy)-2'-méthylpropylidène)-3',4',6'-tri-O-isobutyryl-α-D-glucopyranose

1',2'-O-(1'-(((1S,5R)-(2E)-cyanométhylène-5-méthoxyméthoxy-cyclohex-3-èn-1-yl)oxy)-2'-méthylpropylidène)-3',4',6'-tri-O-isobutyryl-α-D-glucopyranose

Formule brute : $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{NO}_{12}$

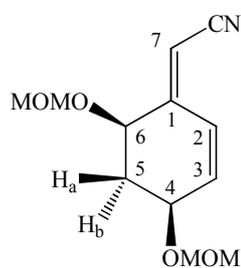
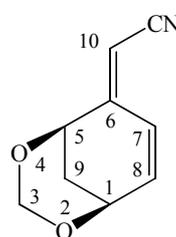
Masse molaire : $637,72 \text{ g.mol}^{-1}$

Formule brute : $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{NO}_{12}$

Masse molaire : $637,72 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **281** et/ou **282** : 6,65 (dd; $^3\text{J}_{\text{H}_4\text{-H}_3}=10,1$; $^3\text{J}_{\text{H}_4\text{-H}_5}=2,0$; 1H; H-C(4)); 6,21 (dl; $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_4}=10,1$; 1H; H-C(3)); 5,72 (d; $^3\text{J}_{\text{H}_1'\text{-H}_2'}=5,0$; 1H; H-C(1')); 5,55 (sl; 1H; H-C(7)); 5,24 (dd; $^3\text{J}_{\text{H}_3'\text{-H}_4'}=6,5$; $^3\text{J}_{\text{H}_3'\text{-H}_2'}=5,0$; 1H; H-C(3')); 4,96 (dd; $^3\text{J}_{\text{H}_4'\text{-H}_5'}=9,3$; $^3\text{J}_{\text{H}_4'\text{-H}_3'}=6,5$; 1H; H-C(4')); 4,77-4,68 (m; 2H; MOM); 4,45-4,38 (m; 1H; H-C(5)); 4,32 (t; $^3\text{J}_{\text{H}_2'\text{-H}_1'}=5,0$; $^3\text{J}_{\text{H}_2'\text{-H}_3'}=5,0$; 1H; H-C(2')); 4,23-4,18 (m; 3H; H-C(6') et H-C(1)); 4,10-4,04 (m; 1H; H-C(5')); 3,40 (s; 3H; MOM); 2,63-2,43 (m; 4H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de C(3'), C(4') et C(6'), et Hb-C(6)); 2,23 (hept.; $^3\text{J}_{\text{CH-Me}}=7,1$; 1H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de C(7')); 1,79-1,69 (m; 1H; Ha-C(6)); 1,20-1,15 (m; 18H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de C(3'), C(4') et C(6')); 1,15-1,05 (m; 6H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de C(7')).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **282** et/ou **281** : 6,65 (dd; $^3\text{J}_{\text{H}_4\text{-H}_3}=10,1$; $^3\text{J}_{\text{H}_4\text{-H}_5}=2,0$; 1H; H-C(4)); 6,21 (dl; $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_4}=10,1$; 1H; H-C(3)); 5,79 (d; $^3\text{J}_{\text{H}_1'\text{-H}_2'}=5,0$; 1H; H-C(1')); 5,50 (sl; 1H; H-C(7)); 5,22 (dd; $^3\text{J}_{\text{H}_3'\text{-H}_4'}=6,5$; $^3\text{J}_{\text{H}_3'\text{-H}_2'}=5,0$; 1H; H-C(3')); 4,96 (dd; $^3\text{J}_{\text{H}_4'\text{-H}_5'}=9,3$; $^3\text{J}_{\text{H}_4'\text{-H}_3'}=6,5$; 1H; H-C(4')); 4,77-4,68 (m; 2H; MOM); 4,45-4,38 (m; 1H; H-C(5)); 4,27 (t; $^3\text{J}_{\text{H}_2'\text{-H}_1'}=5,0$; $^3\text{J}_{\text{H}_2'\text{-H}_3'}=5,0$; 1H; H-C(2')); 4,23-4,18 (m; 3H; H-C(6') et H-C(1)); 4,10-4,04 (m; 1H; H-C(5')); 3,40 (s; 3H; MOM); 2,63-2,43 (m; 4H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de C(3'), C(4') et C(6'), et Hb-C(6)); 2,23 (hept.; $^3\text{J}_{\text{CH-Me}}=7,1$; 1H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de C(7')); 1,79-1,69 (m; 1H; Ha-C(6)); 1,20-1,15 (m; 18H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de C(3'), C(4') et C(6')); 1,15-1,05 (m; 6H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de C(7')).

**283****284**

(1E)-(4,6-bis(méthoxyméthoxy)cyclohex-2-èn-1-ylidène)acétonitrile

(1E)-(2,4-dioxabicyclo[3.3.1]non-7-èn-6-ylidène)acétonitrile

Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$

Masse molaire : $239,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2$

Masse molaire : $163,17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

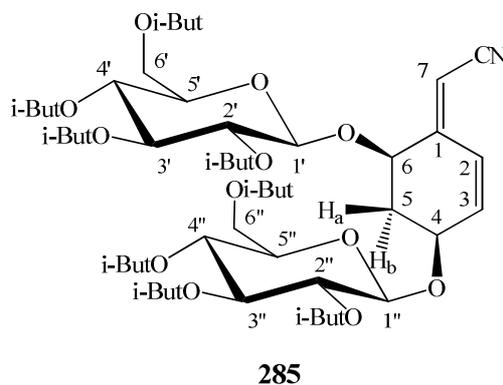
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **283** : 6,67 (ddl; $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_3}=10,1$; $^4\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_4}=2,3$; 1H; H-C(2)); 6,22 (ddl; $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_2}=10,1$; $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_4}=1,5$; 1H; H-C(3)); 5,53 (sl; 1H; H-C(7)); 4,83 (d; $^2\text{J}=7,1$; 1H;

MOM); 4,77-4,69 (m; 3H; MOM); 4,46-4,40 (m; 1H; H-C(4)); 4,29 (ddd; $^3J_{H6-H5a}=12,8$; $^3J_{H6-H5b}=4,3$; $^4J_{H6-H7}=2,0$; 1H; H-C(6)); 3,42; 3,40 (2s; 6H; 2 OMe); 2,59 (dtd; $^2J_{H5b-H5a}=11,6$; $^3J_{H5b-H4}=4,3$; $^3J_{H5b-H6}=4,3$; $^4J_{H5b-H3}=1,0$; 1H; Hb-C(5)); 1,77-1,66 (m vu comme tdl; 1H; Ha-C(5)).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100,58 MHz) de **283** : 156,78 (C(1)); 139,17 (C(3)); 124,62 (C(2)); 116,62 (CN); 95,58; 95,42 (2 OCH₂O); 92,42 (C(7)); 72,24; 72,18 (C(4) et C(6)); 55,92; 55,54 (2 CH₃OCH₂); 36,58 (C(5)).

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) de **284** : 7,25 (dl; $^3J_{H7-H8}=9,8$; 1H; H-C(7)); 6,33 (ddt; $^3J_{H8-H7}=9,8$; $^3J_{H8-H1}=6,3$; $^4J_{H8-H9b}=1,0$; $^5J_{H8-H10}=1,0$; 1H; H-C(8)); 5,37 (sl; 1H; H-C(10)); 5,00 (d; $^2J_{H3a-H3b}=6,5$; 1H; Ha-C(3)); 4,78 (dd; $^2J_{H3b-H3a}=6,5$; $^5J_{H3b-H9a}=1,5$; 1H; Hb-C(3)); 4,59-4,54 (m; 1H; H-C(1)); 4,48-4,45 (m; 1H; H-C(5)); 2,56 (dtd; $^2J_{H9b-H9a}=12,8$; $^3J_{H9b-H5}=3,5$; $^3J_{H9b-H1}=3,5$; $^4J_{H9b-H8}=1,0$; 1H; Hb-C(9)); 1,67 (ddt; $^2J_{H9a-H9b}=12,8$; $^3J_{H9a-H5}=3,3$; $^3J_{H9a-H1}=1,5$; $^5J_{H9a-H3b}=1,5$; 1H; Ha-C(9)).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 100,58 MHz) de **284** : 152,12 (C(6)); 131,42; 131,34 (C(7) et C(8)); 115,47 (CN); 99,99 (C(10)); 83,29 (OCH₂O); 69,73 (C(5)); 63,86 (C(1)); 32,13 (C(9)).



(1E)-4-((2',3',4',6'-tétra-O-isobutyryl-β-D-glucopyranosyl)oxy)-6-((2'',3'',4'',6''-tétra-O-isobutyryl-β-D-glucopyranosyl)oxy)-cyclohex-2-èn-1-ylidène)acétonitrile

Formule brute : C₅₂H₇₇NO₂₀

Masse molaire : 1036,16 g.mol⁻¹

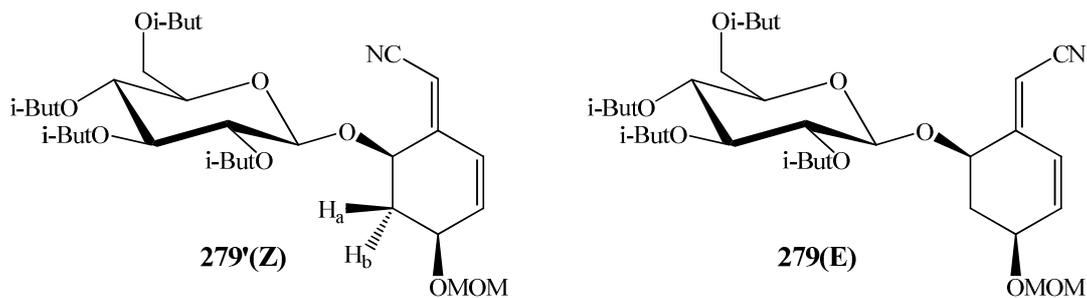
RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) de **285** : 6,64 (dd; $^3J_{H2-H3}=10,1$; $^4J_{H2-H4}=1,8$; 1H; H-C(2)); 6,08 (dl; $^3J_{H3-H2}=10,1$; 1H; H-C(3)); 5,62 (sl; 1H; H-C(7)); 5,31 (t; $^3J_{H3'-H2'}=9,6$; $^3J_{H3'-H4'}=9,6$; 1H; H-C(3')); 5,27 (t; $^3J_{H3''-H2''}=9,6$; $^3J_{H3''-H4''}=9,6$; 1H; H-C(3'')); 5,18 (t; $^3J_{H4'-H3'}=9,6$; $^3J_{H4''-H3''}=9,6$; 1H; H-C(4'))

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) de **285** : 9,6 (s, 1H; H-C(4')); 5,17 (t; $^3\text{J}_{\text{H4}''-\text{H3}''}=9,6$; $^3\text{J}_{\text{H4}''-\text{H5}''}=9,6$; 1H; H-C(4'')); 5,08 (dd; $^3\text{J}_{\text{H2}'-\text{H3}'}=9,6$; $^3\text{J}_{\text{H2}'-\text{H1}'}=7,8$; 1H; H-C(2')); 5,00 (dd; $^3\text{J}_{\text{H2}''-\text{H3}''}=9,6$; $^3\text{J}_{\text{H2}''-\text{H1}''}=8,1$; 1H; H-C(2'')); 4,81 (d; $^3\text{J}_{\text{H1}'-\text{H2}'}=7,8$; 1H; H-C(1')); 4,71 (d; $^3\text{J}_{\text{H1}''-\text{H2}''}=8,1$; 1H; H-C(1'')); 4,48-4,42 (m; 1H; H-C(4)); 4,41-4,36 (m; 1H; H-C(6)); 4,38 (dd; $^2\text{J}_{\text{H6}''\text{a}-\text{H6}''\text{b}}=12,3$; $^3\text{J}_{\text{H6}''\text{a}-\text{H5}''}=2,3$; 1H; Ha-C(6'')); 4,17 (dl; $^3\text{J}_{\text{H6}'-\text{H5}'}=3,3$; 2H; H-C(6')); 4,08 (dd; $^2\text{J}_{\text{H6}''\text{b}-\text{H6}''\text{a}}=12,3$; $^3\text{J}_{\text{H6}''\text{b}-\text{H5}''}=3,8$; 1H; Hb-C(6'')); 3,80 (dt; $^3\text{J}_{\text{H5}'-\text{H4}'}=9,6$; $^3\text{J}_{\text{H5}'-\text{H6}'}=3,3$; $^3\text{J}_{\text{H5}''-\text{H6}''}=3,3$; 1H; H-C(5')); 3,70 (ddd; $^3\text{J}_{\text{H5}''-\text{H4}''}=9,6$; $^3\text{J}_{\text{H5}''-\text{H6}''\text{b}}=3,8$; $^3\text{J}_{\text{H5}''-\text{H6}''\text{a}}=2,3$; 1H; H-C(5'')); 2,62 (2hept.; $^3\text{J}_{\text{CH-Me}}=7,1$ et $^3\text{J}_{\text{CH-Me}}=7,1$; 2H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de C(6') et C(6'')); 2,55-2,42 (m; 7H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de C(2'), C(3'), C(4'), C(2''), C(3'') et C(4''), et Hb-C(5)); 1,67-1,57 (m vu comme dtl; 1H; Ha-C(5)); 1,22; 1,18 (2d; $^3\text{J}_{\text{Me-CH}}=7,1$ et $^3\text{J}_{\text{Me-CH}}=7,1$; 12H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de C(6') et C(6'')); 1,17-1,04 (m; 36H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de C(2'), C(3'), C(4'), C(2''), C(3'') et C(4'')).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,58 MHz) de **285** : 176,68 ($\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ de C(6'')); 176,57 ($\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ de C(6')); 176,02; 175,93 ($\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ de C(3') et de C(3'')); 175,20; 175,18 ($\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ de C(4') et de C(4''), de C(2') et de C(2'')); 154,60 (C(1)); 136,58 (C(3)); 125,34 (C(2)); 116,38 (CN); 99,82 (C(1'')); 97,94 (C(1')); 94,73 (C(7)); 73,46 (C(4)); 72,40 (C(5'')); 72,31 (C(6)); 72,11 (C(5')); 72,05; 71,95 (C(3') et C(3'')); 70,66 (C(2') et C(2'')); 67,71; 67,61 (C(4') et C(4'')); 61,29 (C(6')); 61,01 (C(6'')); 35,74 (C(5)); 33,87; 33,82; 33,79; (8 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 19,05; 18,97; 18,91; 18,80; 18,76; 18,73; 18,69 (8 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

AE calculée de **285** C : 60,28; H : 7,49; N : 1,35.

AE mesurée de **285** C : 60,31; H : 7,49; N : 1,33.



(1Z)-((4S,6R)-4-méthoxyméthoxy-6-((2',3',4',6'-tétra-O-isobutyryl-β-D-glucopyranosyl)oxy)-cyclohex-2-èn-1-ylidène)acétonitrile

(1E)-((4S,6R)-4-méthoxyméthoxy-6-((2',3',4',6'-tétra-O-isobutyryl-β-D-glucopyranosyl)oxy)-cyclohex-2-èn-1-ylidène)acétonitrile

Formule brute : $C_{32}H_{47}NO_{12}$

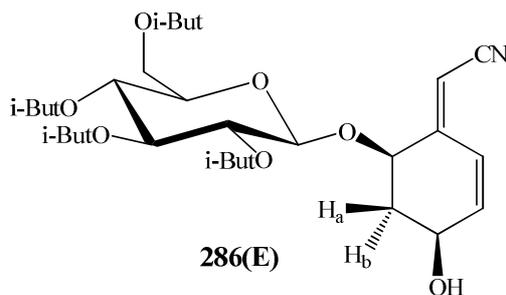
Masse molaire : $637,72 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Formule brute : $C_{32}H_{47}NO_{12}$

Masse molaire : $637,72 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

250 mg (0,392 mmol) de **279(E)** sont dissous dans 100 mL de 1,4-dioxane fraîchement distillé. La solution réactionnelle est dégazée par bullage d'argon durant 25 minutes. La solution réactionnelle est ensuite irradiée, à température ambiante et sous un léger flux d'argon, à l'aide d'une lampe à vapeur de mercure (HPK 125 Philips moyenne pression). Le suivi de la réaction par RMN ^1H d'échantillons du brut réactionnel, obtenus après évaporation sous pression réduite, indique après 10 min. d'irradiation un rapport 64 : 36 entre les deux isomères E et Z, un rapport 55 : 45 entre les deux isomères E et Z après 10 min. d'irradiation supplémentaires, et un rapport 51 : 49 entre les deux isomères E et Z après une nouvelle fois 10 min. d'irradiation, soit 30 min. d'irradiation au total. Après ces 3 irradiations successives de 10 min. chacune (espacées d'un temps de latence de 4 min. entre chaque irradiation), le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Des essais de purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : d'abord de l'EP seul, puis un mélange AcOEt / EP, 1 : 9 et gradient d'éluant) ont été effectués mais ne permettent pas la séparation dans des conditions acceptables. 73 mg (29%) de **279'(Z)** (solide blanc pâteux) et 76 mg (30%) de **279(E)** (cristaux blancs) ont été obtenus. Le mélange est directement engagé dans l'étape suivante de déprotection. Des fractions enrichies en isomère **279'(Z)** ont cependant été obtenues (solide blanc pâteux) et ont permis la détermination du spectre RMN ^1H de **279'(Z)**.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **279'**(**Z**) : 6,21-6,14 (m; 2H; H-C(2) et H-C(3)); 5,33-5,25 (m; 2H; H-C(7) et H-C(3')); 5,22-5,14 (m; 2H; H-C(2') et H-C(4')); 4,85 (d; $^3J_{\text{H1}'\text{-H2}'}=8,1$; 1H; H-C(1')); 4,74-4,65 (m; 3H; MOM et H-C(6)); 4,32-4,27 (m; 2H; H-C(4) et Ha-C(6')); 4,09 (dd; $^2J_{\text{H6}'\text{b-H6}'\text{a}}=12,2$; $^3J_{\text{H6}'\text{b-H5}'}=4,6$; 1H; Hb-C(6')); 3,77-3,70 (m; 1H; H-C(5')); 3,38 (s; 3H; MOM); 2,59 (hept.; $^3J_{\text{CH-Me}}=7,1$; 1H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de C(6')); 2,54-2,42 (m; 3H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de C(2'), C(3') et C(4')); 2,26-2,19 (m; 1H; Hb-C(5)); 2,00-1,91 (m; 1H; Ha-C(5)); 1,20-1,04 (m; 24H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de C(2'), C(3'), C(4'), C(6')).



(1E)-((4S,6R)-4-hydroxy-6-((2',3',4',6'-tétra-O-isobutyryl-β-D-glucopyranosyl)oxy)-cyclohex-2-èn-1-ylidène)acétonitrile

Formule brute : C₃₀H₄₃NO₁₁

Masse molaire : 593,66 g.mol⁻¹

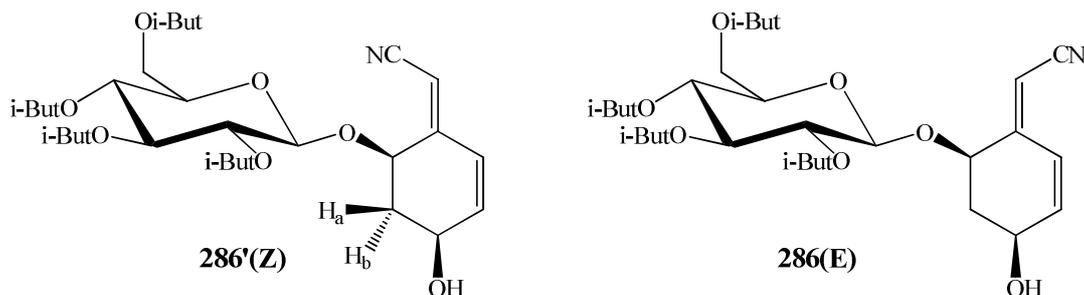
Le protocole expérimental suivant a été appliqué à deux lots de 401 mg et 408 mg de composé **279(E)**. Les deux réactions étant effectuées en parallèle, elles seront rassemblées avant extraction au CH₂Cl₂. 1 mL (8 mmol) de BF₃.Et₂O est ajouté lentement à une solution de 401 mg (0,63 mmol) ou 408 mg (0,64 mmol) de composé **279(E)** dans 100 mL de CH₂Cl₂ anhydre à 0°C sous argon et sous agitation. Le suivi de la réaction par CCM indique après 1 h de réaction la présence du produit de départ **279(E)**, ainsi que l'apparition d'un nouveau composé (le composé **286(E)**). 250 μL (1,99 mmol) supplémentaires de BF₃.Et₂O sont alors ajoutés lentement à la solution réactionnelle à 0°C sous argon et sous agitation après 1 h 20 de réaction. Le suivi de la réaction par CCM indique la disparition quasi-totale du produit de départ **279(E)** après 2 h de réaction. Après 2 h 10 de réaction, les deux lots sont rassemblés et 275 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ sont ajoutés à 0°C, ainsi que 200 mL de CH₂Cl₂. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée par 275 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. La phase organique est alors séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt / EP, 2 : 8; puis gradient d'élution). On obtient alors 532 mg (71%) de **286(E)** (huile blanche qui se solidifie) et 39 mg (5%) de produit de départ **279(E)** (cristaux blancs).

UV de **286(E)** (MeCN) : 255 (17020).

SM (ESI) de **286(E)** mesuré : 616,2722 (calculé pour C₃₀H₄₃NO₁₁Na : 616,2734).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **286(E)** : 6,65 (dd; $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_3}=10,1$; $^4\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_4}=1,5$; 1H; H-C(2)); 6,22 (dl; $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_2}=10,1$; 1H; H-C(3)); 5,59 (sl; 1H; H-C(7)); 5,30 (t; $^3\text{J}_{\text{H}_3'\text{-H}_2'}=9,6$; $^3\text{J}_{\text{H}_3'\text{-H}_4'}=9,6$; 1H; H-C(3')); 5,15 (t; $^3\text{J}_{\text{H}_4'\text{-H}_3'}=9,6$; $^3\text{J}_{\text{H}_4'\text{-H}_5'}=9,6$; 1H; H-C(4')); 5,06 (dd; $^3\text{J}_{\text{H}_2'\text{-H}_3'}=9,6$; $^3\text{J}_{\text{H}_2'\text{-H}_1'}=7,8$; 1H; H-C(2')); 4,71 (d; $^3\text{J}_{\text{H}_1'\text{-H}_2'}=7,8$; 1H; H-C(1')); 4,51-4,42 (m; 1H; H-C(4)); 4,39 (ddd; $^3\text{J}_{\text{H}_6\text{-H}_5\text{a}}=11,6$; $^3\text{J}_{\text{H}_6\text{-H}_5\text{b}}=4,0$; $^4\text{J}_{\text{H}_6\text{-H}_7}=1,8$; 1H; H-C(6)); 4,20 (dd; $^2\text{J}_{\text{H}_6'\text{a-H}_6'\text{b}}=12,6$; $^3\text{J}_{\text{H}_6'\text{a-H}_5'}=2,5$; 1H; Ha-C(6')); 4,13 (dd; $^2\text{J}_{\text{H}_6'\text{b-H}_6'\text{a}}=12,6$; $^3\text{J}_{\text{H}_6'\text{b-H}_5'}=4,8$; 1H; Hb-C(6')); 3,71 (ddd; $^3\text{J}_{\text{H}_5'\text{-H}_4'}=9,6$; $^3\text{J}_{\text{H}_5'\text{-H}_6'\text{b}}=4,8$; $^3\text{J}_{\text{H}_5'\text{-H}_6'\text{a}}=2,5$; 1H; H-C(5')); 2,60 (hept.; $^3\text{J}_{\text{CH-Me}}=6,9$; 1H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de C(6')); 2,55-2,43 (m; 3H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de C(2'), C(3') et C(4')); 2,38 (dtl; $^2\text{J}_{\text{H}_5\text{b-H}_5\text{a}}=11,6$; $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{b-H}_6}=4,0$; $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{b-H}_4}=4,0$; 1H; Hb-C(5)); 1,73 (td; $^2\text{J}_{\text{H}_5\text{a-H}_5\text{b}}=11,6$; $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{a-H}_6}=11,6$; $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{a-H}_4}=9,1$; 1H; Ha-C(5)); 1,18 (d; $^3\text{J}_{\text{Me-CH}}=6,9$; 6H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de C(6')); 1,15-1,06 (m; 18H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ de C(2'), C(3') et C(4')).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,58 MHz) de **286(E)** : 176,60 ($\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ de C(6')); 176,02 ($\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ de C(3')); 175,25; 175,20 ($\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ de C(4') et de C(2')); 154,57 (C(1)); 139,76 (C(3)); 124,37 (C(2)); 116,30 (CN); 99,29 (C(1')); 95,14 (C(7)); 74,07 (C(6)); 72,36 (C(5')); 71,94 (C(3')); 70,79 (C(2')); 67,70 (C(4')); 66,16 (C(4)); 61,37 (C(6')); 37,64 (C(5)); 33,89; 33,83 (4 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 18,91; 18,90; 18,79; 18,76; 18,74; 18,71 (4 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).



(1Z)-((4S,6R)-4-hydroxy-6-((2',3',4',6'-tétra-O-isobutyryl- β -D-glucopyranosyl)oxy)-cyclohex-2-èn-1-ylidèn)acétonitrile

(1E)-((4S,6R)-4-hydroxy-6-((2',3',4',6'-tétra-O-isobutyryl- β -D-glucopyranosyl)oxy)-cyclohex-2-èn-1-ylidèn)acétonitrile

Formule brute : $C_{30}H_{43}NO_{11}$

Masse molaire : $593,66 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Formule brute : $C_{30}H_{43}NO_{11}$

Masse molaire : $593,66 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Le protocole expérimental suivant a été appliqué à deux lots de composé **286(E)** de 310 mg chacun, qui seront rassemblés avant purification par chromatographie sur colonne de gel de silice. 310 mg (0,522 mmol) de composé **286(E)** sont dissous dans 125 mL de 1,4-dioxane fraîchement distillé. La solution réactionnelle est dégazée par bullage d'argon durant 30 minutes, puis irradiée, à température ambiante et sous un léger flux d'argon, à l'aide d'une lampe à vapeur de mercure (HPK 125 Philips moyenne pression). Le suivi de l'évolution de la réaction est réalisé par RMN ^1H d'échantillons du brut réactionnel, obtenus après évaporation sous pression réduite. Les résultats sont rapportés dans le *Tableau 12* page suivante. Le premier lot conduit à un mélange en proportion 66 : 34 de composés **286(E)** / **286'(Z)**, à l'issue de 3 irradiations de 1 min. 30 s suivies de 3 irradiations de 3 min. 30 s, et le deuxième lot à un mélange en proportion 63 : 37 de composés **286(E)** / **286'(Z)** non-isolés, à l'issue d'une irradiation de 3 min. 30 s suivie d'une irradiation de 4 min. 15 s. Les deux lots sont rassemblés et le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt / EP, 2 : 8; puis gradient d'élution). On obtient alors 97 mg (16%) de **286'(Z)** (huile blanche qui se solidifie) et 184 mg (30%) de **286(E)** (huile blanche qui se solidifie).

Lot	Irradiations	Temps d'irradiation	Temps de latence ^{a)}	Proportion des 2 isomères 286(E) / 286'(Z) ^{b)}
1	1	1 min. 30		100 : 0
	2	1 min. 30	5 min.	99 : 1
	3	1 min. 30	7 min.	95 : 5
	4	3 min. 30	1 h 30	84 : 16
	5	3 min. 30	3 min.	70 : 30
	6	3 min. 30	3 min. 30	66 : 34
2	1	3 min. 30		79 : 21
	2	4 min. 15	7 min.	63 : 37

^{a)} temps de latence entre chaque irradiation

^{b)} rendement estimé par analyse du spectre RMN ¹H d'un résidu obtenu après concentration sous pression réduite d'un échantillon du brut réactionnel

Tableau 12 : Suivi de l'évolution de l'étape d'irradiation du composé **286(E)**

UV de **286'(Z)** (MeCN) : 257 (19600).

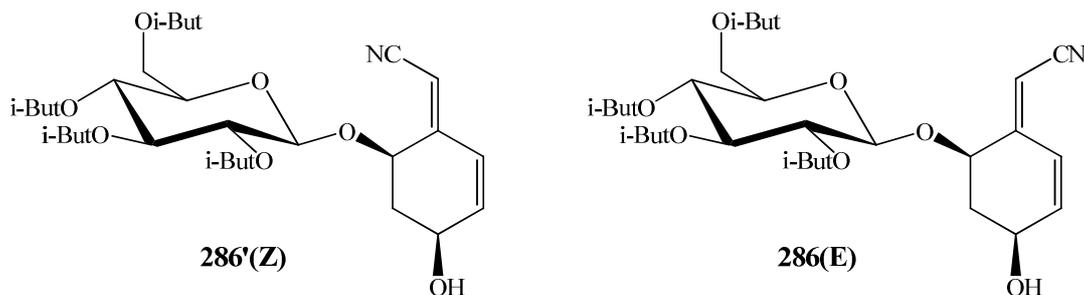
SM (ESI) de **286'(Z)** mesuré : 616,2720 (calculé pour C₃₀H₄₃NO₁₁Na : 616,2734).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) de **286'(Z)** : 6,31 (dd; ³J_{H3-H2}=9,8; ³J_{H3-H4}=5,0; 1H; H-C(3)); 6,19 (dl; ³J_{H2-H3}=9,8; 1H; H-C(2)); 5,33-5,26 (m; 2H; H-C(7) et H-C(3')); 5,14 (t; ³J_{H4'-H3'}=9,8; ³J_{H4'-H5'}=9,8; 1H; H-C(4')); 4,97 (dd; ³J_{H2'-H3'}=9,8; ³J_{H2'-H1'}=8,1; 1H; H-C(2')); 4,85 (dl; ³J_{H6'-H5a}=2,3; 1H; H-C(6)); 4,80 (d; ³J_{H1'-H2'}=8,1; 1H; H-C(1')); 4,44 (dd; ²J_{H6'a-H6'b}=12,6; ³J_{H6'a-H5'}=2,0; 1H; Ha-C(6')); 4,15 (m; 1H; H-C(4)); 4,00 (dd; ²J_{H6'b-H6'a}=12,6; ³J_{H6'b-H5'}=3,5; 1H; Hb-C(6')); 3,77 (ddd; ³J_{H5'-H4'}=9,8; ³J_{H5'-H6'b}=3,5; ³J_{H5'-H6'a}=2,0; 1H; H-C(5')); 2,66-2,39 (m; 4H; CH(CH₃)₂ de C(2'), C(3'), C(4') et C(6')); 2,32 (dl; ²J_{H5b-H5a}=14,9; 1H; Hb-C(5)); 1,92 (ddd; ²J_{H5a-H5b}=14,9; ³J_{H5a-H4}=5,3; ³J_{H5a-H6}=2,3; 1H; Ha-C(5)); 1,19-1,04 (m; 24H; CH(CH₃)₂ de C(2'), C(3'), C(4') et C(6')).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100,58 MHz) de **286'(Z)** : 176,65 (COCH(CH₃)₂ de C(6')); 175,98; 175,85 (COCH(CH₃)₂ de C(2') et de C(3')); 175,20 (COCH(CH₃)₂ de C(4')); 153,73 (C(1)); 137,49 (C(3)); 125,46 (C(2)); 116,66 (CN); 102,77 (C(1')); 98,36 (C(7)); 75,73 (C(6)); 72,50 (C(5')); 71,66 (C(3')); 70,82 (C(2')); 67,40 (C(4')); 62,07 (C(4)); 60,67 (C(6')); 35,14 (C(5)); 33,96; 33,82; 33,80 (4 CH(CH₃)₂); 18,99; 18,93; 18,88; 18,81; 18,74; 18,73; 18,69 (4 CH(CH₃)₂).

AE calculée de **286'(Z)** C : 60,69; H : 7,30; N : 2,36.

AE mesurée de **286'(Z)** C : 61,63; H : 7,62; N : 2,10.



(1Z)-((4S,6R)-4-hydroxy-6-((2',3',4',6'-tétra-O-isobutyryl-β-D-glucopyranosyl)oxy)-cyclohex-2-èn-1-ylidèn)acétonitrile

(1E)-((4S,6R)-4-hydroxy-6-((2',3',4',6'-tétra-O-isobutyryl-β-D-glucopyranosyl)oxy)-cyclohex-2-èn-1-ylidèn)acétonitrile

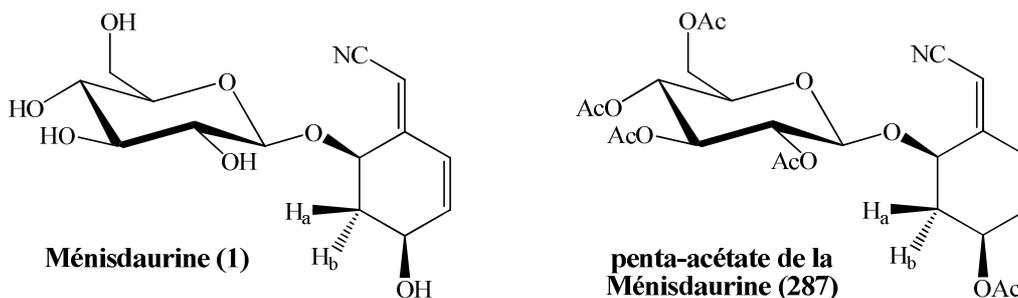
Formule brute : C₃₀H₄₃NO₁₁

Masse molaire : 593,66 g.mol⁻¹

Formule brute : C₃₀H₄₃NO₁₁

Masse molaire : 593,66 g.mol⁻¹

180 μL (1,43 mmol) de BF₃.Et₂O sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 56 mg (0,088 mmol) d'un mélange en proportion 2 : 3 de composés **279(E)** / **279'(Z)** (fraction de mélange issue de chromatographie), dans 14 mL de CH₂Cl₂ anhydre à 0°C sous argon et sous agitation. Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 40 min., puis 1 h à température ambiante et sous argon. Le suivi de la réaction par CCM indique la disparition quasi-totale des produits de départ **279(E)** et **279'(Z)** après 1 h 20 de réaction et l'apparition de deux produits d'arrivée **286(E)** et **286'(Z)**. Après 1 h 40 de réaction, 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ et 20 mL de CH₂Cl₂ sont ajoutés à 0°C. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée par 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. La phase organique est alors séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt / EP, 2 : 8; puis gradient d'élution). On obtient alors 17 mg (33%) de **286(E)** (huile blanche qui se solidifie), 27 mg (52%) de **286'(Z)** (huile blanche qui se solidifie) et 1 mg (2%) de produit de départ **279(E)** (cristaux blancs).



Ménisdaurine : (1Z)-((4S,6R)-6-(β-D-glucopyranosyloxy)-4-hydroxy-cyclohex-2-èn-1-ylidèn)acétonitrile

Penta-acétate de la Ménisdaurine : (1Z)-((4S,6R)-4-acétoxy-6-((2',3',4',6'-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyl)oxy)-cyclohex-2-èn-1-ylidèn)acétonitrile

Formule brute : C₁₄H₁₉NO₇

Masse molaire : 313,30 g.mol⁻¹

Formule brute : C₂₄H₂₉NO₁₂

Masse molaire : 523,49 g.mol⁻¹

26 mg (0,48 mmol) de MeONa sont ajoutés à une solution de 69 mg (0,116 mmol) de **286'(Z)** dans 4 mL de MeOH anhydre à 0°C sous argon et sous agitation. Le suivi de la réaction par CCM indique après 1 h 30 de réaction la présence de plusieurs taches, dont la tache qui correspond au produit de départ **286'(Z)**. 36 mg (0,67 mmol) supplémentaires de MeONa sont ajoutés à la solution réactionnelle à 0°C sous argon et sous agitation après 1 h 40 de réaction. Le suivi de la réaction par CCM indique la disparition totale du produit de départ **286'(Z)** après 5 h de réaction et l'apparition d'un nouveau composé très polaire (la **Ménisdaurine (1)**). Le milieu réactionnel est donc neutralisé (jusqu'à pH 6-7 environ) par ajout de résine Amberlite IRC-50 à 0°C sous argon et sous agitation. Après 10 minutes, la résine est filtrée et rincée au MeOH, et le filtrat est concentré sous pression réduite. 3,5 mL (43 mmol) de pyridine anhydre et 4 mL (42 mmol) d'anhydride acétique fraîchement distillé sont ajoutés au résidu obtenu, sous argon et sous agitation. Le milieu réactionnel est agité pendant 5 h à température ambiante et sous argon. Le suivi de la réaction par CCM indique après 4 h 40 de réaction une disparition totale de la **Ménisdaurine** et l'apparition d'un nouveau composé, le **penta-acétate de la Ménisdaurine**. Après 5 h de réaction, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt / EP, 3 : 7; puis gradient d'éluant). On obtient alors 52 mg (85%) de **penta-acétate de la Ménisdaurine (287)** (huile blanche qui se solidifie). Ce solide blanc a été recristallisé dans un mélange MeOH / H₂O,

mais la RMN ^1H indique que la pureté des cristaux blancs de **penta-acétate de la Ménisdaurine (287)** n'a pas été améliorée.

RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) de **1** : 6,28 (dl; $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_3}=9,8$; 1H; H-C(2)); 6,20 (ddl; $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_2}=9,8$; $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_4}=3,3$; 1H; H-C(3)); 5,50 (sl; 1H; H-C(7)); 4,95-4,90 (m; 1H; H-C(6); signal masqué par le signal à 4,89 ppm du CD_3OD); 4,55 (d; $^3\text{J}_{\text{H}_1\text{'-H}_2\text{'}}=7,3$; 1H; H-C(1')); 4,39-4,34 (m; 1H; H-C(4)); 3,88 (dd; $^2\text{J}_{\text{H}_6\text{'a-H}_6\text{'b}}=11,8$; $^3\text{J}_{\text{H}_6\text{'a-H}_5\text{'}}=2,0$; 1H; Ha-C(6')); 3,67 (dd; $^2\text{J}_{\text{H}_6\text{'b-H}_6\text{'a}}=11,8$; $^3\text{J}_{\text{H}_6\text{'b-H}_5\text{'}}=6,0$; 1H; Hb-C(6')); 3,42-3,31 (m; 4H; H-C(2'), H-C(3'), H-C(4') et H-C(5'); signaux masqués par le signal à 3,30 ppm du CD_3OD); 2,26 (ddd; $^2\text{J}_{\text{H}_5\text{b-H}_5\text{a}}=13,3$; $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{b-H}_4}=5,0$; $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{b-H}_6}=3,8$; 1H; Hb-C(5)); 2,02 (ddd; $^2\text{J}_{\text{H}_5\text{a-H}_5\text{b}}=13,3$; $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{b-H}_6}=8,3$; $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{b-H}_4}=6,3$; 1H; Ha-C(5)).

F de **287** = 158-159°C (litt. : 178-179°C⁶) et 184,5-186°C²⁹).

SM (ESI) de **287** mesuré : 546,1583 (calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_{12}\text{Na}$: 546,1588).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **287** : 6,35 (dl; $^3\text{J}_{\text{H}_2\text{-H}_3}=9,8$; 1H; H-C(2)); 6,18 (ddl; $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_2}=9,8$; $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{-H}_4}=4,5$; 1H; H-C(3)); 5,39-5,31 (m; 2H; H-C(7) et H-C(4)); 5,21 (t; $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{'-H}_4\text{'}}=9,6$; $^3\text{J}_{\text{H}_3\text{'-H}_2\text{'}}=9,6$; 1H; H-C(3')); 5,13-5,04 (m vu comme deux t; 2H; H-C(4') et H-C(2')); 4,85 (d; $^3\text{J}_{\text{H}_1\text{'-H}_2\text{'}}=7,8$; 1H; H-C(1')); 4,76 (tl; $^3\text{J}_{\text{H}_6\text{-H}_5\text{a}}=3,8$; $^3\text{J}_{\text{H}_6\text{-H}_5\text{b}}=3,8$; 1H; H-C(6)); 4,28 (dd; $^2\text{J}_{\text{H}_6\text{'a-H}_6\text{'b}}=12,3$; $^3\text{J}_{\text{H}_6\text{'a-H}_5\text{'}}=2,3$; 1H; Ha-C(6')); 4,12 (dd; $^2\text{J}_{\text{H}_6\text{'b-H}_6\text{'a}}=12,3$; $^3\text{J}_{\text{H}_6\text{'b-H}_5\text{'}}=4,3$; 1H; Hb-C(6')); 3,78 (ddd; $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{'-H}_4\text{'}}=9,8$; $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{'-H}_6\text{'b}}=4,3$; $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{'-H}_6\text{'a}}=2,3$; 1H; H-C(5')); 2,23 (dtl; $^2\text{J}_{\text{H}_5\text{b-H}_5\text{a}}=14,9$; $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{b-H}_6}=3,8$; $^3\text{J}_{\text{H}_5\text{b-H}_4}=3,8$; 1H; Hb-C(5)); 2,13-2,06 (m; 7H; Ha-C(5) et COCH_3 de C(6') et C(3')); 2,04; 2,02 (2s; 6H; COCH_3 de C(2') et C(4)); 1,99 (s; 3H; COCH_3 de C(4')).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,58 MHz) de **287** : 171,00 (COCH_3 de C(6')); 170,63 (COCH_3 de C(3')); 170,23 (COCH_3 de C(4')); 169,42 (COCH_3 de C(2')); 168,99 (COCH_3 de C(4)); 152,87 (C(1)); 132,97 (C(3)); 128,93 (C(2)); 116,39 (CN); 102,23 (C(1')); 99,37 (C(7)); 73,52 (C(6)); 72,82 (C(3')); 72,16 (C(5')); 71,12 (C(2')); 68,08 (C(4')); 63,95 (C(4)); 61,60 (C(6')); 32,78 (C(5)); 20,97; 20,81 (COCH_3 de C(6') et de C(3')); 20,60 (3 COCH_3 de C(4'), C(2') et C(4)).

AE calculée de **287** C : 55,06; H : 5,58; N : 2,68.

AE mesurée de **287** C : 56,18; H : 6,03; N : 2,47.

-
- ¹⁾ a) S. S. Duffey, Cyanide and Arthropods, éditeurs : B. Vennessland, E. E. Conn, C. J. Knowles, J. Westley, F. Wissing, *Cyanide in Biology*, Academic Press, London, **1981**, pp. 385–414.
b) J. Vetter, *Toxicon* **2000**, 38, 11.
- ²⁾ M. Ettlinger, R. Eyjolfsson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 572.
- ³⁾ C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, 125, 483.
- ⁴⁾ J. W. Jaroszewski, E. S. Olafsdottir, P. Wellendorph, J. Christensen, H. Franzyk, B. Somanadhan, B. A. Budnik, L. Bolt Jørgensen, V. Clausen, *Phytochemistry* **2002**, 59, 501.
- ⁵⁾ T. W. Goodwin, E. I. Mercer, “Introduction to Plant Biochemistry”, *2nd Edition*, Pergamon Press, Oxford, **1983**, 356.
- ⁶⁾ K. Takahashi, S. Matsuzawa, M. Takani, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 1677.
- ⁷⁾ a) C. A. Elliger, A. C. Waiss, R. E. Lundin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1973**, 2209.
b) C. A. Elliger, A. C. Waiss, R. E. Lundin, *J. Org. Chem.* **1974**, 2930.
- ⁸⁾ C.-C. Chen, Y.-P. Chen, H.-Y. Hsu, K.-H. Lee, S. Tani, A. T. McPhail, *J. Nat. Prod.* **1985**, 48, 933.
- ⁹⁾ D. Dwuma-Badu, W. H. Watson, E. M. Gopalakrishna, T. U. Okarter, J. E. Knapp, P.L. Schiff, D. J. Slatkin, *Lloydia* **1976**, 39, 385.
- ¹⁰⁾ J. Wu, E. H. Fairchild, J. L. Beal, T. Tomimatsu, R. W. Doskotch, *J. Nat. Prod.* **1979**, 42, 500.
- ¹¹⁾ M. Ueda, T. Shigemori-Suzuki, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6267.
- ¹²⁾ M. Lechtenberg, A. Nahrstedt, F. R. Fronczek, *Phytochemistry* **1996**, 41, 779.
- ¹³⁾ M. Lechtenberg, A. Nahrstedt, V. Wray, F. R. Fronczek, *Phytochemistry* **1994**, 37, 1039.
- ¹⁴⁾ A. Nahrstedt, A. Walther, V. Wray, *Phytochemistry* **1982**, 21, 107.
- ¹⁵⁾ F. F. Fleming, Nitrile-containing natural products, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 597.

-
- ¹⁶⁾ D. S. Seigler, G. F. Pauli, R. Fröhlich, E. Wegelius, A. Nahrstedt, K. E. Glander, J. E. Ebinger, *Phytochemistry* **2005**, *66*, 1567.
- ¹⁷⁾ K. Yamasaki, Non-cyanogenic cyanoglucosides, éditeurs : C.-Y. Yang et O. Tanaka, *Advances in Plant Glycosides, Chemistry and Biology* **1999**, pp. 335-345.
- ¹⁸⁾ a) M. M. Cokelaere, J. Buyse, P. Daenens, N. Bruneel, S. Arnouts, E. M.-P. Decuyper, E. Kuhn, M. van Boven, *J. Agr. Food Chem.* **1993**, *41*, 1444.
b) M. M. Cokelaere, J. Buyse, P. Daenens, E. M.-P. Decuyper, E. Kuhn, M. Van Boven, *J. Agr. Food Chem.* **1993**, *41*, 1449.
- ¹⁹⁾ J. Brown, PCT / US 2005 / 044054 (WO / **2006** / 062938).
- ²⁰⁾ a) C. A. Elliger, A. C. Waiss, R. E. Lundin, *Phytochemistry* **1974**, *13*, 2930.
b) M. Van Boven, S. Toppet, M. Cokelaere, P. Daenens, *J. Agric. Food Chem.* **1994**, *42*, 1118.
c) M. Van Boven, P. Daenens, M. Cokelaere, *J. Agric. Food Chem.* **1995**, *43*, 1193.
d) M. Van Boven, R. Holser, M. Cokelaere, G. Flo, E. Decuyper, *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 4083.
e) A. Bellirou, A. Bouali, B. Bouammali, N. Boukhatem, B. N. Elmtili, A. Hamal, M. El-Mourabit, *Ind. Crops Prod.* **2005**, *21*, 229.
f) M. Van Boven, P. Daenens, J. Tytgat, M. Cokelaere, *J. Agric. Food Chem.* **1996**, *44*, 2239.
g) M. A. Abbassy, S. A. M. Abdelgaleil, A.-S. H. Belal, M. A. A. Abdel Rasoul, *Ind. Crops Prod.* **2007**, *26*, 345.
h) A. D'Oosterlynck, S. Raes, PCT / EP 2003 / 007270 (WO / **2004** / 004746).
- ²¹⁾ a) N. Chida, K. Yamada, S. Ogawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 588.
b) N. Chida, K. Yamada, S. Ogawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 1131.
- ²²⁾ L. R. Simpol, H. Otsuka, K. Ohtani, R. Kasai, K. Yamasaki, *Phytochemistry* **1994**, *36*, 91.
- ²³⁾ A. Ballester, A. Verway, J. C. Overeem, *Phytochemistry* **1975**, *14*, 1667.
- ²⁴⁾ A. Murakami, H. Ohigashi, S. Tanaka, M. Hirota, R. Irie, N. Takeda, A. Tatematsu, K. Koshimizu, *Phytochemistry* **1993**, *32*, 1461.
- ²⁵⁾ A. Ewola Tih, R. Ghogomu Tih, B. L. Sondengam, M. T. Martin, B. Bodo, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 971.

-
- ²⁶⁾ B. B. Messanga, R. Ghogomu Tih, B. L. Sondengam, A. Blond, B. Bodo, *Fitoterapia* **1998**, *69*, 439.
- ²⁷⁾ T. Shinki, S. Kodai, T. Megumi, A. Shoji, S. Ken'Ichi, *Nippon Kagakkai Koen Yokoshu* **2005**, *85*, 841.
- ²⁸⁾ A. Abouem à Zintchem, D. Ngonon Bikobo, A. de Théodore Atchadé, J. Ngo Mbing, J. Gangoue-Pieboji, R. Ghogomu Tih, A. Blond, D. E. Pegnyemb, B. Bodo, *Phytochemistry* **2008**, *69*, 2209.
- ²⁹⁾ T. Nakanishi, M. Nishi, M. Somekawa, H. Murata, M. Mizuo, M. Iinuma, T. Tanaka, J. Murata, F. A. Lang, A. Inada, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2251.
- ³⁰⁾ S. S. Elo Manga, B. B. Messanga, B. L. Sondengam, *Fitoterapia* **2001**, *72*, 706.
- ³¹⁾ H. Thomas, H. Budzikiewicz, *Phytochemistry* **1980**, *19*, 1866.
- ³²⁾ M. Willems, *Phytochemistry* **1988**, *27*, 1852.
- ³³⁾ A. Nahrstedt, V. Wray, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 3934.
- ³⁴⁾ K. Ueda, K. Yasutomi, I. Mori, *Chem. Lett.* **1983**, 149.
- ³⁵⁾ H. Otsuka, A. Ito, N. Fujioka, K. I. Kawamata, R. Kasai, K. Yamasaki, T. Satoh, *Phytochemistry* **1993**, *33*, 389.
- ³⁶⁾ H. Ito, T. Hatano, M. Miyake, T. Yoshida, M. Kozuka, H. Tokuda, T. Okuda, *Actes du Colloque Polyphenols 94*, éditions INRA (Paris), **1995**, pp. 419-420.
- ³⁷⁾ H. Ito, M. Miyake, E. Nishitani, K. Mori, T. Hatano, T. Okuda, T. Konoshima, M. Takasaki, M. Kozuka, T. Mukainaka, H. Tokuda, H. Nishino, T. Yoshida, *Cancer Lett.* **1999**, *143*, 5.
- ³⁸⁾ B. B. Messanga, S. F. Kimbua, B. L. Sondengam, B. Bodo, *Phytochemistry* **2002**, *59*, 435.
- ³⁹⁾ Y. Li, D.-M. Zhang, S.-S. Yu, *J. Integr. Plant Biol.* **2005**, *47*, 1021.
- ⁴⁰⁾ F. Niu, Z. Niu, G. Xie, F. Meng, G. Zhang, Z. Cui, P. Tu, *Chromatographia* **2006**, *64*, 593.

-
- ⁴¹⁾ V. Samoylenko, X.-C. Li, M. S. Ahmad, A. J. Al-Rehaily, I. Muhammad, *Actes du Colloque 5th Oxford International Conference on the Science of Botanicals (ICSB) : "Quality, Safety and Processing of Botanical Products"*, University of Mississippi, 21-24 août **2006**, *Isolation and Identification of Constituents from Flueggea virosa (Chinese waterberry) : a Promising Plant in the Treatment of Arrhythmia*, p. 63.
- ⁴²⁾ H. Ito, M. Miyake, E. Nishitani, K. Miyashita, M. Yoshimura, T. Yoshida, M. Takasaki, T. Konoshima, M. Kozuka, T. Hatano, *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 492.
- ⁴³⁾ a) K. Mori, G. Audran, Y. Nakahara, M. Bando, M. Kido, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 575.
b) G. Audran, K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 57.
- ⁴⁴⁾ a) M. Cantó, P. de March, M. Figueredo, J. Font, S. Rodríguez, A. Álvarez-Larena, J. F. Piniella, *Tetrahedron Asym.* **2002**, *13*, 455.
b) F. Busqué, M. Cantó, P. de March, M. Figueredo, J. Font, S. Rodríguez, *Tetrahedron Asym.* **2003**, *14*, 2021.
- ⁴⁵⁾ A. Abouem à Zintchem, A. Ngongang Djintchui, 23-26 juin 2009, *Actes du Colloque 10th Tetrahedron Symposium : "Challenges in Organic and Bioorganic Chemistry"*, Paris, 23-26 juin **2009**, *Partial synthesis of Purshianin from Campyloside A*, p. 35.
- ⁴⁶⁾ A. Sosa, C. Sosa-Bourdouil, C. Hardy, *C. R. Acad. Sci.* **1955**, *240*, 1570.
- ⁴⁷⁾ A. Sosa, F. Winternitz, R. Wylde, A. A. Pavia, *Phytochemistry* **1977**, *16*, 707.
- ⁴⁸⁾ V. Plouvier, *Phytochemistry* **1978**, *17*, 1010.
- ⁴⁹⁾ A. Ewola Tih, R. Ghogomu Tih, B. L. Sondengam, C. Caux, B. Bodo, *Biochem. Syst. Ecol.* **2003**, *31*, 549.
- ⁵⁰⁾ G. Desmares, *Thèse de doctorat*, Université de Haute-Alsace, **1996**.
- ⁵¹⁾ D. Josien-Lefebvre, *Thèse de doctorat*, Université de Haute-Alsace, **2001**.
- ⁵²⁾ D. Josien-Lefebvre, G. Desmares, C. Le Drian, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 890.
- ⁵³⁾ D. Josien-Lefebvre, C. Le Drian, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 661.
- ⁵⁴⁾ D. Josien-Lefebvre, C. Le Drian, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 19.

-
- ⁵⁵⁾ a) E. Vieira, *Thèse de doctorat*, Université de Lausanne, **1986**.
b) J. Wagner, E. Vieira, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 624.
- ⁵⁶⁾ F. Emery, P. Vogel, *Synlett* **1995**, 420.
- ⁵⁷⁾ W. K. Swenson, J. E. Dunn, E. E. Conn, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 1835.
- ⁵⁸⁾ R. Nishida, M. Rothschild, R. Mummery, *Phytochemistry* **1994**, *36*, 37.
- ⁵⁹⁾ J. C. Braekman, D. Dalozze, J. M. Pasteels, *Biochem. Syst. Ecol.* **1982**, *10*, 355.
- ⁶⁰⁾ J. R. Aldrich, S. P. Carroll, W. R. Lusby, M. J. Thompson, J. P. Kochansky, R. M. Waters, *J. Chem. Ecol.* **1990**, *16*, 199.
- ⁶¹⁾ H. Pourmohseni, W-D. Ibenthal, R. Machinek, G. Remberg, V. Wray, *Phytochemistry* **1993**, *33*, 295.
- ⁶²⁾ S. D. Fang, X. Q. Yan, C. F. Li, Z. Y. Fan, X. R. Xu, J. S. Xu, *Acta Chim. Sinica* **1982**, *40*, 273.
- ⁶³⁾ A. J. J. Van den Berg, S. F. A. J. Horsten, J. J. Kettenes-Van den Bosch, B. H. Kroes, R. P. Labadie, *Phytochemistry* **1995**, *40*, 597.
- ⁶⁴⁾ M. Yoshikawa, H. Shimada, H. Shimoda, N. Murakami, J. Yamahara, H. Matsuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 2086.
- ⁶⁵⁾ M. Yoshikawa, H. Shimada, S. Horikawa, T. Murakami, H. Shimoda, J. Yamahara, H. Matsuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, *45*, 1498.
- ⁶⁶⁾ W. Koenigs, E. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 957.
- ⁶⁷⁾ R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1980**, *19*, 731.
- ⁶⁸⁾ A. Guerriero, F. Pietra, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2394.
- ⁶⁹⁾ Y. Urakawa, T. Sugimoto, H. Sato, M. Ueda, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5885.
- ⁷⁰⁾ H. Sato, M. Inada, T. Sugimoto, N. Kato, M. Ueda, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5537.

-
- ⁷¹⁾ N. Kato, M. Inada, H. Sato, R. Miyatake, T. Kumagai, M. Ueda, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7307.
- ⁷²⁾ K. Suzuki, H. Maeta, T. Suzuki, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6879.
- ⁷³⁾ T. Mukaiyama, Y. Murai, S. Shoda, *Chem. Lett.* **1981**, 431.
- ⁷⁴⁾ a) H. Kunz, A. Harreus, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 41.
b) A. Harreus, H. Kunz, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 717.
- ⁷⁵⁾ G. Renevret, *D.E.A.*, Université de Haute-Alsace, **1998**.
- ⁷⁶⁾ G. Desmares, D. Josien-Lefebvre, G. Renevret, C. Le Drian, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 880.
- ⁷⁷⁾ G. M. Whitesides, F. D. Gutowski, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2882.
- ⁷⁸⁾ M. Majewski, N. M. Irvine, J. MacKinnon, *Tetrahedron Asym.* **1995**, *6*, 1837.
- ⁷⁹⁾ F. Busqué, P. de March, M. Figueredo, J. Font, S. Rodríguez, *Tetrahedron Asym.* **2001**, *12*, 3077.
- ⁸⁰⁾ P. de March, M. Escoda, M. Figueredo, J. Font, A. Alvarez-Larena, J. F. Piniella, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3895.
- ⁸¹⁾ P. O'Brien, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, *1*, 1439.
- ⁸²⁾ M. Honzumi, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1047.
- ⁸³⁾ R. Alibés, M. Cantó, P. de March, M. Figueredo, J. Font, *Arkivoc* **2007**, *4*, 120.
- ⁸⁴⁾ N. Kato, M. Inada, H. Sato, S. Ito, M. Shoji, M. Ueda, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7702.
- ⁸⁵⁾ P. Vogel, chapitre 13 : Total Asymmetric Synthesis of Monosaccharides and Analogs, *The Organic Chemistry of Sugars*, éditeurs : Daniel E. Levy, Scios, Fremont, California, USA et Péter Fügedi, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, **2005**, pp. 629-728.
- ⁸⁶⁾ P. Vogel, J. Cossy, J. Plumet, O. Arjona, Derivatives of 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptane in Nature and as Useful Synthetic Intermediates, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13521.

-
- ⁸⁷⁾ R. Saf, K. Faber, G. Penn, H. Griengl, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 389.
- ⁸⁸⁾ E. Vieira, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1865.
- ⁸⁹⁾ A. Forster, T. Kovac, H. Mosimann, P. Renaud, P. Vogel, *Tetrahedron Asym.* **1999**, *10*, 567.
- ⁹⁰⁾ A. K. Black, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1612.
- ⁹¹⁾ P.-A. Carrupt, P. Vogel, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2879.
- ⁹²⁾ A. Warm, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5348.
- ⁹³⁾ E. de Guchteneere, D. Fattori, P. Vogel, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10603.
- ⁹⁴⁾ J. C. Martin, P. D. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2533.
- ⁹⁵⁾ C. Le Drian, P. Vogel, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1523.
- ⁹⁶⁾ C. Le Drian, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1703.
- ⁹⁷⁾ C. Le Drian, J. P. Vionnet, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 161.
- ⁹⁸⁾ Y. J. Lee, K. Lee, S. I. Jung, H. B. Jeon, K. S. Kim, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1987.
- ⁹⁹⁾ C. Le Drian, E. Vieira, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 338.
- ¹⁰⁰⁾ H. Konno, K. Ogasawara, *Synthesis* **1999**, 1135.
- ¹⁰¹⁾ F. Gasparini, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 271.
- ¹⁰²⁾ A.-F. Sevin, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5920.
- ¹⁰³⁾ a) J. C. Anderson, S. V. Ley, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 431.
b) J. C. Anderson, S. V. Ley, D. Santafianos, R. N. Sheppard, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6813.
- ¹⁰⁴⁾ J.-M. Durnat, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 222.
- ¹⁰⁵⁾ F. Gasparini, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2451.

-
- ¹⁰⁶⁾ J. Thiele, *J. Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 271, 127.
- ¹⁰⁷⁾ H. J. Reich, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 428.
- ¹⁰⁸⁾ K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 429.
- ¹⁰⁹⁾ D. L. J. Clive, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 100.
- ¹¹⁰⁾ T. Hori, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1689.
- ¹¹¹⁾ H. J. Reich, S. Wollowitz, J. E. Trend, F. Chow, D. F. Wendelborn, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1697.
- ¹¹²⁾ D. L. J. Clive, *Tetrahedron* **1978**, 34, 1049.
- ¹¹³⁾ T. G. Back, S. Collins, R. G. Kerr, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1564.
- ¹¹⁴⁾ J. D. Buynak, R. Chandrasekaran, A. G. M. Barrett, R. P. Attrill, M. J. Betts, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5362.
- ¹¹⁵⁾ F. A. Davis, O. D. Stringer, J. P. McCauley, Jr., *Tetrahedron* **1985**, 41, 4747.
- ¹¹⁶⁾ A. Toshimitsu, T. Aoi, H. Owada, S. Uemura, M. Okano, *Tetrahedron* **1985**, 41, 5301.
- ¹¹⁷⁾ M. Tiecco, L. Testaferri, A. Temperini, L. Bagnoli, F. Marini, C. Santi, *Synlett* **2001**, 11, 1767.
- ¹¹⁸⁾ W. Zhang, H. Yu, Y. Gao, J. Meng, T. Matsuura, *Chem. Commun.* **2003**, 498.
- ¹¹⁹⁾ N. Miyoshi, Y. Takai, S. Murai, N. Sonoda, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1978**, 51, 1265.
- ¹²⁰⁾ A. G. Kutateladze, J. L. Kice, T. G. Kutateladze, N. S. Zefirov, N. V. Zyk, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1949.
- ¹²¹⁾ D. Seebach, B. Weidmann, L. Wilder, "Modern Synthetic Methods 1983", éditeur : R. Scheffold, Otto Salle Verlag : Frankfurt, **1983**, p. 323.
- ¹²²⁾ C. H. Behrens, S. Y. Koo, K. B. Sharpless, F. J. Walker, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5687.
- ¹²³⁾ C. Le Drian, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1399.

-
- ¹²⁴⁾ K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2697.
- ¹²⁵⁾ a) D. Liotta, W. Markiewicz, H. Santiesteban, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *50*, 4365.
b) D. Liotta, U. Sunay, H. Santiesteban, W. Markiewicz, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2605.
- ¹²⁶⁾ a) M. Miyashita, M. Hoshino, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 347.
b) M. Miyashita, T. Suzuki, M. Hoshino, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12469.
- ¹²⁷⁾ S. Berlin, C. Ericsson, L. Engman, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8386.
- ¹²⁸⁾ G. Arvai, D. Fattori, P. Vogel, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10621.
- ¹²⁹⁾ a) P. Renaud, J. P. Vionnet, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5895.
b) J. P. Vionnet, P. Renaud, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1781.
c) P. Renaud, *Chimia* **2001**, *55*, 1045.
- ¹³⁰⁾ J. Sun, Y. Dong, L. Cao, X. Wang, S. Wang, Y. Hu, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8932.
- ¹³¹⁾ H. Firouzabadi, N. Iranpoor, H. Hazarkhani, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7527.
- ¹³²⁾ J. Wu, X. Sun, W. Sun, S. Ye, *Synlett* **2006**, *15*, 2489.
- ¹³³⁾ J.-L. Reymond, A. A. Pinkerton, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2128.
- ¹³⁴⁾ J. Cossy, J.-L. Ranaivosata, V. Bellosta, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2067.
- ¹³⁵⁾ G. Just, T. J. Liak, M.-I. Lim, P. Potvin, Y. S. Tsantrizos, *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2024.
- ¹³⁶⁾ P. Wipf, P. Jeger, Y. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 351.
- ¹³⁷⁾ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of laboratory chemicals*, Pergamon Press, 3rd Edition, **1988**.