



HAL
open science

Modification régio- et chimiosélective de polyols par réduction de dérivés carbonyles par des hydrures de zirconium générés in situ

Romain Renard

► **To cite this version:**

Romain Renard. Modification régio- et chimiosélective de polyols par réduction de dérivés carbonyles par des hydrures de zirconium générés in situ. Chimie organique. Normandie Université, 2021. Français. NNT : 2021NORMIR33 . tel-03634344

HAL Id: tel-03634344

<https://theses.hal.science/tel-03634344v1>

Submitted on 7 Apr 2022

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.



Normandie Université

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Chimie Organique

Préparée au sein de l'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen

Modification régio- et chimiosélective de polyols par réduction de dérivés carbonyles par des hydrures de zirconium générés *in situ*

**Présentée et soutenue par
Romain RENARD**

**Thèse soutenue publiquement le 20 décembre 2021
devant le jury composé de**

M. Sébastien Vidal	Directeur de recherche / CNRS	Rapporteur
M. Jérôme Désiré	Maître de conférences / Université de Poitiers	Rapporteur
M. Jean-Luc Vasse	Maître de conférences / Université de Reims	Examinateur
M. Vincent Levacher	Directeur de recherche / CNRS	Examinateur
M. Antoine Joosten	Maître de conférences / INSA Rouen Normandie	Examinateur
M. Thomas Lecourt	Professeur / INSA Rouen Normandie	Directeur de thèse

Thèse dirigée par Thomas LECOURT, laboratoire COBRA



Résumé

Ces travaux de thèse ont été consacrés à l'étude des propriétés d'hydrures de zirconium générés *in situ* dans le cadre d'une réaction de déprotection régio- et chimiosélective de composés carbonylés. Nous avons tout d'abord exploré la capacité de notre système à déprotéger régiosélectivement l'acétate primaire de sucres à l'aide d'une quantité catalytique de zirconium et effectué les études mécanistiques nécessaires à la compréhension de la réaction. Par ailleurs, nous avons étudié l'effet des ligands du zirconocène employé sur la conversion et la sélectivité de la réaction et réalisé la déprotection orthogonale d'un acétate en présence d'un groupement benzoate. Afin de développer une nouvelle méthode de déprotection orthogonale nous nous sommes ensuite intéressés à l'élaboration d'une réaction de déprotection chimiosélective de carbonates de méthyle en présence d'esters. Tout d'abord mise au point sur des substrats modèles, elle s'est par la suite avérée efficace sur des sucres plus complexes. Nous avons enfin choisi de sonder l'efficacité de notre système sur la déprotection régio- et chimiosélective de la cytidine peracétylée afin d'atteindre des substrats fonctionnalisés d'intérêt en synthèse organique.

Mots-clés : hydrures de zirconium, orthogonalité, composés carbonylés, sucres, nucléosides.

This work has been focused on the regio- and chemoselective deprotection reaction of carbonylated compounds by zirconium hydrides generated *in situ*. We first explored the capacity of our system to regioselectively deprotect the primary acetate of carbohydrate derivatives thanks to a catalytic amount of zirconocene and carried out the mecanistic studies needed to explain the reaction. We also explored the effect of the ligands of the zirconocene on the conversion and the selectivity of the reaction and performed the orthogonal deprotection of an acetate in presence of a benzoate. In order to develop a new orthogonal deprotection method, we considered the elaboration of a chemoselective deprotection of methyl carbonates in presence of esters. The methodology was first on model compounds before being used efficiently on more complex carbohydrates. Finally, the efficiency of our system was applied on the regio- and chemoselective deprotection of the peracetylated cytidine in order to synthesize functionalized compounds useful in organic synthesis.

Key words : zirconium hydrides, orthogonality, carbonylated compounds, carbohydrates, nucleosides.

Remerciements

Je tiens dans un premier temps à exprimer ma plus profonde reconnaissance à Jérôme Désiré et Sébastien Vidal pour avoir accepté de juger ce travail en tant que rapporteurs, ainsi qu'à Jean-Luc Vasseet Vincent Levacher pour avoir bien voulu participer à ce jury.

J'ai eu la chance d'effectuer ce travail à l'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen, au sein du laboratoire COBRA (UMR 6014) et tiens à remercier le professeur Mourad Boukhalfa, directeur de l'INSA de Rouen, ainsi que le docteur Vincent Levacher, directeur de l'équipe Hétérocycles du Laboratoire COBRA, pour m'avoir accueilli au sein de cette unité de recherche.

Je remercie également le professeur Thomas Lecourt d'avoir accepté de diriger ma thèse et de m'avoir fait bénéficier de ses connaissances ainsi que de ses compétences scientifiques et pédagogiques. Je tiens également à remercier le docteur Antoine Joosten pour avoir accepté d'être co-encadrant de ma thèse mais aussi pour ses qualités humaines, son écoute et sa bonne humeur.

Je voudrais également remercier tout le personnel, « ma voisine » Véronique Chassagne, Joëlle Linard, Françoise Ringot, Alexandra Le Foll-Devaux, Laetitia Bailly et Emilie Petit, Albert Marcual, Laurent Croguennoc, Camille Mabire, Charles Lanel ainsi que tout le pôle administratif du COBRA et de l'école doctorale pour le soutien technique et logistique qu'ils ont apporté tout au long de ces trois années.

Je remercie également les docteurs Christine Baudequin et Cédric Schneider pour m'avoir fait entrer dans cette équipe durant mes stages et pour leurs conseils pendant ces trois années.

Cette thèse n'aurait jamais pu être menée à bien sans l'entraide et la bonne humeur apportées par toute l'équipe. Pour cela, je tiens tout d'abord à remercier la docteur Jana Hammoud (ma collègue préférée) pour ses conseils et la bonne humeur qu'elle a apporté tout au long de ma thèse. Je remercie aussi le docteur Thibaut Courant pour m'avoir formé lors de mon arrivée en thèse ainsi que le docteur Yann Bourne-Branchu pour son écoute et les discussions Marvel et Star Wars que nous avons pu avoir. Je remercie aussi mes collègues

de laboratoire Loïc Fontaine, Nicolas Jouandon et Anselme Geulin pour l'ambiance agréable qu'ils ont su créer ainsi que Aurore Segovia et Marine Cotard, que j'ai eu la chance de pouvoir encadrer.

Un très grand merci à toutes les personnes que j'ai eu l'honneur de pouvoir rencontrer à l'IRCOF pour toutes ces moments passés ensemble. Tout d'abord mes collègues de promotion Alexandra Benichou et Arthur (Couillère !) Lebrêne, mais aussi Thomas Delouche, Thomas Martzel (Toto), David Pierrot, Ludovic Leleu, Sifeddine Aouina (Sifou), Florian (Sancho) Panza, Baptiste Gérardin, Iman Traboulsi, Mahmoud Hachem (Mahmoudy), Pierre Milbeo, Jeanne Fichez, Thifanie Christine, Thomas Glachet (Glacheto), Sébastien Coufourier et David Reyes Loya (Pépito). Je remercie également Anaïs Coffinet pour les discussions du midi et son soutien au cours des derniers mois de cette thèse.

Je souhaite aussi tout le meilleur à Rabah Azzouz, Ludovic Peauger, Orlane Bouguet, Tony Tite et Vincent Gembus, membres de l'ancienne cellule VFP Thérapies.

Je tiens à remercier tout particulièrement Julien Annibaletto (Speedy) pour son aide et sa bonne humeur permanente, Alexia Ville pour ses conseils ainsi que toutes les soirées jeux/cinéma et Romain (Sénior) Mougeot pour les soirées jeux de société et les références à Kaamelott.

Je remercie aussi Claire Segovia. Tout n'a pas été facile mais tu as toujours été présente pour m'aider à avancer et à m'améliorer. Je te dois énormément. Merci à toi.

Je n'oublierai pas de remercier Anaïs Duhamel pour toutes les soirées pharmacie qui m'ont régulièrement permis de décrocher de la chimie mais aussi pour sa présence depuis tant d'années.

Je remercie enfin toute ma famille pour leur soutien et plus particulièrement mes parents, qui m'ont toujours encouragé et m'ont permis d'être où j'en suis aujourd'hui.

Abbréviations

A

A.L. : Acide de Lewis

B

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

Bu : Butyle

Bz : Benzoate

C

Cat. : Catalytique

Cp : Cyclopentadiényle

Cp* : η^5 -Pentaméthylcyclopentadiényle

CSA : Camphorsulfonic acid (acide camphorsulfonique)

D

DFT : Density Functional Theory (théorie de la fonctionnelle de la densité)

DIBAL-Cl : Chlorure de diisobutylaluminium

DIBAL-H : Hydrure de diisobutylaluminium

DMAP : *N,N*-diméthylaminopyridine

E

Et : Ethyle

éq. : Equivalent

G

GF : Groupement fonctionnel

GP : Groupement protecteur

H

h : Heures

HRMS : High Resolution Mass Spectrometry (spectrométrie de masse à haute résolution)

I

IR : Infrarouge

L

Liq. : Liquide

M

MAO : Méthylaluminoxane

Me : Méthyle

mL : Millilitre

Ms : Mésyle

min : Minutes

m. p. : melting point (point de fusion)

N

n. d. : non déterminé

Ns : Nosyle

P

Piv : Pivalate

R

Rdt : Rendement

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

r. t. : room temperature

T

T : Température

t : Temps

t. a. : Température ambiante

^tBu : *tert*-butyle

THF : Tétrahydrofurane

TIBAL : Triisobutylaluminium

Ts : Tosyle

Table des Matières

INTRODUCTION GENERALE	25
A. Déprotection régiosélective de composés peracétylés	26
1) Méthodes de déprotection enzymatiques	26
2) Méthodes de déprotection chimiques	27
B. Utilisation de mélanges de zirconocènes et d'organoaluminiques en chimie organique	31
1) Polymérisation de Ziegler-Natta	31
2) Le réactif de Schwartz	34
a) Synthèse du chlorohydrure de zirconocène	34
b) Hydrozirconation d'alcènes et d'alcynes	34
c) Réductions	37
i) Réductions de dérivés carbonylés	37
ii) Réductions d'imines	43
d) Générations <i>in situ</i> du réactif de Schwartz	44
3) Hydroalumination et carboalumination d'alcènes et d'alcynes catalysées par le zirconium	45
a) Hydroalumination de liaisons multiples C-C	45
b) Carboalumination de liaisons multiples C-C	48
C. Déprotection régio- et chimiosélective d'acétates primaires	52
a) Déprotection d'acétates primaires	52
b) Hydroalumination médiée par le zirconium d'acétates primaires	54
D. Objectifs de thèse	57
CHAPITRE 1 : ETUDE DES CLUSTERS MIXTES DE ZIRCONIUM ET D'ALUMINIUM ET DEVELOPPEMENT DE CONDITIONS CATALYTIQUES EN ZIRCONIUM	63
A. Contexte bibliographique : mécanisme de l'hydroalumination d'oléfines catalysée par le zirconium	63
1) Identification des clusters de zirconium et d'aluminium	63
2) Identification des espèces actives	67
3) Mécanisme de la réaction d'hydroalumination d'oléfines catalysée par le zirconium	69
a) Hydrozirconation du propène	69
i) Hydrozirconation par le réactif de Schwartz	69
ii) Hydrozirconation par le cluster 1:1	71
iii) Hydrozirconation par les clusters 1:2	72
b) Etape de transmétallation	73
i) Cp ₂ Zr(H)Cl comme agent d'hydrométallation	73
ii) Clusters 162 et iv comme agents d'hydrométallation	74
c) Mécanisme de l'hydroalumination catalysée par le Cp ₂ ZrCl ₂ du propène	75
4) Influence des sels de zirconium sur les clusters	77
5) Objectifs du premier chapitre	79

B. Développement de conditions de déprotection catalytiques en zirconium	81
1) Etude du diester modèle	81
a) Déprotection par le système $K_2CO_3/MeOH$	81
b) Elaboration de conditions catalytiques en zirconium	84
2) Application des conditions catalytiques à l' α -méthyl-glucopyranoside peracétate	85
3) Extension de la réaction de dé- <i>O</i> -acétylation régiosélective catalysée par le zirconium	86
4) Mécanisme de la réaction d'hydroalumination de dérivés carbonylés catalysée par le zirconium	88
C. Etude de l'influence du zirconocène dans la réaction d'hydroalumination de dérivés carbonylés médiée par le zirconium	92
1) Déprotection du diester modèle	92
2) Etude de la déprotection de l' α -méthyl glucopyranoside peracétylé	94
D. Conclusion	96

CHAPITRE 2 : DEPROTECTION CHIMIOSELECTIVE D'ACETATES EN PRESENCE DE BENZOATES.99

A. Etat de l'art de la déprotection chimiosélective d'un acétate en présence d'un benzoate	99
1) Déprotection chimiosélective en conditions acides	100
a) Acide de Brönsted	100
b) Acide de Lewis	102
2) Déprotection chimiosélective en conditions basiques	103
a) Conditions impliquant l'ion méthanolate	103
b) Autres conditions	105
3) Déprotection chimiosélective enzymatique	107
B. Déprotection chimiosélective d'acétates en présence de benzoates	109
1) Utilisation du système $K_2CO_3/MeOH$	109
2) Hydroalumination chimiosélective médiée par le zirconium	110
a) Déprotection chimiosélective assistée par le Cp_2ZrCl_2	110
b) Influence des autres sels de zirconium dans la déprotection chimiosélective d'acétates primaires	112
3) Etude de la déprotection d'un acétate secondaire face à un benzoate primaire	113
a) Déprotection assistée par le Cp_2ZrCl_2	113
b) Influence des sels de zirconium dans la déprotection chimiosélective d'acétates primaires	114
C. Conclusion	115

CHAPITRE 3 : EXTENSION A LA DEPROTECTION CHIMIOSELECTIVE DE CARBONATES DE METHYLE

A. Le carbonate de méthyle	119
1) Utilités du carbonate de méthyle en glycochimie	119
2) Déprotection chimiosélective du carbonate de méthyle en présence d'esters	121
B. Déprotection chimiosélective du carbonate de méthyle en présence d'esters	122
1) Déprotection par les conditions de la littérature	122
a) Etude d'un carbonate primaire en présence d'un pivalate primaire	123
b) Etude d'un carbonate primaire en présence d'un benzoate primaire	124

c)	Déprotection d'un carbonate primaire en présence d'un acétate primaire	126
2)	Hydroalumination médiée par le zirconium des substrats modèles	127
a)	Déprotection d'un carbonate primaire en présence d'un ester primaire	127
i)	Carbonate de méthyle primaire vs. pivalate primaire	127
ii)	Carbonate de méthyle primaire vs. benzoate primaire	129
iii)	Carbonate de méthyle primaire vs. acétate primaire	130
iv)	Conclusion.....	132
b)	Déprotection d'un carbonate primaire en présence d'un ester secondaire	133
i)	Carbonate de méthyle primaire vs. pivalate secondaire.....	133
ii)	Carbonate de méthyle primaire vs. benzoate secondaire	134
iii)	Carbonate de méthyle primaire vs. acétate secondaire	136
c)	Déprotection d'un carbonate secondaire en présence d'un ester primaire	138
i)	Pivalate primaire vs. carbonate de méthyle secondaire	138
ii)	Benzoate primaire vs. carbonate de méthyle secondaire.....	140
iii)	Acétate primaire vs. carbonate de méthyle secondaire	142
iv)	Conclusion.....	143
v)	Conclusion à la déprotection des substrats modèles	144
3)	Extension à la déprotection chimiosélective de sucres	145
a)	Etude de l' α -méthyl-mannopyranoside	145
i)	Déprotection d'un carbonate en position axiale	145
ii)	Optimisation du traitement de la réaction	147
iii)	Déprotection d'un carbonate en position équatoriale.....	149
iv)	Conclusion.....	150
b)	Etude du β -méthyl-glucopyranoside	150
i)	Déprotection d'un carbonate en position 2.....	150
ii)	Déprotection d'un carbonate en position 3.....	151
C.	Conclusion	152
CHAPITRE 4 : DEPROTECTION ET FONCTIONNALISATION REGIOSELECTIVES DE NUCLEOSIDES PERACETYLES.....		
155		
A.	Déprotection régiosélective de nucléosides peracétylés : état de l'art.....	157
1)	Déprotection régiosélective par des enzymes	157
2)	Déprotection par des méthodes chimiques	159
3)	Conclusion	160
B.	Synthèse de nucléosides par hydroalumination régiosélective d'acétates primaires.	160
1)	Déprotection de la cytidine peracétylée	161
a)	Déprotection par le réactif de Schwartz	161
b)	Déprotection par un mélange de zirconium et de DIBAL-H.....	164
2)	Déprotection et fonctionnalisation du peracétate de ribofuranose	166
a)	Déprotection du ribofuranose peracétylé.....	167
b)	Fonctionnalisation de la position 5 du 1,2,3-tri- <i>O</i> -acétyl ribofuranose 282	170
C.	Conclusion	172
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES		
175		
EXPERIMENTAL PROCEDURE		
185		

Table des Schémas

Schéma 1 : Synthèse de composés bioactifs possédant un alcool primaire libre.....	25
Schéma 2 : Déprotection régiosélective enzymatique de l' α -méthyl-glucoopyranoside peracétylé	26
Schéma 3 : Déprotections sélectives enzymatiques d'un pyranose	27
Schéma 4 : Alcoolyse régiosélective d'acétates catalysée par un acide de Lewis	28
Schéma 5 : Déprotection régiosélective d'un acétate primaire catalysée par un cluster d'étain	28
Schéma 6 : Déprotection régiosélective de la position 2 d'un sucre peracétylé	29
Schéma 7 : Méthanolyse régiosélective d'un acétate primaire assistée par du diiode	29
Schéma 8 : Déprotection sélective d'un triterpénoïde pentacyclique par l'ammoniaque dans le méthanol	30
Schéma 9 : Polymérisation historique de l'éthène par Zieger <i>et al.</i>	31
Schéma 10 : Polymérisation de l'éthène par un mélange de titane et d'aluminium	31
Schéma 11 : Polymérisation syndiotactique du propène élaborée par Natta <i>et al.</i>	32
Schéma 12 : Polymérisation atactique de l'éthène par la procédure de Sinn <i>et al.</i>	33
Schéma 13 : Mécanisme de la polymérisation atactique d'un alcène catalysée par un zirconocène ..	33
Schéma 14 : Synthèse historique du réactif de Schwartz par réduction du Cp_2ZrCl_2 par le $LiAlH_4$	34
Schéma 15 : Hydrozirconation d'alcynes et d'alcènes par le réactif de Schwartz	34
Schéma 16 : Exemples d'hydrozirconations d'alcènes terminaux et non terminaux par le réactif de Schwartz	35
Schéma 17 : Fonctionnalisations possibles d'un chloroalkylzirconium.....	36
Schéma 18 : Synthèse totale de la (\pm)-lupinine <i>via</i> hydrozirconation et halogénéation d'un alcène.....	36
Schéma 19 : Synthèse totale de la lissoclinolide <i>via</i> un couplage croisé entre un zirconocène et un dérivé bromé	37
Schéma 20 : Réduction du dioxyde de carbone et de la dihydrofuran-2-one par le réactif de Schwartz	37
Schéma 21 : Réduction d'un amide secondaire en imine	38
Schéma 22 : Exemples d'amides réduits en imines par le réactif de Schwartz.....	38
Schéma 23 : Exemples de réductions d'amides tertiaires en aldéhydes par le réactif de Schwartz	39
Schéma 24 : Mécanisme de la réduction d'amides tertiaires en aldéhydes par le $Cp_2Zr(H)Cl$	39
Schéma 25 : Exemples de réductions suivies d'une allylation d'amides secondaires et tertiaires.....	40
Schéma 26 : Mécanismes des réductions par le réactif de Schwartz d'amides secondaires et tertiaires suivies par une addition nucléophile.....	41
Schéma 27 : Réduction et addition nucléophile d'un amide dans le cadre de la synthèse totale de la (\pm)-géphyrotoxine.....	41
Schéma 28 : Exemples de réduction d'acétamides par le réactif de Schwartz	42
Schéma 29 : Réduction d'acétamides de nucléosides.....	42
Schéma 30 : Exemples de réduction d'imines <i>N</i> -tosylées par le $Cp_2Zr(H)Cl$	43
Schéma 31 : Exemples de réductions d'oxides de phosphine ou de sulfures de phosphine par $Cp_2Zr(H)Cl$	43
Schéma 32 : Méthodes de génération <i>in situ</i> du réactif de Schwartz.....	44
Schéma 33 : Réaction parasite du chlorure de diisobutylaluminium.....	45
Schéma 34 : Hydroalumination d'alcènes et d'alcynes catalysées par le zirconium	45
Schéma 35 : Hydroalumination catalysée par des complexes de titane et de zirconium de <i>n</i> -octène par Asinger <i>et al.</i>	46
Schéma 36 : Hydroalumination d'alcènes catalysée par le Cp_2ZrCl_2	47

Schéma 37 : Hydroalumination d'alcènes linéaires et cycliques par le système Cp ₂ ZrCl ₂ /DIBAL-Cl.....	47
Schéma 38 : Carboaluminations d'alcynes et d'alcènes assistées par le zirconium	48
Schéma 39 : Fonctionnalisation d'un organoaluminique	49
Schéma 40 : Carboaluminations d'alcynes catalysées par le Cp ₂ ZrCl ₂	49
Schéma 41 : Carboaluminations asymétriques d'alcènes catalysées par le zirconium développées par Negishi <i>et al.</i>	52
Schéma 42 : Synthèse classique du glucopyranose acétylé possédant un alcool primaire libre	53
Schéma 43 : Approche du laboratoire.....	53
Schéma 44 : Modulation stérique de l'espèce active.....	57
Schéma 45 : Développement de conditions catalytiques en zirconium	58
Schéma 46 : Développement d'une réaction de déprotection d'esters chimiosélective	58
Schéma 47 : Déprotection chimiosélective envisagée de carbonates de méthyles	58
Schéma 48 : Hydroalumination d'alcènes catalysée par le dichlorure de zirconocène	63
Schéma 49 : Formation du dimère i	65
Schéma 50 : Formation du complexe iv	66
Schéma 51 : Evolution du cluster iv	66
Schéma 52 : Evolution du cluster vii	67
Schéma 53 : Clusters potentiellement actifs dans le cadre de l'hydroalumination d'alcènes	68
Schéma 54 : Equilibre et réactivité des clusters de zirconium et d'aluminium	69
Schéma 55 : Profil énergétique de l'hydrozirconation par le réactif de Schwartz.....	70
Schéma 56 : Profil énergétique de l'hydrozirconation du propène par 162	71
Schéma 57 : Profil énergétique de l'hydrozirconation du propène par iv	72
Schéma 58 : Transmétallation et libération du réactif de Schwartz	73
Schéma 59 : Transmétallation et libération du cluster 1:1	74
Schéma 60 : Profil énergétique des réactivités du réactif de Schwartz.....	75
Schéma 61 : Mécanisme de l'hydroalumination catalysée par le Cp ₂ ZrCl ₂ du propène	77
Schéma 62 : Effet des ligands de zirconocènes dichlorés sur les clusters de zirconium et d'aluminium	79
Schéma 63 : Elaboration de conditions catalytiques en Cp ₂ ZrCl ₂	80
Schéma 64 : Déprotection du diester 167 par le système Cp ₂ ZrCl ₂ /DIBAL-H	81
Schéma 65 : Déprotection de l' α -méthyl-glucopyranose 1 dans le toluène.....	88
Schéma 66 : Transfert d'hydrure réalisé par un cluster de zirconium et d'aluminium de ratio 1:1	89
Schéma 67 : Transfert d'hydrure réalisé par un cluster de zirconium et d'aluminium de ratio 1:2	90
Schéma 68 : Cycle catalytique de l'hydroalumination catalysée au zirconium de composés carbonylés ($\Delta G_{298 K}$ (kCal/mol))	91
Schéma 69 : Réaction d'hydroalumination de dérivés carbonylés catalysée par Cp ₂ ZrCl ₂	96
Schéma 70 : Modulation du zirconocène sur la réaction de dé-O-acétylation régiosélective d'acétates primaires.....	97
Schéma 71 : Projet de mise en place d'une déprotection chimiosélective.....	99
Schéma 72 : Déprotection chimiosélective d'acétates utilisée dans le cadre de la synthèse totale du (\pm)-Zeylena.....	100
Schéma 73 : Exemples de déprotection chimiosélective d'acétates par le système AcCl/MeOH	101
Schéma 74 : Déprotection chimiosélective d'acétates utilisée lors de la synthèse totale de la désoxysaliréposide	101
Schéma 75 : Exemple de déprotection chimiosélective par Yb(OTf) ₃	102
Schéma 76 : Exemple de déprotection chimiosélective par MoO ₂ Cl ₂	103
Schéma 77 : Exemple de déprotection sélective d'acétate par le couple K ₂ CO ₃ /MeOH	103
Schéma 78 : Exemple de déprotection sélective par utilisation du méthoxide de magnésium	104

Schéma 79 : Exemple de déprotection chimiosélective d'acétate par l'ammoniaque dans le méthanol	105
Schéma 80 : Exemple de déprotection chimiosélective par utilisation d'hydroxyde de lithium	105
Schéma 81 : Exemple de déprotection régio- et chimiosélective par l'hydrazine hydratée.....	106
Schéma 82 : Exemple de déprotection chimiosélective par la (2,4,6-triméthoxyphényl)phosphine .	106
Schéma 83 : Exemple de déprotection régio- et chimiosélective d'un disaccharide par la lipase <i>Candida antarctica</i>	107
Schéma 84 : Etude d'enzymes dans la déprotection sélective d'un acétate en présence d'un benzoate	108
Schéma 85 : Bilan du développement d'une réaction de déprotection chimiosélective d'un acétate primaire face à un benzoate primaire	116
Schéma 86 : Bilan de la déprotection chimiosélective d'un acétate secondaire face à un benzoate primaire	116
Schéma 87 : Exemple de formation d'un 1,2- <i>trans</i> glycoside assistée par la participation d'un acétate	120
Schéma 88 : Exemple de formation sélective d'un 1,2- <i>trans</i> glycoside assistée par la participation d'un carbonate de méthyle	120
Schéma 89 : Synthèse d'un trisaccharide par déprotection sélective d'un carbonate de méthyle	121
Schéma 90 : Exemples de réactivité de la méthode de déprotection de carbonates de méthyle développée par Iadonisi <i>et al.</i>	122
Schéma 91 : Mécanisme de la formation du produit 259 à partir de 177	141
Schéma 92 : Déprotection d'un carbonate de méthyle en présence d'un benzoate vicinal sur le dérivé de l' α -méthyl-mannopyranoside 179	146
Schéma 93 : Exemple de synthèse de 278 à partir de la cytidine	156
Schéma 94 : Déprotection souhaitée de la cytidine peracétylée.....	157
Schéma 95 : Déprotection sélective enzymatique de la cytidine tétraacétate 90	157
Schéma 96 : Déprotection sélective enzymatique d'acétates primaires de la cytidine peracétylée..	158
Schéma 97 : Exemples de déprotections sélective enzymatique de l'acétate primaire de 90	158
Schéma 98 : Déprotection de la cytidine peracétylée par le cluster d'étain d'Otera <i>et al.</i>	159
Schéma 99 : Synthèse d'un nucléotide d'intérêt par Bearne <i>et al.</i>	159
Schéma 100 : Approches envisagées pour la synthèse de la cytidine modifiée en 5'	161
Schéma 101 : Déprotection de la cytidine peracétylée par le réactif de Schwartz	162
Schéma 102 : Approche envisagée pour la synthèse d'un dérivé de la cytidine fonctionnalisé en 5'	166
Schéma 103 : Nouvelle voie de synthèse de la cytidine fonctionnalisée en position 5'	167
Schéma 104 : Bilan de la déprotection de 90	172
Schéma 105 : Voie envisagée pour la déprotection sélective de la cytidine	172
Schéma 106 : Bilan de la synthèse d'un dérivé de cytidine tosylé en 5'	173
Schéma 107 : Structure de l' α -ribofuranose peracétylé	173
Schéma 108 : Objectif général des travaux de thèse	175
Schéma 109 : Hydroalumination catalysée au zirconium de dérivés peracétylés	175
Schéma 110 : Substrats à étudier à l'aide de zirconocènes encombrés	176
Schéma 111 : Déprotection chimiosélective d'un acétate en présence d'un benzoate	177
Schéma 112 : Déprotection d'un carbonate de méthyle primaire en présence d'un ester primaire .	177
Schéma 113 : Déprotection d'un carbonate de méthyle primaire en présence d'un ester secondaire	178
Schéma 114 : Déprotection d'un carbonate de méthyle secondaire en présence d'un ester primaire	178

Schéma 115 : Déprotection optimisée d'un carbonate de méthyle axial en présence d'un benzoate équatorial sur l' α -méthyl-mannopyranoside 179	179
Schéma 116 : Bilan de la déprotection d'un carbonate de méthyle équatorial en présence d'un benzoate axial sur 261	179
Schéma 117 : Bilan de la déprotection d'un carbonate de méthyle en présence d'un benzoate sur le β -méthyl-glucopyranoside	180
Schéma 118 : Essai préliminaire de déprotection d'un carbonate de méthyle secondaire axial en présence d'un Boc secondaire équatorial	181
Schéma 119 : Déprotection envisagée d'un carbonate de méthyle secondaire équatorial en présence d'un Boc secondaire axial.....	181
Schéma 120 : Première voie d'obtention de la cytidine fonctionnalisée en position 5'	182
Schéma 121 : Solution envisagée pour la synthèse de la cytidine fonctionnalisée en position 5'	182
Schéma 122 : Deuxième voie de synthèse de la cytidine fonctionnalisée en position 5'	183

Table des Figures

Figure 1 : Exemples de synthèses totales employant une réaction de carboalumination	50
Figure 2 : Structure du $(\text{NMI})_2\text{ZrCl}_2$	51
Figure 3 : Déprotection de composés peracétylés par le système $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{DIBAL-H}$	54
Figure 4 : Tolérance fonctionnelle de la réaction de déprotection.....	55
Figure 5 : Limites de la réaction de déprotection	56
Figure 6 : Réactif de Schwartz et espèce active de la réaction de déprotection régiosélective d'acétates primaires	56
Figure 7 : Déprotection et fonctionnalisation sélectives de la position 5' de la cytidine peracétylée .	59
Figure 8 : Diester et sucre d'étude dans le développement de conditions catalytiques	59
Figure 9 : Diesters d'intérêt pour le développement d'une réaction de déprotection chimiosélective	60
Figure 10 : Composés modèles choisis pour nos études de déprotection de carbonates de méthyle.	60
Figure 11 : Cytidine peracétylée et β -ribofuranose peracétate d'étude	61
Figure 12 : Dimère de zirconium et d'aluminium.....	64
Figure 13 : Exemples d'ouverture de clusters de zirconium et d'aluminium et de chélation d'alcène	68
Figure 14 : Effet des ligands des dihydrures de zirconocène sur leurs structures	78
Figure 15 : Zirconocènes sélectionnés pour la réaction de déprotection régiosélective d'acétates	80
Figure 16 : RMN ^1H de la déprotection du substrat 167 par le système $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$	82
Figure 17 : Déprotection de composés peracétylés par une quantité catalytique de zirconium	86
Figure 18 : Tolérance fonctionnelle de la réaction de déprotection catalysée au zirconium	87
Figure 19 : Clusters actifs dans la réaction de déprotection régiosélective d'acétates primaires.....	89
Figure 20 : Zirconocènes envisagés	92
Figure 21 : Diester modèle de l'étude de déprotection chimiosélective d'acétates en présence de benzoates	109
Figure 22 : Structure d'un carbonate de méthyle	119
Figure 23 : Substrats étudiés dans le cadre de la déprotection chimiosélective d'un carbonate de méthyle.....	122
Figure 24 : Bilan de la déprotection d'un carbonate de méthyle en présence d'un pivalate	144
Figure 25 : Bilan de la déprotection d'un carbonate de méthyle en présence d'un benzoate	145
Figure 26 : Bilan de la déprotection d'un carbonate de méthyle en présence d'un acétate	145
Figure 27 : Exemples de médicaments issus d'un nucléoside.....	155

Introduction Générale

Les produits naturels tels que les glycoprotéines,¹ les glycolipides² ou encore des agents antibiotiques ou anticancéreux³ sont abondants et présentent des activités biologiques importantes et variées.⁴ Cependant, la synthèse de composés naturels et de produits bioactifs est une chimie pouvant être longue et complexe qui nécessite très souvent la manipulation d'une grande variété de groupements protecteurs orthogonaux et des méthodes de déprotection correspondantes. Classiquement, cette synthèse requiert trois étapes : 1) protection régiosélective de l'alcool primaire par un groupement à fort encombrement stérique, 2) acétylation des alcools secondaires par un groupement tel qu'un acétate, 3) déprotection chimiosélective de la position primaire (Schéma 1).⁴⁻⁵

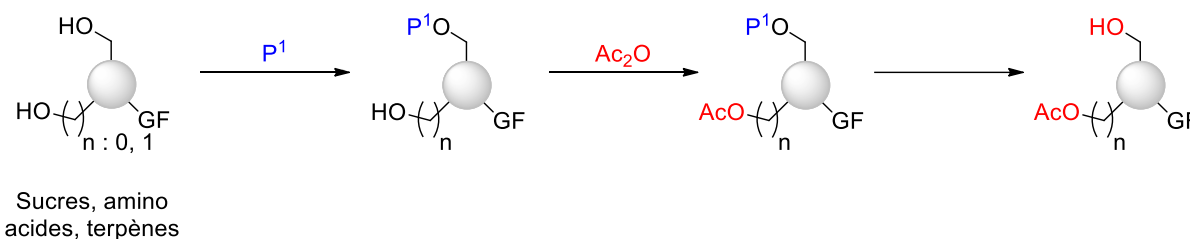


Schéma 1 : Synthèse de composés bioactifs possédant un alcool primaire libre

Facile à installer et à déprotéger,⁶ les acétates sont des groupements protecteurs dont l'emploi a connu un essor important dans le cadre de la préparation d'intermédiaires d'intérêts impliqués dans la synthèse de produits naturels et de biomatériaux.⁷ Dans ce contexte, le développement de nouvelles méthodologies permettant la déprotection régiosélective de composés naturels polyacétylés est un enjeu primordial en synthèse organique.

¹ Sharon, N.; Lis, H. *Chem. Eng. News* **1981**, *59*, 21–44.

² Anderson, L.; Unger, F. M. *ACS Symp. Ser.* **1983**, *231*.

³ a) Kennedy, J. F.; White, C. A. "Bioactive Carbohydrates", Wiley: New York, **1983**, b) Tipson, R. S.; Horton, D. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1983**, *41*.

⁴ Nicolaou, K. C.; Dolle, R. E.; Papahatjis, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4189–4192.

⁵ Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 155–173.

⁶ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, John Wiley & Sons, Inc, **1991**.

⁷ a) Nasiri, M.; Saxon, D. J.; Reineke, T. M. *Macromolecules* **2018**, *51*, 2456–2465; b) Pelegri-O'Day, E. M.; Paluck, S. J.; Maynard, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1145–1154; c) Dauner, M.; Batroff, E.; Bachmann, V.; Hauck, C. R.; Wittmann, V. *Bioconjugate Chem.* **2016**, *27*, 1624–1637.

A. Déprotection régiosélective de composés peracétylés

1) Méthodes de déprotection enzymatiques

Parmi les solutions envisagées pour simplifier les séquences réactionnelles, la déprotection régiosélective de substrats peracétylés a été particulièrement considérée et a tout d'abord mené à l'élaboration de plusieurs méthodes enzymatiques.⁸ En effet, la première approche de déprotection régiosélective de composés peracétylés fait appel à des estérases et a été décrite en 1986 par Wong *et al.*⁹ Ces travaux reposent ainsi sur l'utilisation d'une enzyme issue de *Candida cylindracea* pour réaliser la déprotection régiosélective de la position 6 de l' α -méthyl-glucopyranoside peracétylé **1** et obtenir ainsi l'alcool **2** avec un rendement de 80% (Schéma 2). L'alcool obtenu peut ensuite être converti en fluor afin de générer le composé antitumoral **3**,¹⁰ être méthylé¹¹ ou bien être engagé dans des réactions de glycosidations en tant qu'accepteur de glycosyle et permettre la synthèse d'un disaccharide tel que **5**.¹²

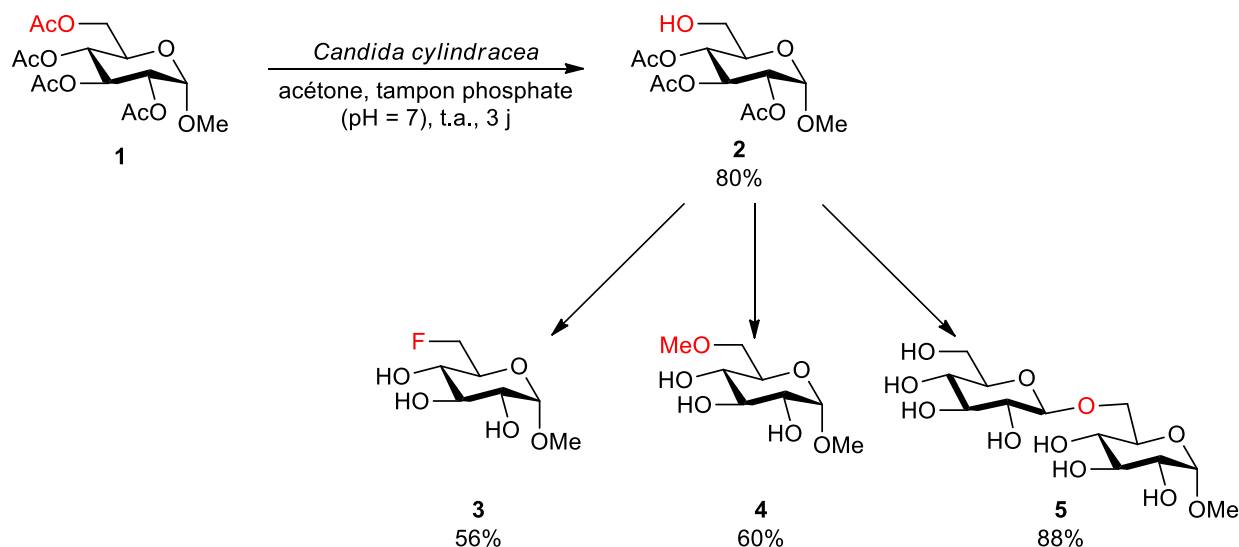


Schéma 2 : Déprotection régiosélective enzymatique de l' α -méthyl-glucopyranoside peracétylé

⁸ Kadereit, D.; Waldmann, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3367–3396.

⁹ Sweers, H. M.; Wong, C. Huey. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6421–6422.

¹⁰ Bessell, E. M.; Courtenay, V. D.; Foster, A. B.; Jones, M.; Westwood, J. H. *Eur. J. Cancer* **1973**, *9*, 463–470.

¹¹ Cleve, J. W. V.; Inglett, G. E.; Tjarks, L. W. *Carbohydr. Res.* **1985**, *137*, 259–264.

¹² Forsgren, M.; Jansson, P.-E.; Kenne, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2383.

Glänzer *et al.* ont également décrit la déprotection sélective de la position 2 du pyranose **6** à partir de l'enzyme issue de *Rhizopus javanicus* avec un rendement moyen de 47% (Schéma 3).¹³ A partir du même substrat, Anderle *et al.* ont successivement décrit la déprotection sélective de la position 4 par l'enzyme issue de *Porcine pancreas* avec des rendements compris entre 63% et 69% puis celle de la position 2 par *Candida cylindracea* à hauteur de 77% afin d'atteindre la structure **9**.¹⁴

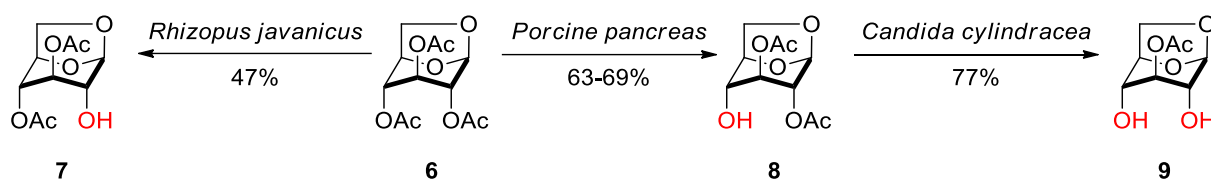


Schéma 3 : Déprotections sélectives enzymatiques d'un pyranose

Malgré les progrès effectués dans le domaine de la biocatalyse, ces méthodes se sont peu imposées. En effet, les enzymes présentent une forte spécificité pour leurs substrats ainsi qu'une activité catalytique assez limitée et une faible stabilité, ce qui limite fortement leur champ d'application.¹⁵ Afin de les remplacer, des méthodes chimiques ont parallèlement été développées.

2) Méthodes de déprotection chimiques

Au-delà de ces méthodes enzymatiques, des méthodes chimiques ont aussi été développées afin de déprotéger sélectivement des composés peracétylés. La première procédure référencée est une alcoolyse d'acétates employant un acide de Lewis, le triflate d'ytterbium, comme catalyseur dans l'isopropanol.¹⁶ Ce système a été élaboré par Ilangovan *et al.* et a été appliqué à divers polyols protégés par des acétates, des benzoates et des pivalates. Dans le cadre de substrats possédant un acétate primaire et un acétate secondaire tels que **10**, la déprotection s'effectue avec une sélectivité en faveur de l'acétate primaire

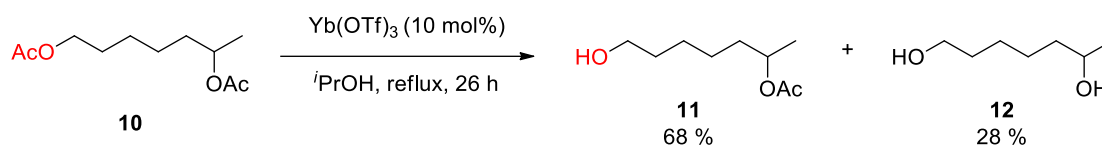
¹³ Csuk, R.; Glänzer, B. I. *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* **1988**, *43*, 1355-1357.

¹⁴ Zemek, J.; Kucar, S.; Anderle, D. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1987**, *52*, 2347-2352.

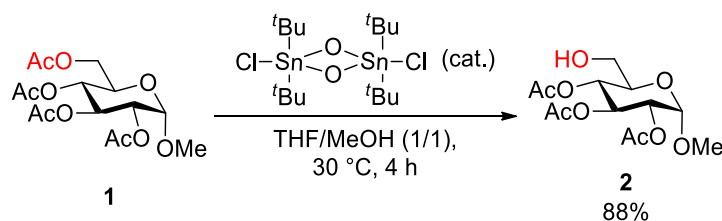
¹⁵ Reetz, M. T. *The Chemical Record* **2016**, *16*, 2449-2459.

¹⁶ Sharma, G. V. M.; Ilangovan, A. *Synlett* **1999**, *1999*, 1963-1965.

(Schéma 4). Cependant, les conditions utilisées, et notamment le chauffage à reflux, empêchent son application à des substrats complexes plus sensibles.



Deux ans plus tard, Otera *et al.* ont décrit une méthode particulièrement efficace de déprotection régio- et chimiosélective d'acétates primaires par méthanolyse catalysée par un complexe d'étain (Schéma 5).¹⁷ Contrairement à la biocatalyse, cette méthode s'applique à une large variété de substrats et est tolérante d'un grand nombre de groupements fonctionnels tels que les acétamides. Son développement est cependant resté assez limité, probablement à cause la faible disponibilité des réactifs employés.¹⁸



Elaborée par Wang *et al.*, l'utilisation d'hydrazine hydratée est une technique qui a permis la déprotection régio- et chimiosélective de la position 2 de glucopyranoses perprotégés avec des rendements allant de 45% à 80%.¹⁹ Elle a ainsi permis l'obtention de de **13** avec un rendement moyen de 49% (Schéma 6). Malgré une efficacité moyenne, cette méthode simple d'utilisation a été employée en glycochimie et a permis l'accès à une large gamme de composés sélectivement déprotégés en position 2.²⁰

¹⁷ Orita, A.; Hamada, Y.; Nakano, T.; Toyoshima, S.; Otera, J. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3321–3327.

¹⁸ a) Wang, H.; Xu, R.; Liang, S.; Ran, F.; Zhang, L.; Zhang, Y.; Zhou, D.; Xiao, S. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 333–336.

¹⁹ Li, J.; Wang, Y. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 211–217.

²⁰ a) Wang, T.; Demchenko, A. V. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4934–4950; b) Filice, M.; Guisan, J.; Palomo, J. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 516–532.

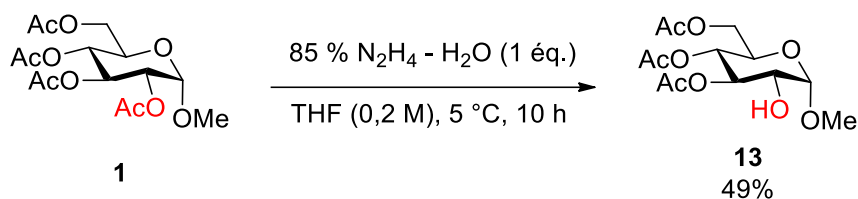


Schéma 6 : Déprotection régiosélective de la position 2 d'un sucre peracétylé

Une réaction de méthanolyse catalysée au diiode a également été développée par Zhang *et al.* et a permis la déprotection sélective de l'acétate primaire d'une gamme de glucopyranoses et de nucléosides (Schéma 7).²¹ Bien qu'apparemment facile à mettre en place et tolérante de plusieurs groupements fonctionnels, elle n'a pas connu d'autres développements (Schéma 7). Le mécanisme proposé pour cette réaction repose tout d'abord sur une complexation de l'un des oxygènes de la position 6 par le diiode suivie par une méthanolyse de l'acétate.

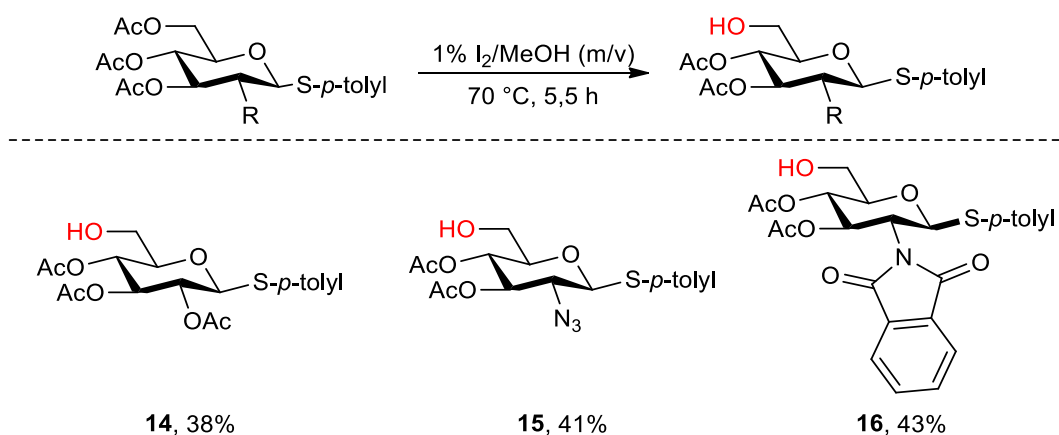


Schéma 7 : Méthanolyse régiosélective d'un acétate primaire assistée par du diiode

Enfin, une autre méthode possible pour déprotéger régiosélectivement un acétate repose sur l'utilisation d'ammoniaque dans le méthanol. En effet, Xiao *et al.* ont ainsi décrit la modification sélective d'un triterpénoïde pentacyclique issu de l'acide oléanolique.¹⁸ L'emploi de cette méthode à température ambiante leur a tout d'abord permis d'obtenir le composé poly-déprotégé **18** mais l'optimisation de la température de réaction a ensuite mené à l'obtention du produit sélectivement dé-O-acétylé **19** (Schéma 8). Une étude de la

²¹ Ren, B.; Cai, L.; Zhang, L.-R.; Yang, Z.-J.; Zhang, L.-H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8083–8086.

réaction en fonction de la température leur a ensuite permis de conclure que la déprotection de la position 2 est suivie par celles de la position 4 puis 3. La position 6 est finalement déprotégée lorsque la température ambiante est atteinte.

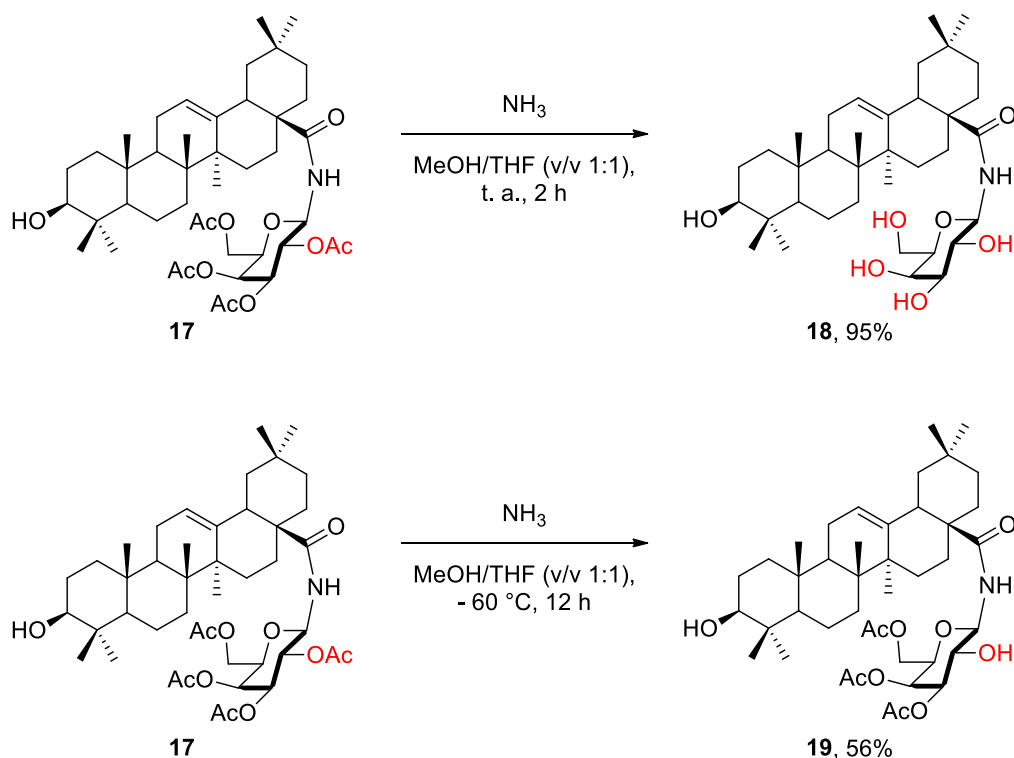


Schéma 8 : Déprotection sélective d'un triterpénoïde pentacyclique par l'ammoniaque dans le méthanol

En conclusion, malgré d'importants développements, la déprotection sélective d'un acétate de composés peracétylés reste un enjeu majeur. En effet, à l'heure actuelle, les enzymes restent trop spécifiques pour être employées sur une large gamme de substrats. Les méthodes chimiques, bien que très efficaces, présentent des rendements généralement peu satisfaisants. Ainsi, seule la déprotection mise au point par Otera *et al.* s'avère particulièrement efficace pour réaliser cette réaction mais souffre cependant de la faible disponibilité de ses réactifs. Dans le cadre de l'élaboration d'une méthode de déprotection efficace et universelle, l'utilisation des systèmes bimétalliques de zirconium et d'aluminium a représenté une avancée importante.²²

²² Gavel, M.; Courant, T.; Joosten, A. Y. P.; Lecourt, T. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1948–1952.

B. Utilisation de mélanges de zirconocènes et d'organoaluminiques en chimie organique

Depuis leur première utilisation, les mélanges de zirconocènes et d'organoaluminiques ont montré un important potentiel en chimie organique aussi bien dans des réactions de polymérisation ou d'hydrozirconation d'alcènes et d'alcynes que dans la réduction de dérivés carbonylés.

1) Polymérisation de Ziegler-Natta

L'utilisation, en chimie organique, de complexes bimétalliques a débuté dans les années 1950 lors du développement, par Ziegler *et al.*, de la polymérisation d'oléfines à partir de triéthylaluminium et de nickel métallique, à hautes pression et température (Schéma 9).²³

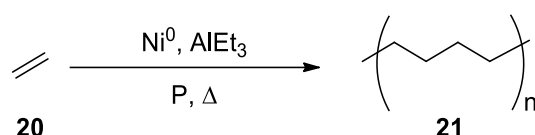


Schéma 9 : Polymérisation historique de l'éthène par Ziegler *et al.*

Suite à cette découverte, Ziegler *et al.* ont travaillé à l'optimisation de leur procédure et ont notamment sondé l'effet des métaux de transition sur cette réaction. Ceci leur a permis de décrire la première polymérisation d'éthène à pression et température ambiante grâce à l'utilisation de tétrachlorure de titane et de chlorure de diéthylaluminium (Schéma 10).

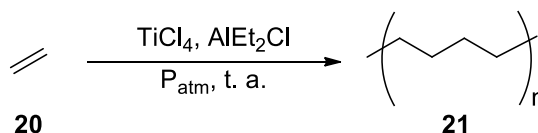


Schéma 10 : Polymérisation de l'éthène par un mélange de titane et d'aluminium

²³ Ziegler, K.; Holzkamp, E.; Breil, H.; Martin, H. *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 541–547.

Cette réaction innovante a ensuite été complétée par la mise au point de la polymérisation stéréosélective du propène en polypropylène par Natta *et al.*²⁴ La synthèse du polypropylène isotactique a ainsi été effectuée en 1954 et a été suivie par celle du polypropylène syndiotactique en 1959 (Schéma 11).²⁵

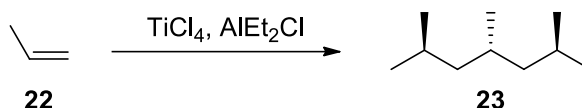


Schéma 11 : Polymérisation syndiotactique du propène élaborée par Natta *et al.*

Cette réaction a par la suite fait l'objet de nombreux travaux d'optimisation qui ont mené à l'utilisation préférentielle de méthylaluminoxane (de structure $(Me(Al(Me)-O)_n-AlMe_2)$, une espèce obtenue par hydrolyse partielle du triméthylaluminium.²⁶ Une nouvelle procédure, efficace à la fois pour polymériser l'éthène et le propène, a ensuite été développée par Sinn *et al.* et implique l'utilisation de dichlorure de bis(cyclopentadiényle)zirconium (Cp_2ZrCl_2) et de méthylaluminoxane (Schéma 12, a)).^{27,25,28} Cette réaction n'a cependant permis d'obtenir que des polymères atactiques mais d'autres études ont ensuite permis de synthétiser des polypropylènes isotactiques *via* l'utilisation de métallocènes chiraux ou pontés de la colonne IV tels que **26** et **27** (Schéma 12, b)).^{29,30,31,32}

²⁴ Natta, G. *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 393–403.

²⁵ Claverie, J. P.; Schaper, F. *MRS Bull.* **2013**, *38*, 213–218.

²⁶ Reichert, K. H.; Meyer, K. R. *Makromol. Chem.* **1973**, *169*, 163–176.

²⁷ Andersen, A. A.; Cordes, H. G.; Herwig, J.; Kaminsky, W.; Merck, A.; Mottweiler, R.; Pein, J.; Sinn H.; Vollmer, H. J. *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 689–690.

²⁸ Bochmann, M. *J.Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 255–270.

²⁹ Brintzinger, H. H.; Fischer, D.; Mülhaupt, R.; Rieger, B.; Waymouth, R. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1143–1170.

³⁰ Resconi, L.; Cavallo, L.; Fait, A.; Piemontesi, F. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1253–1346.

³¹ Ewen, J. A. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **1998**, *128*, 103–109.

³² Razavi, A.; Thewalt, U. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 155–169.

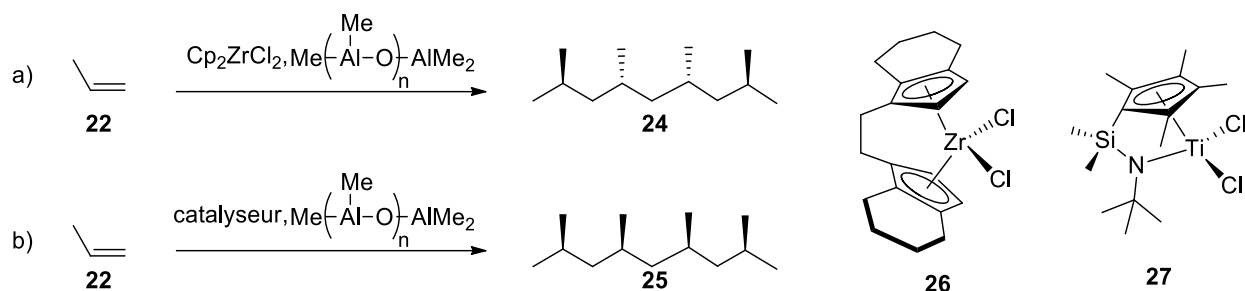


Schéma 12 : Polymérisation atactique de l'éthène par la procédure de Sinn *et al.*

Le mécanisme proposé pour la polymérisation atactique d'alcène débute par l'alkylation du Cp_2ZrCl_2 par le méthylaluminoxane et la perte d'un chlorure pour former le zirconocène cationique **30**. Celui-ci va ensuite coordiner un alcène avant de réaliser l'insertion migratoire 1,2. La polymérisation va alors avoir lieu pour donner la chaîne atactique.

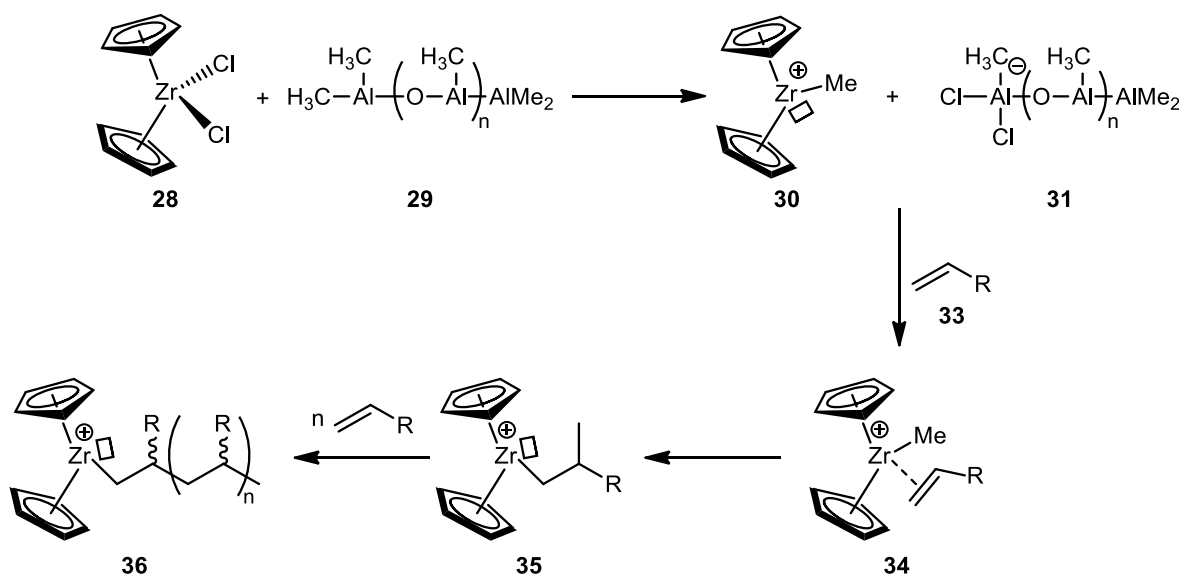


Schéma 13 : Mécanisme de la polymérisation atactique d'un alcène catalysée par un zirconocène

Par la suite, l'utilisation de zirconocènes en chimie organique a ensuite connu un essor important grâce à la synthèse du chlorohydrure de zirconocène : $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$.

2) Le réactif de Schwartz

a) Synthèse du chlorohydrure de zirconocène

Décrit pour la première fois par Wailes et Weigold,³³ le chlorohydrure de zirconocène est devenu un réactif essentiel de la chimie organique.³⁴ Classiquement généré par réduction du Cp_2ZrCl_2 par 0,25 équivalent de LiAlH_4 dans le THF (Schéma 14), ce réactif a été largement employé dans des réactions d'hydrozirconation d'alcènes et d'alcynes notamment par Schwartz *et al.*, dont il porte aujourd'hui le nom.³⁵

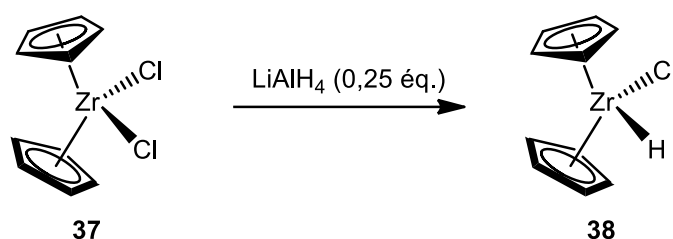


Schéma 14 : Synthèse historique du réactif de Schwartz par réduction du Cp_2ZrCl_2 par le LiAlH_4

b) Hydrozirconation d'alcènes et d'alcynes

La découverte de ce nouveau réactif a permis l'essor des réactions d'hydrozirconation de liaisons C-C multiples, qui permettent la formation de dérivés organométalliques fonctionnels à partir d'alcènes et d'alcynes. Cette réaction est régiosélective, c'est-à-dire que la métallation s'effectue sur le carbone le moins encombré de l'oléfine *via* une *syn* addition pour former des chlorovinylzirconocènes ou des chloroalkylzirconocènes (Schéma 15).

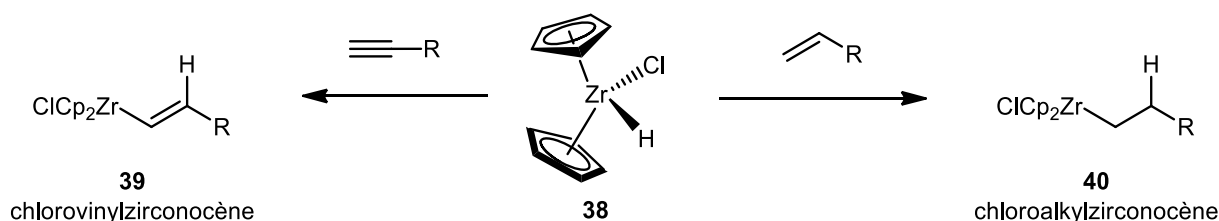


Schéma 15 : Hydrozirconation d'alcynes et d'alcènes par le réactif de Schwartz

³³ Kautzner, B.; Wailes, P. C.; Weigold, H. *Chem. Commun.* **1969**, 1105.

³⁴ Więclaw, M. M.; Stecko, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 6601–6623.

³⁵ Hart, D. W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115–8116.

Au cours de leurs travaux, Schwartz *et al.* ont ensuite remarqué que l'hydrozirconation d'alcènes non terminaux s'effectue systématiquement de façon à placer le zirconium sur la position la moins encombrée (Schéma 16).³⁵ Le mécanisme proposé pour ce phénomène repose sur une succession d'hydrozirconations et de β -H éliminations jusqu'à obtention du chloroalkylzirconium primaire le plus stable thermodynamiquement.

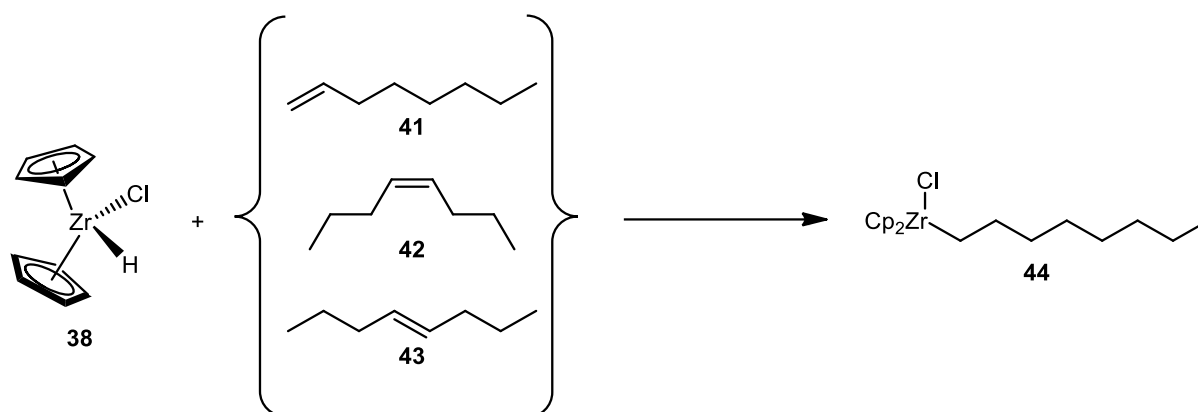


Schéma 16 : Exemples d'hydrozirconations d'alcènes terminaux et non terminaux par le réactif de Schwartz

Le même groupe a ensuite travaillé sur diverses méthodes de fonctionnalisation de ces zirconocènes (Schéma 17).³⁶ Ainsi, ils ont pu convertir le chloroalkylzirconocène d'étude en un précurseur d'intérêt pouvant donner accès à un dérivé halogéné après réaction avec un halonium ou bien en un alcool après oxydation. Ce zirconocène peut aussi donner lieu à un acyle zirconocène pouvant lui-même être modifié en aldéhyde, ester, acide carboxylique ou en halogénure d'acide après réaction avec un électrophile. Quelques années plus tard, des réactions de couplages organométalliques ont aussi été effectuées par Negishi *et al.* sur ce précurseur afin d'introduire différents groupements fonctionnels.³⁷

³⁶ Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1976**, *15*, 333–340.

³⁷ Negishi, E.; Okukado, N.; King, A. O.; Van Horn, D. E.; Spiegel, B. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2254–2256.

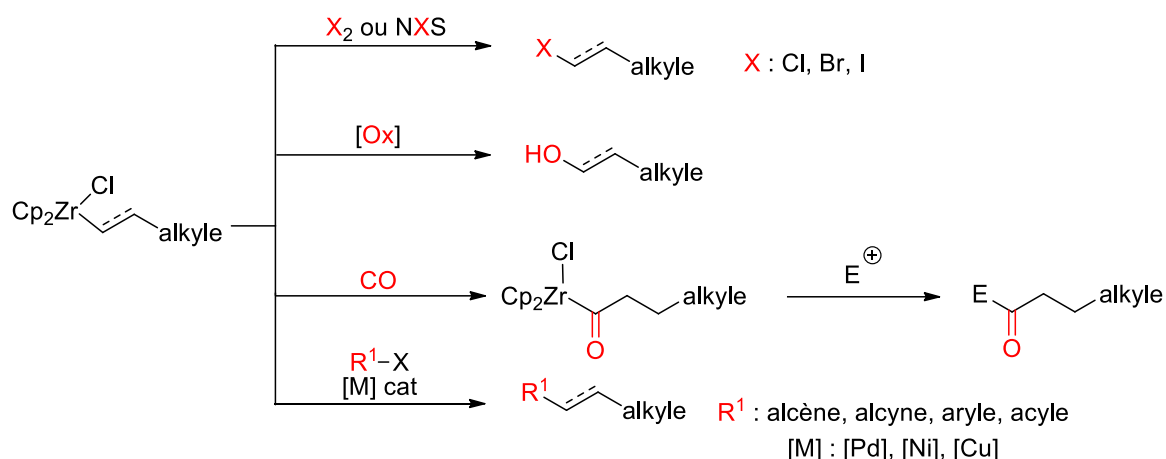


Schéma 17 : Fonctionnalisations possibles d'un chloroalkylzirconium

Ces réactions ont ensuite été utilisées dans des synthèses totales. Ainsi, la réaction d'hydrozircononation suivie d'une halogénéation a été employée par Szymoniak *et al.* Dans le cadre de la synthèse totale de la (\pm)-lupinine et de la (-)-épiquinamide afin de générer le sel de tétrahydroquinolizinium **46** (Schéma 18).³⁸

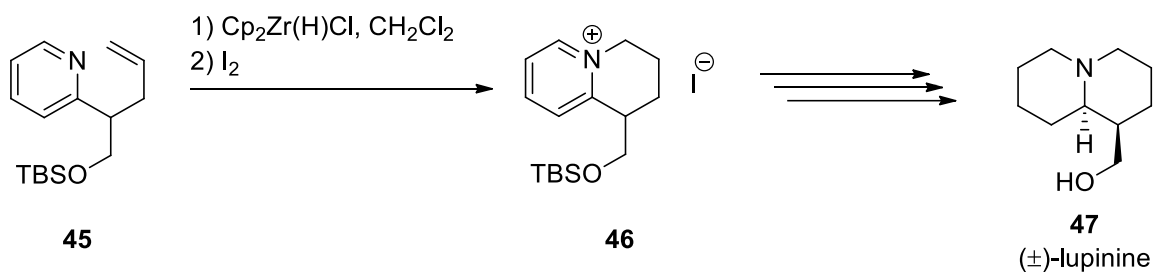


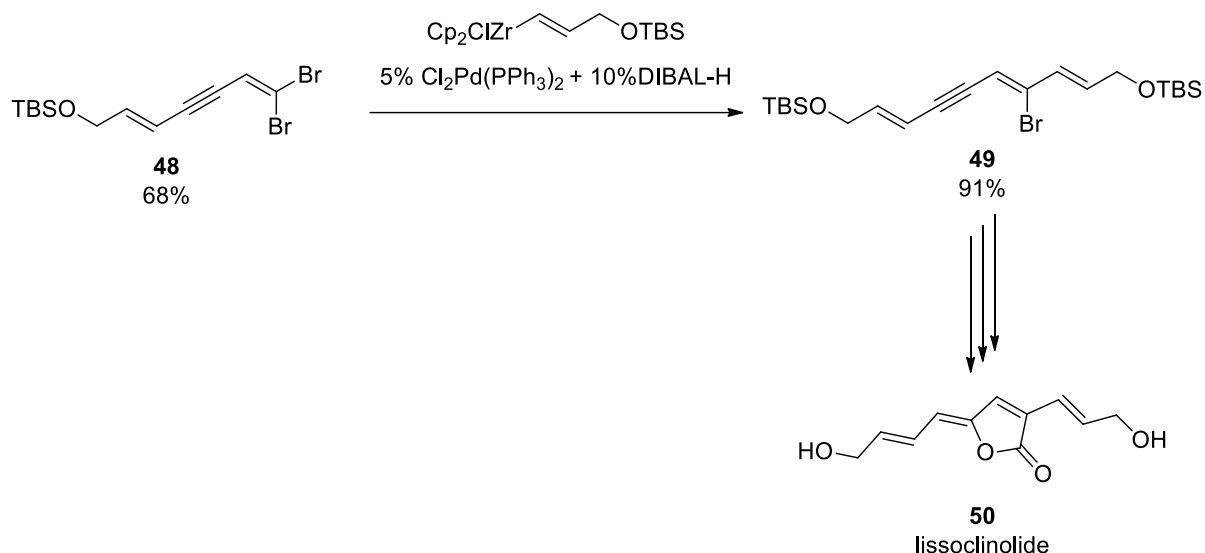
Schéma 18 : Synthèse totale de la (\pm)-lupinine *via* hydrozircononation et halogénéation d'un alcène

Negishi *et al.* ont, pour leur part, utilisé des réactions de couplages croisés catalysées au palladium entre des vinylzirconocènes et des espèces halogénées.³⁹ Ainsi, dans le cadre de la synthèse totale du lissoclinolide **50**, cette réaction leur a permis de générer l'intermédiaire de synthèse **49** avec un excellent rendement de 91%.⁴⁰

³⁸ Hajri, M.; Blondelle, C.; Martinez, A.; Vasse, J.-L.; Szymoniak, J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1029–1031.

³⁹ Negishi, E.; Takahashi, T. *Synthesis* **1988**, *1988*, 1–19.

⁴⁰ Xu, C.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 431–434.

Schéma 19 : Synthèse totale de la lissoclinolide *via* un couplage croisé entre un zirconocène et un dérivé bromé

c) Réductions

i) Réductions de dérivés carbonyles

Après l'élaboration de la polymérisation réductrice du monoxyde de carbone par Shoer et Schwartz,⁴¹ Alper *et al.* ont démontré le potentiel du réactif de Schwartz dans le domaine de la réduction de liaisons doubles carbone-hétéroatome.⁴² Suite à ces travaux, la réduction par le réactif de Schwartz de dérivés carbonyles s'est largement développée. Guastini *et al.* ont ainsi mis au point la réduction du dioxyde de carbone en formaldéhyde et en méthanol (Schéma 20, a)).⁴³ Par la suite, Skowronska *et al.* ont décrit l'ouverture de lactones en alcoolates de zirconocènes (Schéma 20, b)).⁴⁴

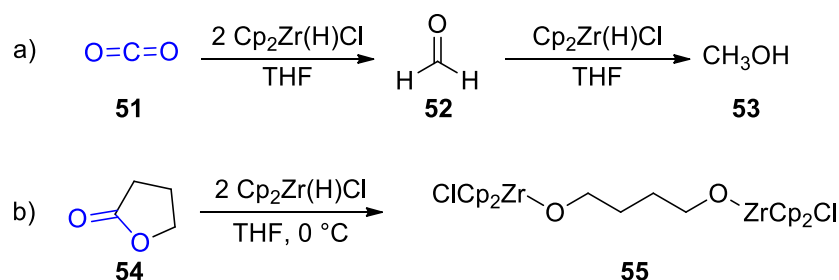


Schéma 20 : Réduction du dioxyde de carbone et de la dihydrofuran-2-one par le réactif de Schwartz

⁴¹ Shoer, L. I.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5831–5832.

⁴² Laycock, D. E.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 289–293.

⁴³ Gambarotta, S.; Strologo, S.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Guastini, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6278–6282.

⁴⁴ Cénac, N.; Zablocka, M.; Igau, A.; Majoral, J.-P.; Skowronska, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 796–798.

Le réactif de Schwartz a de plus montré des propriétés de réduction efficaces sur les amides. En 1993, Ganem *et al.* a mis au point la réduction d'un amide secondaire avec un équivalent du réactif de Schwartz.⁴⁵ Leur méthode débute par la déprotonation de l'amide **56** par l'hydrure de potassium et est suivie par la zirconation de l'anion formé **57**. L'ajout d'un deuxième équivalent de $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ permet enfin l'obtention de l'imine désirée **59** (Schéma 21).

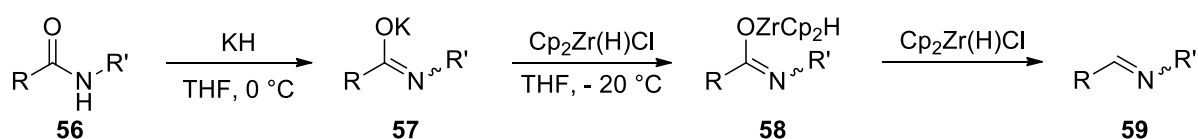


Schéma 21 : Réduction d'un amide secondaire en imine

La suite de leur étude leur a ensuite permis de constater l'inutilité du KH dans la réaction et d'élaborer un nouveau protocole employant deux équivalents de $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ et pouvant être appliqué à une large gamme d'amides secondaires avec des rendements allant de faibles à très bons (Schéma 22). L'utilisation du réactif de Schwartz s'est ainsi avérée être une méthode nouvelle pour former des imines là où les hydrures classiques tels que le DIBAL-H ou le LiAlH_4 forment des amines.

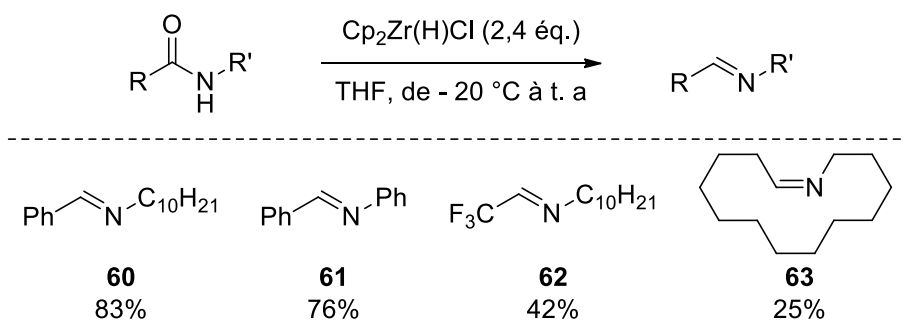


Schéma 22 : Exemples d'amides réduits en imines par le réactif de Schwartz

⁴⁵Schedler, D. J. A.; Godfrey, A. G.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5035–5038.

Par ailleurs, Georg *et al.* ont réalisé la réduction d'amides tertiaires en aldéhydes par le réactif de Schwartz, suivi par un traitement à l'eau.⁴⁶ Cette réaction a ensuite été appliquée à divers composés avec une grande tolérance fonctionnelle (Schéma 23).

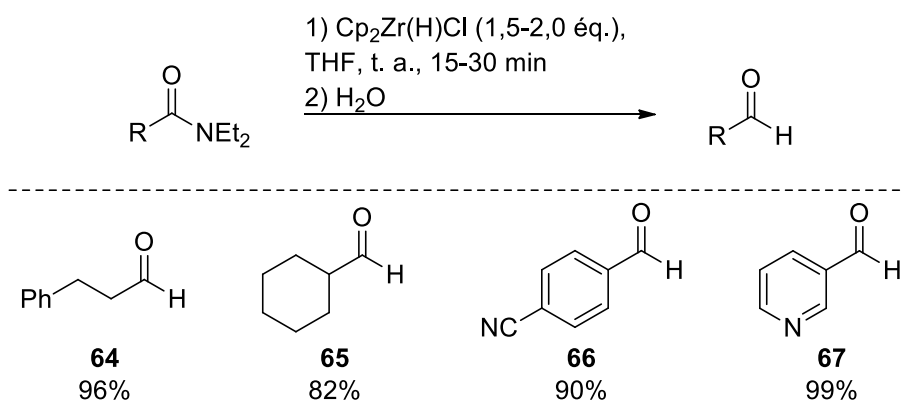


Schéma 23 : Exemples de réductions d'amides tertiaires en aldéhydes par le réactif de Schwartz

Concernant le mécanisme de cette réaction, les études menées par l'équipe de Georg ont montré qu'un amide tel que **68** et le $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ forment tout d'abord l'iminium correspondant **69**. Un transfert d'hydrure est ensuite suivi d'une désoxygénation afin d'aboutir à l'iminium **71** pouvant être hydrolysé en aldéhyde **72** (Schéma 24).

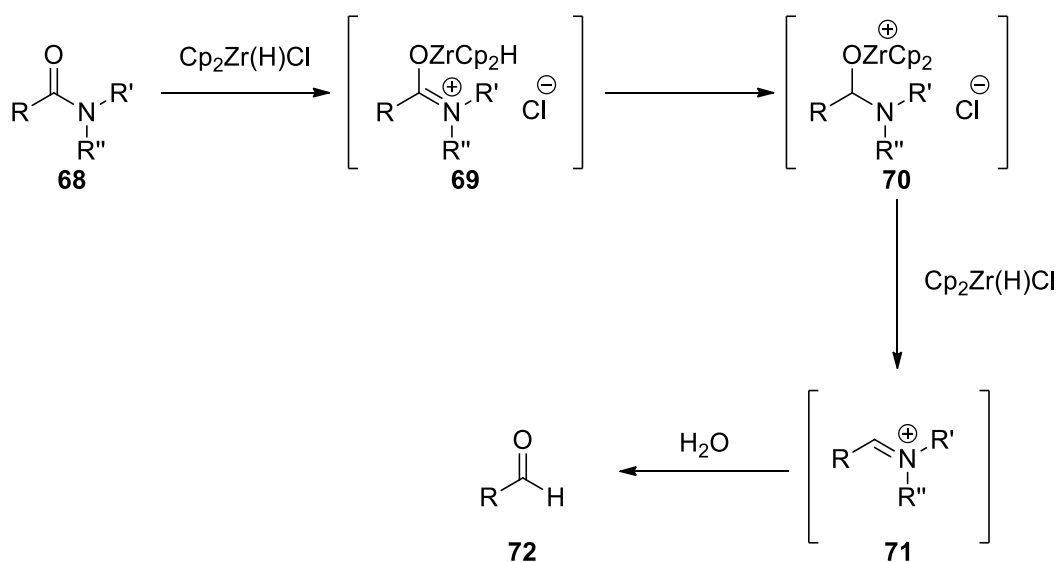


Schéma 24 : Mécanisme de la réduction d'amides tertiaires en aldéhydes par le $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$

⁴⁶ White, J. M.; Tunoori, A. R.; Georg, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11995–11996.

Enfin, Chida *et al.* ont réalisé la réduction, suivie d'une addition nucléophile, d'une large gamme d'amides secondaires et tertiaires en amines correspondantes.⁴⁷ L'étendue de cette réaction a été effectuée avec l'allyltributylstannane comme agent nucléophile et l'acide trifluoroacétique comme acide de Brønsted. Ces conditions ont ainsi permis la formation d'amines avec une grande tolérance fonctionnelle et des rendements allant de faibles à très bons (Schéma 25).

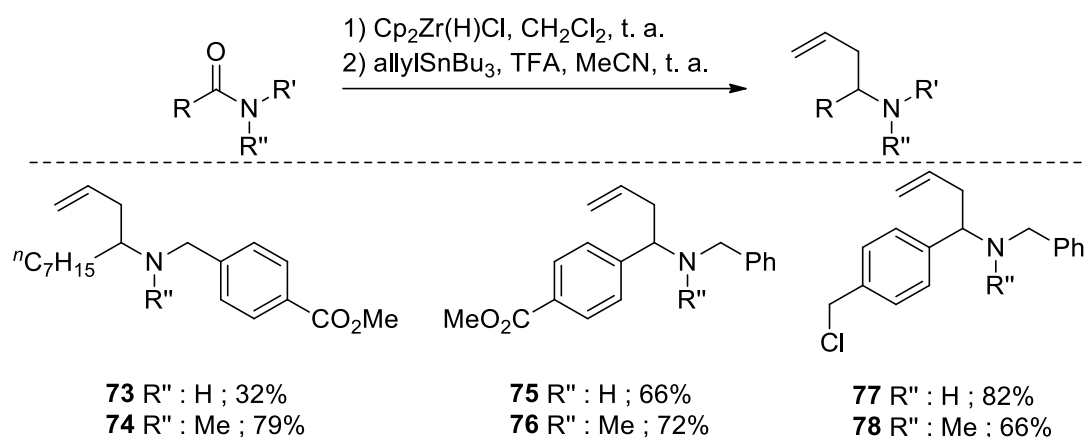
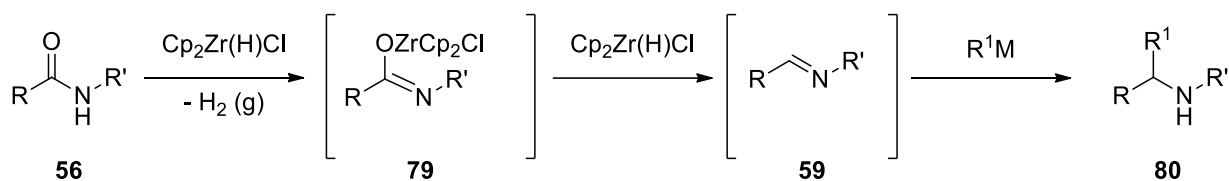


Schéma 25 : Exemples de réductions suivies d'une allylation d'amides secondaires et tertiaires

L'étude des mécanismes des réactions leur a tout d'abord permis de constater le besoin de deux types de conditions différentes. Ainsi, comme précédemment, la réduction d'amides secondaires tels que **56** met en jeu deux équivalents d'hydrures de zirconium afin de générer l'imine **59** pouvant subir l'addition nucléophile d'un composé organométallique (Schéma 26, a)). En parallèle, la réduction d'un amide tertiaire tel que **68** par le réactif de Schwartz entraîne dans un premier temps la formation de l'intermédiaire **81** où le zirconocène chélate à la fois l'oxygène et l'azote de l'amide. L'ajout d'un acide au milieu permet alors de former l'iminium **71**. L'addition nucléophile d'un composé organométallique permet ensuite l'obtention de l'amine souhaitée **76** (Schéma 26, b)).

⁴⁷ Nakajima, M.; Oda, Y.; Wada, T.; Minamikawa, R.; Shirokane, K.; Sato, T.; Chida, N. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 17565–17571.

a) amides secondaires



b) amides tertiaires

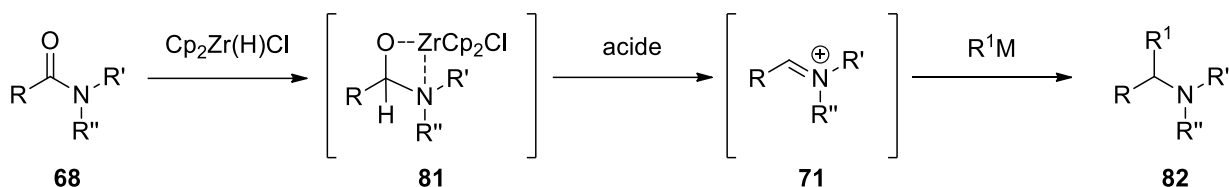


Schéma 26 : Mécanismes des réductions par le réactif de Schwartz d'amides secondaires et tertiaires suivies par une addition nucléophile

Cette méthode innovante a ensuite été utilisée lors de la synthèse de substrats plus complexes tels que (\pm)-géphyrotoxine⁴⁸ ou encore l'iminosucre **85** (Schéma 27)⁴⁹.

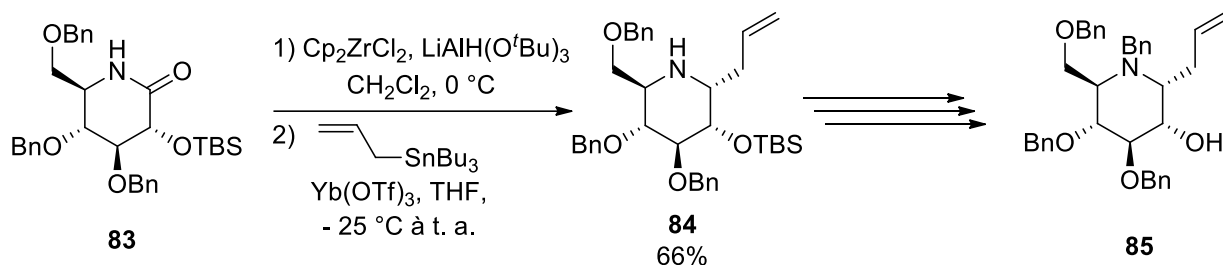


Schéma 27 : Réduction et addition nucléophile d'un amide dans le cadre de la synthèse totale de la (\pm)-géphyrotoxine

Plus récemment, Bhat *et al.* ont utilisé le réactif de Schwartz afin de déprotéger sélectivement des *N*-acétamides en amines correspondantes.⁵⁰ Cette déprotection se fait rapidement à température ambiante et sur des substrats aussi bien aliphatiques

⁴⁸ Shirokane, K.; Wada, T.; Yoritata, M.; Minamikawa, R.; Takayama, N.; Sato, T.; Chida, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 512–516.

⁴⁹ Foucart, Q.; Shimadate, Y.; Marrot, J.; Kato, A.; Désiré, J.; Blériot, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7204–7214.

⁵⁰ Sultane, P. R.; Mete, T. B.; Bhat, R. G. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 261–264.

qu'aromatiques avec des rendements allant de très bons à excellents. Cette réaction s'est aussi révélée être tolérante d'une grande quantité de groupements fonctionnels tels que des halogènes, des nitros ou encore le nitrile **87**, l'acétate **88** et le carbamate **89** (Schéma 28).

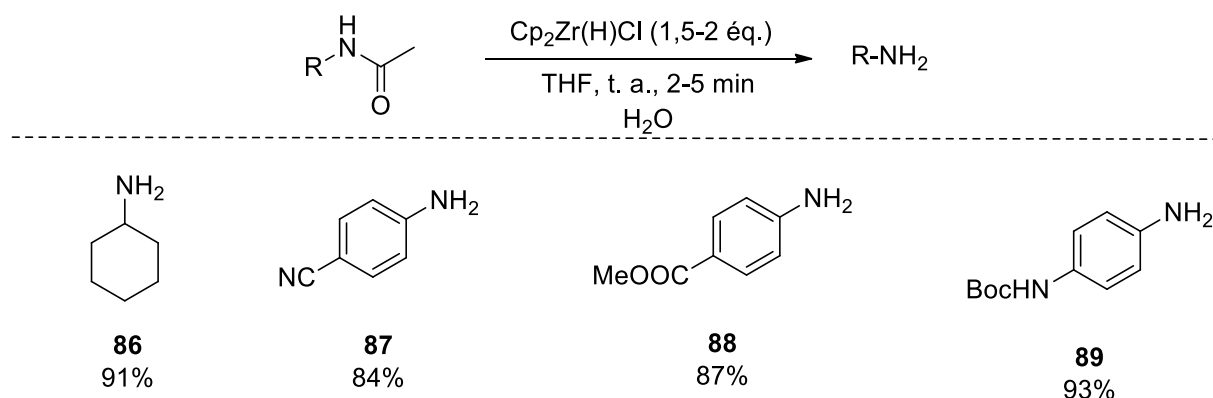


Schéma 28 : Exemples de réduction d'acétamides par le réactif de Schwartz

Enfin, Pertusati *et al.* ont décrit l'utilisation du réactif de Schwartz sur la cytidine peracétylée **90**. En effet, dans le cadre de leurs travaux portant sur la *N*-déacétylation sélective de nucléosides, ceux-ci ont déprotégé avec succès ce composé *via* l'hydruire de chlorozirconocène (Schéma 29).⁵¹ Cette réaction leur a ainsi permis d'obtenir sélectivement l'amine **91** avec un bon rendement de 70% sans toucher les esters.

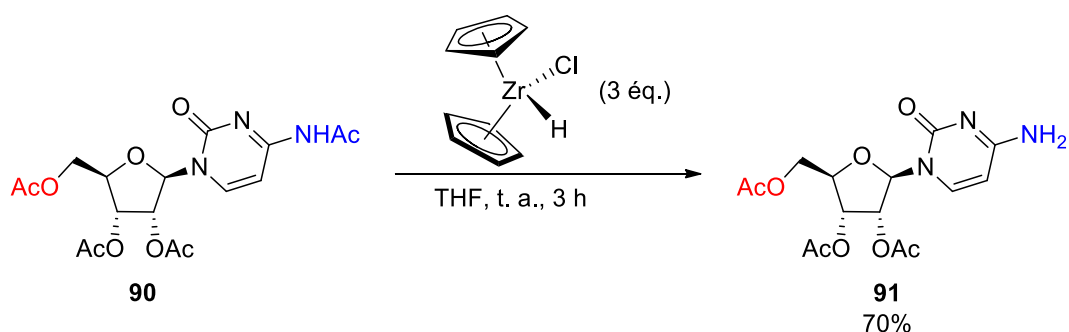


Schéma 29 : Réduction d'acétamides de nucléosides

⁵¹ Ferrari, V.; Serpi, M.; McGuigan, C.; Pertusati, F. *Nucleosides Nucleotides and Nucleic Acid* **2015**, *34*, 799–814.

ii) Réductions d'imines

Très récemment, Šebesta *et al.* ont décrit la réduction, toujours par $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$, d'imines en amines.⁵² Cette réaction s'effectue avec des rendements allant de 65% à quantitatifs sur une large gamme d'imines *N*-protégées par des groupements mésyle, tosylo ou encore nosyle et est tolérante d'un grand nombre de groupements fonctionnels (Schéma 30).

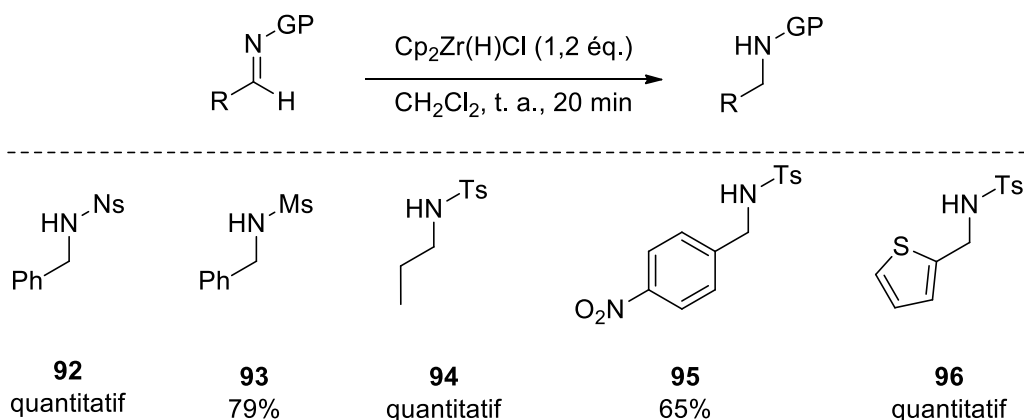


Schéma 30 : Exemples de réduction d'imines *N*-tosylées par le $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$

iii) Réductions d'oxydes de phosphines

Enfin, le réactif de Schwartz peut aussi être employé afin de réduire des oxydes de phosphines en phosphines correspondantes. En effet, Majoral *et al.* ont réalisé la réduction d'oxydes de phosphines mais aussi de sulfures de phosphines en phosphines à l'aide de deux équivalents d'hydrure de zirconium dans le THF avec des rendements allant de moyens à quantitatifs (Schéma 31).⁵³

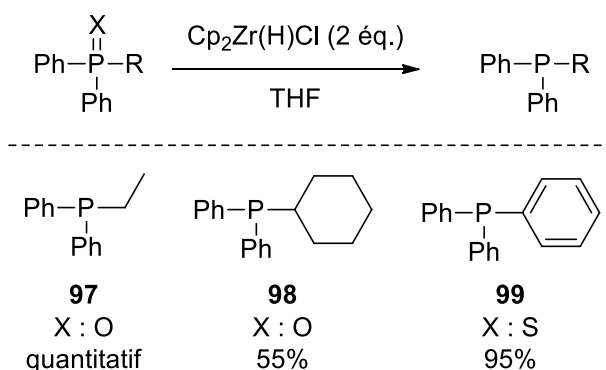


Schéma 31 : Exemples de réductions d'oxydes de phosphine ou de sulfures de phosphine par $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$

⁵² Vargová, D.; Mudráková, B.; Némethová, I.; Šebesta, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 7606–7612.

⁵³ Zablocka, M.; Delest, B.; Igau, A.; Skowronska, A.; Majoral, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 5997–6000.

d) Générations *in situ* du réactif de Schwartz

Le réactif de Schwartz est un composé sensible à l'humidité, à l'air et à la lumière.³⁴ De plus, sa synthèse par réduction du Cp_2ZrCl_2 par le LiAlH_4 entraîne la formation de Cp_2ZrH_2 , sous-produit issu de la surréduction du zirconocène. Bien que ce sous-produit puisse être facilement converti en $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ par simple lavage au dichlorométhane,⁵⁴ des méthodes de génération *in situ* du réactif de Schwartz ont été développées afin de s'affranchir de toutes les difficultés de manipulation et de stockage du réactif. Ainsi, ces nouvelles synthèses, décrites successivement par Lipshutz,⁵⁵ Negishi⁵⁶ et Snieckus⁵⁷ reposent sur la réduction du Cp_2ZrCl_2 par d'autres agents réducteurs que le LiAlH_4 , à savoir respectivement le triéthylborohydrure de lithium LiEt_3BH , l'hydrure de diisobutylaluminium $(^i\text{Bu})_2\text{AlH}$ (DIBAL-H) et l'hydrure de lithium de tri-*tert*-butoxyaluminate $\text{LiAlH}(\text{O}^t\text{Bu})_3$ (Schéma 32).

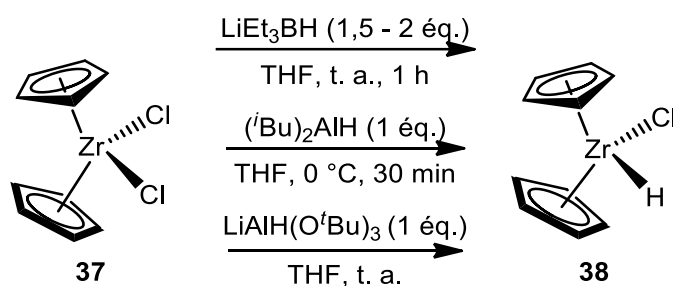


Schéma 32 : Méthodes de génération *in situ* du réactif de Schwartz

Ces méthodes ont permis l'hydrozirconation d'une large variété d'alcènes et d'alcynes ainsi que la réduction d'amides en aldéhydes avec une grande tolérance de groupements fonctionnels en quelques minutes à température ambiante et à partir de composés faciles d'accès. Cependant, un inconvénient existe lors de l'utilisation du DIBAL-H en tant qu'hydrure. En effet, lors de la tentative d'élaboration d'une réaction tandem d'hydrozirconation et de couplage croisé pallado-catalysé entre **100** et **102**, Negishi *et al.* ont constaté l'existence d'une réaction de transmétallation d'un groupement *iso*-butyle entre l'aluminium et le palladium aboutissant à l'obtention du composé **103** (Schéma 23).⁵⁶

⁵⁴ Buchwald, S. L.; La Maire, S. J.; Nielsen, R. B.; Waston, B. T.; King, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3895.

⁵⁵ Lipshutz, B. H.; Keil, R.; Ellsworth, E. L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7257–7260.

⁵⁶ Huang, Z.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675–3678.

⁵⁷ Zhao, Y.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 390–393.

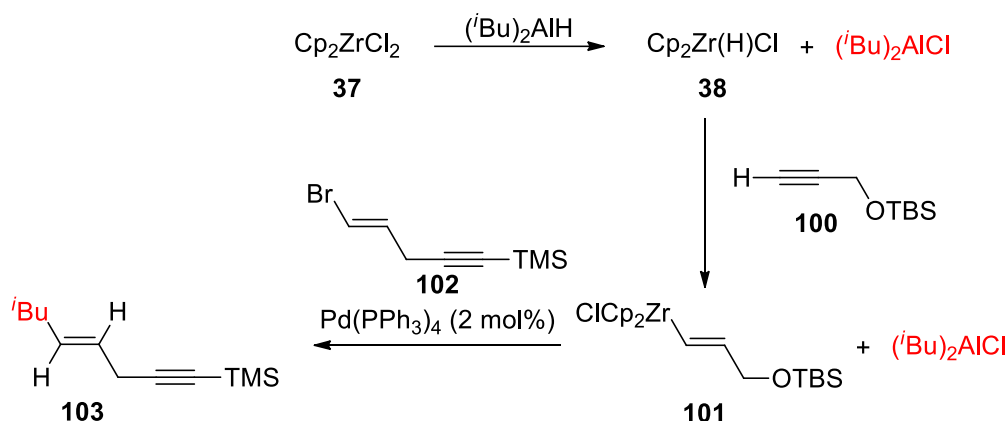


Schéma 33 : Réaction parasite du chlorure de diisobutylaluminium

La découverte des propriétés des mélanges de zirconocènes et d'organoaluminiques a ensuite poussé les chimistes à étudier la possibilité d'accroître leur potentiel en employant une quantité catalytique de zirconium.

3) Hydroalumination et carboalumination d'alcènes et d'alcynes catalysées par le zirconium

a) Hydroalumination de liaisons multiples C-C

Découverte dans les années 1960, l'hydroalumination d'alcènes et d'alcynes est une réaction largement utilisée en chimie organique et dans l'industrie.⁵⁸ Celle-ci permet la formation de composés organoaluminiques par réductions de composés insaturés et peut s'effectuer aussi bien à partir d'hydrures d'aluminium que de chlorures d'aluminium ou de trialkylaluminiques (Schéma 34).

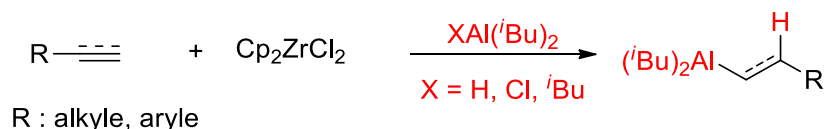


Schéma 34 : Hydroalumination d'alcènes et d'alcynes catalysées par le zirconium

⁵⁸ Parfenova, L. V.; Khalilov, L. M.; Dzhemilev, U. M. *Russ. Chem. Rev.* **2012**, *81*, 524–548.

En 1964, Asinger *et al.* ont décrit pour la première fois l'utilisation de complexes métalliques de titane (IV) et de zirconium (IV) pour catalyser l'hydroalumination d'alcènes par le triisobutylaluminium (TIBAL).⁵⁹ Ce mélange innovant leur a notamment permis de convertir le *n*-octène **104** en *n*-octanol **106** avec d'excellentes régiosélectivités allant de 85/15 à 98/2 en faveur de l'alcool primaire suivant le catalyseur employé (Schéma 35).

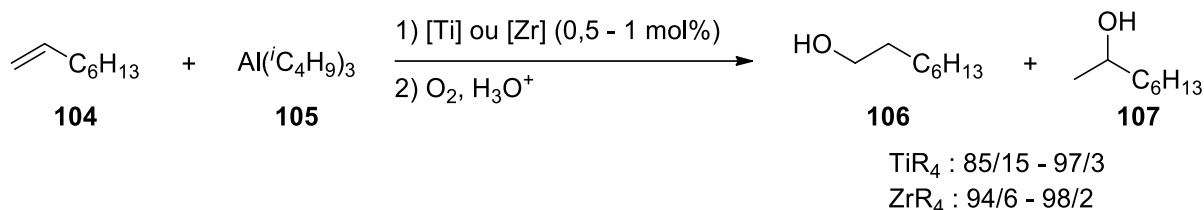


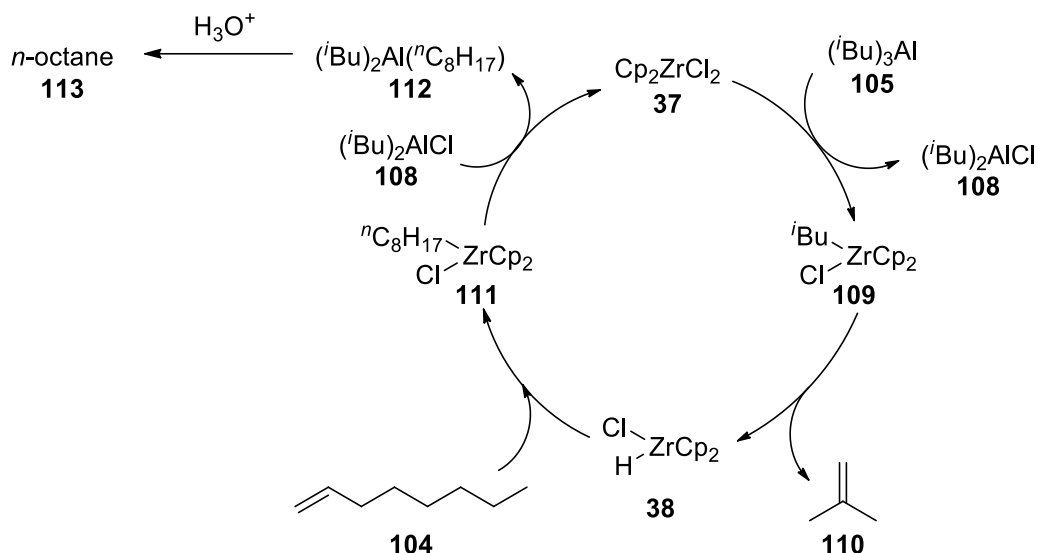
Schéma 35 : Hydroalumination catalysée par des complexes de titane et de zirconium de *n*-octène par Asinger *et al.*

Quelques années plus tard, un mécanisme a été proposé par Dzhemilev *et al.* pour expliquer l'hydroalumination d'alcènes linéaires et cycliques par réaction du DIBAL-H et de ZrCl₄ ou HfCl₄.⁶⁰ La même année, Negishi *et al.* ont aussi démontré que le Cp₂ZrCl₂ peut catalyser l'hydroalumination d'alcènes linéaires mono- et di-substitués en présence de TIBAL.⁶¹ Le mécanisme avancé à l'époque débute par la formation du réactif de Schwartz **38** *via* alkylation du catalyseur et élimination d'isobutène. Cp₂Zr(H)Cl réalise ensuite l'hydrozirconation de l'alcène **104** puis une transmétallation avec du DIBAL-Cl clôt le cycle catalytique en régénérant Cp₂ZrCl₂ et en libérant l'alkylaluminique **112**. Ce dernier est enfin hydrolysé en l'octane attendu **113** (Schéma 36).

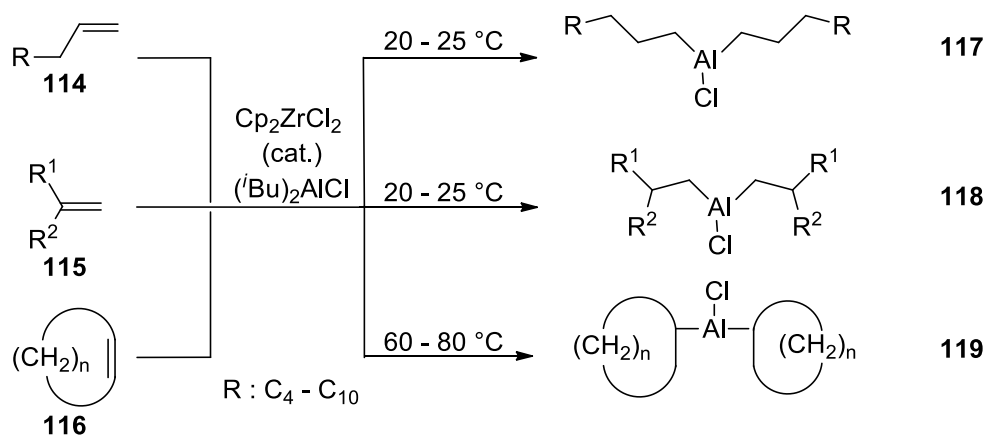
⁵⁹ Asinger, F.; Fell, B.; Janssen, R. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 2515–2520.

⁶⁰ Dzhemilev, U. M.; Vostrikova, O. S.; Ibragimov A. G.; Tolstikov, G. A. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1980**, 2134.

⁶¹ Negishi, E.; Yoshida, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1501–1504.

Schéma 36 : Hydroalumination d'alcènes catalysée par le Cp_2ZrCl_2

Enfin, Dzhemilev *et al.* ont identifié le potentiel d'utilisation du système $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{DIBAL-Cl}$ et ont montré son intérêt en effectuant l'hydroalumination d'alcènes linéaires mono- et di-substitués mais aussi d'alcènes cycliques avec d'excellents rendements (Schéma 37).⁶²

Schéma 37 : Hydroalumination d'alcènes linéaires et cycliques par le système $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{DIBAL-Cl}$

⁶² Dzhemilev, U. M.; Vostrikova, O. S.; Ibragimov A. G.; Tolstikov, G. A., Zelenova, L. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1981**, 476.

b) Carboalumination de liaisons multiples C-C

Simultanément à la réaction d'hydroalumination a été élaborée la réaction de carboalumination d'alcènes et d'alcynes catalysée par le zirconium. Cette réaction est un outil puissant en synthèse organique car elle permet la formation d'une liaison carbone-carbone et d'une liaison carbone-métal par catalyse au zirconium à partir de liaisons C-C multiples. Contrairement aux réactions d'hydroalumination, seuls des trialkylaluminiques sont employés dans ces réactions de carboalumination (Schéma 38).

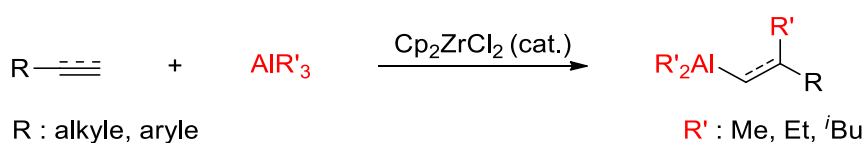


Schéma 38 : Carboaluminations d'alcynes et d'alcènes assistées par le zirconium

La carboalumination d'alcynes et d'alcènes donne accès à une vaste gamme d'alcènes et d'alcanes fonctionnalisés.^{63, 64} Ainsi, l'organoaluminique **121** issu de la carboalumination d'un alcyne **120** peut être substitué par un hydrogène, un iode ou une sulfone mais aussi être engagé dans des réactions avec des chloroformates, des composés carbonylés α,β -insaturés ou encore intervenir dans des couplages croisés, permettant ainsi la synthèse d'un large panel d'alcènes fonctionnalisés (Schéma 39).

⁶³ Negishi, E.; Takahashi, T. *Synthesis* **1988**, 1988, 1–19.

⁶⁴ Negishi, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, 80, 233–257.

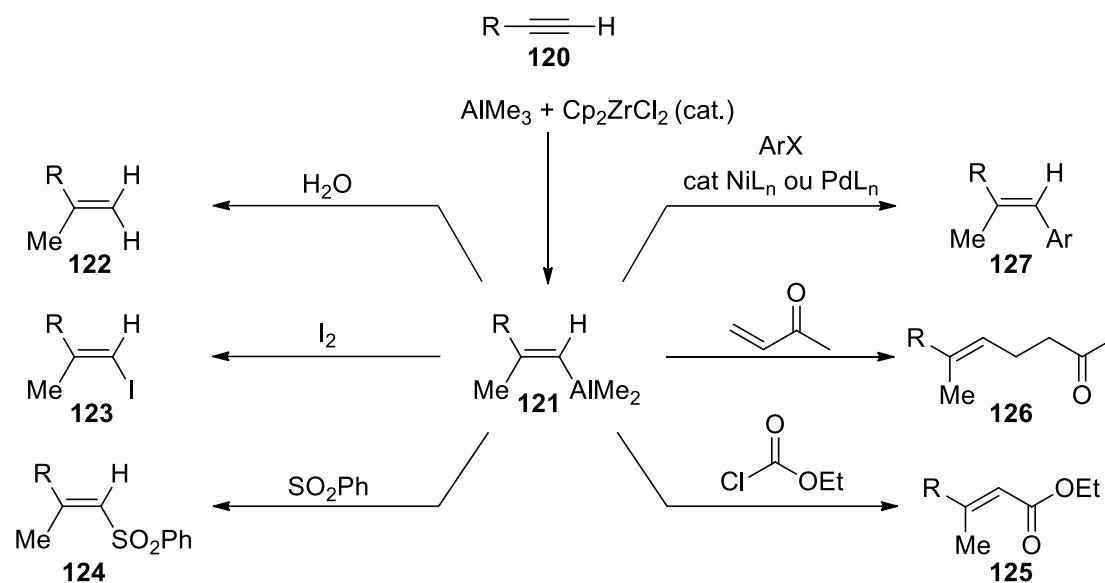
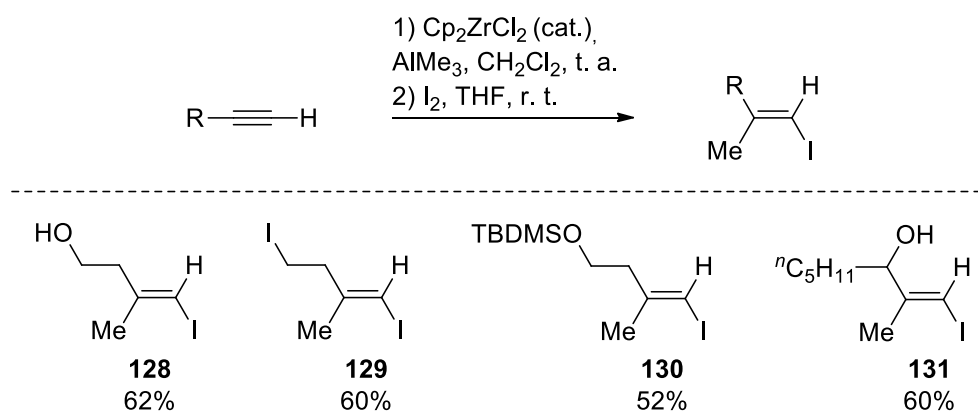


Schéma 39 : Fonctionnalisation d'un organoaluminique

La tolérance fonctionnelle de la réaction de carboalumination a également été étudiée par Negishi *et al.* qui ont réalisé avec succès la fonctionnalisation de divers alcynes en présence d'alcools, d'halogènes ou encore de groupements silylés (Schéma 40).⁶⁵

Schéma 40 : Carboaluminations d'alcynes catalysées par le Cp_2ZrCl_2

⁶⁵ Rand, C. L.; Van Horn, D. E.; Moore, M. W.; Negishi, E. J. *Org. Chem.* **1981**, *46*, 4093–4096.

La carboalumination d'alcynes a été très largement utilisée en synthèse totale. En effet, de nombreux produits naturels ont été synthétisés grâce à cette réaction, tels que le géraniol,⁶⁶ le farnésol,⁶⁷ la dendrolasine,⁶⁸ l' α -farnésène,⁶⁹ la brassinolide⁷⁰ ou encore la milbémycine⁷¹ (Figure 1).

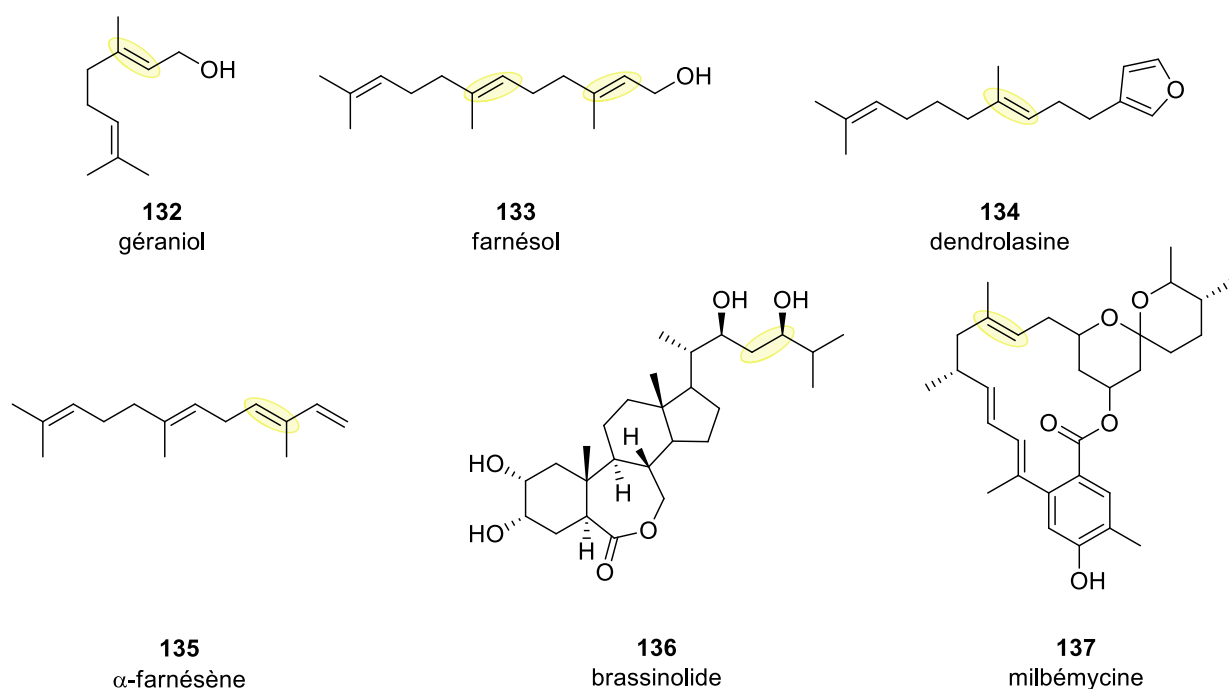


Figure 1 : Exemples de synthèses totales employant une réaction de carboalumination

Enfin, de plus récents développements ont permis de rendre cette réaction énantiosélective sur les alcènes. En effet, le criblage de zirconocènes chiraux a permis à Negishi *et al.* d'identifier le catalyseur développé par Erker, le dichlorure debis(1-néomenthylindényl)zirconium **138** ($(\text{NMI})_2\text{ZrCl}_2$, Figure 2), comme étant le catalyseur le plus

⁶⁶ Okukado, N.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2357–2360.

⁶⁷ Negishi, E.; Valente, L. F.; Kobayashi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *105*, 3298–3299.

⁶⁸ Kobayashi, M.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5223–5224.

⁶⁹ Mastushita, H.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2282–2284.

⁷⁰ Fung, S.; Siddall, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6580–6581.

⁷¹ Williams, D. R.; Barner, B. A.; Nishitani, K.; Phillips, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4708–4710.

efficace pour cette réaction connue sous le nom de réaction ZACA (Zirconium-catalysed Asymmetric Carboalumination of Alkenes).⁷²

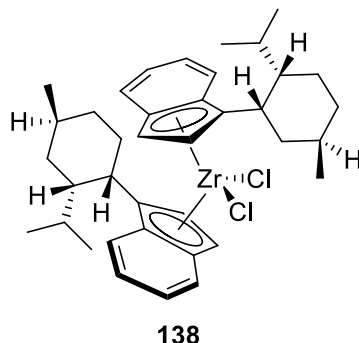


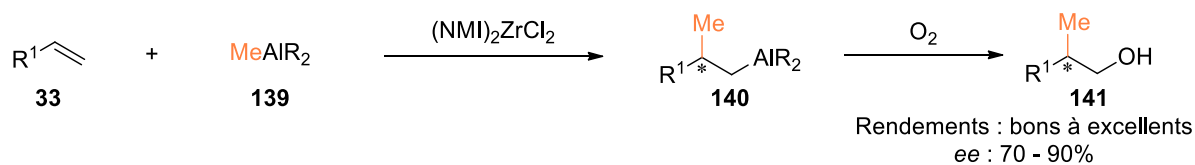
Figure 2 : Structure du $(\text{NMI})_2\text{ZrCl}_2$

Ce catalyseur a ainsi permis de réaliser trois types de réactions ZACA complémentaires (Schéma 41).⁷³ Tout d'abord, la méthylation asymétrique catalysée au zirconium a été réalisée sur différents alcènes et a permis la formation, après oxydation, de l'alcool substitué par un groupement méthyle avec de bons rendements et de très bons excès énantiomériques (Schéma 41, a)). Le développement de réactions d'alkylation asymétriques d'alcènes a ensuite permis de mettre en évidence l'obtention d'excès énantiomériques plus élevés lors de l'utilisation de chaînes alkyles plus grandes (Schéma 41, b)). Enfin, l'alkylation de chaînes alcène-1-ol protégées ont permis la formation des alcanols substitués correspondants avec des rendements allant de bons à excellents ainsi que d'excellents excès énantiomériques (Schéma 41, c).

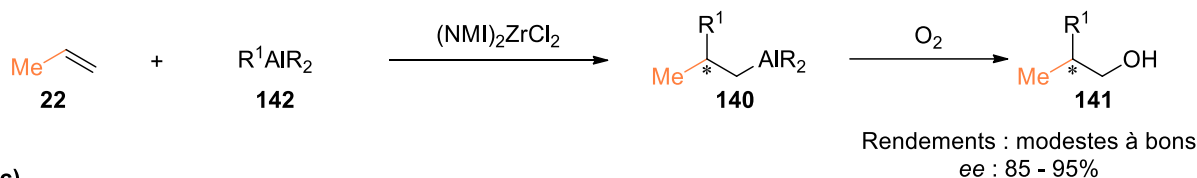
⁷² Negishi, E. *Arkivoc* **2010**, 2011, 34–53.

⁷³ Xu, S.; Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 11.

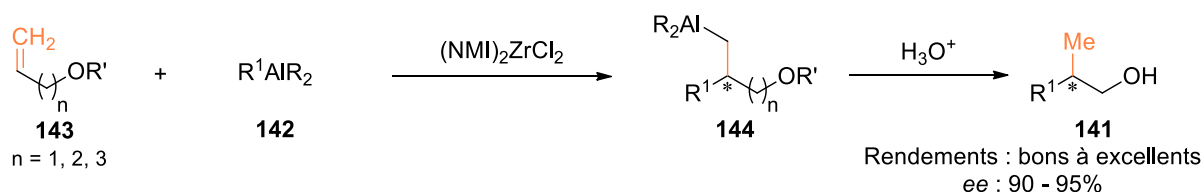
a)



b)



c)

Schéma 41 : Carboaluminations asymétriques d'alcènes catalysées par le zirconium développées par Negishi *et al.*

C. Déprotection régio- et chimiosélective d'acétates primaires

a) Déprotection d'acétates primaires

Les sucres sélectivement déprotégés en position 6 sont des accepteurs de glycosyle courant en glycochimie. Cependant, tel qu'illustré par Ishibashi *et al.* lors de la synthèse totale de l'agalloside **148**,⁷⁴ leurs synthèses sont peu économes en atomes et requièrent classiquement trois étapes : 1) protection régiosélective de l'alcool primaire par un groupement à fort encombrement stérique, 2) acétylation des alcools secondaires, 3) déprotection chimiosélective de la position primaire (Schéma 42).

⁷⁴ Arai, M. A.; Yamaguchi, Y.; Ishibashi, M. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5025–5032.

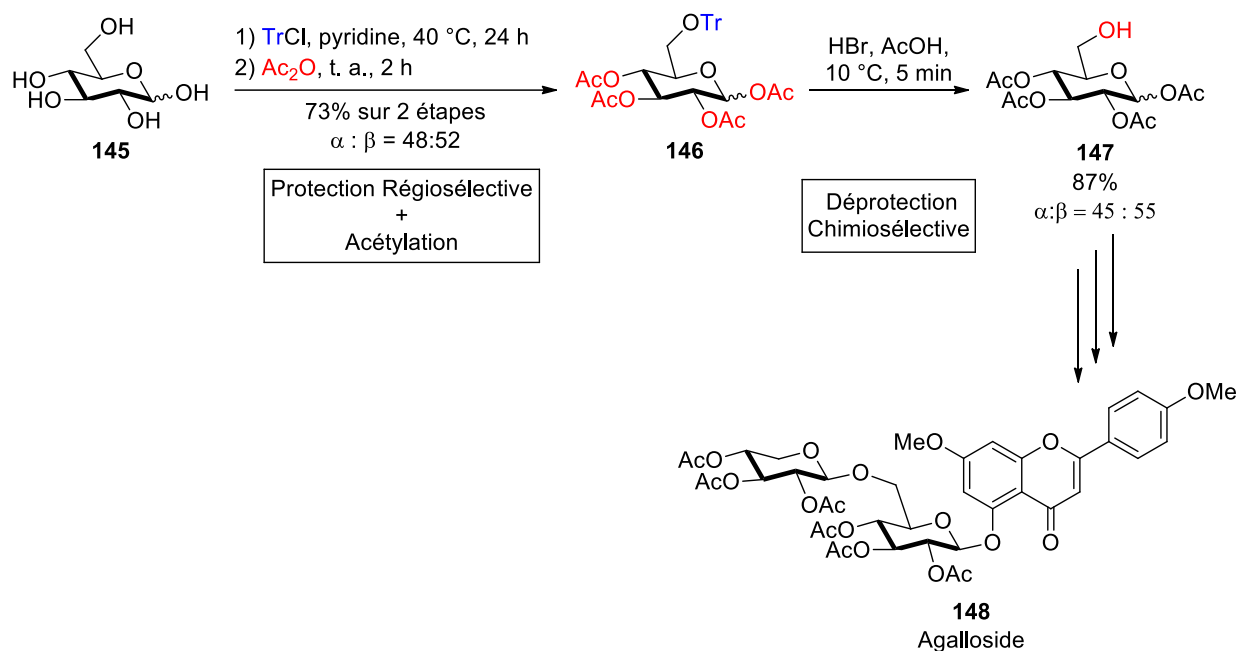


Schéma 42 : Synthèse classique du glucopyranose acétylé possédant un alcool primaire libre

Dans ce contexte bibliographique, le laboratoire a eu l'idée de combiner son expertise en glycochimie et ses connaissances en chimie du zirconium afin de développer une approche innovante ne nécessitant plus que deux étapes : 1) peracétylation des alcools du polyol et 2) déprotection à la fois régio- et chimiosélective de la position primaire (Schéma 43). Cette méthode repose ainsi sur l'utilisation des conditions de génération *in situ* du réactif de Schwartz, développées par Negishi en impliquant l'utilisation d'un mélange de Cp_2ZrCl_2 et de DIBAL-H,⁵⁶ afin de déprotéger sélectivement les acétates primaires de sucres et faciliter ainsi l'accès aux accepteurs de glycosyles correspondants.

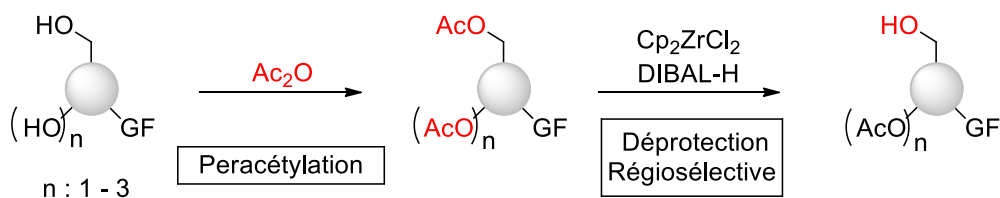


Schéma 43 : Approche du laboratoire

b) Hydroalumination médiée par le zirconium d'acétates primaires

Dans le cadre de ses travaux de thèse au sein de notre laboratoire, le Dr. Gavel a développé une méthode régiosélective de déprotection d'acétates primaires de composés peracétylés exploitant un mélange constitué d'un équivalent de Cp_2ZrCl_2 et de trois équivalents de DIBAL-H dans le THF à $-20\text{ }^\circ\text{C}$.²² L'étendue de la réaction a permis de mettre en évidence les avantages ainsi que les défauts de la méthode employée. Ainsi, la réaction fonctionne sur un large panel de sucres incluant aussi bien **2**, que **149** ou encore **150**. Cette gamme démontre que la réaction est applicable à différents substrats. La déprotection de **151** montre également une tolérance pour différentes tailles de cycles (Figure 3).

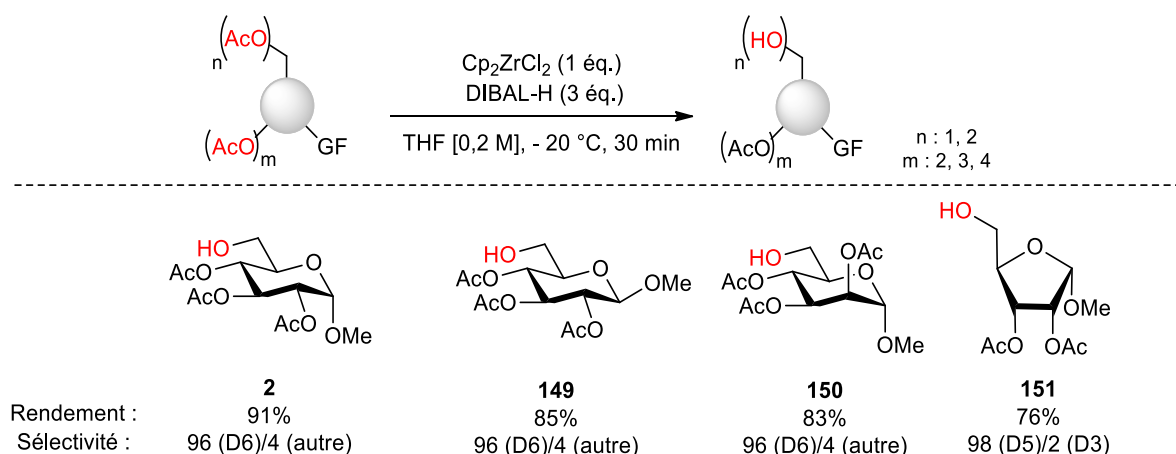


Figure 3 : Déprotection de composés peracétylés par le système Cp_2ZrCl_2 /DIBAL-H

Cette réaction de déprotection possède aussi l'avantage de tolérer de nombreuses autres fonctions. Ainsi, l'acétate anomérique de **152** a résisté aux conditions de déprotection employées, de même que le groupement azoture de **153** ou encore, de manière surprenante, la fonction acétamide de **154**. Le groupement triméthylsilyle ainsi que des fonctions chimiques telles que des alcènes ou des alcynes ont aussi été tolérées par notre système (Figure 4).

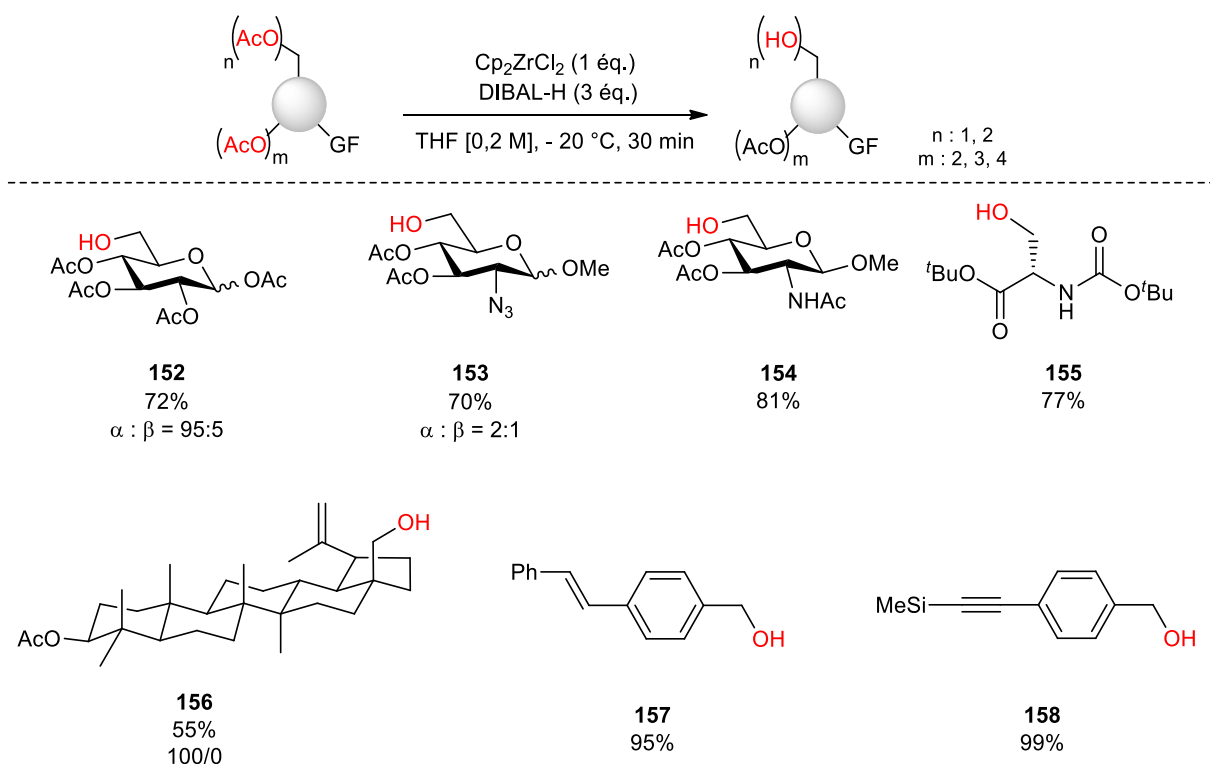


Figure 4 : Tol\u00e9rance fonctionnelle de la r\u00e9action de d\u00e9protection

Toutefois, un probl\u00e8me de s\u00e9lectivit\u00e9 intervient lorsque plusieurs positions primaires sont pr\u00e9sentes au sein du substrat d'\u00e9tude. En effet, dans ce cas, les deux produits mono-d\u00e9prot\u00e9g\u00e9s sont obtenus dans des proportions variables allant de 50/50 pour **160** \u00e0 60/40 pour **161** (Figure 5). Une autre limite r\u00e9side \u00e9galement dans la pr\u00e9sence, dans le m\u00eame plan que la position primaire et \u00e0 proximit\u00e9 de celle-ci, d'un ac\u00e9tate en position 4. En effet, dans le cas de la d\u00e9protection de **159**, l'ac\u00e9tate axial a aussi \u00e9t\u00e9 d\u00e9prot\u00e9g\u00e9 et une s\u00e9lectivit\u00e9 de 72/28 a \u00e9t\u00e9 obtenue dans ce cas. Cette pr\u00e9f\u00e9rence pour les positions primaires, plus accessibles que les secondaires, montre l'importance de l'encombrement st\u00e9rique de l'hydruire de zirconoc\u00e8ne employ\u00e9 dans la r\u00e9action.

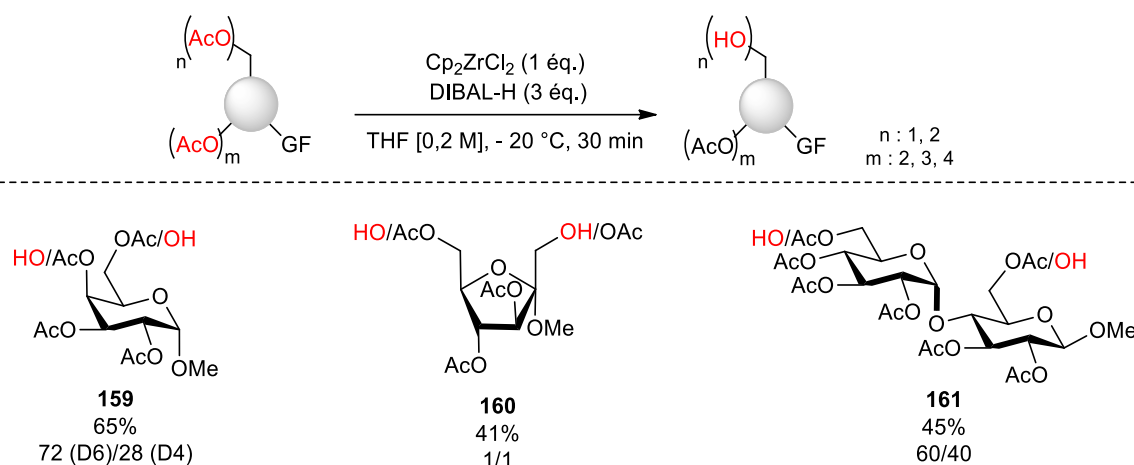


Figure 5 : Limites de la r\u00e9action de d\u00e9protection

La tol\u00e9rance d'un groupement tel que l'ac\u00e9tamide du β -m\u00e9thyl-*N*-ac\u00e9tylglucopyranose a soulev\u00e9 de nombreuses questions quant \u00e0 la nature exacte de l'esp\u00e8ce active responsable de la r\u00e9action. En effet, Negishi *et al.* ont affirm\u00e9 que dans le THF, qui est le solvant employ\u00e9 pour cette r\u00e9action de d\u00e9protection, les m\u00e9langes de Cp_2ZrCl_2 et de DIBAL-H conduisent \u00e0 la formation du r\u00e9actif de Schwartz.⁵⁶ Ce r\u00e9actif \u00e9tant bien connu pour sa s\u00e9lectivit\u00e9 envers les amides,^{45,46,50} la tol\u00e9rance d'un tel groupement ne pouvait donc que laisser envisager la pr\u00e9sence d'une autre esp\u00e8ce active. Des \u00e9tudes m\u00e9canistiques men\u00e9es par le docteur Gavel et le docteur Courant ont alors \u00e9t\u00e9 coupl\u00e9es \u00e0 des calculs DFT, men\u00e9s en collaboration avec le Professeur Vincent Gandon de l'Universit\u00e9 Paris-Saclay, et ont finalement permis l'identification du complexe bim\u00e9tallique de zirconium et d'aluminium **162** en tant qu'esp\u00e8ce active de la r\u00e9action (Figure 6).⁷⁵

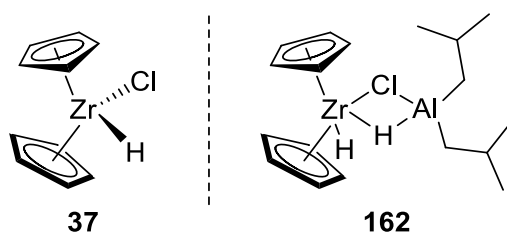


Figure 6 : R\u00e9actif de Schwartz et esp\u00e8ce active de la r\u00e9action de d\u00e9protection r\u00e9gios\u00e9lective d'ac\u00e9tates primaires

⁷⁵ Courant, T.; Gavel, M.; Renard, R. M. Q.; Gandon, V.; Joosten, A. Y. P.; Lecourt, T. *J. Org. Chem.* **2021**, 86,9280–9288.

D. Objectifs de thèse

La découverte de la structure de l'espèce active nous a amené à envisager l'exploration de ses propriétés ainsi que des modifications pouvant lui être apportées. Ainsi, il pourrait être possible d'effectuer la réaction de déprotection d'acétates en utilisant d'autres sels de zirconium que le Cp_2ZrCl_2 afin d'augmenter l'encombrement stérique de notre espèce active et ainsi accroître la sélectivité de la réaction. Pour ce faire, trois zirconocènes commerciaux ont été choisis : le dichlorure de bis(pentaméthylcyclopentadiényle) zirconium **163**, le dichlorure de *rac*-[éthylènebis(indényle)] zirconium **164** et le trichlorure de pentaméthylcyclopentadiényle zirconium **165** (Schéma 44).

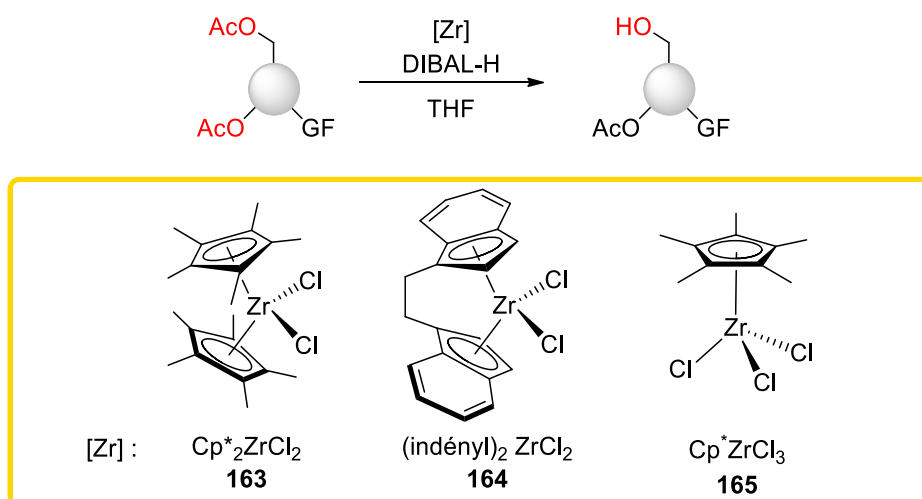


Schéma 44 : Modulation stérique de l'espèce active

Comme nous le verrons plus en détails dans le chapitre 1, les clusters bimétalliques de zirconium et d'aluminium sont des réactifs connus pour réaliser les réactions d'hydroaluminations d'oléfines catalytiques en zirconium.⁷⁶ Par conséquent, la découverte d'un tel complexe en tant qu'espèce active de notre réaction de déprotection permet aussi d'envisager le développement de conditions de déprotection catalytiques en zirconium (Schéma 45).

⁷⁶ Pankratyev, E. Yu.; Tyumkina, T. V.; Parfenova, L. V.; Khalilov, L. M.; Khursan, S. L.; Dzhemilev, U. M. *Organometallics* **2009**, *28*, 968–977.

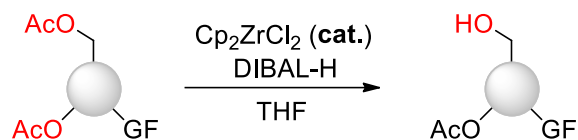


Schéma 45 : Développement de conditions catalytiques en zirconium

Les trois parties suivantes consisteront en l'application de cette nouvelle méthodologie sur de nouvelles réactions de déprotections sélectives. Ainsi, un autre volet du projet s'intéressera à la mise en place d'une nouvelle orthogonalité entre groupements protecteurs par l'élaboration d'une nouvelle méthode de déprotection chimiosélective d'acétates en présence de benzoates (Schéma 46).

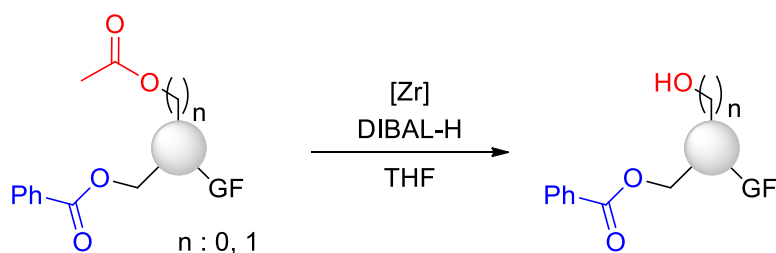


Schéma 46 : Développement d'une réaction de déprotection d'esters chimiosélective

Une troisième partie traitera du développement d'une nouvelle réaction de déprotection orthogonale importante et peu étudiée en chimie organique, à savoir la déprotection chimiosélective de carbonates de méthyle. Structuellement proches des acétates, les carbonates de méthyle sont des groupements avec un grand potentiel dont la déprotection sélective en présence d'esters (acétates, benzoates ou pivalates) pourrait devenir un outil essentiel en glycochimie (Schéma 47).

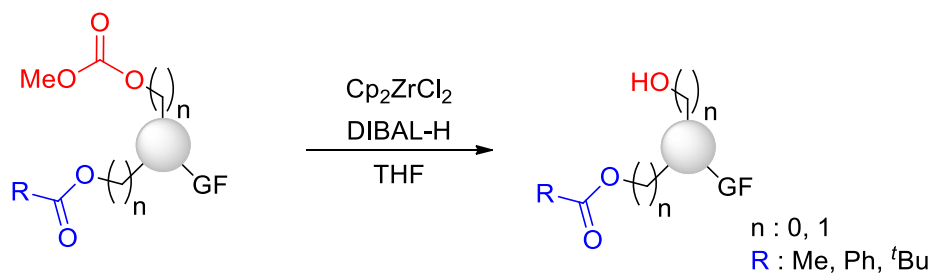


Schéma 47 : Déprotection chimiosélective envisagée de carbonates de méthyles

Enfin, nous emploierons cette méthode de déprotection régiosélective d'acétates primaires dans le cadre de la synthèse de dérivés de produits naturels complexes tels que les nucléosides. L'objectif de cette partie sera plus spécifiquement de simplifier l'accès à des cytidines fonctionnalisées en position 5' par le biais d'une étape de déprotection sélective de l'acétate primaire du substrat (Figure 7).

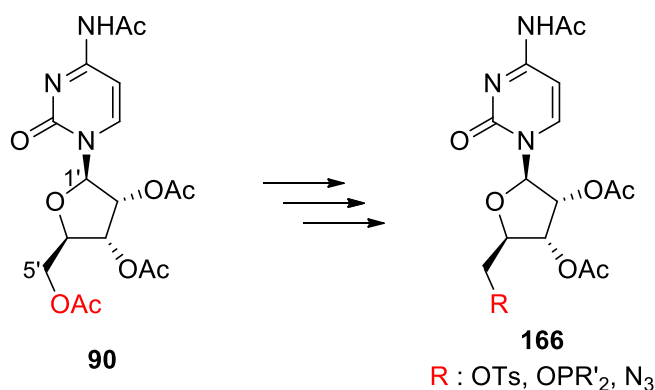


Figure 7 : Déprotection et fonctionnalisation sélectives de la position 5' de la cytidine peracétylée

Chaque étude sera réalisée en deux temps. Tout d'abord des substrats modèles comprenant le groupement d'étude et un ester seront étudiés, chacun de ces composés ayant été choisi pour sa simplicité structurale qui permet d'explorer les réactivités intrinsèques des divers groupements protecteurs par rapport à notre système et ainsi établir une preuve de concept. En cas de succès sur ces substrats, la méthode sera ensuite appliquée à des composés d'intérêts plus complexes tels que des sucres. Ainsi, le développement de conditions catalytiques en zirconium et l'effet des zirconocènes sur la sélectivité de la réaction sera étudié dans le chapitre 1 et s'effectuera tout d'abord sur le diester **167** avant d'être appliqué au sucre **1** (Figure 8).

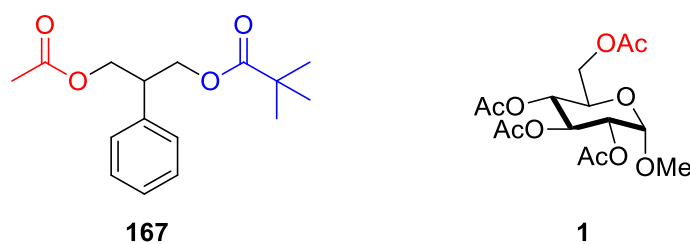


Figure 8 : Diester et sucre d'étude dans le développement de conditions catalytiques

L'étude de la déprotection d'un acétate en présence d'un benzoate sera effectuée dans le deuxième chapitre sur deux diesters modèles. **168** sera utilisé afin de sonder la réactivité de chaque groupement face à notre système puis la réaction sera transposée sur **169** afin d'explorer la sélectivité de notre réaction envers un ester primaire par rapport à un ester secondaire (Figure 9).

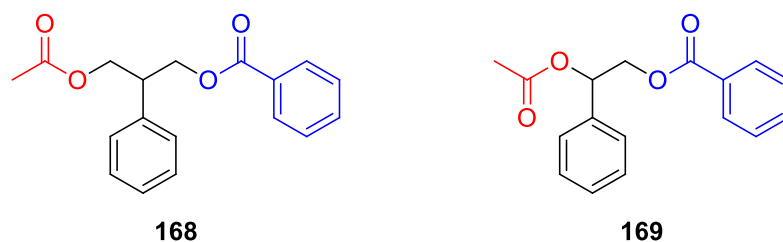


Figure 9 : Diesters d'intérêt pour le développement d'une réaction de déprotection chimiosélective

La déprotection orthogonale d'un carbonate de méthyle en présence d'esters étant un enjeu important en glycochimie, nous étudierons la réactivité de ce groupement dans le troisième chapitre par l'intermédiaire des composés modèles **170** à **178**. La réaction sera ensuite appliquée à **179**, un dérivé de l' α -méthyl-mannopyranoside protégé en position 2 par un carbonate de méthyle et en position 3 par un benzoate (Figure 10).

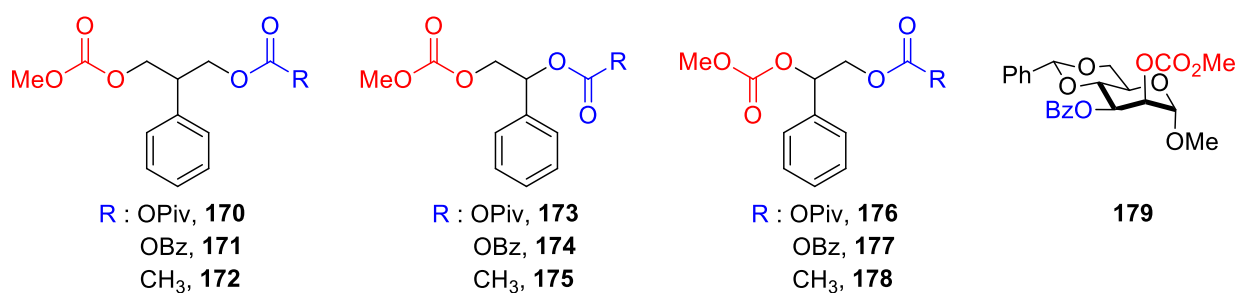


Figure 10 : Composés modèles choisis pour nos études de déprotection de carbonates de méthyle

Enfin, la dernière partie de ces travaux ne mettra en jeu aucun substrat modèle et traitera spécifiquement de la déprotection régiosélective ainsi que de la fonctionnalisation de la cytidine peracétylée **90** et de l'un de ses précurseurs, le β -ribofuranose peracétylé **180** (Figure 11).

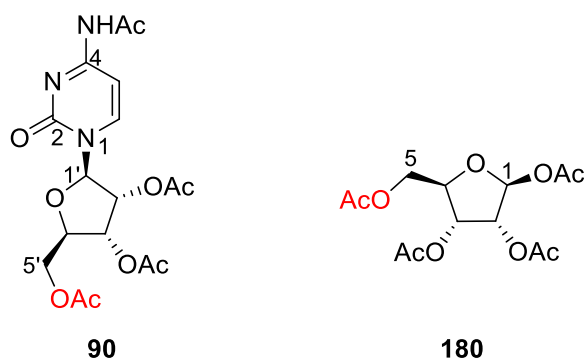


Figure 11 : Cytidine peracétylée et β -ribofuranose peracétate d'étude

Chapitre 1 : Etude des clusters mixtes de zirconium et d'aluminium et développement de conditions catalytiques en zirconium

La découverte de la structure de l'espèce active de la réaction de déprotection sélective d'acétates primaires ouvre la voie à de nouveaux enjeux. Tout d'abord, elle interroge sur le mécanisme à l'œuvre dans cette réaction ainsi que sur la possibilité de diminuer la quantité de zirconium utilisée, à l'instar de l'hydroalumination des alcènes catalysée par le Cp_2ZrCl_2 . Par conséquent, une première partie de ce chapitre traitera du potentiel de notre système à pouvoir déprotéger sélectivement des acétates à partir d'une quantité catalytique de zirconium.

L'étude de la réaction de déprotection régiosélective d'acétates primaires médiée par le zirconium a montré qu'un contrôle stérique dirige la sélectivité de la réaction, le second objectif de cette partie consistera en l'étude de l'influence de modifications stériques du cluster sur la réaction de déprotection.

A. Contexte bibliographique : mécanisme de l'hydroalumination d'oléfines catalysée par le zirconium

1) Identification des clusters de zirconium et d'aluminium

Bien que la réaction d'hydroalumination d'alcènes catalysée par le zirconium soit couramment employée,⁵⁸⁻⁶² l'élucidation de son mécanisme n'a fait l'objet que de rares études menées essentiellement par Dzhemilev *et al.* Afin d'élucider le processus de cette réaction, ces derniers ont ainsi mené des études mécanistiques complètes dans des solvants apolaires (Schéma 48).⁷⁷

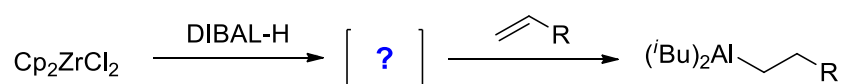


Schéma 48 : Hydroalumination d'alcènes catalysée par le dichlorure de zirconocène

⁷⁷ Parfenova, L. V.; Khalilov, L. M.; Dzhemilev, U. M. *Russ. Chem. Rev.* **2012**, 524–548.

A la fin des années 1990, Bercaw *et al.* ont montré que les dihydrures de zirconocènes dimérisent en solution.⁷⁸ Sachant aussi que le DIBAL-H existe sous formes mono-, di- et trimériques,⁷⁹ Dzhemilev *et al.* ont stipulé que le mélange d'un zirconocène et d'un hydruure d'aluminium forme des complexes métalliques pontés par des atomes d'hydrogènes et de chlores.

Les premières études réalisées par RMN ¹H par Dzhemilev *et al.* ont ainsi démontré que l'hydroalumination d'alcènes se déroule en plusieurs étapes suivant un mécanisme complexe impliquant des réactions compétitives.⁸⁰ La caractérisation d'une espèce isolée au cours d'une réaction a notamment permis d'établir que le Cp₂ZrCl₂ et le DIBAL-H réagissaient dans un premier temps ensemble pour former l'espèce active de la transformation. D'après ces premières analyses, celle-ci serait ainsi le cluster **i**, à savoir un dimère dont chaque constituant contient un atome de zirconium et d'aluminium reliés par un atome d'hydrogène pontant (Figure 12).

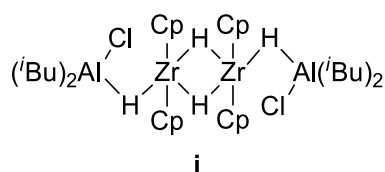


Figure 12 : Dimère de zirconium et d'aluminium

Des études RMN ¹H et DFT plus approfondies ont ensuite permis d'identifier les étapes ainsi que les intermédiaires impliqués dans l'obtention du dimère **i**.^{76,80} Ainsi, le Cp₂ZrCl₂ et le DIBAL-H forment dans un premier temps le réactif de Schwartz Cp₂Zr(H)Cl *via* la perte d'un équivalent de (i)Bu₂AlCl depuis le cluster **ii**, un complexe possédant un atome d'hydrogène et un atome de chlore pontants ainsi qu'une liaison Zr-Cl libre. Le Cp₂Zr(H)Cl réagit ensuite avec un nouvel équivalent d'hydruure d'aluminium pour aboutir au cluster **162**,

⁷⁸ Chirik, P. J.; Day, M. W.; Bercaw, J. E. *Organometallics* **1999**, *18*, 1873–1881.

⁷⁹ Baldwin, S. M.; Bercaw, J. E.; Brintzinger, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17423–17433.

⁸⁰ Parfenova, L. V.; Pechatkina, S. V.; Khalilov, L. M.; Dzhemilev, U. M. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2005**, *54*, 316–327.

qui se différencie de **ii** par la présence d'une liaison Zr-H libre. Ce cluster constitue le monomère précurseur de **i** (Schéma 49).

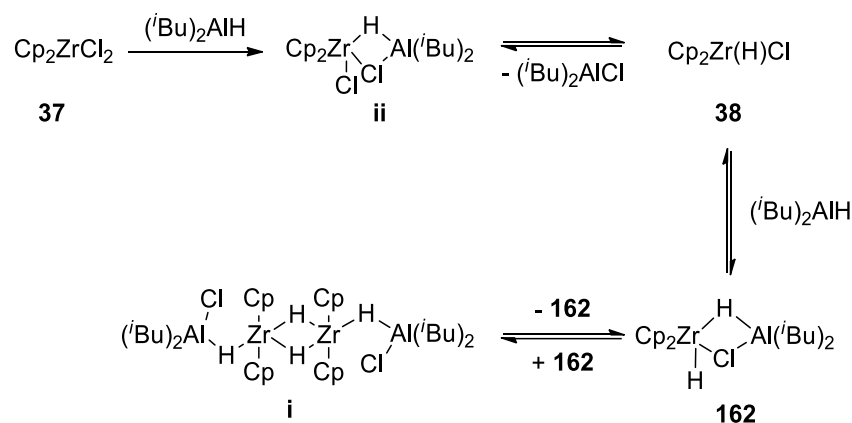
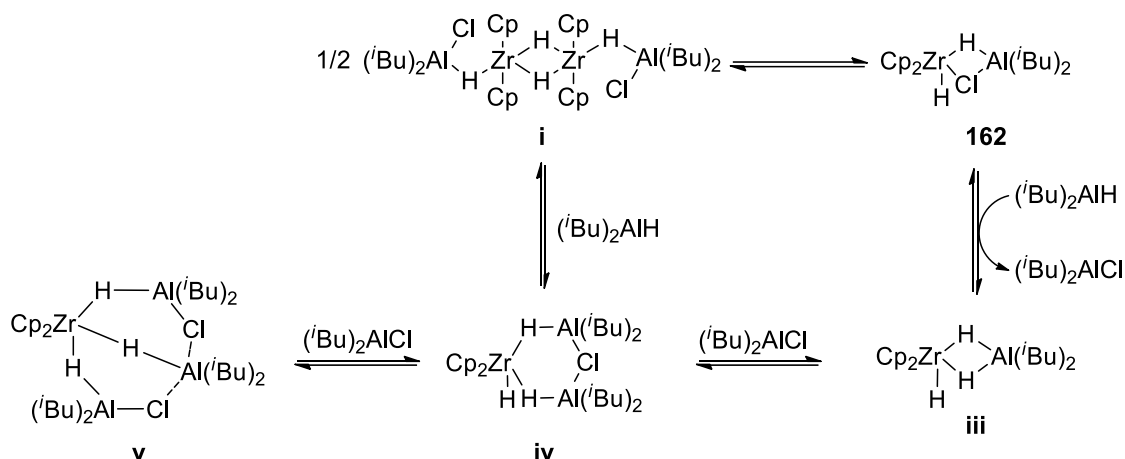
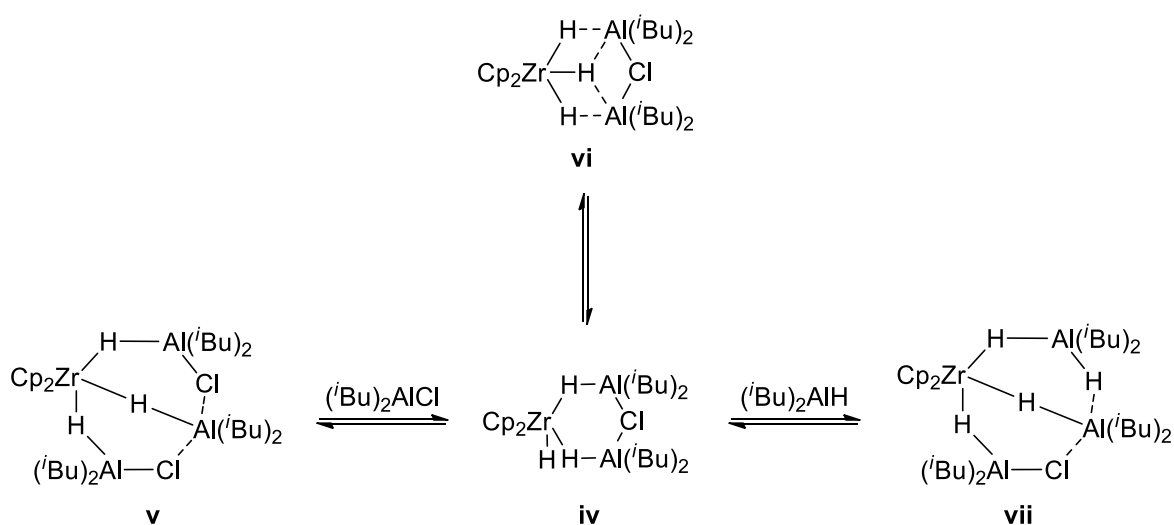


Schéma 49 : Formation du dimère **i**

Bercaw *et al.* ont ensuite démontré par RMN ^1H que le Cp_2ZrCl_2 et un excès de $(\text{iBu})_2\text{AlH}$ mènent à la formation exclusive de **v**, un complexe de ratio 1:3 ponté par trois hydrogènes et deux chlores.⁷⁹ Dzhemilev *et al.* ont alors proposé deux voies de formation possibles de ce cluster *via* un intermédiaire commun, le complexe de ratio 1:2 **iv**.⁷⁶ Ainsi, une réaction entre un équivalent de DIBAL-H et **162** permet l'obtention, après élimination d'un équivalent de $(\text{iBu})_2\text{AlCl}$, de **iii**, un cluster de ratio 1:1 ponté uniquement par des hydrogènes. La réaction de **iii** avec l'équivalent de DIBAL-Cl, généré *in situ* lors de sa formation, permet alors la formation de **iv**. Parallèlement à cette première voie, le dimère **i** peut se dissocier et réagir avec un équivalent de DIBAL-H afin d'atteindre directement **iv**. Celui-ci peut enfin associer un nouvel équivalent de DIBAL-Cl afin de générer **v** (Schéma 50).



Les études DFT réalisées par Dzhemilev *et al.* ont exploré les possibilités d'évolution du complexe **iv**.⁷⁶ Celui-ci peut conduire à trois complexes. Tout d'abord, il peut se réarranger afin de former l'isomère thermodynamiquement légèrement plus stable **vi** dans lequel l'hydrogène non pontant est cette fois complexé par les atomes d'aluminium (Schéma 51). Comme vu précédemment, **iv** peut aussi interagir avec un équivalent de DIBAL-Cl afin de former le cluster **v** ponté par trois hydrogènes et deux chlores. Enfin, **v** peut former **vii**, un complexe ponté par quatre hydrogènes et un chlore, en présence d'un équivalent de DIBAL-H supplémentaire.



Le groupe de recherche s'est finalement intéressé au devenir de **vii**. Tout comme **iv**, celui-ci peut mener à trois nouvelles structures (Schéma 52). Tout d'abord, il peut se dissocier en DIBAL-Cl et en **viii**, un complexe de ratio 1:2 possédant trois hydrogènes pontants ainsi qu'une liaison Zr-H libre. Ce cluster peut ensuite associer un nouvel équivalent de DIBAL-H afin d'atteindre **ix**, qui ne comporte plus de ponts chlorés, ou bien, à l'instar de **iv**, isomériser en **x** dans lequel l'hydrogène libre est lié aux atomes d'aluminium.

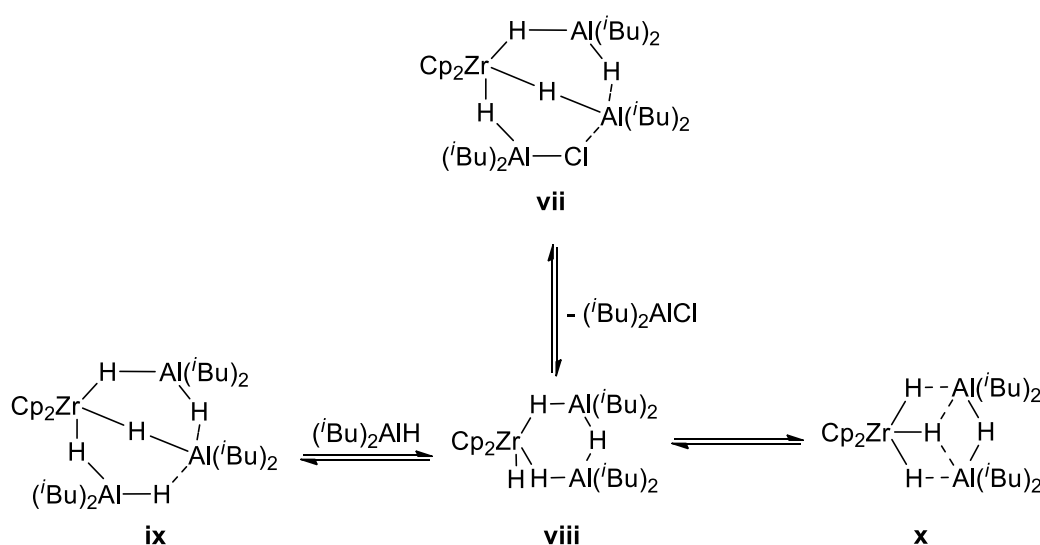


Schéma 52 : Evolution du cluster **vii**

2) Identification des espèces actives

Une fois les clusters bimétalliques de zirconium et d'aluminium identifiés, Dzhemilev *et al.* ont étudié la réactivité de ces complexes vis-à-vis d'oléfines afin de distinguer les formes actives des formes inactives. Les études DFT ont permis de mettre en avant plusieurs paramètres essentiels.⁷⁶ Tout d'abord, ils ont montré qu'une liaison Zr-H doit être libre au sein du complexe considéré pour que celui-ci soit actif. Ainsi, pour pouvoir réaliser l'hydroalumination d'alcènes, l'espèce active doit d'abord pouvoir réaliser une hydrozirconation, ce qui n'est possible qu'en présence d'une liaison Zr-H libre. Par conséquent, le réactif de Schwartz **38** ainsi que les clusters **162**, **iii**, **iv** et **viii** sont

potentiellement actifs dans la réaction d'hydroalumination d'alcènes (Schéma 53) alors que **i**, **ii**, **v**, **vi**, **vii**, **ix** et **x** sont considérés comme inactifs.

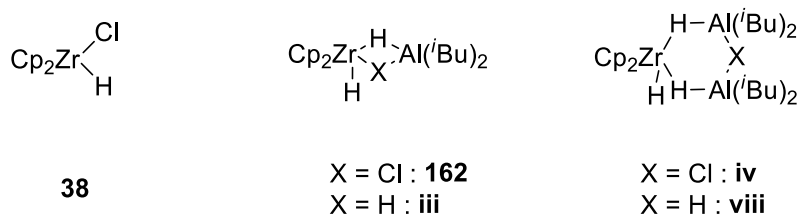


Schéma 53 : Clusters potentiellement actifs dans le cadre de l'hydroalumination d'alcènes

La suite de leurs études a ensuite démontré que les clusters doivent s'ouvrir afin de libérer un site de coordination du zirconium et lui permettre ainsi de chélater l'oléfine étudiée (Figure 13).

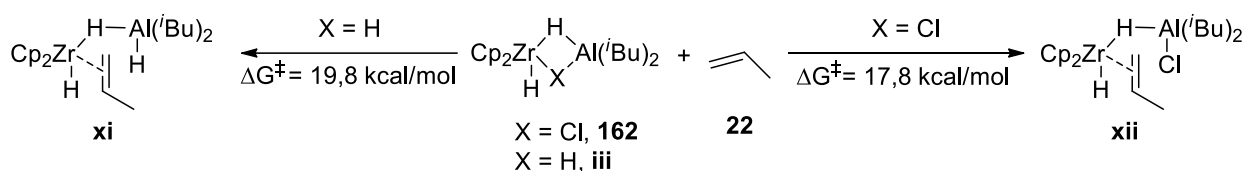


Figure 13 : Exemples d'ouverture de clusters de zirconium et d'aluminium et de chélation d'alcène

Concernant cette étape, les études ont pu montrer que les clusters possédant des ponts Zr-Cl-Al sont les plus à même de s'ouvrir car l'énergie d'activation nécessaire pour dissocier la liaison Zr-Cl et chélater l'alcène est plus faible mise en jeu en présence d'une liaison Zr-H. Par conséquent, les clusters **iii** et **viii** seront moins actifs que **38**, **162** et **iv**. Le réactif de Schwartz étant un composé monométallique pouvant effectuer l'hydrozirconation d'oléfines en une seule étape, il sera considéré comme l'espèce la plus active de toutes.

En conclusion, seuls l'hydrure de chlorozirconocène **38**, les complexes de ratio 1:1 **162** et **iii** ainsi que les complexes de ratio 1:2 **iv** et **viii** sont susceptibles de catalyser l'hydroaluminium d'alcènes (Schéma 54).

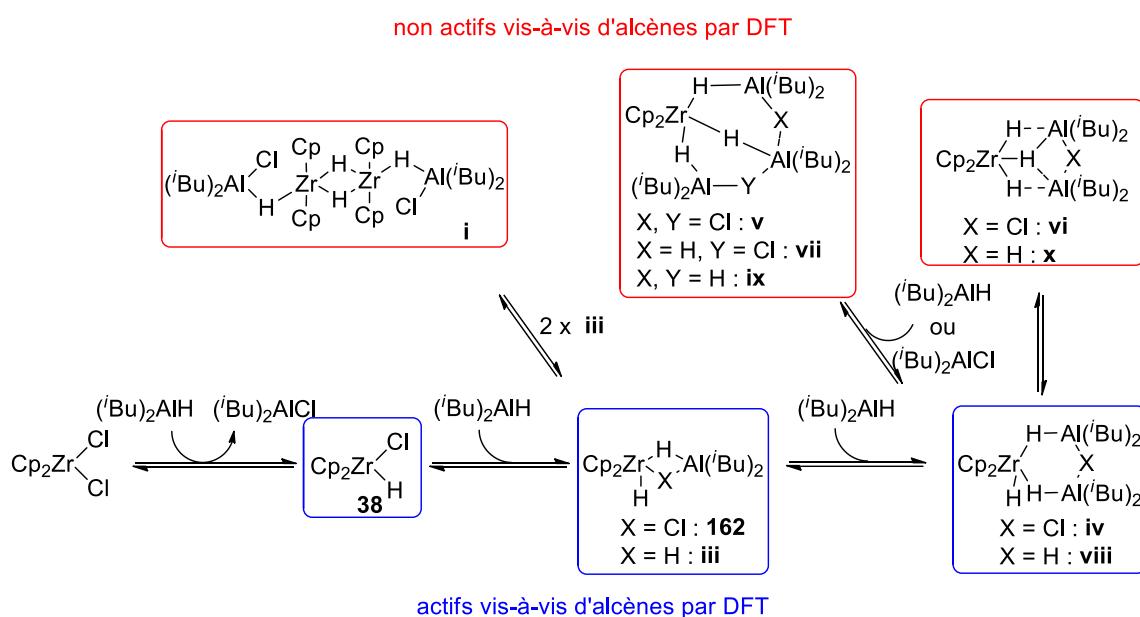


Schéma 54 : Équilibre et réactivité des clusters de zirconium et d'aluminium

3) Mécanisme de la réaction d'hydroaluminium d'oléfines catalysée par le zirconium

a) Hydrozirconation du propène

i) Hydrozirconation par le réactif de Schwartz

L'identification des clusters actifs a ensuite permis à Dzhemilev *et al.* d'étudier le mécanisme de la réaction d'hydroaluminium d'alcènes catalysée par le Cp_2ZrCl_2 et plus particulièrement celle du propène.⁸¹ Tout d'abord, il a été démontré que les réactions du Cp_2ZrCl_2 avec les formes dimérique et trimérique du DIBAL-H sont caractérisées par de hautes énergies d'activation, par conséquent les calculs théoriques ont été simplifiés en ne prenant que l'espèce monomérique du DIBAL-H en compte.

⁸¹ Pankratyev, E. Yu.; Tyumkina, T. V.; Parfenova, L. V.; Khursan, S. L.; Khalilov, L. M.; Dzhemilev, U. M. *Organometallics* **2011**, *30*, 6078–6089.

La première étape dans l'élucidation de ce mécanisme a été d'explorer les réactivités de chaque espèce active dans le milieu. Ainsi, le premier composé étudié a été le $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$, issu de la réaction entre le dichlorure de zirconocène et l'hydrure d'aluminium. Dzhemilev *et al.* ont ainsi modélisé l'hydrozirconation de l'alcène par ce zirconocène à $-70\text{ }^\circ\text{C}$, température à laquelle les clusters sont observables par RMN ^1H (Schéma 55). L'hydrozirconation directe du propène va ainsi s'effectuer *via* un état de transition correspondant à une énergie libre de 10,4 kcal/mol pour atteindre le chloroalkylzirconocène **xiii** possédant une énergie libre de $-15,5$ kcal/mol.

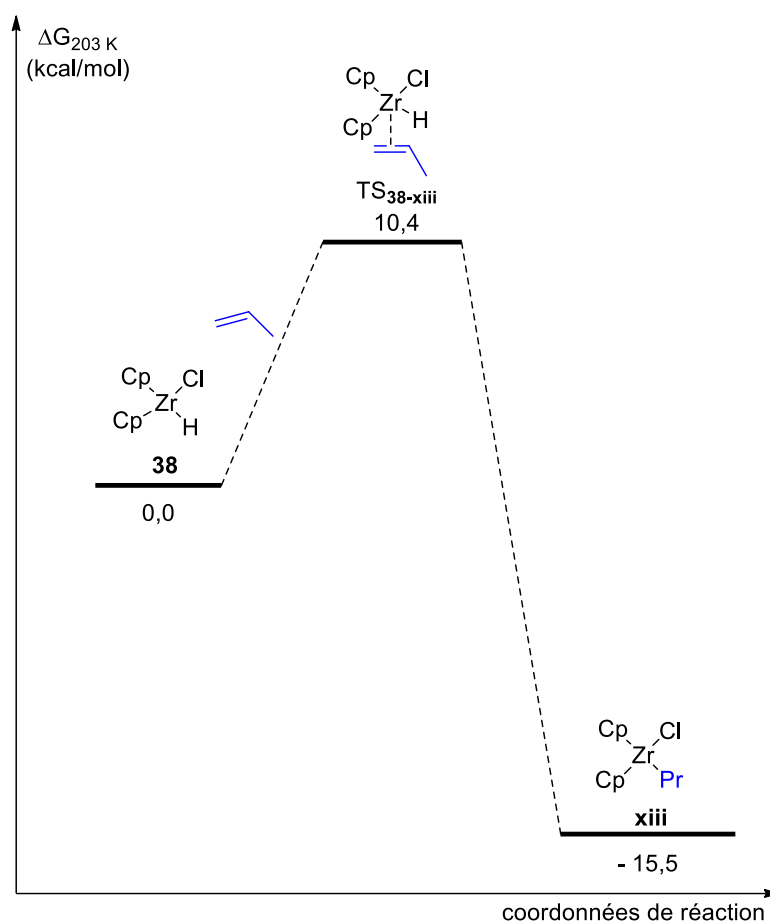


Schéma 55 : Profil énergétique de l'hydrozirconation par le réactif de Schwartz

ii) Hydrozirconation par le cluster 1:1

La réactivité du cluster **162** avec le propène s'avère plus complexe. En effet, celui-ci doit tout d'abord s'ouvrir *via* la rupture de la liaison Zr-Cl-Al pour pouvoir chélater l'oléfine (Schéma 56). Cette réaction s'effectue *via* une énergie libre d'activation de 17,8 kcal/mol pour atteindre l'espèce **xii**, dont l'énergie libre est de + 9,8 kcal/mol. Une réaction d'insertion migratoire 1,2 permet ensuite d'obtenir l'intermédiaire **xiv** avec une énergie libre d'activation de + 3,4 kcal/mol. La rupture de la liaison Zr-H permet ensuite d'atteindre l'alkylzirconocène **xv**. La restauration du pont Zr-Cl-Al s'effectue enfin sans énergie d'activation et permet d'aboutir au composé **xvi** dont l'énergie libre est de - 11,8 kcal/mol.

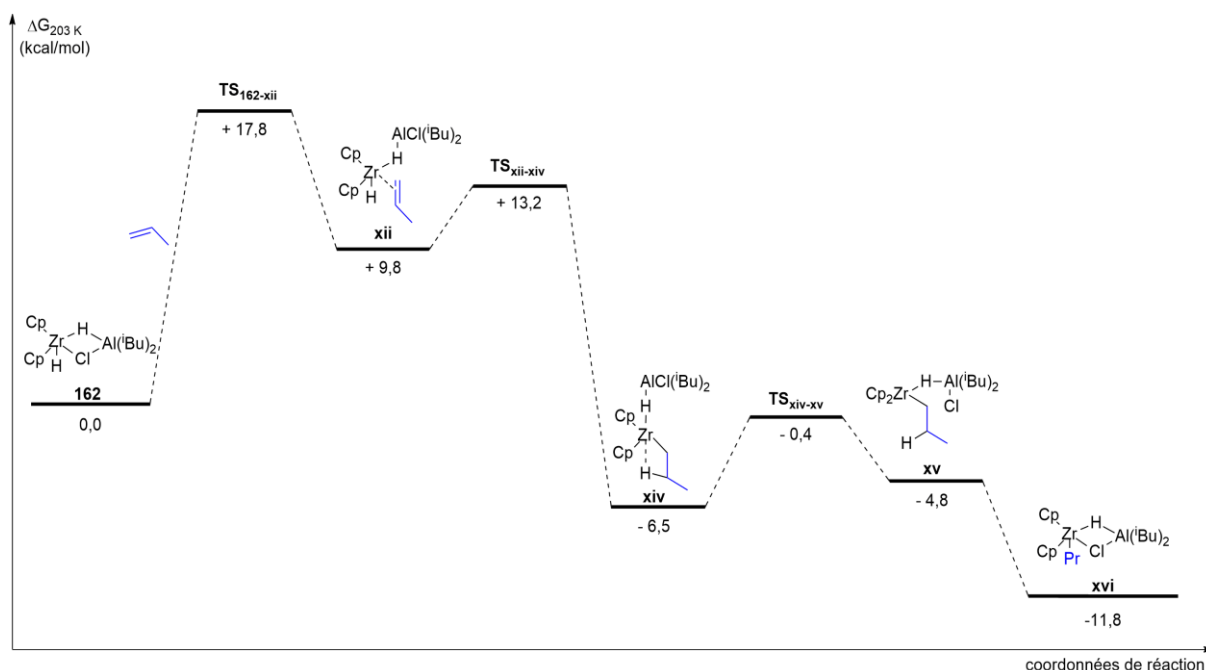


Schéma 56 : Profil énergétique de l'hydrozirconation du propène par **162**

iii) Hydrozirconation par les clusters 1:2

De la même manière, il a été montré que **iv** et **viii** sont en mesure de s'ouvrir afin de réaliser l'hydrozirconation du propène. Cependant, l'ouverture d'une liaison Zr-H étant plus difficile que celle d'une liaison Zr-Cl, l'ouverture de ces clusters sera moins favorable que celle de **162**. L'ouverture et la chélation de l'alcène par **iv** s'effectuent ainsi sans état de transition et permettent d'atteindre **xvii** dont l'énergie libre est de + 19,8 kcal/mol. L'insertion migratoire 1,2 intervient ensuite *via* un état de transition pour conduire au composé **xviii**. La rupture de la liaison Zr-H génère l'alkylzirconocène **xix**. A nouveau, la restauration du pont Zr-Cl-Al s'effectue sans état de transition et permet d'obtenir le composé **xx** dont l'énergie libre est de - 7,5 kcal/mol.

Du fait de l'absence de pont chlore dans sa structure, la participation du cluster **viii** a finalement été considérée comme négligeable dans cette réaction.

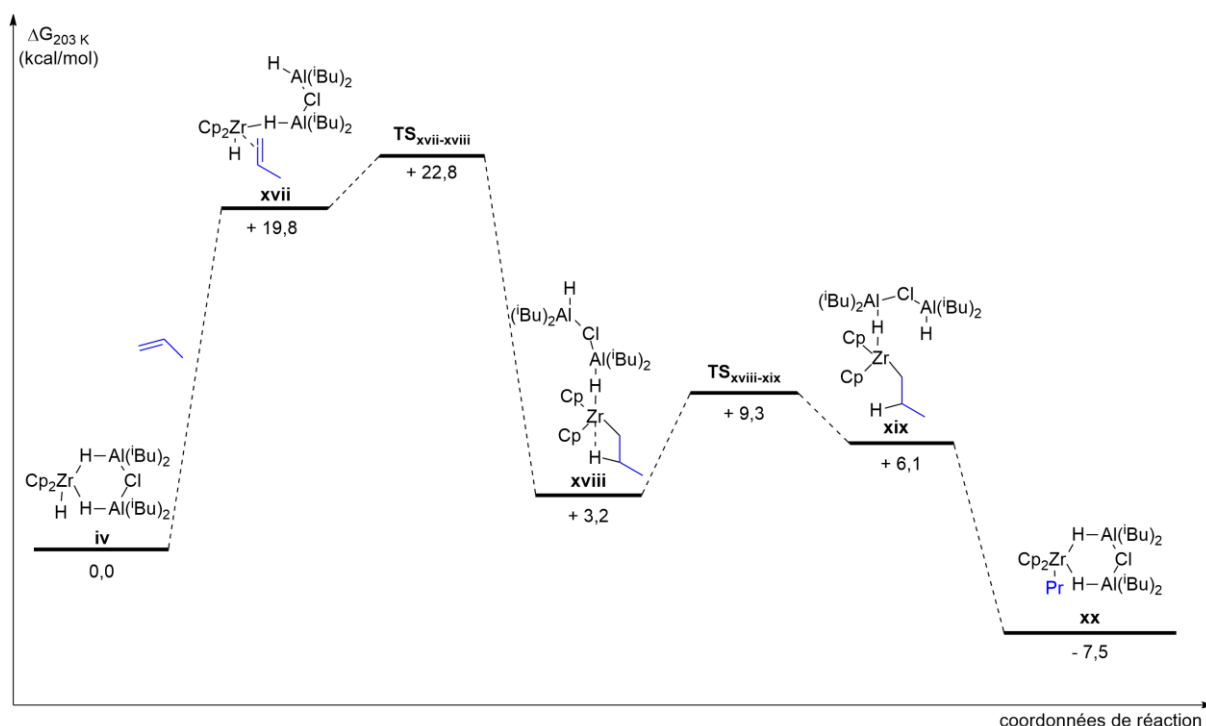


Schéma 57 : Profil énergétique de l'hydrozirconation du propène par **iv**

b) Etape de transmétallation

i) $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ comme agent d'hydrométallation

Après hydrozirconation de l'alcène, le réactif de Schwartz est devenu le chloroalkylzirconocène **xiii** (Schéma 55). Les calculs théoriques menés par Dzhemilev *et al.* ont ensuite montré que celui-ci réagit spontanément avec un nouvel équivalent de DIBAL-H afin de former le cluster 1:1 **xxi** thermodynamiquement plus stable de 10,9 kcal/mol (Schéma 58). Une transmétallation du groupement propyle du zirconium vers l'aluminium s'effectue alors de manière simultanée avec une rupture de la liaison Cl-Al *via* un état de transition et permet l'obtention de l'intermédiaire **xxii**. La libération de l'espèce organoaluminique attendue conduit enfin à la régénération du $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ ainsi qu'à la clôture du cycle catalytique.

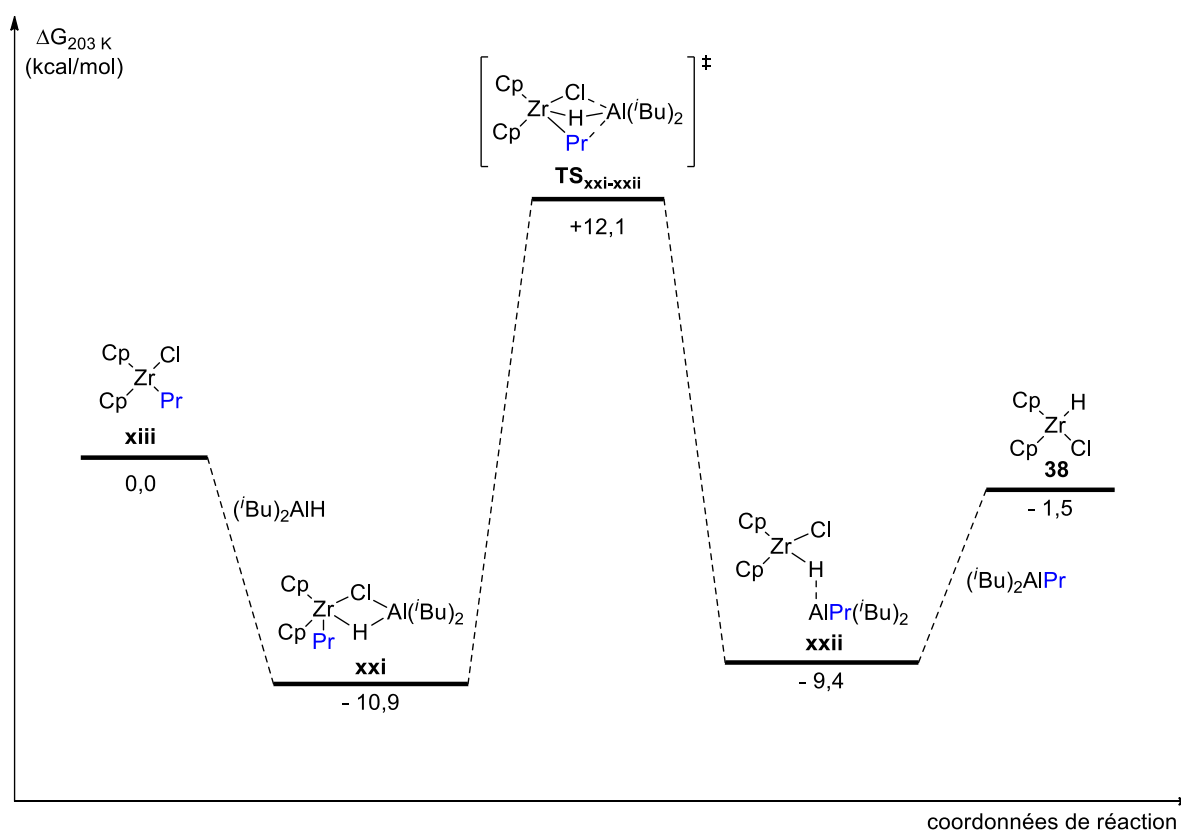


Schéma 58 : Transmétallation et libération du réactif de Schwartz

ii) Clusters 162 et iv comme agents d'hydrométallation

L'hydrozirconation du propène par le cluster **162** a entraîné la formation du complexe **xvi** (Schéma 56). De la même manière que le cluster étudié précédemment, celui-ci va réagir avec un nouvel équivalent de DIBAL-H pour atteindre l'espèce **xxiii** (Schéma 59). Un réarrangement exergonique permet ensuite la formation du cluster 1:2 **xx** dont nous avons étudié l'obtention à partir de l'hydrozirconation du propène par **iv** (Schéma 57). Une réaction de transmétallation du groupement propyle du zirconium vers l'un des aluminiums s'effectue alors en simultanée avec la rupture d'une liaison Cl-Al *via* un état de transition et conduit à l'intermédiaire **xxiv**. La restauration d'un pont Zr-Cl-Al génère l'intermédiaire **xxv** qui clôt le cycle catalytique en libérant l'espèce organoaluminique attendu ainsi que le cluster de départ **162**. Dans le cas où le cluster de départ serait le complexe **iv**, le cycle catalytique se terminerait après réaction entre le cluster **162** et un nouvel équivalent d'hydrure d'aluminium (Schéma 50).

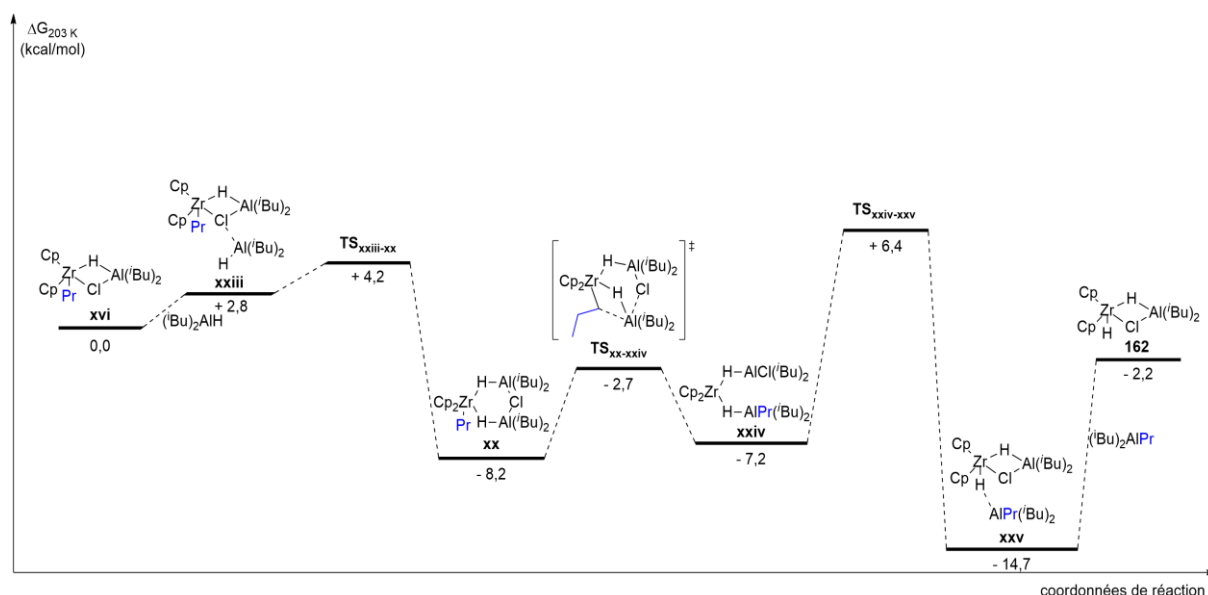


Schéma 59 : Transmétallation et libération du cluster 1:1

c) Mécanisme de l'hydroalumination catalysée par le Cp_2ZrCl_2 du propène

L'ensemble des études précédentes a finalement permis de proposer un mécanisme à l'hydroalumination catalysée par le Cp_2ZrCl_2 du propène. Ainsi, comme vu précédemment, le $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ peut réagir avec l'alcène afin de former le chloroalkylzirconocène correspondant **xiii** (Schéma 60, A).⁸¹ Cependant, les études DFT ont aussi montré que le réactif de Schwartz peut réagir spontanément avec un équivalent de DIBAL-H afin d'atteindre le cluster **162**, thermodynamiquement plus favorable que **xiii** de 1,3 kcal/mol (Schéma 60, B).⁷⁶ Par conséquent, bien que le $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ soit l'espèce la plus réactive vis-à-vis d'un alcène, l'hydrozirconation du propène par ce composé ne sera pas considérée dans la proposition de mécanisme finale.

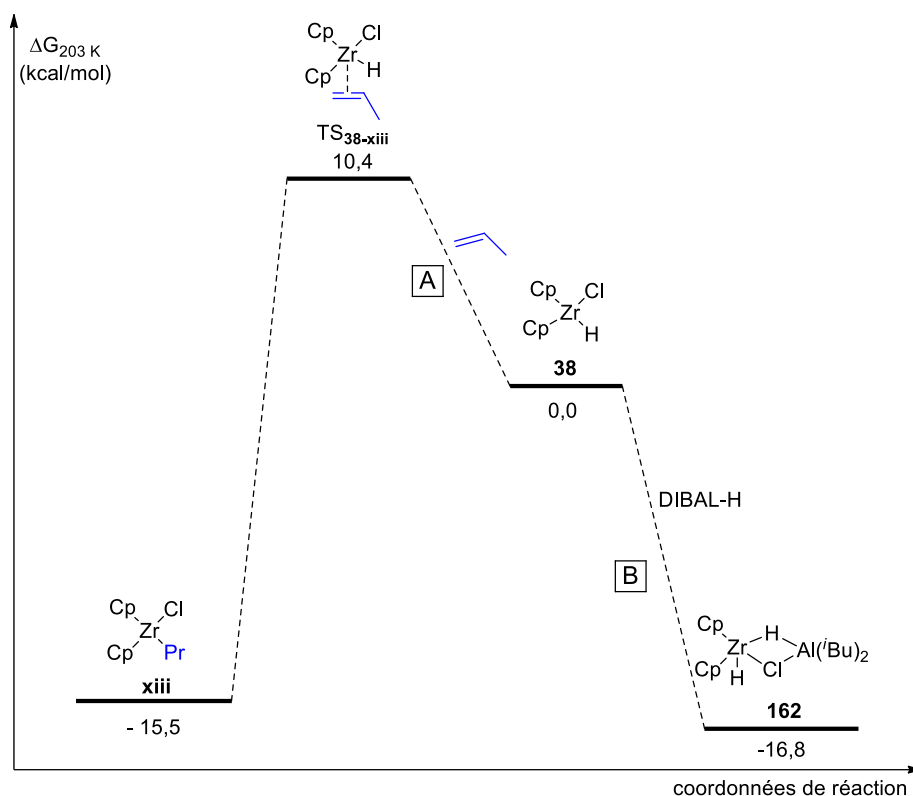


Schéma 60 : Profil énergétique des réactivités du réactif de Schwartz

Concernant les clusters bimétalliques de zirconium et d'aluminium, l'étude des énergies impliquées dans leurs ouvertures respectives suivies par la chélation d'un alcène a permis d'éliminer les clusters 1:3 ainsi que les complexes non chlorés des espèces actives. Une comparaison des énergies nécessaires pour ouvrir les clusters 1:1 **162** et 1:2 **iv** chlorés et chélater l'alcène (17,8 kcal/mol vs. 19,8 kcal/mol) a enfin permis de déterminer que **162** est plus réactif que **iv**. Concernant ces deux espèces, il est aussi possible d'envisager que **162** serait l'espèce prédominante dans les réactions employant une charge catalytique en zirconium forte tandis que **iv** serait majoritaire lorsque cette charge sera plus faible.

Le mécanisme de l'hydroalumination catalysée par le Cp_2ZrCl_2 du propène débute donc par la formation du $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ après réaction entre le Cp_2ZrCl_2 et l'hydrure de diisobutylaluminium (Schéma 61). Dans ces conditions catalytiques, celui-ci réagit avec un nouvel équivalent de DIBAL-H pour atteindre **162**. Ce dernier peut alors dimériser pour donner **i**, réagir avec du DIBAL-H pour former le cluster **iv** ou bien réaliser l'hydrozirconation de l'oléfine et générer le cluster **xvi**.

Dans le cas où **162** réagit avec l'alcène pour former le cluster **xvi**, deux nouveaux chemins réactionnels sont envisageables. En effet, **xvi** peut interagir avec un équivalent de $(i\text{Bu})_2\text{AlH}$ pour former le complexe **xx** ou bien effectuer une transmétallation intramoléculaire du groupement propyle du zirconium vers l'aluminium pour atteindre le composé **xxii**, qui se dissocie en l'espèce organoaluminique désirée ainsi qu'en réactif de Schwartz. L'addition d'un nouvel équivalent de DIBAL-H va enfin boucler ce premier cycle catalytique en régénérant **162**.

Dans les cas où **162** dimérise ou réagit avec un équivalent d'hydrure d'aluminium, le cluster **iv** est formé. Celui-ci peut alors réagir avec l'alcène afin de former **xx** qui subit ensuite une transmétallation du groupement propyle permettant d'aboutir à l'intermédiaire **xxv**. Ce dernier libère alors l'organoaluminique ainsi que le cluster **162**, qui réagit finalement avec du DIBAL-H afin de régénérer **iv** et ainsi clore ce deuxième cycle catalytique.

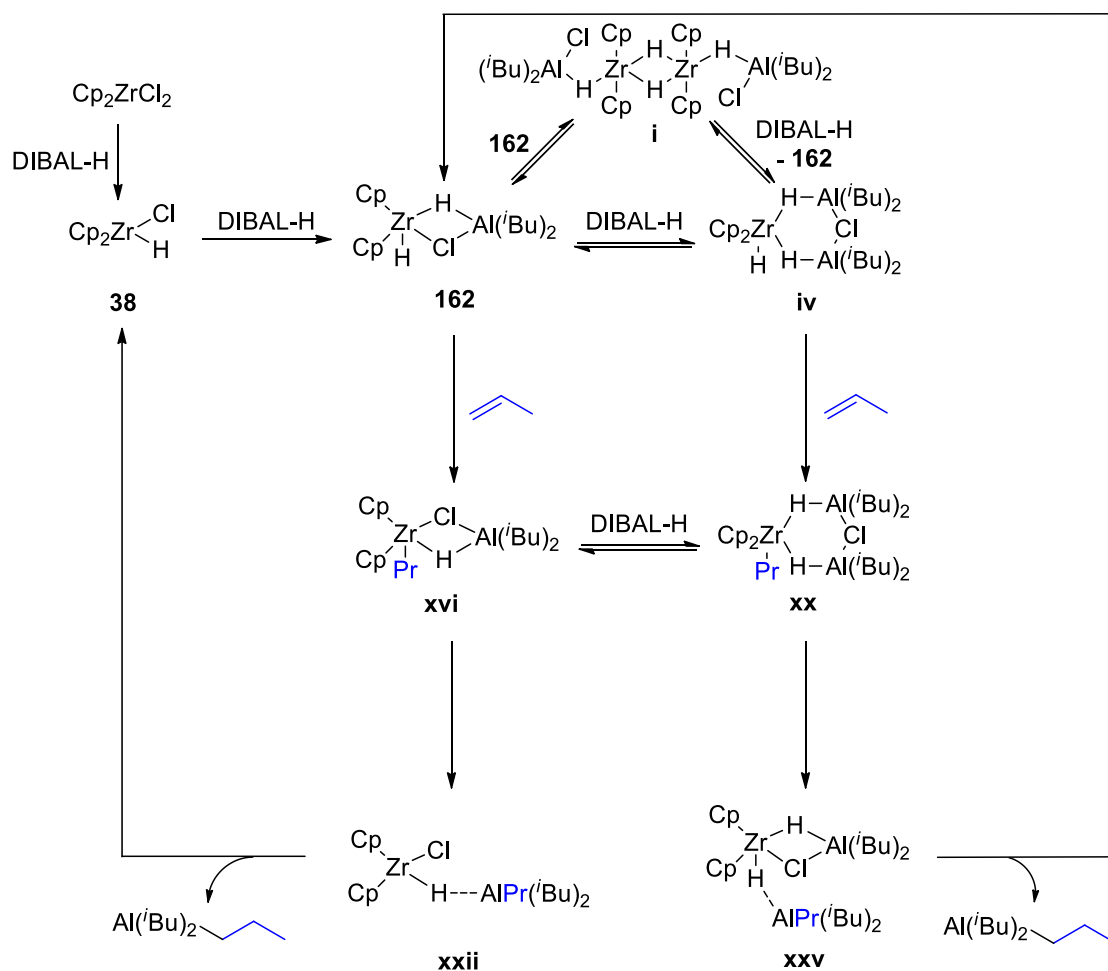


Schéma 61 : Mécanisme de l'hydroalumination catalysée par le Cp_2ZrCl_2 du propène

4) Influence des sels de zirconium sur les clusters

En parallèle des travaux précédents menés sur le Cp_2ZrCl_2 , des études RMN ^1H ont aussi été réalisées sur des clusters impliquant des zirconocènes avec des ligands cyclopentadiényles modifiés. Dans un premier temps, la structure et la composition des dihydrides de zirconium ont été étudiés par Bercaw *et al.* par RMN ^1H dans des solvants apolaires.⁷⁸ Ce travail a notamment permis de mettre en évidence que les dihydrides de zirconium les plus encombrés, tels que **181** ou bien **182** formaient des complexes monomériques tandis que les dihydrides possédant des ligands moins encombrés, tels que le **183** ou **184** conduisaient à des espèces dimériques (Figure 14). D'autres dihydrides de zirconium tels que le $(\eta^5\text{-C}_5\text{HMe}_4)_2\text{ZrH}_2$ forment, quant à eux, des mélanges de monomères

Chapitre 1 : Etude des clusters mixtes de zirconium et d'aluminium et développement de conditions catalytiques en zirconium

et de dimères, la forme prédominante étant dépendante de la température et de la concentration.

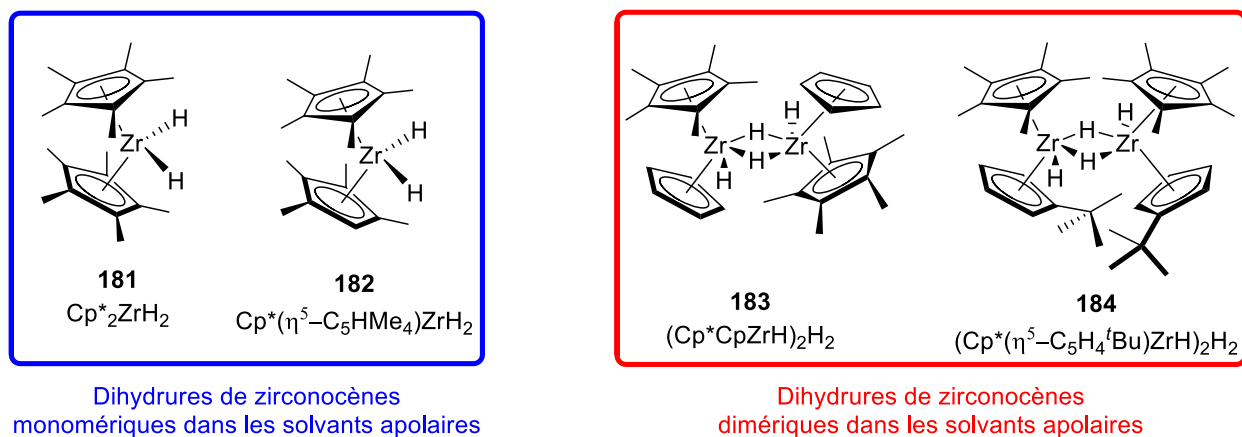


Figure 14 : Effet des ligands des dihydrides de zirconocène sur leurs structures

Le même groupe a ensuite exploré la réactivité des zirconocènes dichlorés pontés et non pontés avec le DIBAL-H.⁸² Comme indiqué précédemment, leur étude leur a ainsi permis de mettre en avant le fait que les ligands non pontés tel que le Cp_2ZrCl_2 forment préférentiellement le cluster 1:3 **v**, constitué d'une unité de zirconocène pour trois d'aluminiums et trois hydrides. A l'inverse, les zirconocènes pontés tel que le dichlorure de *rac*-[éthylènebis(indényle)] zirconium **164** ne forment que le cluster 1:1 **xxvi** possédant deux hydrogènes pontants, et ce malgré l'excès d'hydride d'aluminium employé (Schéma 62).

⁸² Baldwin, S. M.; Bercaw, J. E.; Brintzinger, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17423–17433.

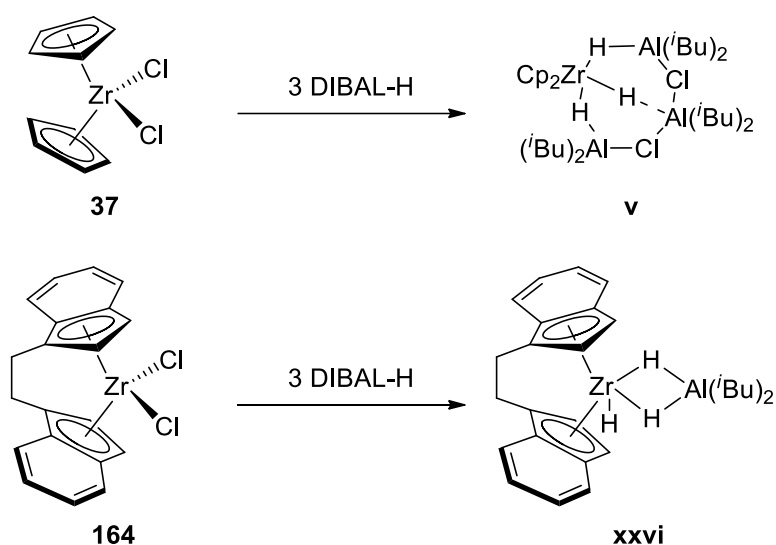
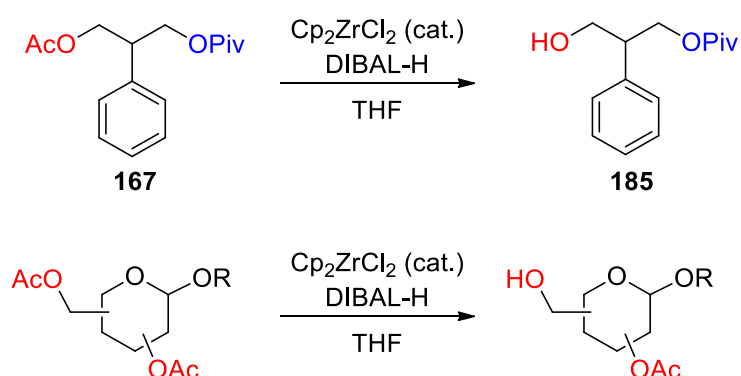


Schéma 62 : Effet des ligands de zirconocènes dichlorés sur les clusters de zirconium et d'aluminium

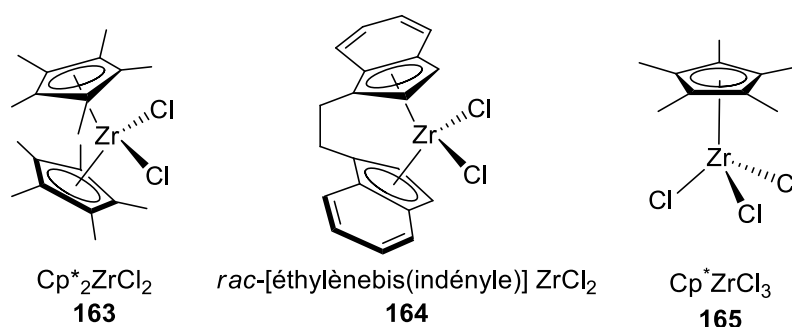
En conclusion, les ligands d'un zirconocène ont une influence importante sur la composition et la structure des complexes formés. Ainsi, en solution dans les solvants apolaires, les ligands encombrés inhibent la dimérisation des dihydrures de zirconocènes et favorisent les clusters 1:1 lors d'une réaction avec un hydrures d'aluminium. Ces derniers étant des clusters actifs dans les réactions d'hydroalumination d'oléfines, employer des zirconocènes encombrés pourraient favoriser la formation des espèces actives.

5) Objectifs du premier chapitre

D'après le contexte bibliographique présenté précédemment, les conditions de la réaction d'hydroalumination d'oléfines catalysée par le zirconium mettent en jeu une variété de clusters bimétalliques de zirconium et d'aluminium dont seuls un certain nombre sont actifs. L'espèce active de la réaction de déprotection de dérivés carbonylés ayant été identifiée par DFT comme étant le composé bimétallique de zirconium et d'aluminium **162**, ceci ouvre la possibilité de développer des conditions de déprotection catalytiques en zirconium. Afin de développer de telles conditions réactionnelles, nous envisagerons d'abord la déprotection du substrat modèle **167** porteur de deux esters, à savoir un acétate et un pivalate, avant de nous intéresser aux substrats complexes et polyfonctionnels que sont les sucres (Schéma 63).



Dans un second temps, en nous appuyant sur les études de l'influence des ligands des zirconocènes sur la formation des clusters de zirconium et d'aluminium nous utiliserons le diester **167** ainsi que l' α -méthyl-glucoyranoside peracétylé **1** afin d'examiner l'effet de trois zirconocènes sur la réaction de déprotection de dérivés carbonylés : le dichlorure de bis(pentaméthylcyclopentadiényle) zirconium **163**, le dichlorure de *rac*-[éthylènebis(indényle)] zirconium **164** et le trichlorure de pentaméthylcyclopentadiényle zirconium **165** (Erreur ! Source du renvoi introuvable.).



B. Développement de conditions de déprotection catalytiques en zirconium

1) Etude du diester modèle

a) Déprotection par le système $K_2CO_3/MeOH$

Dans un premier temps, nous avons choisi de travailler sur le diester modèle **167**, comprenant à la fois un acétate primaire et un pivalate primaire. Ce dernier a été choisi du fait de sa grande tolérance face aux diverses conditions de déprotections d'esters (conditions acides,⁸³ conditions basiques,⁸⁴ métallocatalyse⁸⁵). Cette caractéristique nous permettra ainsi de sonder la tolérance fonctionnelle de notre système vis-à-vis d'un autre ester tout en diminuant le risque de former un mélange complexe de produits déprotégés difficilement analysable (Schéma 64).

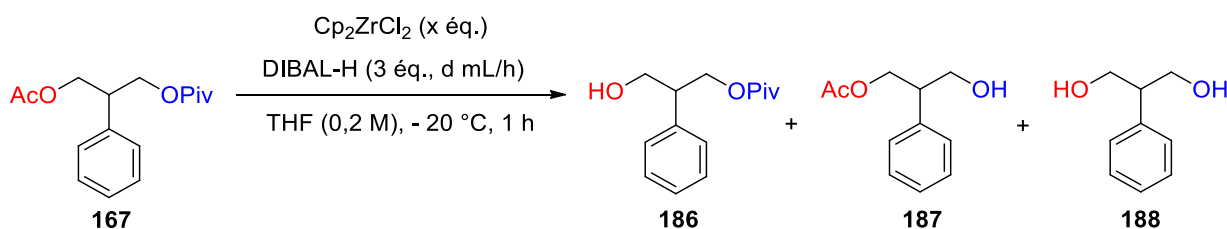
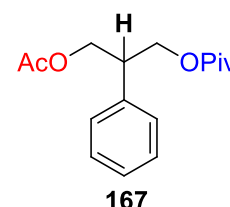


Schéma 64 : Déprotection du diester **167** par le système $Cp_2ZrCl_2/DIBAL-H$

Dans chaque cas, le brut réactionnel a été analysé par RMN 1H . La conversion et la sélectivité ont été déterminées à partir des signaux de la liaison C-H du carbone porteur du groupement phényle, situés entre 3,1 et 3,6 ppm. En effet, le déplacement RMN 1H de ce signal est différent pour le diester **167**, le produit de dé-O-acétylation **186** et le produit de double déprotection **188** (Figure 16). Il est à noter que, dans chacun des cas testés, le produit **187** n'a pas été observé. Les sélectivités sont calculées par division du quotient de l'intégrale de la liaison C-H du produit désiré **186** par la somme de celles du produit **186** et

⁸³ Yeom, C.-E.; Lee, S. Y.; Kim, Y. J.; Kim, B. M. *Synlett* **2005**, 10, 1527–1530.

⁸⁴ Li, Y.-J.; Hou, C.-C.; Chang, K.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 1659–1663.

⁸⁵ Iwasaki, T.; Agura, K.; Maegawa, Y.; Hayashi, Y.; Ohshima, T.; Mashima, K. *A Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 11567–11571.

Chapitre 1 : Etude des clusters mixtes de zirconium et d'aluminium et développement de conditions catalytiques en zirconium

des sous-produits **187** et **188** et du quotient de l'intégrale de la liaison C-H des sous-produits **187** et **188** par la somme de celles du produit **186** et des sous-produits **187** et **188**.

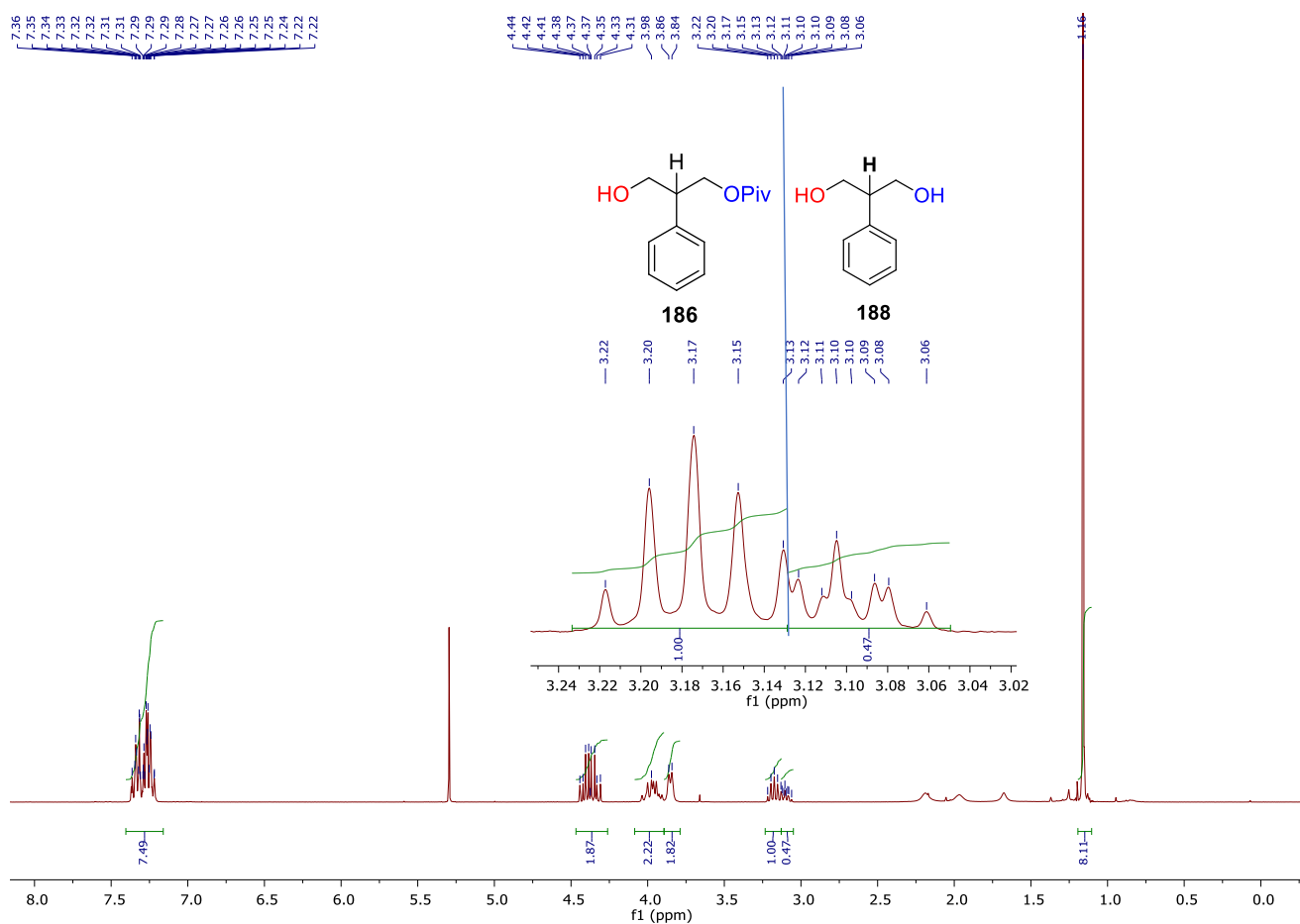


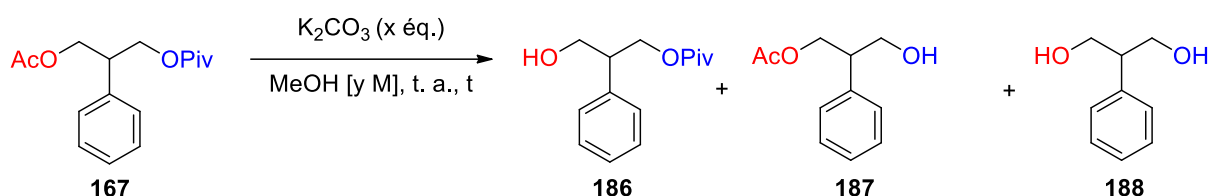
Figure 16 : RMN ^1H de la déprotection du substrat **167** par le système $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$

Ainsi, dans cet exemple le signal caractéristique du substrat n'étant plus visible, la conversion est considérée comme totale et la sélectivité est calculée comme suit :

$$\text{sélectivité} = \frac{\int \mathbf{186}}{\int \mathbf{186} + \int \mathbf{188}} / \frac{\int \mathbf{188}}{\int \mathbf{186} + \int \mathbf{188}} = \frac{1}{1,47} / \frac{0,47}{1,47} = 68/32$$

Nous avons tout d'abord commencé par tester les conditions de déprotection les plus répandues dans la littérature et qui consistent en l'utilisation du couple $K_2CO_3/MeOH$ ⁸⁶. Nous avons ainsi débuté en mettant le substrat **167** en présence d'une quantité stœchiométrique de K_2CO_3 . Dans ces conditions, si la conversion est totale, seule une faible sélectivité a pu être obtenue (sélectivité 68/32, Tableau 1, entrée 1). Diluer le milieu réactionnel et diminuer le temps de réaction a cependant permis d'améliorer ce résultat sans modifier la conversion (sélectivité 93/7, entrée 2).

Nous avons ensuite employé une quantité catalytique de carbonate de potassium, ce qui a mené à une déprotection totale et sélective après une heure de réaction (entrée 3). Augmenter la durée de la réaction jusqu'à 3 heures a mené à une déprotection du pivalate (sélectivité 91/9, entrée 4). Nous pouvons donc conclure que ces conditions de déprotection sont extrêmement efficaces pour déprotéger sélectivement un acétate en présence d'un pivalate mais nécessitent une légère mise au point afin d'obtenir une réaction totalement performante en termes de conversion et de chimiosélectivité.



Entrée	x (éq.)	y (mol/L)	t (min)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (186/187+188) ^a
1	1,2	0,2	180	100	68/32
2	1,2	0,1	60	100	93/7
3	0,2	0,1	60	100	>98/2
4	0,2	0,1	180	100	91/9

^aRatio déterminé par analyse RMN ¹H du brut réactionnel après traitement.

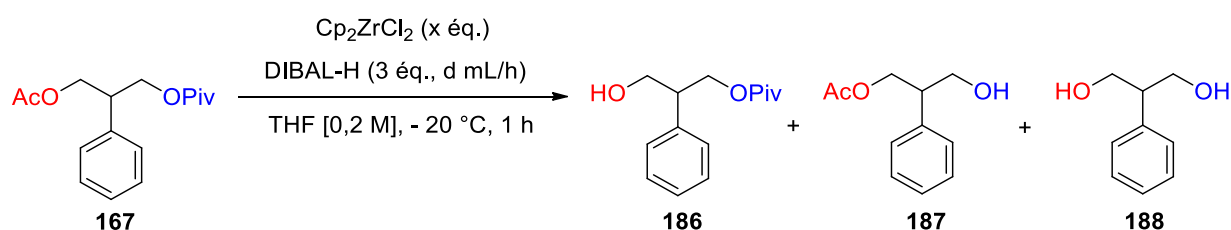
Tableau 1 : Optimisation de la déprotection de **167** par le système $K_2CO_3/MeOH$

⁸⁶ Pour quelques exemples, voir : a) Takahashi, T.; Nemoto, H.; Kanda, Y. Tsuji, J.; *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5499–5520; b) Inoue, M.; Ohashi, I.; Kawaguchi, T.; Hirama, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1777–1779; c) Lu, J.; Zhang, Y.; Yang, W.; Guo, Q.; Gao, L.; Song, Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5232–5235.

b) Elaboration de conditions catalytiques en zirconium

Nous avons débuté l'étude en mettant le substrat en présence d'une quantité stœchiométrique de Cp_2ZrCl_2 et de trois équivalents de DIBAL-H. Ceci nous a permis de déprotéger le diester **167** avec une conversion totale et d'obtenir le composé désiré **186** avec une sélectivité totale ainsi qu'un rendement RMN ^1H de 63% (Tableau 2, entrée 1). L'emploi, dans les mêmes conditions, de 30mol% de zirconium conduit à une sélectivité totale malgré une conversion et un rendement plus faibles (entrée 2). L'augmentation du débit d'introduction du DIBAL-H de 1 mL/h à 1,8 mL/h a entraîné une diminution de la conversion ainsi qu'une faible augmentation du rendement sans modifier la sélectivité (entrée 3).

Finalement, la diminution de la charge catalytique à 20 mol% a permis d'obtenir un résultat similaire aux essais précédents en termes de conversion, de sélectivité et de rendement RMN ^1H , la réaction peut donc s'effectuer avec une quantité catalytique de zirconium (entrée 4).



Entrée	x (éq.)	y (éq.)	d (mL/h)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (186/187+188) ^a	Rdt 186 (%) ^a
1	1	3	1	100	>98/2	63
2	0,3	3	1	89	>98/2	47
3	0,3	3	1,8	70	>98/2	57
4	0,2	3	1,8	68	>98/2	53

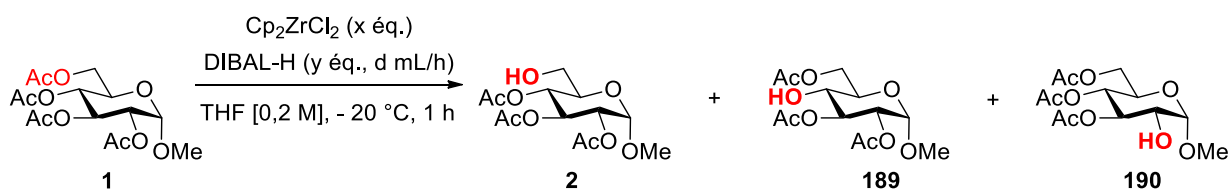
^aDéterminé par RMN ^1H sur le brut réactionnel après traitement (étalon interne : toluène (1 éq.)).

Tableau 2 : Développement de conditions catalytiques sur le diester modèle **167**

2) Application des conditions catalytiques à l' α -méthyl-glucopyranoside peracétate

L'élaboration de conditions de déprotection catalytique en zirconium sur le diester modèle **167** nous a ensuite amené à les appliquer à des substrats plus complexes, en commençant par l' α -méthyl-glucopyranoside peracétylé **1** (Tableau 3). L'ajout du DIBAL-H en une portion en présence d'une quantité stœchiométrique de zirconocène déprotège **1** avec une conversion totale et une sélectivité de 96/4 en faveur de l'acétate primaire (entrée 1). L'emploi, dans les mêmes conditions, d'une quantité catalytique de zirconium a conduit à une déprotection non sélective (entrée 2). Cependant, l'ajout au goutte-à-goutte de l'hydrure d'aluminium a permis de restaurer la sélectivité de la réaction (sélectivité 96/4, entrée 3).

Une conversion complète ainsi qu'une sélectivité quasi-totale ont finalement pu être atteintes en employant 30mol% de zirconium et 5 équivalents de DIBAL-H introduits à un débit de 1,8 mL/h. Dans ces conditions, le substrat désiré a été isolé avec un rendement de 85% (entrée 4).



Entrée	x (éq.)	y (éq.)	d (mL/h)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (2/189+190) ^a
1	1	3	-	100	96/4 ^b
2	0,2	3	-	-	-
3	0,2	3	1,8	84	96/4
4	0,3	5	1,8	100	>98/2 ^c

^aDéterminé par RMN ^1H sur le brut réactionnel après traitement, ^bRendement isolé : 91%, ^cRendement isolé : 85%.

Tableau 3 : Développement de conditions catalytiques sur le sucre modèle **1**

La déprotection sélective d'acétates primaires a ainsi pu être étendue avec succès en conditions catalytiques sur plusieurs composés peracétylés. Cette étude nous a de plus permis d'identifier le débit d'introduction du DIBAL-H comme étant un paramètre crucial de la réaction.

3) Extension de la réaction de dé-O-acétylation régiosélective catalysée par le zirconium

L'élaboration de conditions catalytiques en zirconium sur le sucre modèle nous a ensuite conduit à étendre cette nouvelle réaction à d'autres substrats d'intérêt. Pour chaque composé, les quantités de zirconium et de DIBAL-H ainsi que la température de la réaction ont été optimisées afin d'atteindre les meilleurs rendements possibles (Figure 17). Au terme de cette étude, menée en collaboration avec le Dr. Courant, le dérivé β -méthylglucopyranoside **149** a été déprotégé par une quantité de Cp_2ZrCl_2 de 30 mol% et par 5 équivalents de $(i\text{Bu})_2\text{AlH}$ introduits avec un débit de 1,8 mL/h et a été isolé à hauteur de 82%, ce résultat étant similaire à celui atteint en conditions stœchiométriques. La déprotection du dérivé peracétylé de l' α -méthyl-mannopyranoside a permis la synthèse de **150** avec un très bon rendement de 80%. Le dérivé α -méthyl-ribofuranoside **151** a été obtenu à partir du dérivé peracétylé correspondant à hauteur de 59%, ce qui est inférieur au rendement de 76% atteint en conditions stœchiométriques. Ces nouvelles conditions de déprotection montrent une bonne tolérance quant à la taille de cycle du substrat.

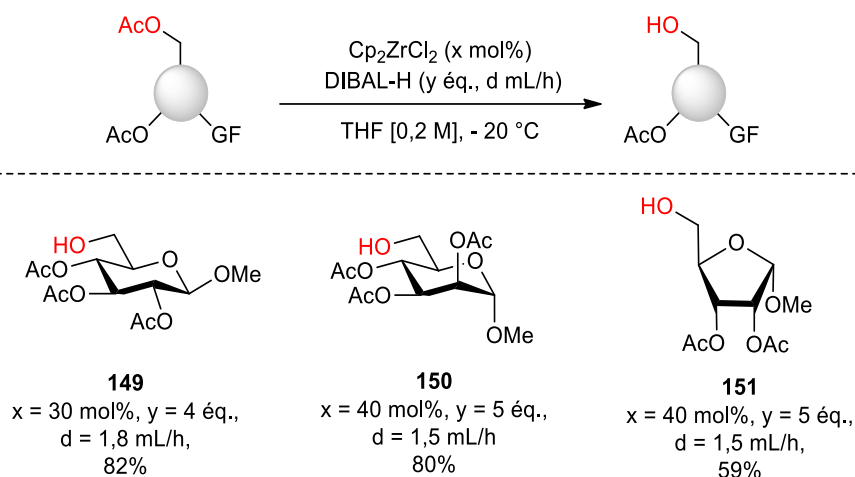


Figure 17 : Déprotection de composés peracétylés par une quantité catalytique de zirconium

Le glucopyranoside **152**, l'azoture **153**, l'acide aminé **155** et le dérivé de bétuline **156** ont, pour leur part, été obtenus à partir des précurseurs acétylés avec des rendements supérieurs à ceux précédemment publiés en conditions stœchiométriques. A l'inverse, le dérivé de β -méthyl-glucosamine **154** a été isolé avec un rendement de 47%, inférieur à celui de 81% précédemment obtenu. La faible masse du brut réactionnel de ce composé laisse supposer que le problème proviendrait de la déprotection compétitive des acétates secondaires, sous-produits hydrosolubles difficilement récupérables à l'issue du traitement aqueux employé (Figure 18).

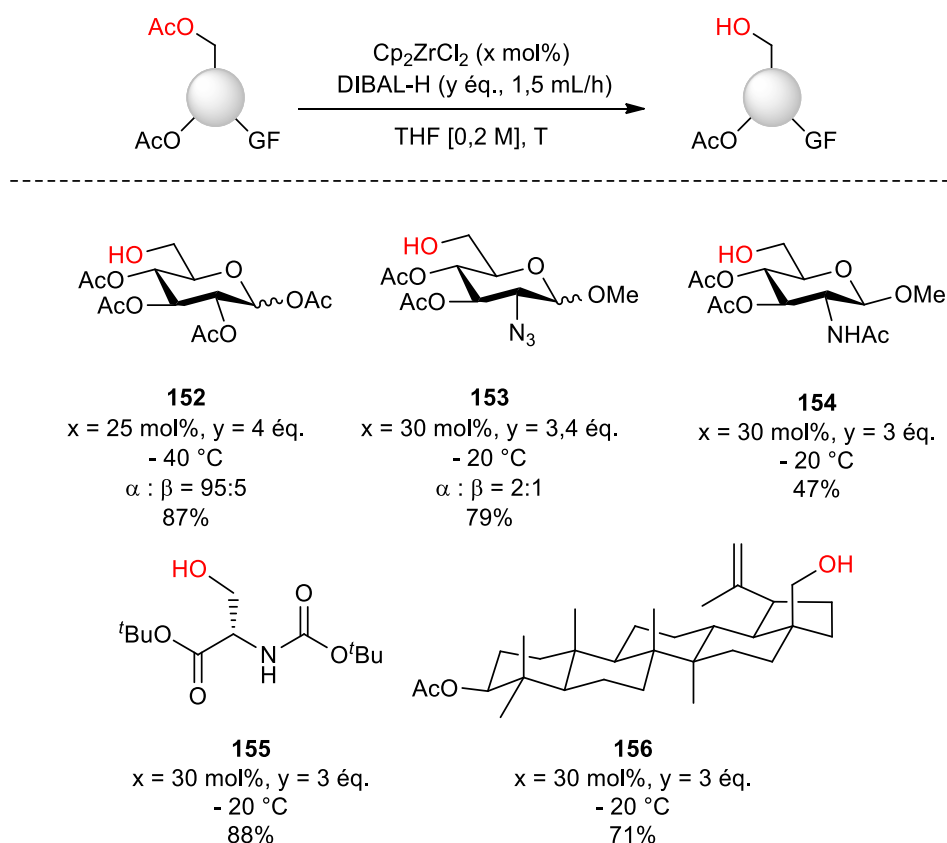


Figure 18 : Tolérance fonctionnelle de la réaction de déprotection catalysée au zirconium

En conclusion, la déprotection sélective de composés peracétylés a été menée avec succès par une quantité catalytique de zirconium sur une large gamme de sucres. Bien que les conditions réactionnelles dépendent du substrat étudié, les conditions générales sont les suivantes : Cp_2ZrCl_2 (0,3 équivalent), DIBAL-H (3 équivalents). En cas de besoin, la sélectivité

peut être améliorée en augmentant le nombre d'équivalents de zirconium tandis que la conversion peut être accrue en élevant celle de DIBAL-H. L'application de ces conditions catalytiques sur plusieurs substrats nous a naturellement conduit à l'étude du mécanisme mis en jeu.

4) Mécanisme de la réaction d'hydroalumination de dérivés carbonylés catalysée par le zirconium

Ces travaux, associés à des études DFT réalisées en collaboration avec le Professeur Vincent Gandon de l'Université Paris-Saclay, nous ont finalement permis de proposer un cycle catalytique pour cette réaction. Dans un premier temps, il a été nécessaire de déterminer si les espèces bimétalliques décrites dans les solvants apolaires existent aussi dans le solvant de notre réaction, le tétrahydrofurane. Pour cela, la réaction de déprotection de **1** développée au laboratoire dans le THF²² a été transposée dans le toluène (Schéma 65). Après optimisation, ceci nous a permis d'obtenir le composé mono-déprotégé avec une conversion de 44% et une sélectivité de 85/15.⁷⁵ Ajouter du THF en tant qu'additif dans cette réaction permet d'augmenter significativement la conversion et d'instaurer une régiosélectivité totale. La possibilité de déprotéger sélectivement des sucres peracétylés par le Cp_2ZrCl_2 et le DIBAL-H dans le toluène permet d'envisager que les espèces formées sont similaires dans les deux solvants et que le THF joue très certainement un rôle dans la dissociation des agrégats de DIBAL-H.

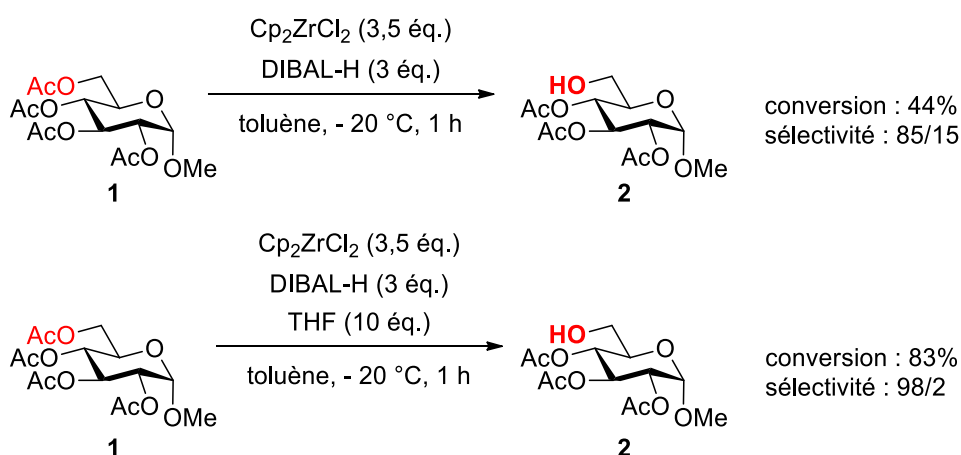


Schéma 65 : Déprotection de l' α -méthyl-glucopyranose **1** dans le toluène

Les calculs théoriques ont, dans un premier temps, montré que le complexe de ratio 1:1 **162** et celui de ratio 1:2 **iv** sont les seuls à être actifs dans nos conditions (Figure 19).

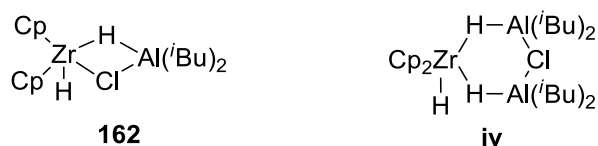


Figure 19 : Clusters actifs dans la réaction de déprotection régiosélective d'acétates primaires

Nous avons ensuite cherché à déterminer lequel de ces deux clusters était l'espèce active de la réaction. Pour cela, des calculs théoriques ont été menés afin de définir les coûts énergétiques de la complexation de chaque cluster au substrat ainsi que du transfert d'hydrure ultérieur. Contrairement aux études de Dzhemilev *et al.*, les calculs ont démontré que la complexation du substrat s'effectuait après clivage de la liaison Zr-H-Al pontante du cluster. La complexation par le cluster **xxvii** est faiblement endergonique de 0,5 kcal/mol (Schéma 66). Le transfert d'hydrure de l'aluminium au carbone du carbonyle s'effectue ensuite *via* un état de transition à 6 centres (**TS_{xxviii-xxix}**). Cette réaction très exergonique aboutit à l'obtention du cétal **xxix**, dans lequel l'oxygène est engagé dans un cycle à quatre chaînons avec le zirconium, le chlore et l'aluminium.

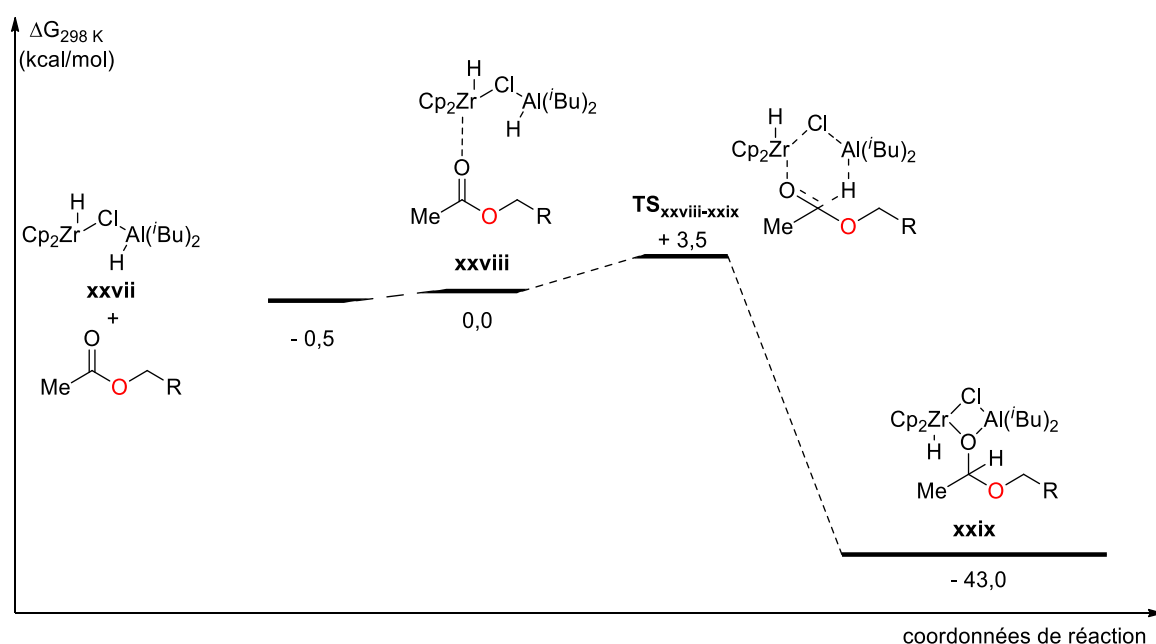


Schéma 66 : Transfert d'hydrure réalisé par un cluster de zirconium et d'aluminium de ratio 1:1

Chapitre 1 : Etude des clusters mixtes de zirconium et d'aluminium et développement de conditions catalytiques en zirconium

La complexation du substrat par le cluster 1:2 **xxx** est plus endergonique que celle du cluster 1:1 **xxvii** de 10 kcal/mol (Schéma 67). Un transfert d'hydrure a ensuite lieu *via* un état de transition à 8 centres (**TS_{xxx-i-xxxii}**) avec une énergie d'activation environ deux fois plus grande que la précédente (**TS_{xxviii-xxix}** : + 3,5 kcal/mol, Schéma 66), pour obtenir le céta **xxxii**.

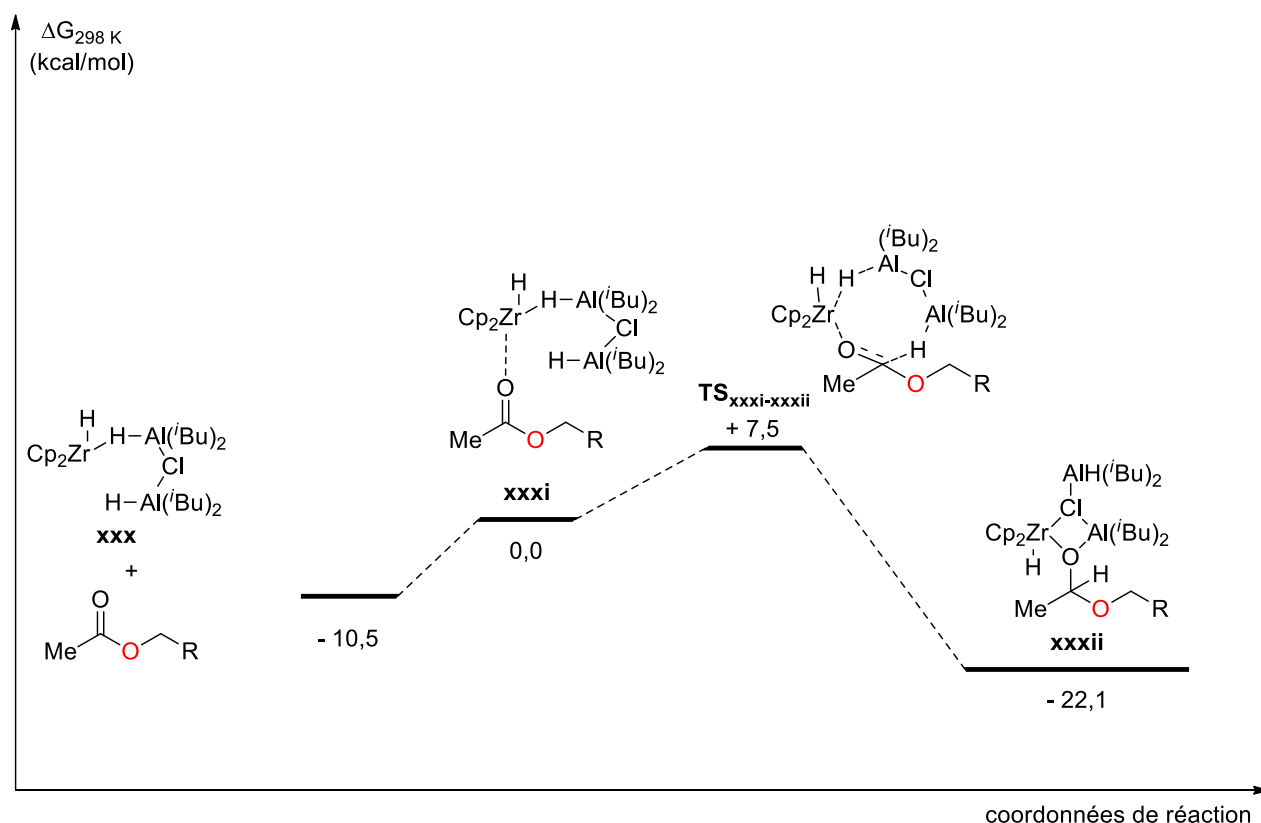


Schéma 67 : Transfert d'hydrure réalisé par un cluster de zirconium et d'aluminium de ratio 1:2

Par conséquent, le complexe **xxvii**, issu de l'ouverture de **162**, apparaît comme l'espèce active la plus efficace pour réaliser l'hydroalumination médiée par le zirconium de dérivés carbonylés.

L'espèce active identifiée étant le cluster **162**, nous pouvons finalement proposer un cycle catalytique à la réaction de déprotection régiosélective d'acétates primaires catalysée par le Cp_2ZrCl_2 (Schéma 68). Le cluster **162**, en équilibre avec sa forme ouverte **xxvii**, complexe tout d'abord le substrat pour former l'intermédiaire **xxviii**. Un transfert d'hydrure depuis l'aluminium permet ensuite d'accéder au cétal **xxix** dans lequel l'oxygène issu du carbonyle est engagé dans un cycle à 4 chaînons et lié au zirconocène et à l'aluminium. La complexation d'un nouvel équivalent de DIBAL-H par le chlore pontant conduit à l'intermédiaire **xxxii** qui isomérise spontanément en **xxxiii**. La complexation d'un nouvel équivalent de substrat permet finalement de régénérer l'intermédiaire **xxviii** et de libérer **xxxiv** qui est hydrolysé en conditions acides aqueuses pour former l'alcool désiré.

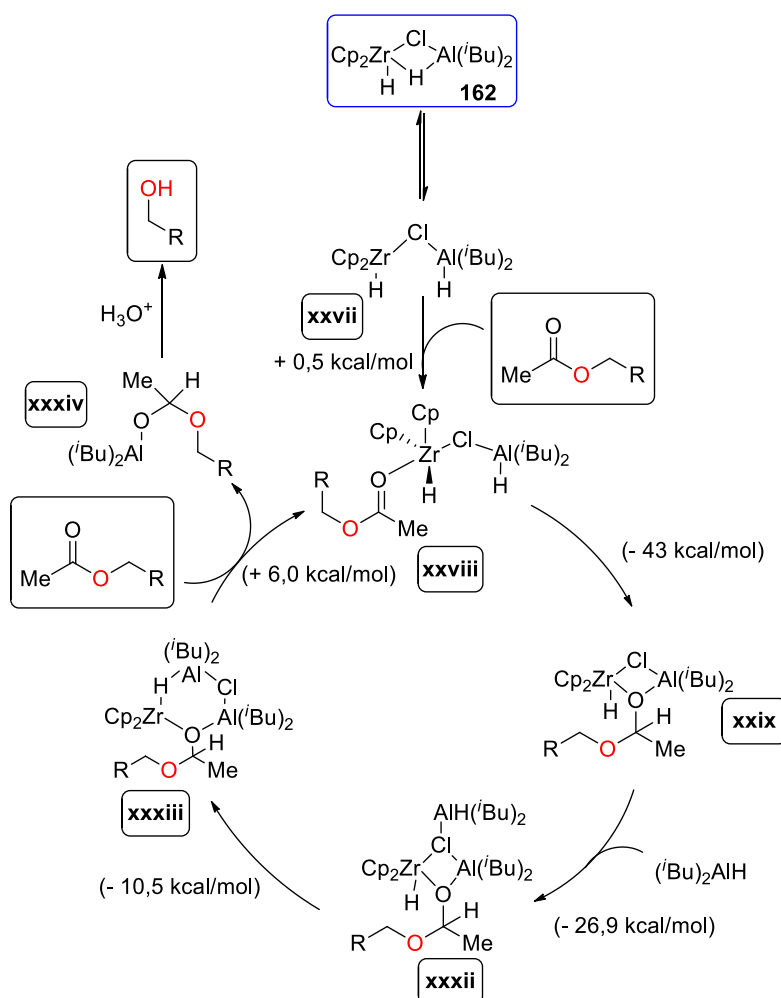


Schéma 68 : Cycle catalytique de l'hydroalumination catalysée au zirconium de composés carbonylés ($\Delta G_{298\text{K}}$ (kCal/mol))

Cette étude nous a finalement permis de développer des conditions catalytiques en zirconium ainsi que de proposer un mécanisme pour la réaction de déprotection de composés carbonylés. L'élucidation de la structure de l'espèce active et des intermédiaires de cette réaction nous a permis d'identifier l'aluminium comme étant la source de l'hydrure responsable de la déprotection des acétates. Cela nous permet donc de qualifier notre réaction non plus seulement de déprotection mais bien d'hydroalumination de dérivés carbonylés catalysée par le zirconium.

C. Etude de l'influence du zirconocène dans la réaction d'hydroalumination de dérivés carbonylés médiée par le zirconium

1) Déprotection du diester modèle

L'étude de l'influence du sel de zirconium sur l'hydroalumination d'acétates primaires a, dans un premier temps, été réalisée sur le diester précédent **167** (Tableau 4). Parmi les zirconocènes commerciaux, trois d'entre eux ont été sélectionnés (Figure 20). Tout d'abord, le $\text{Cp}^*_2\text{ZrCl}_2$ **163** et le dichlorure de *rac*-[éthylènebis(indényle)] zirconium **164** ont été envisagés en accord avec les travaux de Bercaw *et al.*⁸² selon lesquels les ligands encombrés favorisent les clusters monomériques. Cet effet pourrait favoriser l'espèce bimétallique **iii** identifiée comme étant notre espèce active. Le Cp^*ZrCl_3 **165** a, quant à lui, été considéré afin d'étudier la réactivité des espèces trichlorées dont l'environnement électronique est différent de celui des sels dichlorés.

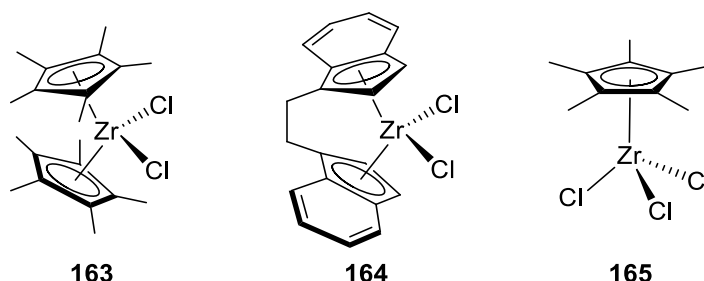
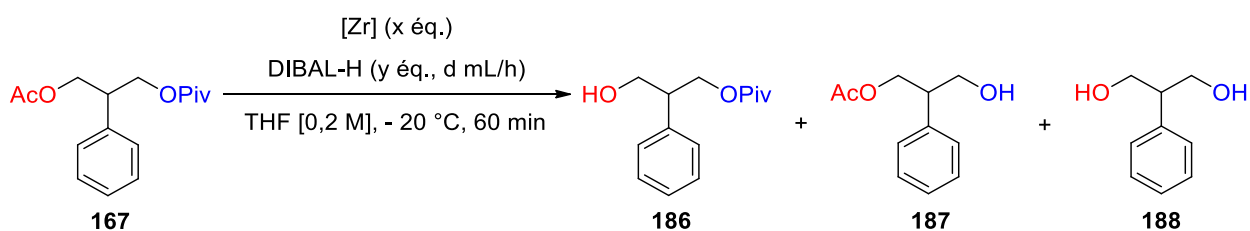


Figure 20 : Zirconocènes envisagés

Afin d'évaluer l'effet des complexes de zirconium, nous avons tout d'abord effectué la réaction uniquement par ajout de DIBAL-H. Ainsi, à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le THF, la réaction de 1,2 ou de 3 équivalents de DIBAL-H introduits en une portion ou bien avec un débit de 3,5 mL/h sur le substrat a conduit à une sélectivité totale mais à une conversion et un rendement RMN ^1H en produit dé-acétylé **186** faibles (sélectivité $>98/2$, Tableau 4, entrées 1, 2 et 3). L'ajout d'une quantité stœchiométrique de Cp_2ZrCl_2 **37** dans les mêmes conditions a très fortement augmenté la conversion mais diminué la sélectivité (sélectivité 79/21, entrée 4). Bien que moins réactif que l'acétate, le pivalate peut donc aussi être déprotégé par notre méthode. La diminution du débit à 1 mL/h a cependant permis d'améliorer la sélectivité et d'augmenter la conversion à 100%. Un rendement RMN ^1H de 63% a même été atteint dans ces conditions (sélectivité $>98/2$, entrée 5).



Entrée	[Zr]	x (éq.)	y (éq.)	d (mL/h)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (186/187+188) ^a	Rdt 186 (%) ^a
1	-	-	3	-	38	$>98/2$	27
2	-	-	1,2	3,5	29	$>98/2$	17
3	-	-	3	3,5	38	$>98/2$	27
4	37	1	3	3,5	92	79/21	55
5	37	1	3	1	100	$>98/2$	63
6	163	1	3	1	59	$>98/2$	35
7	164	1	3	1	n. d.	n. d.	n. d.
8	165	1	3	1	67	$>98/2$	44

^aDéterminé par analyse RMN ^1H du brut réactionnel après traitement (étalon interne : toluène (1 éq.)).

Tableau 4 : Influence du sel de zirconium sur la déprotection du diester modèle **167**

Le changement du Cp_2ZrCl_2 par le zirconocène **163** a entraîné une forte diminution de la conversion et du rendement RMN ^1H mais a permis de conserver la sélectivité (sélectivité >98/2, entrée 6). Ce résultat montre la possibilité de réaliser la réaction de déprotection avec d'autres zirconocènes en conservant d'excellentes sélectivités. La diminution de la conversion pourrait s'expliquer par un encombrement stérique trop important de l'espèce active, ou par une formation moins efficace de celle-ci.

En ce qui concerne le complexe **164**, les difficultés rencontrées à l'éliminer du brut réactionnel nous ont malheureusement empêché d'identifier clairement les composés obtenus (entrée 7).

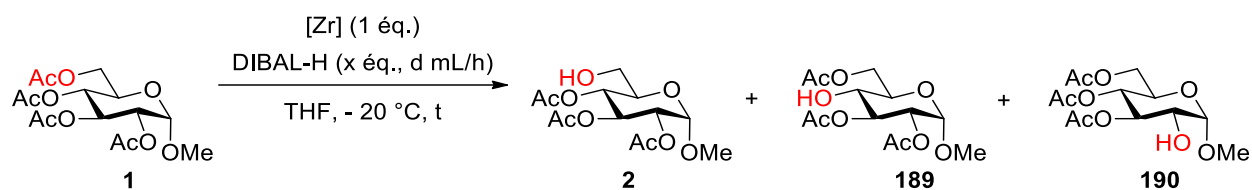
Enfin, tout comme le complexe **163**, Cp^*ZrCl_3 a mené à une baisse de conversion et de rendement par rapport à ceux atteints avec le Cp_2ZrCl_2 . Cependant, celui-ci conduit également à une sélectivité totale pour l'acétate (sélectivité >98/2, entrée 8). En conclusion, le Cp_2ZrCl_2 est le zirconocène qui offre les meilleurs résultats sur ce substrat.

2) Etude de la déprotection de l' α -méthyl glucopyranoside peracétylé

La possibilité de déprotéger sélectivement un acétate primaire en présence d'un autre ester primaire sur le diester **167** nous a amené à tester l'influence du sel de zirconium sur la déprotection régiosélective de l'acétate primaire de l' α -méthylglucopyranoside peracétylé **1**, sucre modèle utilisé dans le laboratoire (Tableau 5).

A titre de rappel, l'optimisation précédemment publiée a montré qu'il est possible de former le produit souhaité avec une conversion totale et une sélectivité de 96/4 en faveur de la position 6 en une heure de réaction en utilisant le Cp_2ZrCl_2 à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ dans le THF (entrée 1).¹ Dans les mêmes conditions, le $\text{Cp}^*_2\text{ZrCl}_2$ **163** diminue la conversion mais augmente la sélectivité qui devient totale (entrée 2). Afin d'améliorer la conversion, nous avons ensuite ajouté le DIBAL-H avec un débit régulier de 2,5 mL/h et allongé le temps de réaction à 100 minutes. Ces modifications ont permis d'augmenter la conversion à 82% sans modifier la sélectivité (entrée 3). Ajouter plus d'hydrure d'aluminium sur un temps plus long a finalement permis d'atteindre une conversion totale tout en entraînant une baisse de la sélectivité (sélectivité 90/10, entrée 4).

Chapitre 1 : Etude des clusters mixtes de zirconium et d'aluminium et développement de conditions catalytiques en zirconium



Entrée	[Zr]	x (éq.)	d (mL/h)	t (min)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (2/189+190) ^a
1	37	3	-	60	100	96/4
2	163	3	-	60	68	>98/2
3	163	3	2,5	100	82	>98/2
4	163	5	1,75	120	100	90/10
5	164	3	-	90	80	97/3
6	164	3	2,5	90	80	>98/2
7	164	5	1,75	130	100	97/3
8	165	3	-	120	29	>98/2
9	165	3	-	360	55	98/2

^aDéterminé par analyse RMN ¹H sur le brut réactionnel après traitement.

Tableau 5 : Influence du sel de zirconium sur la déprotection du sucre modèle **1**

Lors de l'ajout du DIBAL-H en une portion, le dichlorure de *rac*-[éthylènebis(indényle)] zirconium **164** a conduit à une conversion plus faible que celle atteinte avec le Cp₂ZrCl₂ mais avec une sélectivité identique (sélectivité 96/4 vs. 97/3, entrée 1 vs. entrée 5). L'ajout de l'hydrure d'aluminium avec un débit de 2,5 mL/h a permis d'améliorer la sélectivité, qui devient supérieure à 98/2, sans modifier la conversion (entrée 6). Une quantité de 5 équivalents de DIBAL-H introduits à un débit de 1,75 mL/h et une durée de réaction de 130 minutes ont finalement permis d'atteindre une conversion totale ainsi qu'une excellente sélectivité (sélectivité 97/3, entrée 7).

Dans le cas du Cp^{*}ZrCl₃ **165**, une faible conversion et une excellente sélectivité en faveur de la déprotection de l'acétate primaire ont été obtenues quel que soit le temps de réaction (sélectivité >98/2 et 98/2, entrée 8 et 9).

En conclusion, l'étude de la déprotection sélective de nos deux substrats modèles a démontré qu'il est possible de déprotéger de manière régiosélective des acétates primaires par d'autres zirconocènes que le Cp₂ZrCl₂. Bien que leur utilisation nécessite une optimisation des conditions réactionnelles, ces complexes permettent d'obtenir de très bons

résultats en termes à la fois de conversions, de sélectivités et de rendements. Il s'avère cependant que dans les deux cas étudiés précédemment, le Cp_2ZrCl_2 offre le meilleur compromis entre conversion et sélectivité.

Cette seconde partie nous a permis d'explorer une modification possible de nos conditions de dé-*O*-acétylation régiosélective d'acétates. Ainsi, utiliser des zirconocènes plus encombrés que le Cp_2ZrCl_2 n'a pas empêché la réaction de déprotection et a permis d'obtenir des résultats similaires sur les substrats modèles. L'emploi d'une espèce trichlorée s'est cependant avéré moins efficace que celui d'espèces dichlorées sur ces mêmes composés.

D. Conclusion

En conclusion, ce chapitre nous a permis de développer avec succès la première réaction d'hydroalumination de dérivés carbonylés catalysée par le Cp_2ZrCl_2 . L'étude de la réaction nous a permis de proposer une gamme de substrats sélectivement dé-*O*-acétylés avec des rendements allant de 47% à 88% ainsi que de proposer un cycle catalytique pour expliquer le mécanisme mis en jeu (Schéma 69).

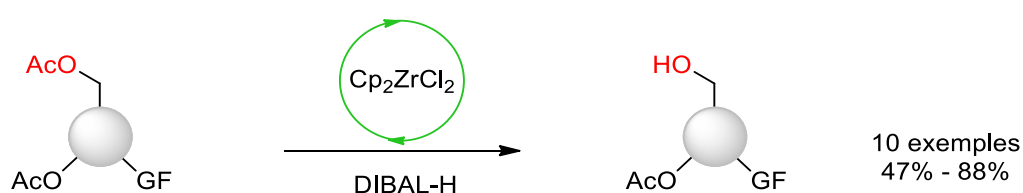


Schéma 69 : Réaction d'hydroalumination de dérivés carbonylés catalysée par Cp_2ZrCl_2

Nous avons ensuite exploré les modulations possibles de l'espèce active responsable de la réaction d'hydroalumination de dérivés carbonylés. Ainsi, remplacer le Cp_2ZrCl_2 par une espèce plus encombrée n'a pas empêché la réaction de déprotection de l'acétate primaire des substrats modèles (Schéma 70). Moduler l'espèce active en employant des zirconocènes encombrés pourra donc être une solution pour résoudre des problèmes de sélectivité complexes.



Schéma 70 : Modulation du zirconocène sur la réaction de dé-O-acétylation régiosélective d'acétates primaires

Chapitre 2 : Déprotection chimiosélective d'acétates en présence de benzoates

Notre système permettant de réaliser la déprotection régiosélective d'acétates primaires de composés peracétylés nous nous sommes ensuite intéressés à l'exploration de la dé-O-acétylation d'acétates primaires ou secondaires en présence d'un groupement protecteur commun en chimie organique⁸⁷ : le benzoate (Schéma 71). Cette réaction représente un nouveau défi car elle met en jeu deux groupements acyles similaires. Cependant, l'encombrement stérique du benzoate pourrait permettre une bonne distinction par notre système. Dans un premier temps, l'état de l'art de la déprotection sélective d'acétates en présence de benzoates sera détaillée.

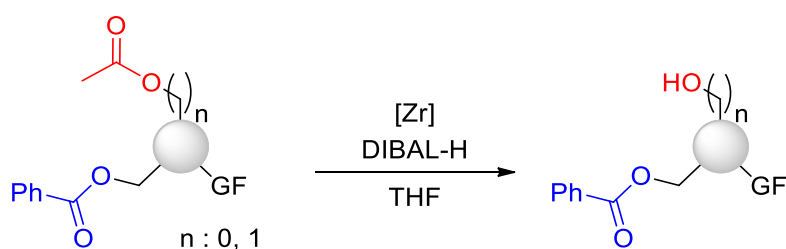


Schéma 71 : Projet de mise en place d'une déprotection chimiosélective

A. Etat de l'art de la déprotection chimiosélective d'un acétate en présence d'un benzoate

Une étude de la littérature a montré que les conditions de déprotection sélective d'acétates en présence de benzoates se divisent en trois groupes : acides, basiques et enzymatiques. Dans un souci de clarté, seuls quelques exemples représentatifs seront présentés dans chacun des groupes.

⁸⁷ Pour des exemples d'utilisation, voir : a) Kozikowski, A. P.; Xia, Y.; Rusnak, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1301–1303; b) Flores-Mosquera, F.; Martín-Lomas, M.; Chiara, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5085–5088; c) Schlessinger, R. H.; Lopes, A. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5252–5253.

1) Déprotection chimiosélective en conditions acides a) Acide de Brönsted

L'étude de la littérature nous a montré qu'un nombre important de groupes ont travaillé sur le développement de méthodes de déprotections sélectives d'acétates en présence de benzoates.⁸⁸ Parmi les plus communes se trouvent des méthodes employant des conditions acides. Ainsi, en 1986, dans le cadre de la synthèse totale du (±)-Zeylena, Takagaki *et al.* ont décrit l'utilisation de l'acide *para*-toluènesulfonique (APTS) dans le méthanol afin de déprotéger sélectivement la position 3 du composé diacétylé **191**.⁸⁹ Si la sélectivité de cette réaction est parfaite entre acétate et benzoate, elle conduit cependant majoritairement au produit entièrement déacétylé **192** dont le rendement atteint 51% contre 29% pour le produit souhaité **193** (Schéma 72).

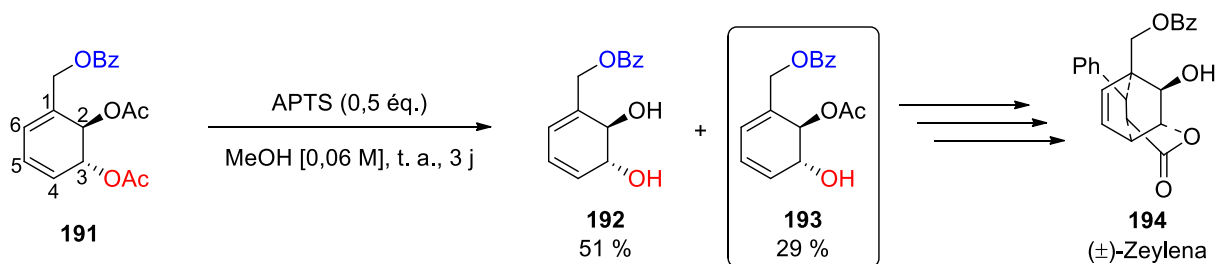


Schéma 72 : Déprotection chimiosélective d'acétates utilisée dans le cadre de la synthèse totale du (±)-Zeylena

Plusieurs années plus tard, Kim *et al.* ont développé une nouvelle méthode de déprotection sélective d'acétates en présence de benzoates impliquant la génération *in situ* d'acide chlorhydrique par utilisation d'une quantité catalytique de chlorure d'acétyle dans le méthanol.⁹⁰ La mise au point de cette méthode s'est tout d'abord effectuée sur des substrats alkyls et aryls simples avant d'être appliquée sur des sucres plus complexes avec une chimiosélectivité complète en faveur de la déprotection de l'acétate et des rendements allant de très bons à excellents. Il est cependant possible de noter que ces conditions ne

⁸⁸ Pour quelques exemples, voir : a) Kádár, Z.; Baji, Á.; Zupkó, I.; Bartók, T.; Wölfling, J.; Frank, É. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8051–8057; b) Xu, Y.-C.; Lebeau, E.; Walker, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6207–6210; c) Wang, R.-W.; Xu, J.; Lopez, O.; Bols, M.; Qing, F.-L. *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 991–997; d) Schwörer, R.; Schmidt, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1632–1637.

⁸⁹ Ogawa, S.; Takagaki, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 655–656.

⁹⁰ Yeom, C.-E.; Lee, S. Y.; Kim, Y. J.; Kim, B. M. *Synlett* **2005**, *10*, 1527–1530.

Chapitre 2 : Déprotection chimiosélective d'acétates en présence de benzoates

permettent pas de différencier un acétate primaire d'un acétate secondaire (Schéma 73). Cette méthode est cependant devenue la plus utilisée parmi les conditions acides en synthèse organique.⁹¹

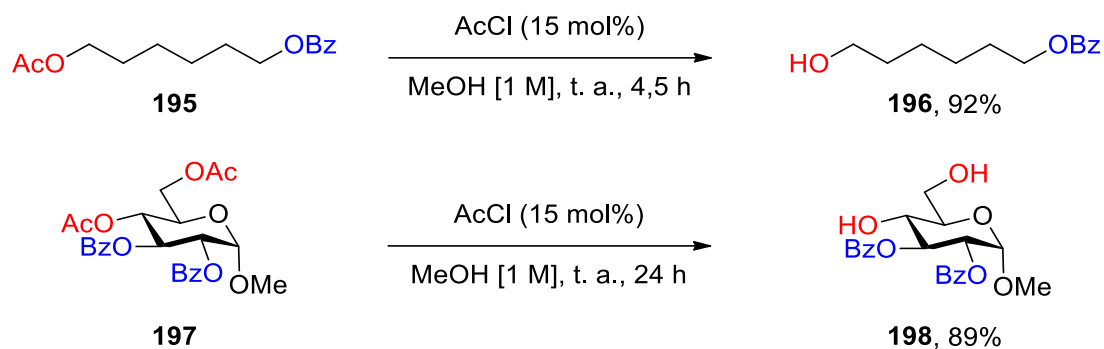


Schéma 73 : Exemples de déprotection chimiosélective d'acétates par le système AcCl/MeOH

L'emploi d'un mélange d'acide chlorhydrique aqueux, de chloroforme et d'éthanol a également été décrit pour réaliser cette réaction. En effet, ces conditions ont notamment été employées par Ogorodnikov *et al.* lors de la synthèse totale du désoxysaliréposide **200** et ont permis d'obtenir la molécule cible grâce à une sélectivité complète en faveur de l'acétate ainsi qu'un très bon rendement de 85%. A nouveau, ces conditions permettent de déprotéger sélectivement un acétate d'un benzoate mais ne différencient pas un acétate primaire d'un secondaire (Schéma 74).⁹²

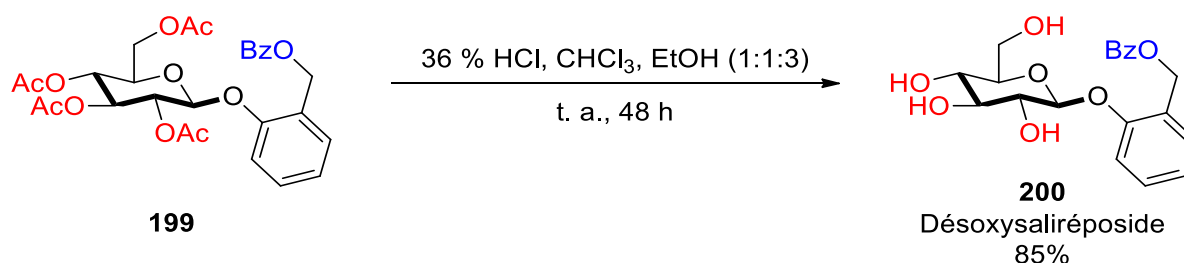


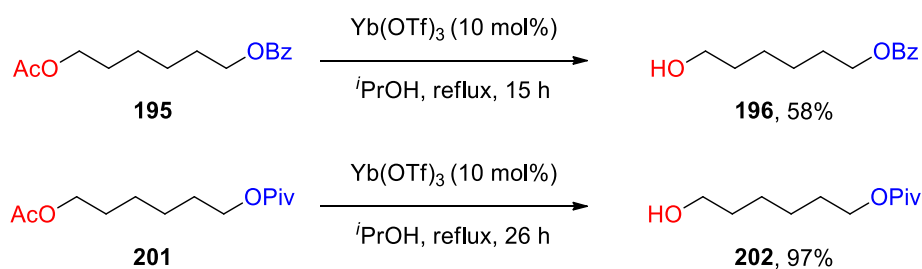
Schéma 74 : Déprotection chimiosélective d'acétates utilisée lors de la synthèse totale de la désoxysaliréposide

⁹¹ Pour quelques exemples, voir : a) Chen, L.; Kong, F. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 2169–2175 ; b) Bai, Y.; Lin, S.-J.; Qi, G.; Palcic, M. M.; Lowary, T. L. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1702–1707; c) Chen, L.; Shi, S.-D.; Liu, Y.-Q.; Gao, Q.-J.; Yi, X.; Liu, K.-K.; Liu, H. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1250–1256 ; d) Amin, M. N.; Huang, W.; Mizanur, R. M.; Wang, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14404–14417.

⁹² Belyanin, M. L.; Stepanova, E. V.; Ogorodnikov, V. D. *Carbohydr. Res.* **2012**, *363*, 66–72.

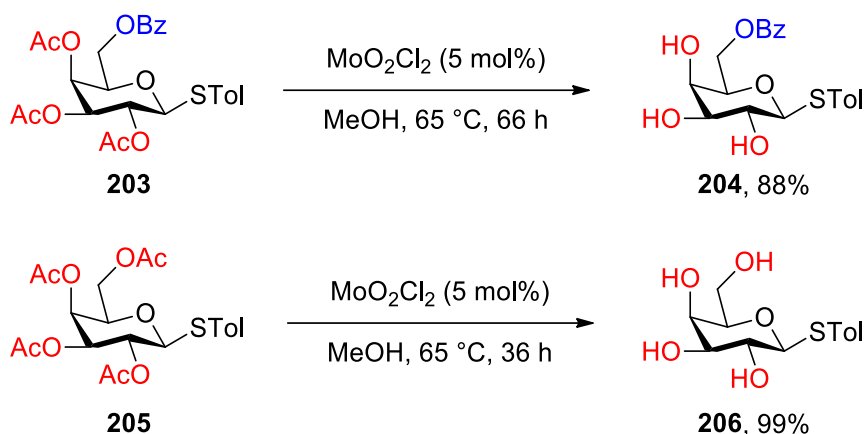
b) Acide de Lewis

Cette étude bibliographique nous a aussi permis de découvrir une procédure d'alcoolyse d'acétates employant un acide de Lewis, à savoir le triflate d'ytterbium, comme catalyseur dans l'isopropanol.¹⁶ Ce système a été élaboré par Ilangovan *et al.* dans le cadre du développement d'une nouvelle méthode de déprotection sélective d'acétates. Cette réaction a été appliquée sur divers polyols protégés par des acétates, des benzoates et des pivalates et a notamment démontré que, dans ces conditions, les benzoates sont plus fragiles que les pivalates. En effet, sur un même substrat la déprotection d'un acétate s'est révélée plus sélective en présence d'un pivalate que d'un benzoate (Schéma 75). Il est aussi à noter que la déprotection de **195** par une quantité catalytique de chlorure d'acétyle dans le méthanol est plus efficace que l'emploi de triflate d'ytterbium (Schéma 73 vs. Schéma 75).



Plus récemment, Chen *et al.* ont développé une nouvelle méthode moins répandue reposant sur la méthanolyse d'acétates catalysée par le dichlorure de dioxomolybdène.⁹³ Ces conditions ont tout d'abord été appliquées sur divers esters avant d'être transposées sur des sucres perprotégés dans le cadre de l'élaboration d'une déprotection chimiosélective d'acétates en présence d'autres esters. Malgré des temps de réaction longs (entre 11h et 112h) les produits entièrement dé-O-acétylés correspondants ont été obtenus avec une excellente chimiosélectivité et de très bons rendements allant de 86% à 97%. Cependant, sur des composés peracétylés tels que **205**, cette méthode ne distingue pas non plus un acétate primaire d'un secondaire (Schéma 76).

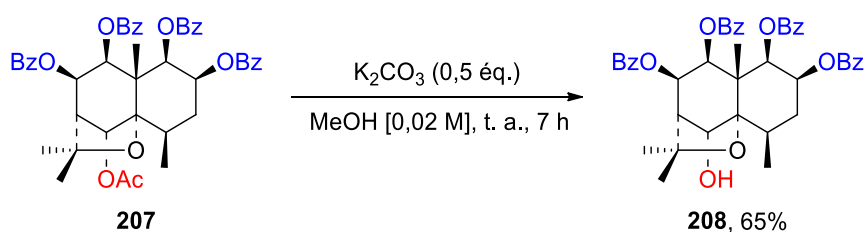
⁹³ Liu, C.-Y.; Chen, H.-L.; Ko, C.-M.; Chen, C.-T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 872–876.



2) Déprotection chimiosélective en conditions basiques

a) Conditions impliquant l'ion méthanolate

En parallèle du développement des méthodes précédentes, des conditions complémentaires basiques ont aussi été élaborées afin de permettre la déprotection sélective d'acétates de composés sensibles aux conditions acides. Ainsi, l'hydrolyse sélective d'acétates en présence de benzoates par le système K₂CO₃/MeOH a également été couramment employée dans les publications de synthèse totale.^{94,95,96} A titre d'exemple, Tomimatsu *et al.* ont utilisé cette méthode dans le cadre de la synthèse de nouveaux sesquiterpènes afin de déprotéger chimiosélectivement la molécule **207**, comprenant un acétate secondaire et quatre benzoates secondaires. Le rendement obtenu est cependant moyen (Schéma 77).⁹⁷



⁹⁴ Pearson, A. J.; Chen, Y. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1939–1947.

⁹⁵ Weiss, M. E.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11501–11505.

⁹⁶ Brovetto, M.; Seoane, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5776–5785.

⁹⁷ Takaishi, Y.; Nogushi, H.; Murakami, K.; Nakano, K.; Tomimatsu, T. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 3869–3873.

Parmi les conditions employant l'ion méthanolate, nous pouvons aussi citer l'utilisation directe de méthanolate de sodium⁹⁸ ou bien de méthoxide de magnésium.⁹⁹ Ce dernier réactif a notamment été utilisé par Switzer *et al.* lors de la synthèse de la déoxy-purine triphosphate **211** (Schéma 78). Bien qu'efficaces et chimiosélectives, ces méthodes ne permettent pas de différencier un acétate secondaire d'un acétate primaire.

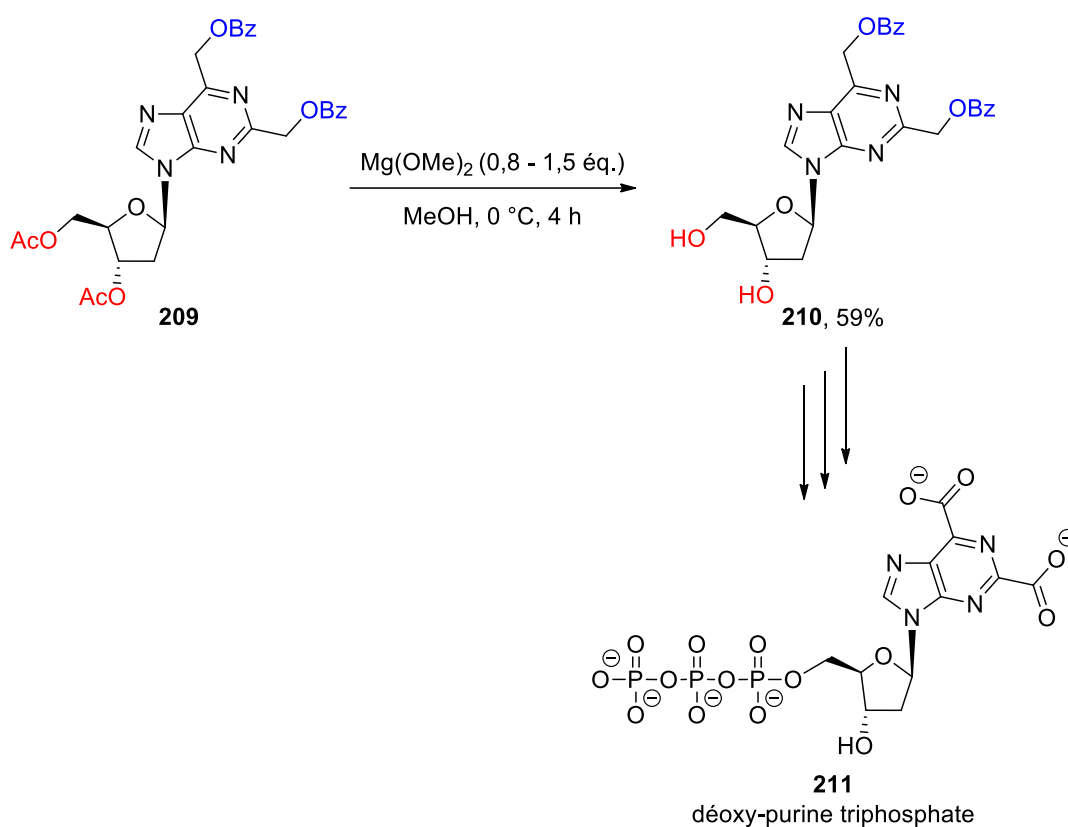


Schéma 78 : Exemple de déprotection sélective par utilisation du méthoxide de magnésium

Enfin, Yamamura *et al.* ont employé l'ammoniaque dans le méthanol dans le cadre de la synthèse totale d'alcaloïdes dérivés de la codaphniphylline tels que **214**.¹⁰⁰ Cette méthode a permis de déprotéger chimiosélectivement un acétate primaire face à un benzoate primaire avec un très bon rendement (Schéma 79).

⁹⁸ Scanlan, E. M.; Mackeen, M. M.; Wormald, M. R.; Davis, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7238–7239.

⁹⁹ Kim, E.-K.; Switzer, C. *ChemBioChem* **2013**, *14*, 2403–2407.

¹⁰⁰ Nishiyama, S.; Ikeda, Y.; Yamamura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 875–878.

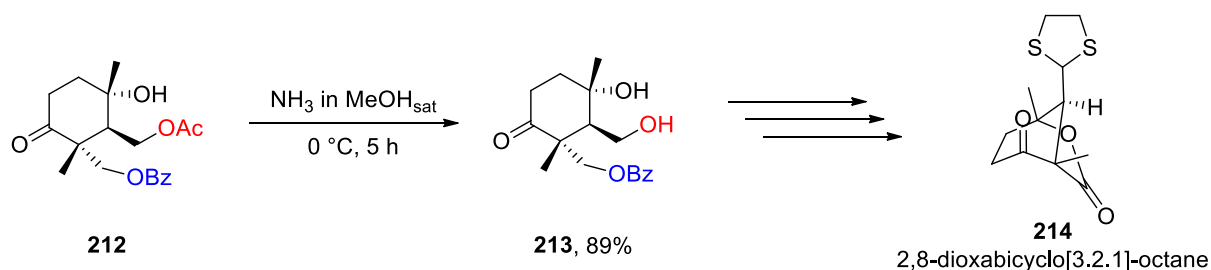


Schéma 79 : Exemple de déprotection chimiosélective d'acétate par l'ammoniaque dans le méthanol

b) Autres conditions

Une autre méthode envisageable pour déprotéger sélectivement un acétate en présence d'un benzoate est l'emploi d'hydroxyde de lithium.¹⁰¹ En effet, cette méthode a été appliquée par Watt *et al.* lors de la synthèse d'un dérivé de la shijudilactone, un quassinolide à effets anticancéreux (Schéma 80). Dans cette séquence, il est intéressant de noter qu'un excès d'hydroxyde de lithium a été employé afin de déprotéger à la fois l'acétate mais aussi le carbonate cyclique du substrat **215**.

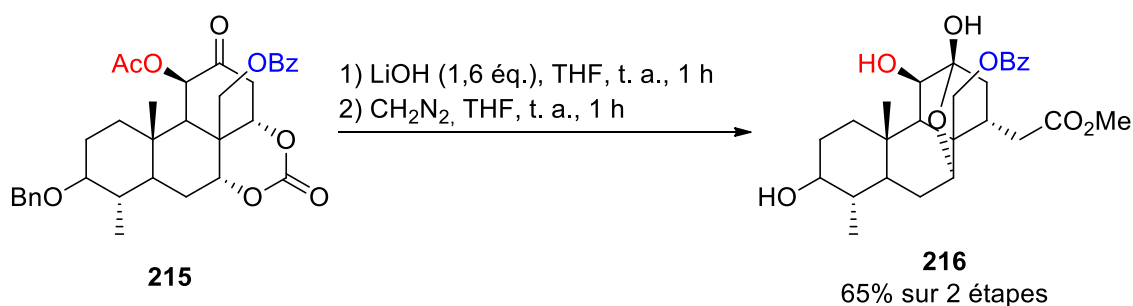


Schéma 80 : Exemple de déprotection chimiosélective par utilisation d'hydroxyde de lithium

L'utilisation d'hydrazine hydratée est aussi possible. Elaborée par Wang *et al.*, cette technique a permis la déprotection régio- et chimiosélective de la position 2 de sucres perprotégés avec des rendements allant de 45% à 80% (Schéma 81).¹⁹ Depuis sa publication,

¹⁰¹ Dunlap, N. K.; Gross, R. S.; Watt, D. S. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 13–20.

Chapitre 2 : Déprotection chimiosélective d'acétates en présence de benzoates

cette méthode a simplifié l'accès à une large gamme d'accepteurs de glycosyles et a été très utilisée en chimie glycosidique.¹⁰²

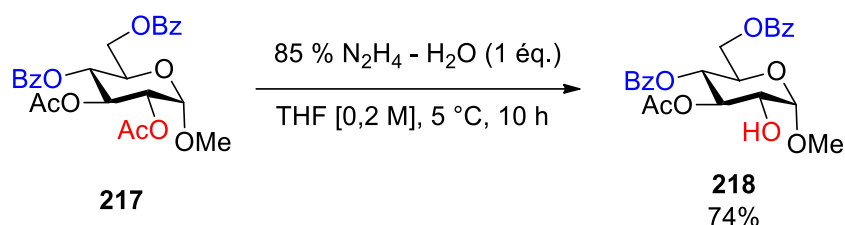


Schéma 81 : Exemple de déprotection régio- et chimiosélective par l'hydrazine hydratée

Une dernière méthode de déprotection a été développée par Hayashi *et al.* et s'effectue *via* la méthanolyse du groupement protecteur catalysée par un nucléophile phosphoré, la (2,4,6-triméthoxyphényl)phosphine.¹⁰³ Celle-ci a permis la déprotection d'une large variété de substrats acétylés tout en offrant de bonnes sélectivités entre acétate et benzoate (Schéma 82).

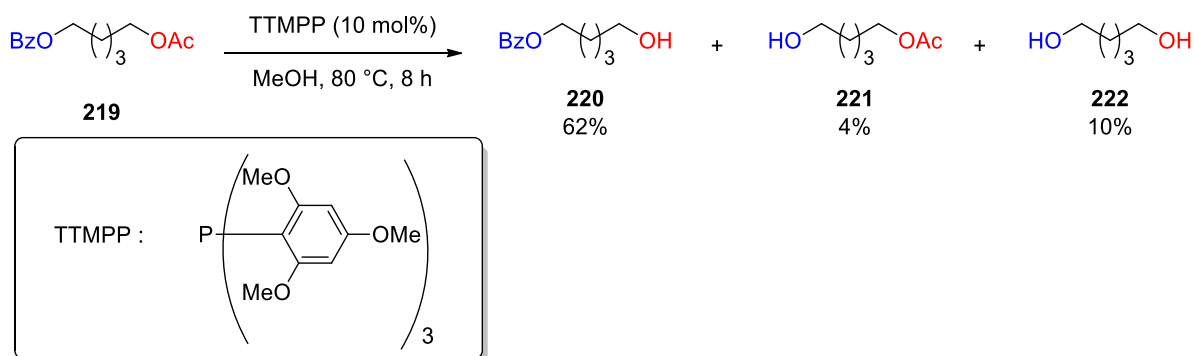


Schéma 82 : Exemple de déprotection chimiosélective par la (2,4,6-triméthoxyphényl)phosphine

¹⁰² Pour quelques exemples, voir : a) Li, J.; Wang, Y. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 515–522; b) Zhao, Y.; Zeng, J.; Liu, Y.; Xiao, X.; Sun, G.; Sun, J.; Shu, P.; Fu, D.; Meng, L.; Wan, Q. *J. Carbohydr. Chem.* **2018**, *37*, 471–497; c) Wang, T.; Demchenko, A. V. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4934–4950.

¹⁰³ Yoshimoto, K.; Kawabata, H.; Nakamichi, N.; Hayashi, M. *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 934–935.

En conclusion, les méthodes de déprotections chimiosélectives chimiques d'acétates en présence de benzoates sont efficaces et permettent la déprotection sélective de nombreux types de substrats. Cependant, bien qu'efficaces pour cibler exclusivement les acétates, ces méthodes ne permettent pas de distinguer un acétate primaire d'un secondaire et nécessitent généralement l'emploi de conditions précises en termes d'équivalents de réactifs, de température et de temps de réactions, ce qui limite leur utilisation.

3) Déprotection chimiosélective enzymatique

La troisième catégorie de conditions de déprotections sélectives met en jeu des enzymes. Ainsi, Jeacomine *et al.* ont travaillé à l'élaboration d'une synthèse simplifiée d'oligosaccharides dérivés de l'allyle 2,3,5-tri-*O*-benzoyl- α -L-arabinofuranosyl-(1,2)- β -D-xylopyranose. L'une des séquences réactionnelles employées au cours de ces travaux a notamment fait intervenir la déprotection enzymatique régio- et chimiosélective de l'acétate de la position 4 du disaccharide **223**. Cette réaction a été effectuée avec un excellent rendement de 98% à l'aide de la lipase issue de *Candida antarctica*, donnant accès à l'accepteur de glycosyles **224** avec d'excellentes régio- et chimiosélectivités (Schéma 83).¹⁰⁴

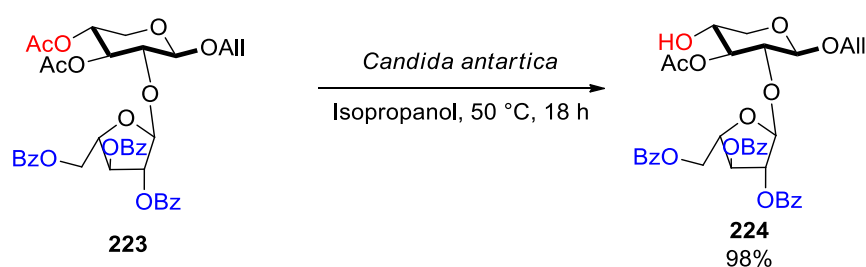


Schéma 83 : Exemple de déprotection régio- et chimiosélective d'un disaccharide par la lipase *Candida antarctica*

Le crotépoxyde est un di-époxyde porteur d'un benzoate primaire et de deux acétates secondaires connu pour posséder des activités antitumorales.¹⁰⁵ Ce composé ne pouvant, du fait de la présence des deux époxydes, être modifié sélectivement ni en conditions acides ni en conditions basiques, Qazi *et al.* ont choisi l'utilisation d'enzymes.¹⁰⁶ Sur les sept enzymes

¹⁰⁴ Utille, J.-P.; Jeacomine, I. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2649–2656.

¹⁰⁵ Kupchan, S. M.; Hemingway, R. J.; Smith, R. M. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3898–3902.

¹⁰⁶ Nighat, N.; Koul, S.; Qurishi, M. A.; Taneja, S. C.; Qazi, G. N. *J. Mol. Catal. B. Enzym.* **2009**, *59*, 121–125.

étudiées, seules quatre ont eu un effet sur le crotépoxyde. Dans un premier temps, la lipase issue de *Candida cylindracea* (CCL) a déprotégé tous les esters sans sélectivité. Les lipases issues de *Mucor miehei* (MML) et de *Pseudomonas cepacia* (PSL) ont déprotégé le benzoate et l'acétate situé sur la même face. Enfin, la lipase issue de *Porcine pancreas* (PPL) a permis d'obtenir à la fois le composé mono-déprotégé désiré à hauteur de 14% mais aussi, et de manière prédominante, le diol issu de la double déprotection du benzoate et l'acétate de la même face (Schéma 84).

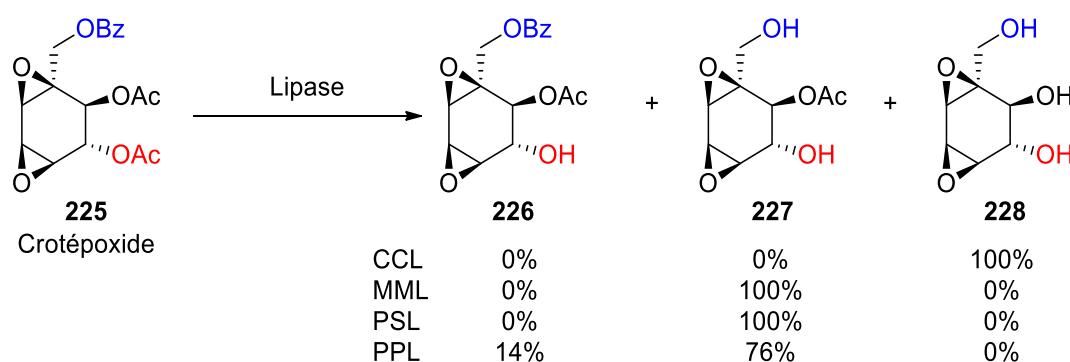


Schéma 84 : Etude d'enzymes dans la déprotection sélective d'un acétate en présence d'un benzoate

En conclusion, un large panel de méthodes de déprotections chimiosélectives d'acétates en présence de benzoates a été développé au cours des dernières décennies et permet la déprotection sélective de nombreux types de substrats. Cependant, bien qu'efficaces pour cibler exclusivement les acétates, ces méthodes ne permettent pas la distinction entre acétates primaires et secondaires et nécessitent l'emploi de conditions précises en termes d'équivalents de réactifs, de température et de temps de réactions. Il serait donc idéal de mettre au point une méthode de déprotection applicable à tout substrat qui soit à la fois chimiosélective d'acétates en présence de benzoates mais aussi régiosélective d'acétates primaires vis-à-vis de secondaires. Pour cela, nous avons dans un premier temps choisi de travailler sur des substrats modèles porteurs d'un acétate primaire ou secondaire et d'un benzoate primaire. L'étude de la dé-O-acétylation sélective s'effectuera tout d'abord à l'aide des conditions les plus répandues dans la littérature, à savoir le système $K_2CO_3/MeOH$, afin d'étudier son efficacité sur les substrats sélectionnés. Dans un second temps, notre réaction d'hydroalumination régiosélective médiée par le zirconium sera étudiée sur ces mêmes composés.

B. Déprotection chimiosélective d'acétates en présence de benzoates

1) Utilisation du système K₂CO₃/MeOH

Nous avons choisi de débiter cette nouvelle étude sur le diester **168**, comprenant un acétate primaire et un benzoate primaire (Figure 21) afin d'étudier les réactivités intrinsèques de ces deux groupements acyles face aux conditions de déprotection employées.

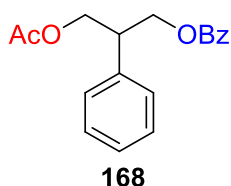
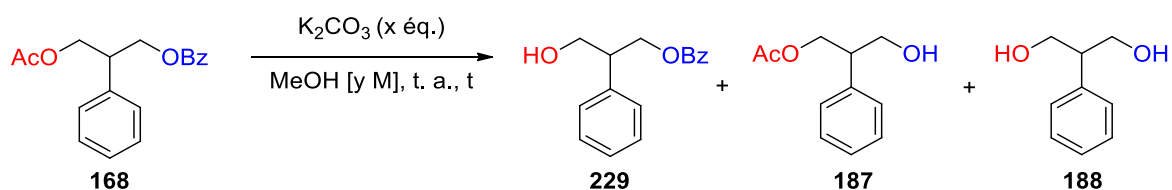


Figure 21 : Diester modèle de l'étude de déprotection chimiosélective d'acétates en présence de benzoates

Comme précédemment lors de l'étude de la déprotection du diester **167**, nous avons commencé par appliquer les conditions les plus communes dans la littérature et mettant en jeu le système K₂CO₃/MeOH. Nous avons ensuite défini la sélectivité comme étant la proportion du produit désiré **229** parmi tous les produits déprotégés sur le spectre RMN ¹H du brut réactionnel. Ainsi, l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de carbonate de potassium dans le méthanol a mené à une déprotection totale du substrat et à l'obtention majoritaire du diol **188** (Tableau 6, sélectivité 3/97, entrée 1).



Entrée	x (éq.)	y (mol/L)	t (min)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (229/187+188) ^a
1	1,2	0,2	60	100	3/97 ^b
2	0,2	0,1	10	44	86/14
3	0,2	0,1	30	88	81/19
4	0,2	0,1	60	100	60/40
5	0,2	0,1	300	100	5/95 ^b

^aDéterminé par analyse RMN ¹H sur le brut réactionnel après traitement, ^bProduit C majoritaire.

Tableau 6 : Déprotection du diester **168** par le système K₂CO₃/MeOH

De manière similaire aux observations effectuées lors de l'étude de la déprotection du diester **167**, nous avons postulé que l'absence de sélectivité provenait d'une quantité trop importante de carbonate de potassium ainsi que d'un temps de réaction trop long. Nous avons alors réalisé le suivi de l'évolution de la conversion et de la sélectivité de la réaction de déprotection de **168** par une quantité catalytique de K_2CO_3 dans le méthanol afin de déterminer les meilleures conditions réactionnelles pour ce substrat (entrées 2 à 5). Ainsi, après 10 minutes de réaction, une faible conversion de 44% et une bonne sélectivité en faveur du produit désiré **229** ont été obtenues (sélectivité 86/14, entrée 2). Au bout de 30 minutes, la conversion augmente de manière significative tout en s'accompagnant d'une faible diminution de la sélectivité (sélectivité 81/19, entrée 3). Une fois les 60 minutes de réaction atteintes, une conversion totale ainsi qu'une chute importante de la sélectivité sont observées. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'acétate ayant été totalement déprotégé, le système est alors en mesure d'hydrolyser massivement l'ester restant, à savoir le benzoate (sélectivité 60/40, entrée 4). Cette tendance se confirme ensuite après 5 heures de réaction, le diol **188** étant alors majoritairement observé dans le milieu (sélectivité 5/95, entrée 5).

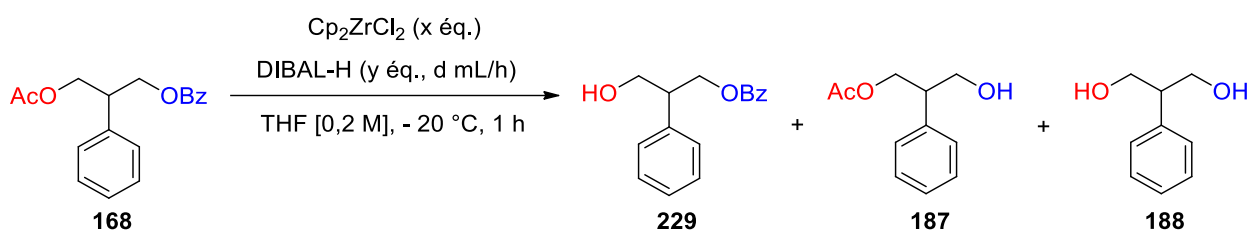
En conclusion, l'utilisation d'une quantité catalytique de carbonate de potassium dans le méthanol permet de réaliser la déprotection sélective d'un acétate primaire en présence d'un benzoate primaire avec une très bonne conversion de 88% ainsi qu'une bonne sélectivité de 81/19 après seulement 30 minutes de réaction. Cependant, ces conditions nécessitent une optimisation précise du temps de réaction afin de ne pas former majoritairement le diol correspondant. L'hydroalumination médiée par le zirconium pourrait résoudre ce problème en étant moins réactif vis-à-vis du benzoate.

2) Hydroalumination chimiosélective médiée par le zirconium

a) Déprotection chimiosélective assistée par le Cp_2ZrCl_2

Les résultats obtenus avec le système $K_2CO_3/MeOH$ nous ont ensuite poussés à explorer la réactivité de **168** en présence de notre système. Un premier test a tout d'abord été réalisé sans zirconocène et avec 1,2 équivalents de DIBAL-H, cette valeur ayant été choisie afin de nous placer à conversion partielle (Tableau 7, entrée 1). Ainsi, malgré une faible conversion de 29%, l'ajout du DIBAL-H seul à un débit de 3,5 mL/h a permis la

déprotection du substrat étudié avec une sélectivité totale et un rendement RMN ¹H en **229** de 24%. L'introduction de trois équivalents de DIBAL-H en présence d'un équivalent de Cp₂ZrCl₂ a augmenté très fortement la conversion à 91 % et le rendement à 52% (entrée 2). Diminuer le débit d'introduction de l'hydrure d'aluminium a entraîné une légère baisse de la conversion et de la sélectivité tandis que l'augmenter n'a pas eu d'effet sur ces données mais a fait chuter le rendement (sélectivités 74/26 et 81/19, entrées 3 et 4). Au vu de ces résultats nous nous sommes ensuite tournés vers l'utilisation d'une quantité catalytique de zirconocène mais ceci a abouti à l'obtention d'un résultat plus faible en termes de conversion, de sélectivité et de rendement RMN ¹H (entrée 5). En conclusion, déprotéger sélectivement l'acétate du diester **168** avec notre système est complexe. Ainsi, les résultats obtenus avec une quantité stœchiométrique de Cp₂ZrCl₂ s'avèrent similaires à ceux obtenus par les conditions de la littérature. Les meilleurs résultats pouvant être atteints sont finalement une conversion de 91%, une sélectivité de 80/20 et un rendement RMN ¹H en **229** de 52% (entrée 2).



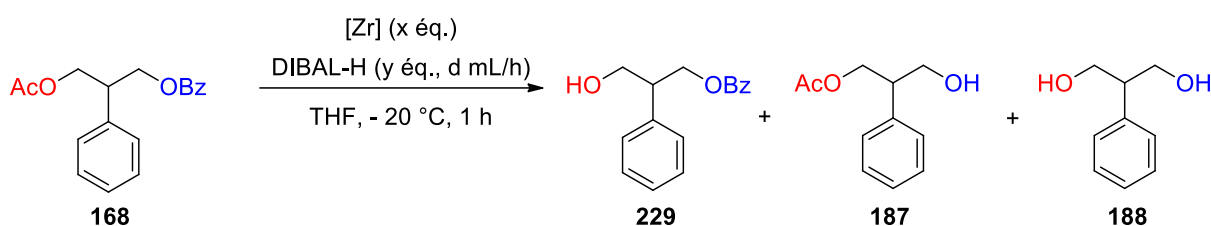
Entrée	x (éq.)	y (éq.)	d (mL/h)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (229/187+188) ^a	Rdt 229 (%) ^a
1	-	1,2	3,5	29	>98/2	24
2	1	3	3,5	91	80/20	52
3	1	3	1	87	74/26	56
4	1	3	7	91	81/19	46
5	0,3	3	1	71	63/37	37

^aDéterminé par analyse RMN ¹H sur le brut réactionnel après traitement (étalon interne : toluène (1 éq.)).

Tableau 7 : Déprotection du diester **168** par le système Cp₂ZrCl₂/DIBAL-H

b) Influence des autres sels de zirconium dans la déprotection chimiosélective d'acétates primaires

Les difficultés rencontrées lors de la déprotection de **168** par le Cp_2ZrCl_2 nous ont amenés à envisager l'utilisation des sels de zirconium étudiés sur **1**. Pour rappel, si l'ajout du DIBAL-H seul a fourni une sélectivité totale envers la déprotection de l'acétate, l'utilisation d'un équivalent de Cp_2ZrCl_2 **37** et de trois de DIBAL-H ajoutés à un débit de 1 mL/h ont fortement amélioré la conversion et le rendement RMN ^1H (Tableau 8, entrées 1 et 2). Dans les mêmes conditions, le Cp^*ZrCl_2 **163** a conduit à l'obtention d'une sélectivité totale en faveur de la déprotection de l'acétate primaire mais aussi à une conversion, et donc à un rendement RMN ^1H , plus faibles (entrée 2 vs. entrée 3). Le *rac*-[éthylènebis(indényle)] zirconium **164** a donné un résultat identique (entrée 4) tandis que le Cp^*ZrCl_3 **165** a conduit à une sélectivité totale mais à une conversion et un rendement RMN ^1H plus faibles (entrée 5).



Entrée	[Zr]	x (éq.)	y (éq.)	d (mL/h)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (229/187+188) ^a	Rdt 229 (%) ^a
1	-	-	1,2	3,5	29	>98/2	24
2	37	1	3	1	87	74/26	56
3	163	1	3	1	68	>98/2	42
4	164	1	3	1	68	>98/2	44
5	165	1	3	1	51	>98/2	29

^aDéterminé par analyse RMN ^1H sur le brut réactionnel après traitement (étalon interne : toluène (1 éq.)).

Tableau 8 : Déprotection de **168** par divers zirconocènes

En conclusion, déprotéger chimiosélectivement un acétate primaire en présence d'un benzoate primaire est une réaction envisageable avec notre système. L'étude réalisée sur le diester **168** nous permet ainsi de conclure que notre système bimétallique fournit un résultat similaire à celui obtenu avec le carbonate de potassium dans le méthanol. Bien que l'utilisation de zirconocènes plus encombrés ne permet pas, dans ce cas, d'améliorer le rendement de la réaction, un impact positif majeur a cependant pu être observé sur la sélectivité.

3) Etude de la déprotection d'un acétate secondaire face à un benzoate primaire

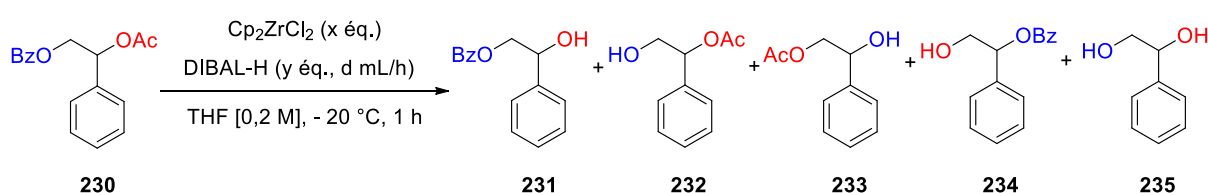
a) Déprotection assistée par le Cp₂ZrCl₂

Dans le cadre de la mise en place d'une nouvelle méthode de déprotection chimiosélective d'un acétate en présence d'un benzoate, nous avons ensuite souhaité explorer la déprotection sélective du diester **230**, comprenant cette fois un benzoate primaire et un acétate secondaire (Tableau 9). Lors de cette étude, plusieurs produits déprotégés ont été identifiés, à savoir les composés mono-déprotégés **231** et **232** ainsi que le diol **235** mais aussi les produits **233** et **234**, issus d'une migration des groupements protecteurs. Dans ce contexte, la sélectivité a été définie comme étant la proportion des composés **231** et **234** parmi l'ensemble des produits déprotégés et le pourcentage de migration comme la proportion de **234** dans le mélange **231+234**.

$$\text{sélectivité} = \frac{\int 231 + \int 234}{\int 231 + \int 232 + \int 233 \int 234 + \int 235} / \frac{\int 232 + \int 233 + \int 235}{\int 231 + \int 232 + \int 233 \int 234 + \int 235}$$

$$\text{migration} = \frac{\int 234}{\int 231 + \int 234} * 100$$

Ainsi, l'ajout sur le substrat **230** de 1,2 équivalents de DIBAL-H a tout d'abord mené à une faible conversion de 30% ainsi qu'à une sélectivité de 70/30 en faveur de la déprotection de l'acétate pour un rendement RMN ¹H en **231** de 13% (entrée 1). Nous pouvons par ailleurs observer que, lors de cet essai, aucune migration d'ester n'a eu lieu.



Entrée	x (éq.)	y (éq.)	d (mL/h)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (231+234/autres) ^a	Migrations (%) ^a	Rdt 231 (%) ^a
1	-	1,2	3,5	30	70/30	0	13
2	1	3	3,5	81	83/17	15	35
3	1	3	1	79	76/24	5	38
4	1	3	7	80	70/30	16	8
5	0,3	3	1	72	75/25	11	29

^aDéterminé par analyse RMN ¹H sur le brut réactionnel après traitement (étalon interne : toluène (1 éq.)).

Tableau 9 : Déprotection du diester **230** par le système Cp₂ZrCl₂/DIBAL-H

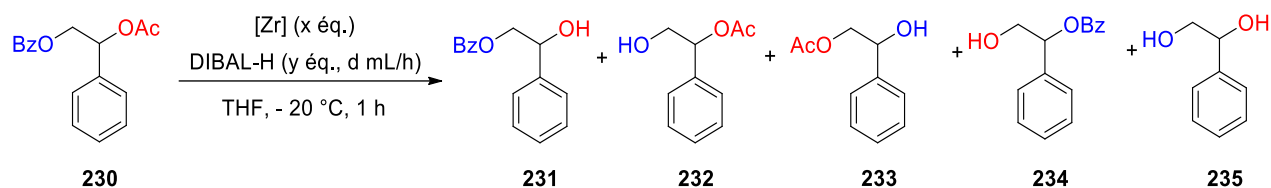
L'ajout d'un équivalent de Cp_2ZrCl_2 et de trois équivalents de DIBAL-H a une fois de plus permis d'augmenter fortement la conversion mais aussi la sélectivité et le rendement RMN ^1H en **231** malgré l'apparition du produit de migration du benzoate (entrée 2). Diminuer le débit d'introduction de l'hydrure d'aluminium n'a pas eu ici d'impact significatif sur la conversion et le rendement mais a légèrement diminué la sélectivité et largement inhibé les migrations (entrée 2 vs. entrée 3). Au contraire, augmenter le débit a entraîné une diminution de la sélectivité et du rendement RMN ^1H sans impact significatif sur la conversion ou le pourcentage de migrations (entrée 4). Enfin, utiliser une quantité catalytique de zirconium a mené à une sélectivité similaire mais aussi à une conversion plus faible (entrée 5). En conclusion, déprotéger sélectivement un acétate secondaire en présence d'un benzoate primaire avec le Cp_2ZrCl_2 est envisageable avec une bonne sélectivité ainsi qu'un pourcentage de migrations limité pour un rendement RMN ^1H maximal de 38%.

b) Influence des sels de zirconium dans la déprotection chimiosélective d'acétates primaires

Devant la difficulté à effectuer la réaction souhaitée de manière chimiosélective avec le Cp_2ZrCl_2 **37**, nous nous sommes de nouveau tournés vers l'emploi des zirconocènes encombrés (Tableau 10). Ainsi, là où **37** a entraîné une légère hausse de la sélectivité par rapport à la réaction réalisée au DIBAL-H seul (sélectivité 74/26, entrée 2 vs. sélectivité 70/30, entrée 1), l'encombrement stérique du Cp^*ZrCl_2 **163** a permis de l'améliorer plus fortement (sélectivité 89/11, entrée 3). Cette amélioration est cependant accompagnée d'une baisse de la conversion sans effet significatif, finalement, sur le rendement RMN ^1H en A.

Le *rac*-[éthylènebis(indényle)] zirconium **164**, plus encombré, a permis la déprotection de l'acétate secondaire avec une sélectivité totale mais une conversion et un rendement encore plus faibles (entrée 4). Le trichlorure de zirconocène **165** a, pour sa part, permis d'atteindre une meilleure conversion de 65% mais sans différenciation de l'acétate et du benzoate (sélectivité 54/46, entrée 5).

Chapitre 2 : Déprotection chimiosélective d'acétates en présence de benzoates



Entrée	[Zr]	x (éq.)	y (éq.)	d (mL/h)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (231+234/autres) ^a	Migrations (%) ^a	Rdt 231 (%) ^a
1	-	-	1,2	3,5	30	70/30	0	13
2	37	1	3	1	79	76/24	5	38
3	163	1	3	1	66	89/11	0	33
4	164	1	3	1	32	>98/2	0	21
5	165	1	3	1	65	54/46	17	17

^aDéterminé par analyse RMN ¹H sur le brut réactionnel après traitement (étalon interne : toluène (1 éq.)).

Tableau 10 : Déprotection de **230** par divers zirconocènes

Pour conclure, déprotéger un acétate secondaire en présence d'un benzoate primaire est un objectif complexe qui peut cependant être réalisé avec une sélectivité totale par le biais d'une hydroalumination médiée par le *rac*-[éthylènebis(indényle)] zirconium. Cependant, la faible conversion obtenue ainsi que les problèmes de traitement liés au zirconocène employé ne nous ont pas poussés à continuer sur des composés d'intérêt plus complexes.

C. Conclusion

En conclusion, la mise en place d'une nouvelle méthode de déprotection orthogonale, par le biais d'une déprotection chimiosélective d'un acétate en présence d'un benzoate, reste un objectif complexe. En effet, dans le cadre d'une réaction mettant en jeu les deux esters en positions primaires, le K₂CO₃/MeOH ne permet pas, à conversion élevée (88%), de dépasser une sélectivité de 81/19. Dans ce contexte, notre système bimétallique de zirconium et d'aluminium permet, quant à lui, d'obtenir une sélectivité totale malgré une conversion plus basse de 68% avec le Cp^{*}₂ZrCl₂ et le *rac*-[éthylènebis(indényle)] zirconium (Schéma 85). Les études réalisées ici et dans le chapitre 1 nous permettent aussi de

Chapitre 2 : Déprotection chimiosélective d'acétates en présence de benzoates

confirmer les données de la littérature stipulant que les benzoates sont plus sensibles que les pivalates.¹⁶

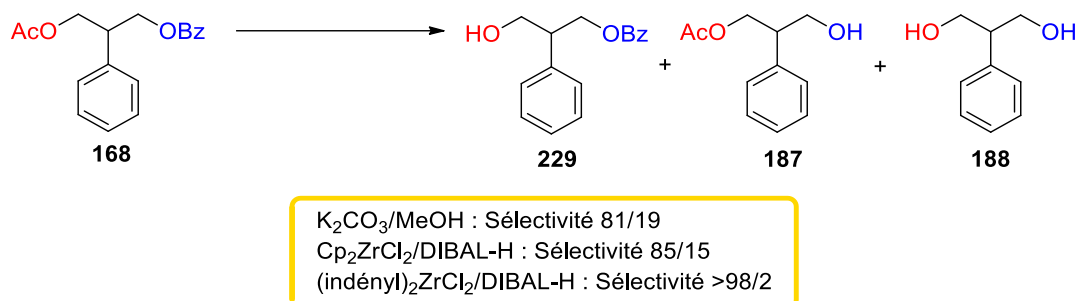


Schéma 85 : Bilan du développement d'une réaction de déprotection chimiosélective d'un acétate primaire face à un benzoate primaire

Le résultat obtenu nous a ensuite poussé à nous intéresser à la déprotection chimiosélective d'un acétate secondaire en présence d'un benzoate primaire. Bien que plus difficile à réaliser, cette réaction a pu être effectuée avec une sélectivité totale grâce au *rac*-[éthylènebis(indényle)] zirconium malgré une faible conversion de 32% ainsi qu'une migration partielle du groupement benzoate de la position primaire vers l'alcool secondaire (Schéma 86).

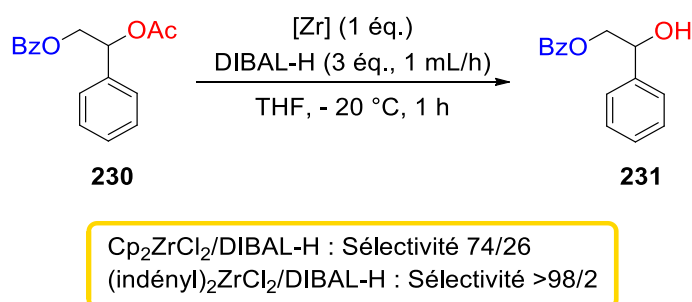


Schéma 86 : Bilan de la déprotection chimiosélective d'un acétate secondaire face à un benzoate primaire

Cependant, les difficultés liées au traitement de la réaction ainsi qu'à l'élimination du zirconocène étant importantes, nous n'avons pas jugé intéressant d'appliquer ces conditions sur des composés d'intérêt plus complexes.

Chapitre 3 : Extension à la déprotection chimiosélective de carbonates de méthyle

Le travail réalisé sur les acétates de méthyle nous a amené à nous interroger sur les capacités de notre système à promouvoir la réduction d'autres dérivés carbonylés. Dans le cadre du développement de nouvelles réactions de déprotection régio- et chimiosélective nous avons orienté la suite de nos recherches vers l'étude de la déprotection d'un autre groupement protecteur utile en glycochimie : le carbonate de méthyle (Figure 22).

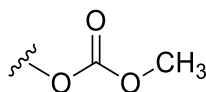


Figure 22 : Structure d'un carbonate de méthyle

A. Le carbonate de méthyle

1) Utilités du carbonate de méthyle en glycochimie

Facile à installer et à déprotéger, les esters sont classiquement employés en glycochimie.¹⁰⁷ En effet, ils présentent la capacité essentielle d'intervenir en tant que groupement participant lors des réactions de glycosylation et favorisent ainsi la formation de 1,2-*trans* glycosides.^{108, 109} Cet effet présente toutefois un inconvénient. En effet, le dioxolénium intermédiaire **237** formé pendant la réaction, faiblement stabilisé par l'effet inductif donneur du groupement méthyle, peut également conduire à l'orthoester **240** correspondant (Schéma 87).

¹⁰⁷ Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc. **2007**.

¹⁰⁸ Crich, D.; Dai, Z.; Gastaldi, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5224–5229.

¹⁰⁹ Taylor, M. S. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 295–305.

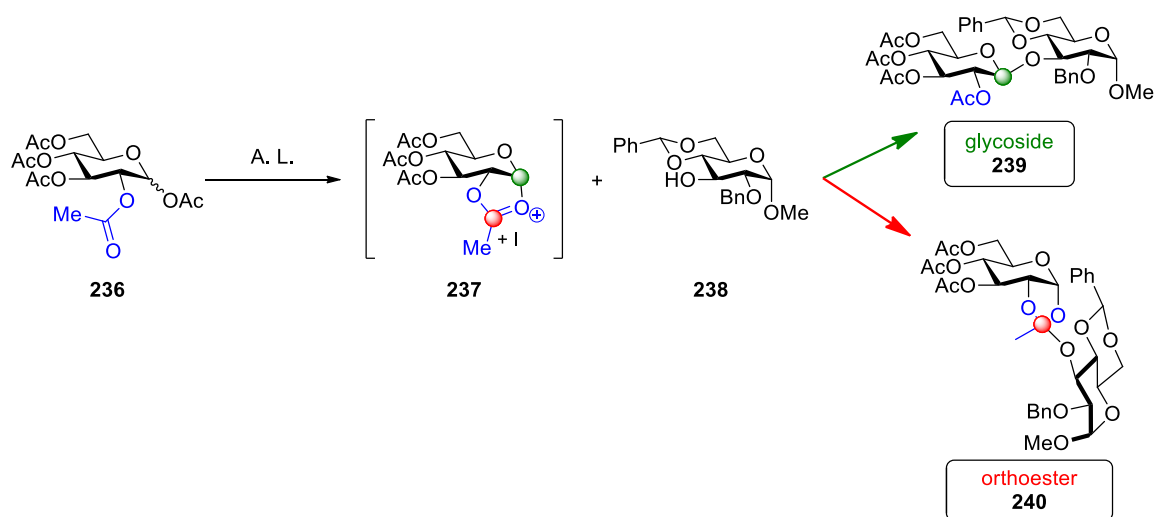


Schéma 87 : Exemple de formation d'un 1,2-*trans* glycoside assistée par la participation d'un acétate

Tout comme les acétates, les carbonates sont des groupements carbonylés qui favorisent la formation de 1,2-*trans* glycosides *via* une assistance anchimérique. Ainsi, dans le cadre de leurs travaux visant au développement d'une nouvelle méthode de glycosylation, Iadonisi *et al.* ont découvert que la présence d'un carbonate de méthyle en tant que groupement participant permet de pallier le problème d'orthoestérification.¹¹⁰ Cette différence avec les esters s'explique par le fait que le groupement méthoxy du carbonate de méthyle stabilise plus fortement l'espèce cationique intermédiaire par son effet mésomère donneur. L'électrophilie de l'espèce cationique **242** étant alors plus faible que celle du dioxolénium **237**, le nucléophile attaque préférentiellement la position anomérique du sucre et ne génère pas d'orthoester (Schéma 88).

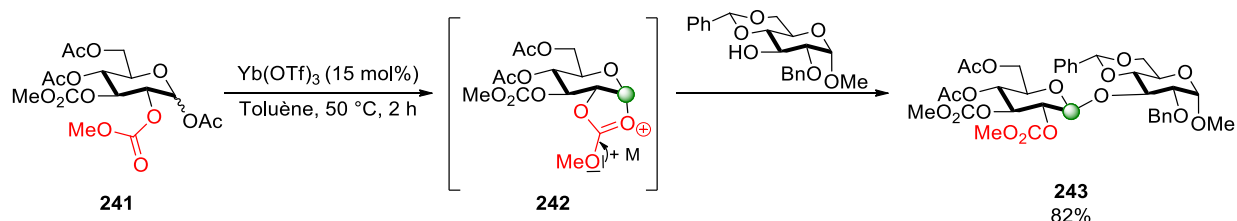


Schéma 88 : Exemple de formation sélective d'un 1,2-*trans* glycoside assistée par la participation d'un carbonate de méthyle

¹¹⁰ Adinolfi, M.; Barone, G.; Iadonisi, A.; Mangoni, L.; Schiattarella, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5967–5969.

2) Déprotection chimiosélective du carbonate de méthyle en présence d'esters

Suite à leur découverte, Iadonisi *et al.* ont travaillé à l'élaboration d'une méthode de déprotection sélective de carbonates de méthyle en présence d'esters afin d'obtenir des accepteurs de glycosyles d'intérêt.¹¹¹ La méthode mise au point consiste ainsi à dissoudre le substrat dans la pyridine puis à ajouter de l'iodure de lithium et de l'acide acétique avant de chauffer le mélange réactionnel à reflux pendant une durée dépendant du substrat étudié. Cette technique a été employée avec succès sur divers sucres avec des rendements allant de 39% à 86% ainsi que dans le cadre de la synthèse d'un trisaccharide (Schéma 89).

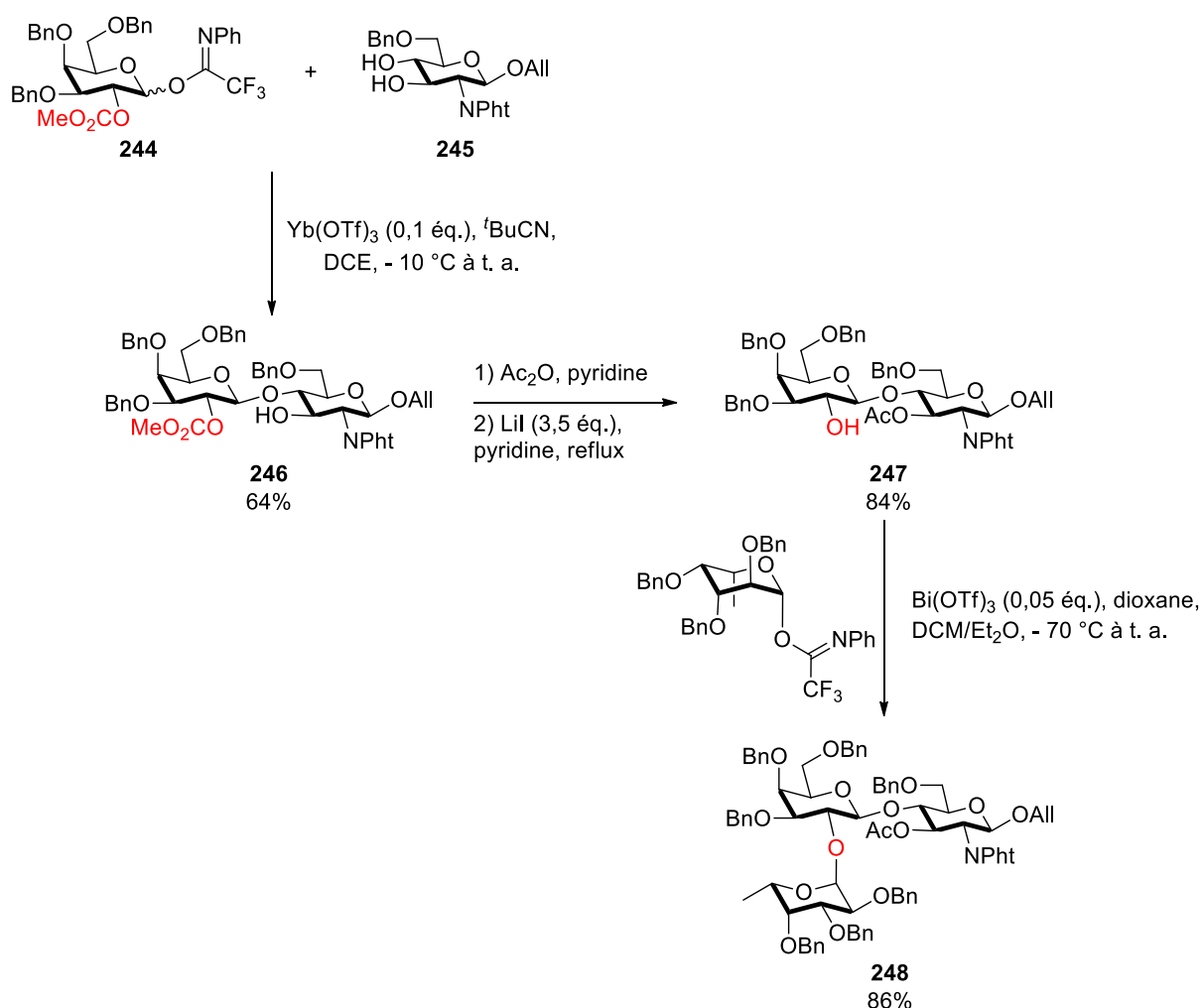


Schéma 89 : Synthèse d'un trisaccharide par déprotection sélective d'un carbonate de méthyle

¹¹¹ Adinolfi, M.; Iadonisi, A.; Pastore, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7051–7054.

Cependant, malgré son efficacité, il est possible de noter que dans le cadre de la déprotection de composés porteurs d'un acétate ou d'un benzoate en position vicinale, une migration de l'ester a lieu en proportions non négligeables (Schéma 90).

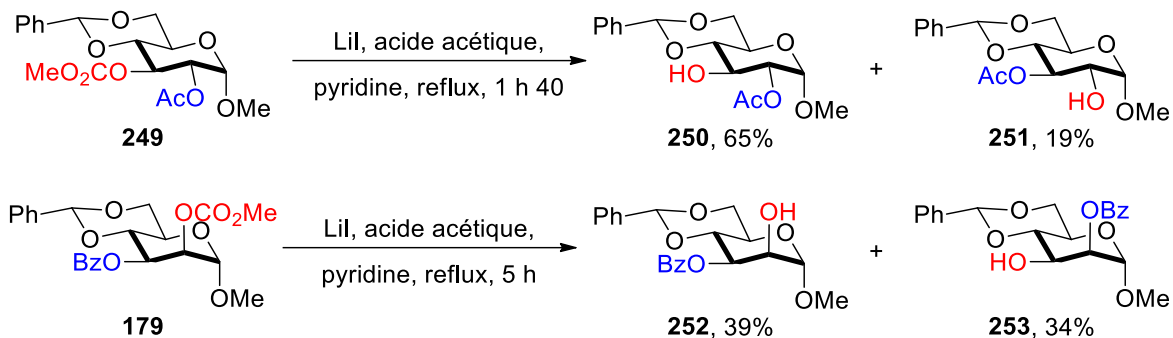


Schéma 90 : Exemples de réactivité de la méthode de déprotection de carbonates de méthyle développée par Iadonisi *et al.*

B. Déprotection chimiosélective du carbonate de méthyle en présence d'esters

1) Déprotection par les conditions de la littérature

Dans ce contexte bibliographique, nous avons souhaité explorer la réactivité de notre système vis-à-vis d'un carbonate de méthyle mais aussi le comparer aux conditions de la littérature. Pour cela, la déprotection chimiosélective des substrats modèles **170**, **171** et **172** (Figure 23) sera réalisée dans un premier temps par les conditions décrites dans la littérature afin de déterminer les résultats qu'il est possible d'atteindre actuellement. Cette réaction sera ensuite effectuée sur ces mêmes composés par nos conditions d'hydroalumination sélective médiée par le zirconium.

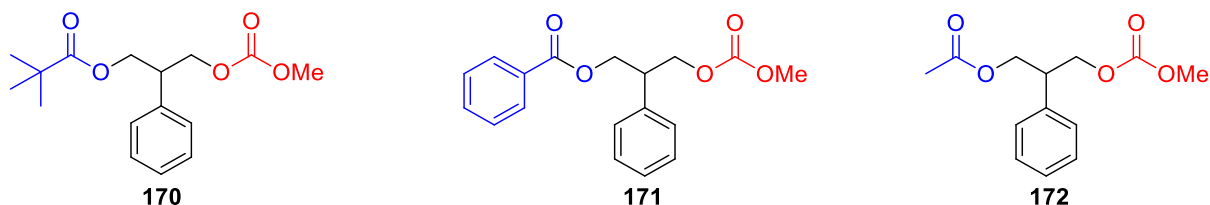
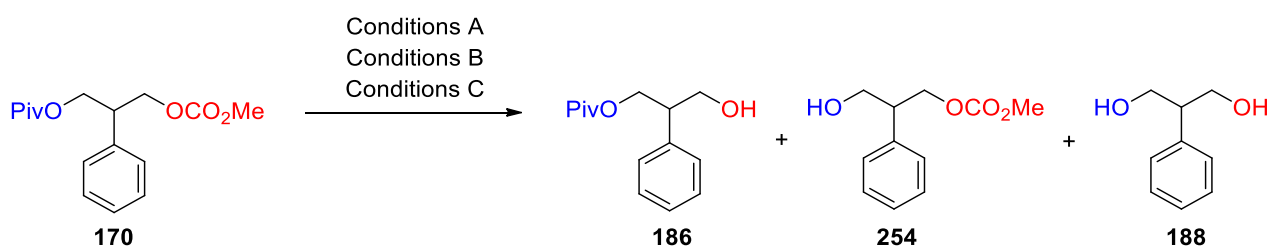


Figure 23 : Substrats étudiés dans le cadre de la déprotection chimiosélective d'un carbonate de méthyle

a) Etude d'un carbonate primaire en présence d'un pivalate primaire

Les carbonates étant structurellement proches des esters nous avons également étudié leurs réactivités dans les conditions de déprotection du système $K_2CO_3/MeOH$. En nous basant sur nos expériences précédentes, nous avons tout d'abord réalisé un suivi de l'évolution de la conversion et de la sélectivité en fonction du temps de la réaction effectuée par une quantité stœchiométrique de carbonate de potassium sur le composé **170** afin de déterminer les meilleures conditions applicables à ce substrat (Tableau 11, entrées 1 à 4). Ainsi, après 10 minutes de réaction, une conversion de 70% ainsi qu'une sélectivité totale en faveur du composé désiré **186** ont été obtenues (entrée 1). Laisser la réaction agiter pendant 20 minutes supplémentaires permet d'atteindre une conversion totale sans diminuer la sélectivité (entrée 2). Après 60 minutes de réaction, cependant, une déprotection partielle du pivalate est observée (sélectivité 82/18, entrée 3). Cette déprotection continue ensuite lentement jusqu'à atteindre une valeur de sélectivité de 76/24 au bout de 5 heures de réaction (entrée 4). A nouveau, le groupement pivalate démontre une forte tolérance face à ces conditions réactionnelles.



Entrée	Conditions	Temps (min)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (186/254+255) ^a
1		10	70	>98/2
2	A : K_2CO_3 (1,2 éq.),	30	100	>98/2
3	MeOH (0,1 M), t. a.	60	100	82/18
4		300	100	76/24
5		10	14	>98/2
6	B : K_2CO_3 (0,2 éq.),	30	42	>98/2
7	MeOH (0,1 M), t.a.	60	69	>98/2
8		300	92	83/17
9	C : Lil (3 éq.), AcOH (5 éq.), pyridine (0,2 M), reflux	300	94	>98/2

^aDéterminé par analyse RMN 1H sur le brut réactionnel après traitement.

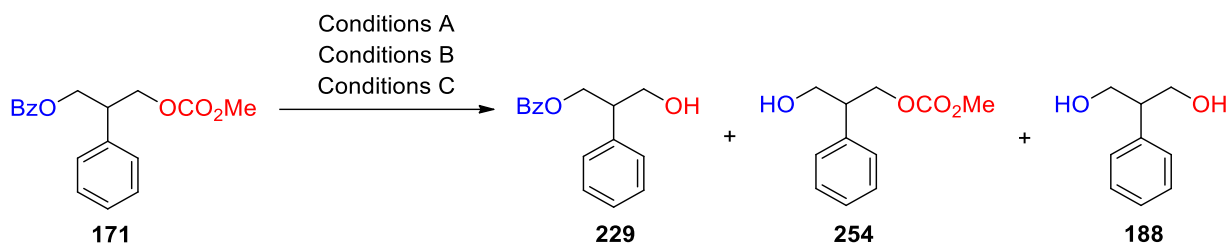
Tableau 11 : Déprotection de **170** dans les conditions de la littérature

Nous avons ensuite continué notre étude en employant cette fois une quantité catalytique de K_2CO_3 (entrées 5 à 8). Dans ces conditions, une conversion de seulement 14% et une sélectivité totale ont été obtenues après 10 minutes de réaction (entrée 5). La conversion augmente ensuite progressivement au cours du temps sans variation de la sélectivité (entrées 6 et 7). Au bout de 5 heures de réaction celle-ci a cependant diminué jusqu'à une valeur de 83/17 sans que la conversion ne soit encore totale (entrée 8).

Pour terminer cette étude, nous avons appliqué les conditions de déprotection sélectives de carbonates de méthyle décrites par Iadonisi *et al.* Ces derniers n'ayant pas utilisé de groupement pivalate dans leur étude nous avons reproduit les conditions réactionnelles décrites pour déprotéger un carbonate de méthyle en présence d'un carbonate de *tert*-butyle et ainsi chauffé **170** dans la pyridine à reflux en présence d'iodure de lithium et d'acide acétique pendant 5 heures. L'emploi de ces conditions sur le composé **170** nous a permis d'obtenir le composé **186** avec une sélectivité totale et une excellente conversion (entrée 9). Bien que ce résultat soit légèrement inférieur au meilleur résultat obtenu avec le système $K_2CO_3/MeOH$ (entrée 9 vs. entrée 2), cette étude nous fournit déjà deux méthodes permettant la déprotection chimiosélective d'un carbonate de méthyle en présence d'un pivalate.

b) Etude d'un carbonate primaire en présence d'un benzoate primaire

Nous avons ensuite appliqué la même démarche sur le composé **171**, porteur d'un carbonate primaire et d'un benzoate primaire (Tableau 12). L'utilisation d'une quantité stœchiométrique de carbonate de potassium s'est avérée plus complexe que précédemment. En effet, une conversion de 60% et une sélectivité de seulement 55/45 pour le produit **229** ont été obtenues après seulement 10 minutes de réaction (entrée 1). Après 30 minutes, la conversion atteint 95% mais les produits dé-*O*-benzoatés **254** et **188** sont majoritaires dans le milieu (sélectivité 22/78, entrée 2). Une conversion totale est ensuite obtenue après 60 minutes de réaction, mais avec seulement 7% de produit **229** (sélectivité 7/93, entrée 3). Enfin, au terme de 5 heures de réaction, la sélectivité atteint 4/96 (entrée 4).



Entrée	Conditions	Temps (min)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (229/254+188) ^a
1		10	60	55/45
2	A : K ₂ CO ₃ (1,2 éq.),	30	95	22/78
3	MeOH (0,1 M), t. a.	60	100	7/93
4		300	100	4/96
5		10	38	60/40
6	B : K ₂ CO ₃ (0,2 éq.),	30	57	59/41
7	MeOH (0,1 M), t.a.	60	63	47/53
8		300	96	3/97
9	C : Lil (3 éq.), AcOH (5 éq.), pyridine (0,2 M), reflux	180	92	>98/2

^aDéterminé par analyse RMN ¹H sur le brut réactionnel après traitement.

Tableau 12 : Déprotection de **171** par les conditions de la littérature

La sensibilité de ce substrat s'est avérée tout aussi importante lors de l'utilisation d'une quantité catalytique de K₂CO₃. Ainsi, une faible conversion de 38% et une sélectivité moyenne de 60/40 sont obtenues après 10 minutes de réaction (entrée 5). La conversion augmente ensuite sans variation significative de la sélectivité (entrée 6). Cependant, au bout de 60 minutes, celle-ci a chuté à 47/53 pour une conversion de 63% (entrée 7). Une conversion proche de 100% ainsi qu'une faible sélectivité de 3/97 sont finalement obtenues après 5 heures de réaction (entrée 8). Le benzoate est donc très sensible dans ces conditions.

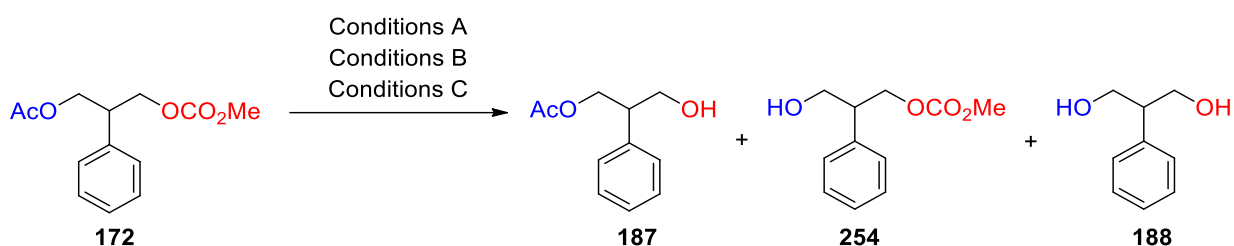
L'utilisation des conditions de déprotection sélectives d'un carbonate de méthyle en présence d'un benzoate de ladonisi *et al.* nous a, en revanche, permis de former le composé désiré avec une conversion de 92% et une sélectivité totale (entrée 9). Ces conditions sont donc largement supérieures au système K₂CO₃/MeOH dans ce contexte et représentent une excellente méthode pour déprotéger sélectivement un carbonate en présence d'un benzoate dans le cadre du substrat modèle.

c) Déprotection d'un carbonate primaire en présence d'un acétate primaire

Finalement, nous avons terminé l'étude avec le composé **172**, porteur d'un carbonate de méthyle primaire et d'un acétate primaire (Tableau 13). Sur ce composé, une quantité stœchiométrique de K_2CO_3 a très rapidement déprotégé les deux groupements protecteurs sans aucune sélectivité (sélectivité 50/50, entrée 1). Après 30 minutes, seul le diol **188** est visible dans le milieu réactionnel, nous avons donc choisi d'arrêter la réaction (entrée 2).

L'emploi d'une quantité catalytique de carbonate de potassium dans le méthanol permet l'obtention d'une conversion moyenne de 68% ainsi qu'une faible sélectivité de 12/88 après 10 minutes de réaction (entrée 3). Une conversion totale est ensuite atteinte au bout de 30 minutes de réaction, le composé **187** n'étant alors plus observable (entrée 4). Le groupement acétate est ensuite déprotégé progressivement jusqu'à ce que seul **188** soit observable (entrées 5 et 6).

Lors de l'utilisation des conditions de Iadonisi *et al.*, en revanche, le carbonate de méthyle a été sélectivement déprotégé à hauteur de 70% (entrée 7). Ces conditions sont donc là également supérieures au couple $K_2CO_3/MeOH$.



Entrée	Conditions	Temps (min)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (187/254+188) ^a
1	A : K_2CO_3 (1,2 éq.),	10	100	50/50
2	MeOH (0,1 M), t. a.	30	100	<2/98 ^b
3		10	68	12/88
4	B : K_2CO_3 (0,2 éq.),	30	100	<2/98
5	MeOH (0,1 M), t.a.	60	100	<2/98
6		300	100	<2/98 ^b
7	C : LiI (3 éq.), AcOH (5 éq.), pyridine (0,2 M), reflux	100	70	>98/2

^aDéterminé par analyse RMN 1H sur le brut réactionnel après traitement, ^bDiol C observé uniquement.

Tableau 13 : Déprotection de **172** par les conditions de la littérature

En conclusion, déprotéger sélectivement un carbonate de méthyle en présence d'un ester est un objectif impossible à atteindre par le biais du système $K_2CO_3/MeOH$ lorsque ces derniers sont un benzoate ou un acétate. Les essais réalisés ont cependant démontré que l'utilisation d'iodure de lithium et d'acide acétique dans la pyridine est une méthode de choix pour réaliser cette opération. Cependant, le chauffage à reflux pourrait représenter une cause de dégradation de certains substrats. De plus, comme nous l'avons vu précédemment (Schéma 90), des problèmes de migration apparaissent en cas de présence d'esters vicinaux. Ainsi, développer une nouvelle méthode de déprotection sélective, plus douce que celle existante, pourrait permettre de pallier ce problème.

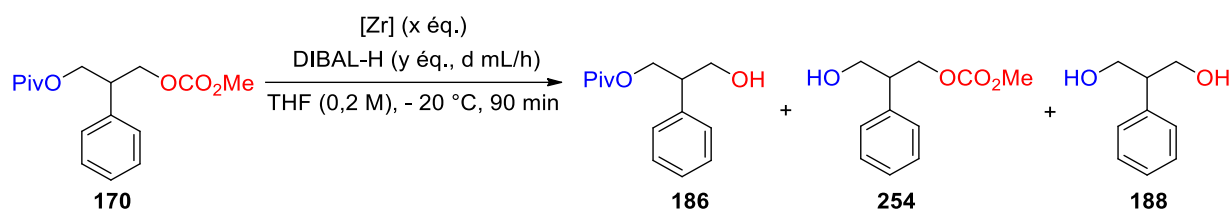
2) Hydroalumination médiée par le zirconium des substrats modèles

a) Déprotection d'un carbonate primaire en présence d'un ester primaire

i) Carbonate de méthyle primaire vs. pivalate primaire

Après avoir appliqué les conditions de la littérature nous avons étudié la réactivité du carbonate de méthyle du substrat modèle **170** en présence du système $[Zr]/DIBAL$ précédent (Tableau 14). Un premier test a tout d'abord été réalisé sans zirconocène et avec 1,2 équivalents de DIBAL-H. Sur ce substrat, ces conditions ont permis la conversion de 23% du composé de départ (entrée 1). Une sélectivité précise, soit la proportion de produit **186** parmi l'ensemble des produits déprotégés, n'a cependant pas pu être déterminée du fait de la superposition des signaux caractéristiques des produits **186** et **254**.

L'addition d'un équivalent de Cp_2ZrCl_2 **37** et de trois équivalents d'hydrure d'aluminium ajoutés à un débit de 3,5 mL/h a ensuite été étudiée sur ce substrat (entrée 2). Celle-ci a permis de convertir 68% du composé **170** avec une sélectivité de 91/9 en faveur du produit mono-déprotégé **186** pour un rendement RMN 1H de 38%. Il est à noter que, dans ce cas, l'absence de **254** a permis de déterminer des valeurs de sélectivité et de rendement précises. Augmenter le débit d'introduction du DIBAL-H à 7 mL/h n'a ensuite pas permis d'augmenter significativement la conversion ou la sélectivité mais a amélioré le rendement à 44% (entrée 3).



Entrée	[Zr]	x (éq.)	y (éq.)	d (mL/h)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (186/254+188) ^a	Rdt 186 (%) ^a
1	-	-	1,2	3,5	23	n. d. ^b	A+B : 16 ^b
2	37	1	3	3,5	68	91/9	A : 38
3	37	1	3	7	65	94/6	A : 44
4	37	1	4	3,5	75	89/11	A : 54
5	37	1	5	3,5	87	86/14	A : 54
6	37	1	5	5,85	91	91/9	A : 46
7	163	1	3	3,5	55	n. d. ^b	A+B : 40 ^b

^aDéterminé par analyse RMN ¹H sur le brut réactionnel après traitement (étalon interne : toluène (1 éq.)), ^bProduits A et B superposés.

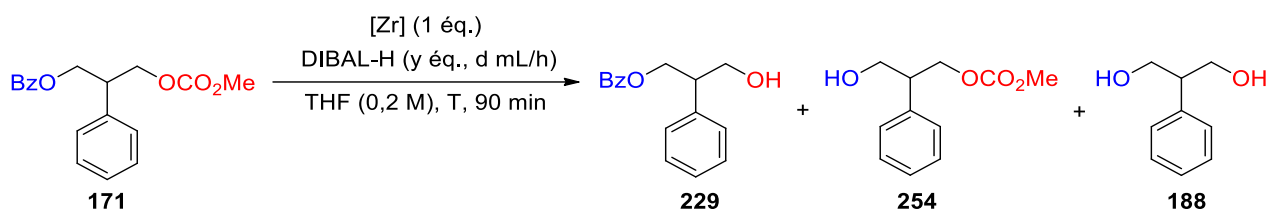
Tableau 14 : Déprotection de **170** par le système [Zr]/DIBAL-H

Afin d'accroître la conversion, nous avons d'augmenté le nombre d'équivalents de (i-Bu)₂AlH à 4 (entrée 4). Ceci a permis d'augmenter légèrement la conversion à 75% et d'obtenir le produit **186** avec une sélectivité de 90/10 et un meilleur rendement de 54%. L'ajout de 5 équivalents de DIBAL-H à un débit identique a ensuite permis de convertir **170** à hauteur de 87% et d'obtenir **186** avec une sélectivité de 86/14 sans variation du rendement de 54% (entrée 5). Augmenter le débit à 5,85 mL/h a, dans ce cas, amélioré la conversion à 91% et la sélectivité à 91/9 au détriment du rendement (entrée 6).

Enfin, nous avons remplacé le Cp₂ZrCl₂ par le Cp^{*}₂ZrCl₂ **163** et l'avons fait réagir avec le substrat et 3 équivalents de DIBAL-H ajoutés à 3,5 mL/h (entrée 7). Au terme de cette réaction, les produits **186** et **254** étant une fois encore superposés, une sélectivité précise n'a pas pu être déterminée.

ii) Carbonate de méthyle primaire vs. benzoate primaire

Nous nous sommes ensuite tournés vers l'étude du composé **171** (Tableau 15). Ici, le DIBAL-H seul a permis une conversion de 31% ainsi qu'une sélectivité de 77/23 en faveur du produit désiré **229** pour un rendement RMN ^1H de 17% (entrée 1). Un équivalent de Cp_2ZrCl_2 et trois équivalents d'hydrure d'aluminium, ajoutés à un débit de 3,5 mL/h, ont permis d'augmenter très fortement la conversion à 70% sans érosion de la sélectivité (sélectivité 77/23, entrée 2). Augmenter ou diminuer le débit d'ajout du DIBAL-H à 7 ou 1 mL/h a, dans ces conditions, diminué la conversion et la sélectivité (sélectivités respectives de 73/27 et 70/30, entrées 3 et 4).



Entrée	[Zr]	y (éq.)	d (mL/h)	T (°C)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (229/254+188) ^a	Rdt (%) ^a
1 ^b	-	1,2	3,5	- 20	31	77/23	17
2	37	3	3,5	- 20	70	77/23	-
3	37	3	7	- 20	63	73/27	-
4	37	3	1	- 20	60	70/30	-
5	37	3	3,5	- 40	43	72/28	-
6	37	5	3,5	- 20	93	60/40	-
7	37	5	1	- 20	94	53/47	28
8 ^c	37	5	3,5	- 20	86	66/34	-
9	163	3	3,5	- 20	75	87/13	-
10	163	3	7	- 20	77	88/12	38
11	163	3	1	- 20	100	>98/2	25

^aDéterminé par analyse RMN ^1H sur le brut réactionnel après traitement (étalon interne : toluène (1 éq.), ^b[Zr] : 0 éq., ^c Cp_2ZrCl_2 : 2 éq.

Tableau 15 : Hydroalumination médiée par le zirconium de **171**

Afin d'améliorer la sélectivité, nous avons ensuite tenté d'abaisser la température de la réaction à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ mais ceci a entraîné une diminution de la conversion à 43 % sans effet significatif sur la sélectivité (entrée 5).

Nous sommes alors revenus à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ et avons cette fois tenté d'augmenter la conversion en ajoutant 5 équivalents de DIBAL-H au lieu de trois (entrée 6). Ces conditions favorisent une plus forte conversion (93%) mais conduisent également à une sélectivité moindre (sélectivité 60/40). Diminuer le débit d'introduction du DIBAL-H à 1 mL/h n'a pas modifié la conversion mais a encore diminué la sélectivité (sélectivité 53/47, entrée 7). Nous avons ensuite tenté d'améliorer ce paramètre en ajoutant cette fois 2 équivalents de zirconocène mais ceci n'a pas permis de récupérer la sélectivité des premiers essais (sélectivité 66/34, entrée 8).

Enfin, nous avons envisagé de remplacer le Cp_2ZrCl_2 par le Cp^*ZrCl_2 (entrées 9 à 11). Dans les conditions classiques du laboratoire, ce dernier a permis l'obtention d'une conversion de 75% ainsi qu'une meilleure sélectivité de 87/13 (entrée 9). Si augmenter le débit d'introduction du DIBAL-H à 7 mL/h n'a pas eu d'effet significatif sur la conversion et la sélectivité, un rendement de 38% a tout de même pu être obtenu dans ces conditions (entrée 10). Diminuer le débit à 1 mL/h a finalement permis l'obtention d'une conversion et d'une sélectivité totales (entrée 11).

iii) Carbonate de méthyle primaire vs. acétate primaire

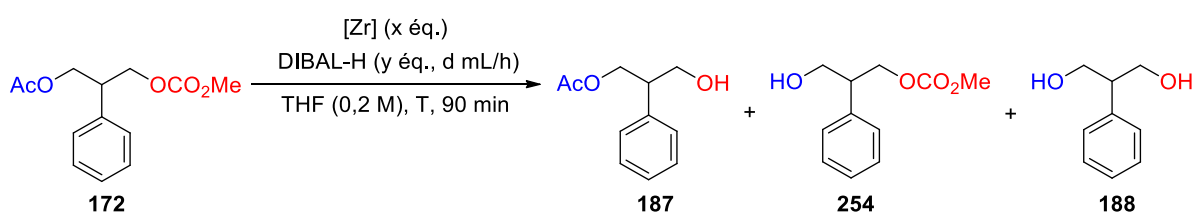
Nous avons ensuite tenté un défi plus complexe en explorant la déprotection sélective du carbonate de méthyle du substrat **172**, aussi porteur d'un acétate primaire (Tableau 16). Sur ce composé, le DIBAL-H a permis d'obtenir une conversion de 21% (entrée 1). Cependant, comme dans le cas du composé **170**, la sélectivité n'a pas pu être clairement établie du fait d'une superposition des signaux des produits **187** et **254** en RMN ^1H . Un rendement RMN ^1H global de ces deux produits a malgré tout été estimé à 18%.

La réaction a ensuite été effectuée avec un équivalent de Cp_2ZrCl_2 **37** et trois équivalents de DIBAL-H introduits à un débit de 3,5 mL/h (entrée 2). Ces conditions ont permis d'atteindre une conversion de 88% mais, à nouveau, la sélectivité n'a pu être déterminée précisément. Étonnamment, modifier le débit d'ajout de l'hydrure d'aluminium a permis de régler ce problème. En effet, fixer ce paramètre à 1 mL/h a diminué la conversion mais aussi inhibé la formation de **254** au profit de **187** et une sélectivité de 80/20 a ainsi pu être définie (entrée 3). Augmenter le débit d'ajout à 7 mL/h s'est aussi révélé bénéfique pour cette

réaction car une conversion de 75% ainsi qu'une sélectivité de 89/11 ont été atteintes (entrée 4). Dans ces conditions, un rendement RMN ^1H en **187** de 31% a aussi été obtenu.

Afin de pouvoir favoriser une forte conversion et une bonne sélectivité, nous avons exploré l'effet d'un abaissement de la température sur la réaction (entrées 5 à 7). Ainsi, un équivalent de Cp_2ZrCl_2 et trois équivalents de DIBAL-H à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ a permis d'atteindre une très bonne conversion de 83% ainsi qu'une excellente sélectivité de 92/8 pour un rendement RMN ^1H en **187** de 47% (entrée 5). Diminuer le débit a, cette fois, fait chuter la conversion, la sélectivité et le rendement (sélectivité 86/14, entrée 6). Abaisser une nouvelle fois la température à $-60\text{ }^\circ\text{C}$ a permis d'instaurer une sélectivité totale malgré une conversion et un rendement plus faibles (entrée 7).

Enfin, nous avons utilisé le Cp^*ZrCl_2 **163** sur ce composé mais dans ce cas une conversion, une sélectivité et un rendement RMN ^1H plus faibles ont été obtenus (entrée 8 vs. entrée 2). Par ailleurs, le produit **254** était à nouveau visible dans ces conditions.



Entrée	[Zr]	x (éq.)	y (éq.)	d (mL/h)	T ($^\circ\text{C}$)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (187/254+188) ^a	Rdt 187 (%) ^a
1	-	-	1,2	3,5	- 20	21	n. d.	A+B : 18 ^b
2	37	1	3	3,5	- 20	88	n. d.	A+B : 42 ^b
3	37	1	3	1	- 20	57	80/20	A : 23
4	37	1	3	7	- 20	75	89/11	A : 31
5	37	1	3	3,5	- 40	83	92/8	A : 47
6	37	1	3	7	- 40	76	86/14	A : 33
7	37	1	3	3,5	- 60	61	90/10	A : 40
8	163	1	3	3,5	- 20	50	n. d.	A+B : 31 ^b

^aDéterminé par analyse RMN ^1H sur le brut réactionnel après traitement (étalon interne : toluène (1 éq.)), ^bProduits A et B superposés.

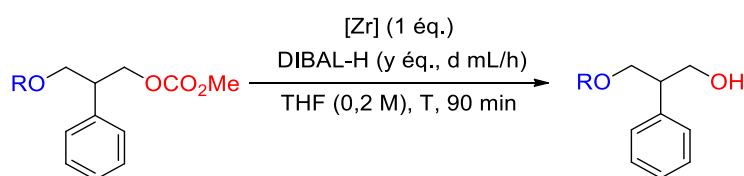
Tableau 16 : Déprotection sélective d'un carbonate de méthyle primaire en présence d'un acétate primaire par le système [Zr]/DIBAL-H

iv) Conclusion

En conclusion, cette première étude sur la déprotection sélective d'un carbonate de méthyle primaire en présence d'un ester primaire s'est avérée difficile. Ainsi, dans le cas où l'ester était un pivalate, une optimisation de la quantité d'hydruure d'aluminium dû être réalisée afin d'obtenir une conversion satisfaisante. Un équivalent de Cp_2ZrCl_2 et quatre équivalents de DIBAL-H introduits à un débit de 3,5 mL/h à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ont finalement permis d'obtenir le produit dé-*O*-acétylé avec une conversion de 75%, une sélectivité de 89/11 et un rendement RMN ^1H de 54% (Tableau 17, entrée 1).

Lors de la compétition entre le groupement étudié et un benzoate primaire, la meilleure réactivité a cette fois été obtenue en changeant de sel de zirconium. La réaction d'un équivalent de $\text{Cp}^*_2\text{ZrCl}_2$ et de trois équivalents de DIBAL-H introduits à 7 mL/h à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ont ainsi permis d'atteindre une conversion de 77% ainsi qu'une sélectivité de 89/11 et un rendement RMN ^1H de 38% (entrée 2).

Enfin, lorsque l'ester concurrent était un acétate, une optimisation de la température de réaction a dû être effectuée pour obtenir une sélectivité satisfaisante. Un équivalent de Cp_2ZrCl_2 et trois équivalents de DIBAL-H introduits à un débit de 3,5 mL/h à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ permettent ainsi de convertir 83% du composé étudié. Une excellente sélectivité de 92/8 ainsi qu'un rendement RMN ^1H plus modeste de 47% ont aussi été estimés dans ces conditions (entrée 3).



Entrée	R	[Zr]	y (éq)	d (mL/h)	T (°C)	Conversion (%) ^a	Sélectivité ^a	Rdt (%) ^a
1	Piv	Cp_2ZrCl_2	4	3,5	-20	75	89/11	54
2	Bz	$\text{Cp}^*_2\text{ZrCl}_2$	3	7	-20	77	88/12	38
3	Ac	Cp_2ZrCl_2	3	3,5	-40	83	92/8	47

^aDéterminé par analyse RMN ^1H sur le brut réactionnel après traitement (étalon interne : toluène (1 éq.)).

Tableau 17 : Récapitulatif de la déprotection d'un carbonate de méthyle primaire en présence d'un ester primaire

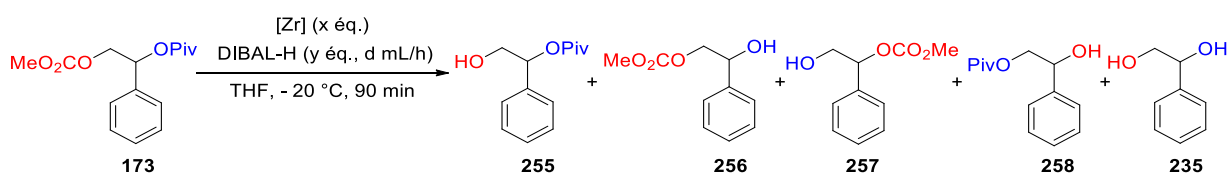
En conclusion, il est possible de réaliser une hydroalumination médiée par le zirconium chimiosélective d'un carbonate de méthyle primaire en présence d'un ester primaire par nos conditions bimétalliques. Cependant, nos résultats, bien que supérieurs en termes de sélectivité à ceux obtenus avec le système $K_2CO_3/MeOH$, restent inférieurs à ce qu'il est possible de réaliser avec la méthode de Iadonisi *et al.*¹¹¹ sur ces substrats modèles.

b) Déprotection d'un carbonate primaire en présence d'un ester secondaire

La déprotection chimiosélective d'un carbonate primaire en présence d'un ester primaire étant complexe, nous avons ensuite choisi d'étudier la déprotection, théoriquement plus favorable, d'un carbonate primaire en présence d'un ester secondaire.

i) Carbonate de méthyle primaire vs. pivalate secondaire

Nous avons débuté avec le composé **173**, porteur d'un carbonate primaire et d'un pivalate secondaire (Tableau 18). La réaction du DIBAL-H seul a permis de convertir 30% de ce substrat sans sélectivité (entrée 1). Tout comme dans le chapitre précédent, des migrations des groupements protecteurs ont alors été observées. Ainsi, la déprotection totale du carbonate (produits **255+258**) a ici été estimée à 14% et 29% d'entre eux correspondent à des migrations.



Entrée	[Zr]	x (éq.)	y (éq.)	d (mL/h)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (255+258/autres) ^a	Migrations (%) ^a	Rdt 255 (%) ^a
1	-	-	1,2	3,5	30	47/53	29	10
2	37	1	3	3,5	65	26/74	35	7
3	37	1	3	7	63	90/10	7	38
4	37	1	5	7	73	66/34	15	27
5	163	1	3	3,5	51	67/33	56	2

^aDéterminé par analyse RMN ¹H sur le brut réactionnel après traitement (étalon interne : toluène (1 éq.)).

Tableau 18 : Déprotection du diester **173** par le système [Zr]/DIBAL-H

L'utilisation d'un équivalent de Cp_2ZrCl_2 **37** et de 3 équivalents de DIBAL-H introduits à 3,5 mL/h a fortement augmenté la conversion à 65% pour une sélectivité plus faible de 26/74 (entrée 2). Augmenter le débit ayant permis d'améliorer la sélectivité lors de l'étude du diester **167**, nous avons appliqué le même raisonnement sur ce substrat et été ainsi à même de conserver la conversion et d'améliorer la sélectivité en inhibant les migrations grâce à l'utilisation d'un débit de 7 mL/h (sélectivité 90/10, entrée 3). Dans ces conditions, un rendement RMN ^1H de 38 % a été estimé pour **255**.

Afin d'augmenter la conversion, 5 équivalents de DIBAL-H ont ensuite été ajoutés au milieu réactionnel avec un débit de 7 mL/h (entrée 4). Ceci a eu l'effet escompté en améliorant la conversion à 73% mais a aussi dramatiquement impacté la sélectivité et le rendement en **255** tout en favorisant les migrations (sélectivité 66/34).

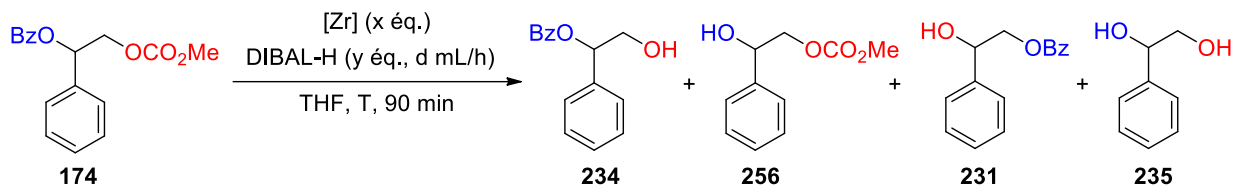
Enfin, l'emploi du Cp^*ZrCl_2 **163** s'est accompagné d'une diminution de la conversion et du rendement en **255** sans améliorer la sélectivité (sélectivité 67/33, entrée 5).

ii) Carbonate de méthyle primaire vs. benzoate secondaire

Une étude similaire a ensuite été réalisée sur le substrat **174**, porteur d'un carbonate de méthyle primaire et d'un benzoate secondaire (Tableau 19). En présence de DIBAL-H seul, ce composé a été converti à hauteur de 18% pour une sélectivité de 83/17 et un rendement en produit désiré **234** de 9% (entrée 1). A la même température, l'emploi d'un équivalent de Cp_2ZrCl_2 et de 3 équivalents de DIBAL-H introduits à 3,5 mL/h a fortement amélioré la conversion avec une sélectivité légèrement plus faible (entrée 2). Nous avons ensuite tenté d'abaisser la température à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ (entrée 3). Cet essai a conduit à une diminution de la conversion mais améliore surtout la sélectivité à une valeur de 88/12.

L'utilisation du Cp^*ZrCl_2 sur ce composé a permis d'améliorer la conversion et la sélectivité de la réaction en comparaison au Cp_2ZrCl_2 dans les mêmes conditions (sélectivité 89/11, entrée 4 vs. sélectivité 76/24, entrée 2), ceci avec une proportion de migrations moins importante. Nous avons alors continué l'optimisation de cette déprotection avec ce zirconocène et abaissé la température afin de profiter de l'effet bénéfique, observé précédemment, de ce paramètre sur la sélectivité (entrée 2 vs. entrée 3) mais ceci n'a pas eu ici d'effet significatif positif (sélectivité 74/26, entrée 5). L'augmentation du débit d'ajout du

DIBAL-H à 7 mL/h a ensuite diminué la conversion de la réaction mais fortement augmenté la sélectivité (sélectivité 80/20, entrée 6).



Entrée	[Zr]	x (éq.)	y (éq.)	d (mL/h)	T (°C)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (234+231/autres) ^a	Migrations (%) ^a	Rdt 234 (%)
1	-	-	1,2	3,5	- 20	18	83/17	20	9 ^a
2	37	1	3	3,5	- 20	59	76/24	11	-
3	37	1	3	3,5	- 40	34	88/12	20	-
4	163	1	3	3,5	- 20	63	89/11	7	-
5	163	1	3	3,5	- 40	89	74/26	6	-
6	163	1	3	7	- 40	75	80/20	0	-
7	163	1	4	7	- 40	95	63/37	7	-
8	163	1	4	7	- 60	84	79/21	9	43 ^b
9	163	1	4	4,67	- 60	66	>98/2	9	60 ^b
10	163	1	5	5,85	- 60	93	80/20	7	40 ^b
11	163	1	5	7	- 60	91	74/26	6	50 ^b
12	163	1	5	3,5	- 60	100	>98/2	47	24 ^b

^aDéterminé par analyse RMN ¹H sur le brut réactionnel après traitement (étalon interne : toluène (1 éq.)), ^bRendement isolé.

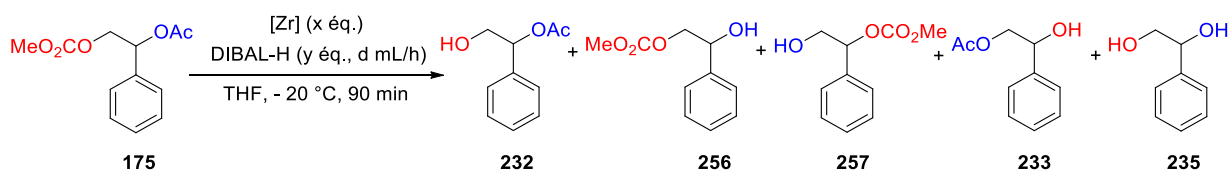
Tableau 19 : Hydroalumination médiée par le zirconium de **174**

Nous avons ensuite tenté d'accroître la conversion de la réaction. Pour cela, nous avons tout d'abord augmenté le nombre d'équivalents d'hydrure d'aluminium à 4, ce qui nous a permis d'obtenir une conversion de 95% (entrée 7). Cependant, cette variation s'est accompagnée d'une diminution de la sélectivité et a fait réapparaître les migrations. Abaisser la température de 20 °C a ensuite décreu la conversion à 84% sans impact sur la sélectivité (entrée 8). Nous avons alors employé un débit d'ajout de DIBAL-H de 4,67 mL/h afin d'ajouter les quatre équivalents d'hydrure d'aluminium sur une durée identique à celle employée pour en ajouter trois à 3,5 mL/h et ainsi obtenu une sélectivité totale ainsi qu'un rendement isolé en **234** de 60% (entrée 9). Par ailleurs, la proportion de migrations est restée stable à 9%.

L'ajout d'un équivalent de DIBAL-H supplémentaire à $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ a ensuite permis d'augmenter la conversion en diminuant la sélectivité et le rendement isolé (entrée 10 vs. entrée 9). Cependant, augmenter le débit d'ajout à 7 mL/h a permis l'améliorer le rendement isolé à 50% malgré une diminution de la sélectivité à 74/26 (entrée 11). Enfin, l'utilisation d'un débit de 3,5 mL/h a favorisé une conversion ainsi qu'une sélectivité totales accompagnées d'une chute du rendement à 24% (entrée 12).

iii) Carbonate de méthyle primaire vs. acétate secondaire

Concernant la déprotection de **175**, comportant un carbonate de méthyle primaire et un acétate secondaire, l'addition de 1,2 équivalents de DIBAL-H favorise une conversion de 30% sans sélectivité (sélectivité 50/50, Tableau 20, entrée 1). A nouveau, des migrations d'esters de la position secondaire vers la primaire ont pu être observées à hauteur de 20%.



Entrée	[Zr]	x (éq.)	y (éq.)	d (mL/h)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (232+233/autres) ^a	Migrations (%) ^a	Rdt 232 (%) ^a
1	-	-	1,2	3,5	30	50/50	20	9
2	37	1	3	3,5	63	19/81	0	7
3	37	1	3	1,75	65	25/75	19	2
4	37	1	3	7	62	26/74	13	2
5	163	1	3	3,5	19	47/53	0	6

^aDéterminé par analyse RMN ^1H sur le brut réactionnel après traitement (étalon interne : toluène (1 éq.)).

Tableau 20 : Optimisation de la déprotection de **175** par le système [Zr]/DIBAL-H

Les conditions classiques d'hydroalumination médiée par le zirconium (Cp_2ZrCl_2 : 1 éq., DIBAL-H : 3 éq.) ont ensuite amélioré la conversion et inhibé les migrations de l'acétate sans toutefois offrir une sélectivité satisfaisante (sélectivité 19/81, entrée 2). Modifier le débit d'ajout du DIBAL-H n'a pas eu d'effet sur la conversion et n'a que très peu amélioré la sélectivité (sélectivité 25/75, entrées 3 et 4).

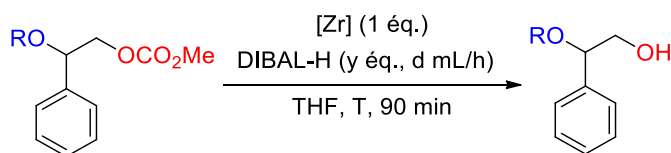
Finalement, l'utilisation du $\text{Cp}^*_2\text{ZrCl}_2$ a fortement diminué la conversion de la réaction mais a aussi permis d'augmenter la sélectivité en faveur de **232** et d'inhiber la migration des groupements protecteurs. Ainsi, bien que toujours faible, la sélectivité a ici été estimée à 47/53 (entrée 5).

iv) Conclusion

En conclusion, l'hydroalumination sélective médiée par le zirconium de carbonates de méthyle primaires en présence d'esters secondaires est une réaction complexe à mettre en place. Ainsi, dans le cas où l'ester est un pivalate, le meilleur résultat a été obtenu en faisant réagir un équivalent de Cp_2ZrCl_2 et trois équivalents de DIBAL-H introduits à 7 mL/h dans le milieu réactionnel à -20°C . Ces conditions ont permis l'obtention d'une conversion de 63%, d'une sélectivité de 90/10 et d'un rendement RMN ^1H en produit désiré **255** de 38% (Tableau 21, entrée 1).

Dans le cas où l'ester est un benzoate, une optimisation poussée des conditions réactionnelles a permis d'atteindre le composé désiré avec une conversion de 66%, une sélectivité totale et un rendement isolé de 60% avec l'utilisation du $\text{Cp}^*_2\text{ZrCl}_2$ comme source de zirconium (entrée 2).

Enfin, l'étude de la déprotection d'un carbonate en présence d'un acétate n'a pas permis l'obtention du produit souhaité avec de bons résultats, et ce malgré l'optimisation des paramètres réactionnels. En effet, à l'heure actuelle, la meilleure sélectivité de déprotection a été obtenue avec le $\text{Cp}^*_2\text{ZrCl}_2$ et est estimée à 47/53(entrée 3).



Entrée	R	[Zr]	y (éq)	d (mL/h)	T (°C)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (%) ^a	Rdt (%)
1	Piv	Cp_2ZrCl_2	3	7	-20	63	90/10	38 ^a
2	Bz	$\text{Cp}^*_2\text{ZrCl}_2$	4	4,67	-60	66	>98/2	60 ^b
3	Ac	$\text{Cp}^*_2\text{ZrCl}_2$	3	3,5	-20	19	47/53	6 ^b

^aDéterminé par analyse RMN ^1H sur le brut réactionnel après traitement (étalon interne : toluène (1 éq.)). ^bRendement isolé.

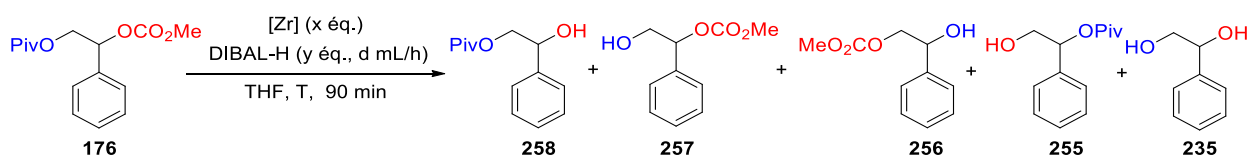
Tableau 21 : Bilan de l'optimisation de la déprotection d'un carbonate de méthyle primaire en présence d'un ester secondaire

c) Déprotection d'un carbonate secondaire en présence d'un ester primaire

Nous avons enfin souhaité explorer les limites de notre système en étudiant la déprotection d'un carbonate de méthyle secondaire en présence d'un ester primaire.

i) Pivalate primaire vs. carbonate de méthyle secondaire

Cette nouvelle étude a été menée sur le composé **176**, comprenant un pivalate primaire et un carbonate de méthyle secondaire (Tableau 22). Ainsi, la réaction de 1,2 équivalents de DIBAL-H sur ce substrat a conduit à l'obtention d'une conversion de 14% ainsi qu'à une sélectivité totale (entrée 1). Comme lors de l'étude des substrats précédents, des migrations de groupements protecteurs ont été observées. Dans ce cas précis, les produits obtenus sont partagés entre le composé désiré **258**, dont le rendement RMN ¹H a été ici estimé à 5%, et le produit **255** issu d'une migration du groupement pivalate, qui représente 50% des produits déprotégés.



Entrée	[Zr]	x (éq.)	y (éq.)	d (mL/h)	T (°C)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (258+255/autres) ^a	Migrations (%) ^a	Rdt 258 (%) ^a
1	-	-	1,2	3,5	- 20	14	>98/2	50	5
2	37	1	3	3,5	- 20	47	87/13	12	31
3	37	1	3	1,75	- 20	58	93/7	7	42
4	37	1	3	7	- 20	39	90/10	11	23
5	37	1	5	2,92	- 20	53	79/21	7	27
6	37	1	3	1,75	- 60	16	50/50	0	6
7	163	1	3	3,5	- 20	32	59/41	0	10

^aDéterminé par analyse RMN ¹H sur le brut réactionnel après traitement (étalon interne : toluène (1 éq.)).

Tableau 22 : Etude de la déprotection de **176** par le système [Zr]/DIBAL-H

La réaction d'un équivalent de Cp_2ZrCl_2 **37** et de 3 équivalents de DIBAL-H introduits à 3,5 mL/h ont ensuite mené à une conversion améliorée de 47% ainsi qu'à une bonne sélectivité de 87/13 (entrée 2). Ces conditions ont aussi largement limité les migrations du groupement pivalate et ont permis la hausse du rendement RMN ^1H en **258** à 31%. La diminution du débit d'introduction du DIBAL-H à 1,75 mL/h a permis d'améliorer la conversion à 58%, la sélectivité à 93/7 et le rendement RMN ^1H à 42%. L'augmentation du débit a, par contre, entraîné une baisse de ces valeurs (entrées 3 et 4).

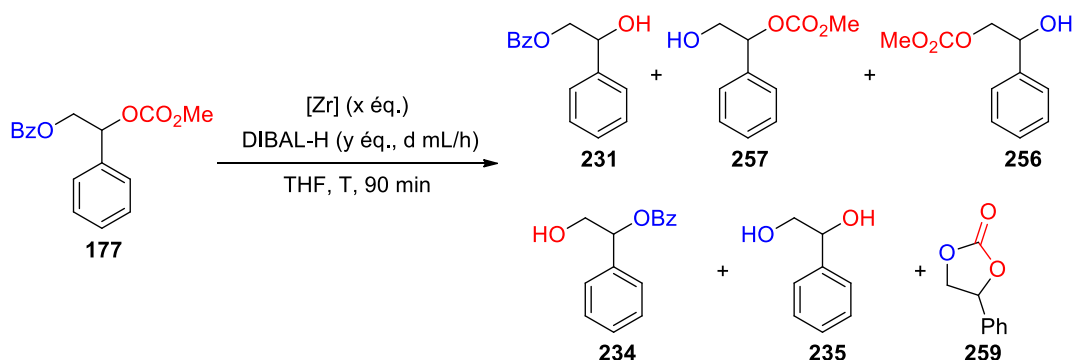
Afin d'accroître la conversion nous avons ensuite augmenté le nombre d'équivalents d'hydrure d'aluminium à 5 et les avons ajoutés au milieu réactionnel sur une durée identique à celle mise en jeu lors de l'introduction de 3 équivalents avec un débit de 1,75 mL/h (entrée 5). Ceci n'a cependant pas eu l'effet escompté car une conversion, une sélectivité et un rendement plus faibles ont alors été obtenus (entrée 5 vs. entrée 3).

Afin de limiter les migrations d'esters, nous avons ensuite transposé nos meilleures conditions à plus basse température (entrée 6). Si ce paramètre a bien eu l'effet escompté sur les migrations, nous avons aussi pu constater une forte diminution de la conversion et de la sélectivité (entrée 6 vs. entrée 3).

Enfin, nous avons sondé la réactivité du Cp^*ZrCl_2 **163** sur ce composé (entrée 7). Dans les conditions classiques du laboratoire (1 équivalent de zirconocène et 3 de DIBAL-H introduits à un débit de 3,5 mL/h) une faible conversion de 32% et une sélectivité moyenne ont été obtenues. A nouveau, aucune migration n'a été observée.

ii) Benzoate primaire vs. carbonate de méthyle secondaire

La même étude a ensuite été appliquée au composé **177**, porteur d'un benzoate primaire et d'un carbonate secondaire (Tableau 23). La réaction du DIBAL-H seul sur ce substrat a mené à une conversion de 24% ainsi qu'à une bonne sélectivité de 83/17 accompagnée d'une migration de 25% du groupement benzoate (entrée 1). Dans les conditions considérées comme classiques au laboratoire (Cp_2ZrCl_2 : 1 éq et DIBAL-H : 3 éq.), une conversion améliorée de 43% a été atteinte (entrée 2). Nous pouvons cependant aussi constater que la présence du Cp_2ZrCl_2 **37** a fortement diminué la sélectivité en faveur du carbonate de méthyle ainsi que les migrations du groupement benzoate (sélectivité 47/53).



Entrée	[Zr]	x (éq.)	y (éq.)	d (mL/h)	T (°C)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (231+234/autres) ^a	Migrations (%) ^a	Rdt 231 (%) ^a
1	-	-	1,2	3,5	- 20	24	83/17	25	21
2	37	1	3	3,5	- 20	43	47/53	0	18
3	163	1	3	3,5	- 20	50	74/26	22	13
4	163	1	4	4,67	- 40	59	>98/2	22	20
5	163	1	5	5,85	- 40	87	76/24	32	15
6	163	1	5	5,85	- 60	81	83/17	12	17

^aDéterminé par analyse RMN ¹H sur le brut réactionnel après traitement (étalon interne : toluène (1 éq.)).

Tableau 23 : Optimisation de la déprotection de **177** par [Zr]/DIBAL-H

En nous basant sur l'entrée précédente ainsi que sur les études des substrats **171** et **174**, nous avons ensuite jugé bon de continuer notre optimisation avec le $\text{Cp}^*_2\text{ZrCl}_2$ **163**. Par rapport aux conditions précédentes, celui-ci a amélioré la conversion et la sélectivité malgré une réapparition des migrations de l'ester (sélectivité 74/26, entrée 3).

En nous basant à nouveau sur les optimisations précédentes, nous avons ensuite introduits 4 équivalents d'hydrure d'aluminium sur la même durée que celle utilisée au préalable pour 3 et effectué la réaction à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entrée 4). Ces conditions nous ont ainsi rapidement permis d'augmenter la conversion à 59% ainsi que la sélectivité (sélectivité $>98/2$). Ajouter plus d'équivalents de DIBAL-H sur une durée identique a permis de convertir 87% du substrat de départ mais a fait chuter la sélectivité tout en augmentant la proportion des migrations (sélectivité 76/24, entrée 5). Abaisser la température de $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a finalement entraîné une légère diminution de la conversion mais aussi une hausse de la sélectivité et une forte chute des migrations (sélectivité 83/17, entrée 6).

Au cours de cette optimisation, il nous a été possible de constater l'apparition d'un nouveau produit secondaire cyclique **259** pour lequel nous pouvons proposer un mécanisme de formation. Ainsi, après déprotection du groupement benzoate, le substrat **177** devient, dans un premier temps, un précurseur du produit non désiré **257**. L'alcoolate primaire nouvellement formé peut alors effectuer une réaction de transcarbonatation en substituant le groupement méthoxy du carbonate de méthyle. Le carbonate cyclique **259** et du méthanolate sont alors générés dans le milieu réactionnel (Schéma 91).

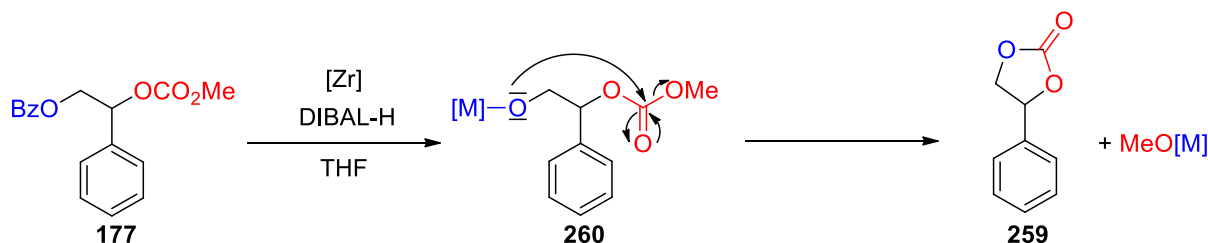


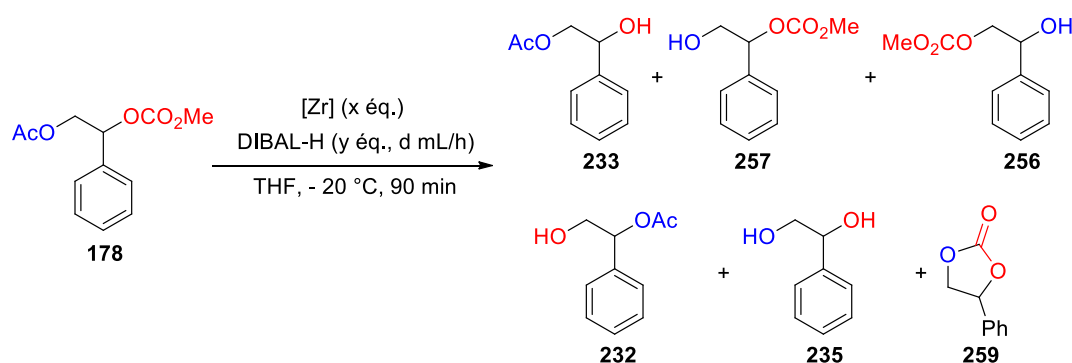
Schéma 91 : Mécanisme de la formation du produit **259** à partir de **177**

iii) Acétate primaire vs. carbonate de méthyle secondaire

Logiquement, nous nous sommes enfin intéressés au substrat **178**, comportant un acétate primaire et un carbonate de méthyle secondaire (Tableau 24). 1,2 équivalents de DIBAL-H ont ainsi converti 22% du substrat d'étude avec une sélectivité totale envers la déprotection de l'acétate (sélectivité <2/98, entrée 1).

Sur ce composé, la réaction d'un équivalent de Cp_2ZrCl_2 **37** et de 3 équivalents de DIBAL-H introduits à 3,5 mL/h a mené à une forte conversion de 78% mais n'a pas permis d'inverser la sélectivité (sélectivité 21/79, entrée 2). Un rendement RMN ^1H en produit majoritaire **257** a alors été estimé à 32%. Diminuer le débit d'introduction du DIBAL-H à 1,75 mL/h a permis d'améliorer légèrement la sélectivité en faveur de **233** mais a aussi diminué la conversion à 69% (sélectivité 25/75, entrée 3). Un meilleur rendement de 48% a alors été déterminé pour le produit **257**, toujours majoritaire dans ce milieu.

L'emploi, dans les conditions classiques au laboratoire, du $\text{Cp}^*_2\text{ZrCl}_2$ **163** a abouti à une conversion faible de 32% mais aussi à une sélectivité totale en faveur de la déprotection de l'acétate (entrée 4). Étonnamment, lors de cet essai, le produit **257** a entièrement cyclisé en carbonate cyclique **259**, seul produit observable en RMN ^1H .



Entrée	[Zr]	x (éq.)	y (éq.)	d (mL/h)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (233+232/autres) ^a	Rdt 257 (%) ^a
1	-	-	1,2	3,5	22	<2/98	-
2	37	1	3	3,5	78	21/79	32
3	37	1	3	1,75	69	25/75	48
4	163	1	3	3,5	32	<2/98 ^b	-

^aDéterminé par analyse RMN ^1H sur le brut réactionnel après traitement. ^bProduit E observé uniquement.

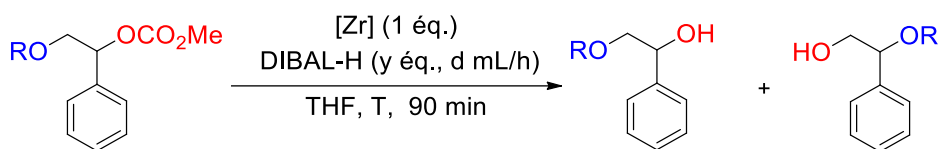
Tableau 24 : Déprotection du composé **178** par le système [Zr]/DIBAL-H

iv) Conclusion

En conclusion, nous avons, au cours de cette partie, étudié les capacités de notre système bimétallique à déprotéger sélectivement un carbonate de méthyle secondaire en présence d'un ester primaire (Tableau 25). Ainsi, lorsque l'ester est un pivalate, le meilleur compromis entre conversion et sélectivité est obtenu en employant un équivalent de Cp_2ZrCl_2 **37** et trois équivalents de DIBAL-H introduits avec un débit de 3,5 mL/h. La conversion alors estimée est de 58% tandis que la sélectivité est de 93/7 (entrée 1).

Dans le cas où la réaction concurrente est la déprotection d'un benzoate, un équivalent de Cp^*ZrCl_2 **163** et quatre équivalents de DIBAL-H permettent d'atteindre une conversion de 59% ainsi qu'une sélectivité totale en faveur du produit dé-*O*-acétylé (entrée 2).

Enfin, nos conditions réactionnelles n'ont pas permis d'obtenir la sélectivité désirée lors de la mise en compétition d'un carbonate secondaire et d'un acétate primaire. Cependant, l'utilisation d'un équivalent de Cp^*ZrCl_2 et de trois équivalents de DIBAL-H ont permis d'atteindre une conversion de 32% ainsi qu'une sélectivité totale en faveur de la déprotection de l'ester (entrée 3). Il est donc possible de déprotéger sélectivement un acétate primaire en présence d'un carbonate de méthyle secondaire grâce à nos conditions d'hydroalumination médiée par le zirconium, ce qui démontre que l'acétate est plus sensible qu'un carbonate de méthyle dans ces conditions.



Entrée	R	[Zr]	y (éq.)	d (mL/h)	T (°C)	Conversion (%) ^a	Sélectivité ^a	Migrations (%) ^a	Rdt (%) ^a
1	Piv	Cp_2ZrCl_2	3	1,75	- 20	58	93/7	0	42
2	Bz	Cp^*ZrCl_2	4	4,67	- 40	59	>98/2	22	20
3	Ac	Cp^*ZrCl_2	3	3,5	-20	32	<2/98	0	0

^aDéterminé par analyse RMN ¹H sur le brut réactionnel après traitement (étalon interne : toluène (1 éq.)).

Tableau 25 : Bilan de l'optimisation de la déprotection sélective d'un carbonate de méthyle secondaire en présence d'un ester primaire

Finalement, l'étude des différents systèmes a montré que déprotéger un carbonate de méthyle secondaire en présence d'un ester primaire est plus favorable que l'autre possibilité lorsque l'ester est un pivalate ou un benzoate. En effet, les sélectivités obtenues dans ces deux cas sont excellentes voire totales. Dans le cas où l'ester primaire est un acétate, cette étude a aussi permis de mettre en évidence la possibilité de déprotéger sélectivement l'acétate en présence du carbonate, même si la conversion reste faible.

v) Conclusion à la déprotection des substrats modèles

En conclusion, l'étude de substrats modèles nous a permis d'explorer la déprotection chimiosélective d'un carbonate de méthyle en présence d'esters par notre système. Ainsi, réaliser la déprotection d'un carbonate de méthyle en présence d'un pivalate est envisageable avec des sélectivités allant de très bonnes à excellentes (Figure 24). Cependant, cette réaction étant déjà réalisable avec de très bonnes sélectivités par le biais des conditions de la littérature, il n'est que peu intéressant de l'appliquer à des composés complexes.

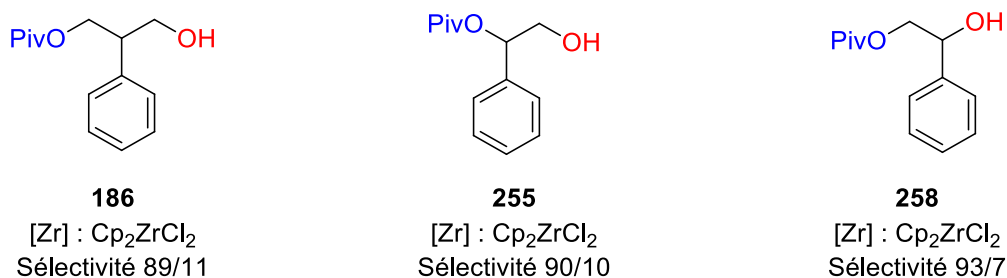


Figure 24 : Bilan de la déprotection d'un carbonate de méthyle en présence d'un pivalate

Nous avons ensuite étudié la déprotection sélective d'un carbonate de méthyle en présence d'un benzoate. Là aussi, des sélectivités allant de très bonnes à excellentes ont été obtenues avec notre système (Figure 25). Des migrations importantes de l'ester vicinal au groupement carbonate ayant été décrites par Iadonisi *et al.* lors de l'application de leur méthode sur des sucres,¹¹¹ il pourrait être intéressant d'appliquer notre système à des substrats d'intérêt.

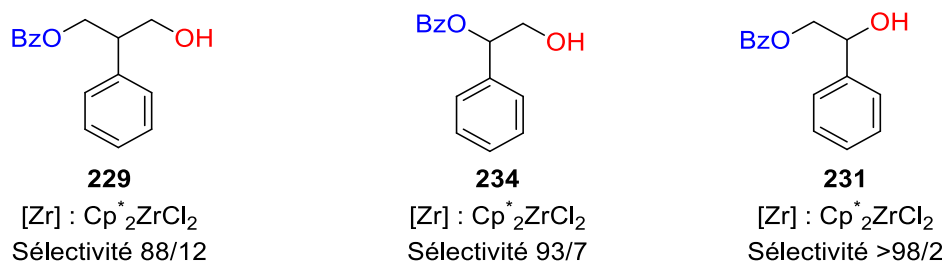


Figure 25 : Bilan de la déprotection d'un carbonate de méthyle en présence d'un benzoate

Enfin, la déprotection chimiosélective d'un carbonate de méthyle en présence d'un acétate a été envisagée. Si cette réaction est envisageable avec notre système avec d'excellentes sélectivités lorsque le carbonate de méthyle est primaire, elle devient impossible lorsque celui-ci est secondaire (Figure 26). Appliquer cette réaction à des substrats plus complexes est donc impossible ici.

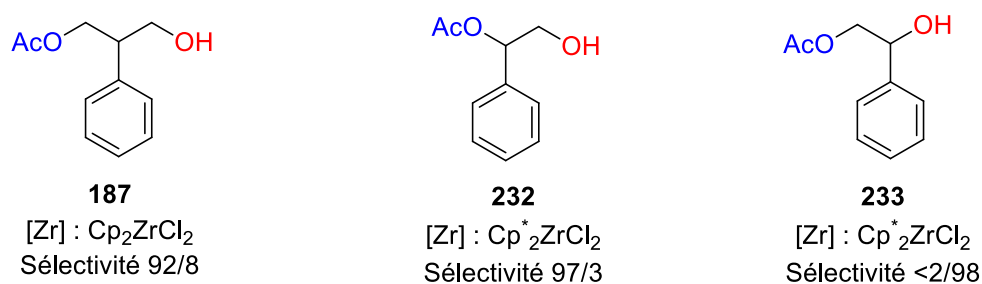


Figure 26 : Bilan de la déprotection d'un carbonate de méthyle en présence d'un acétate

3) Extension à la déprotection chimiosélective de sucres

a) Etude de l' α -méthyl-mannopyranoside

i) Déprotection d'un carbonate en position axiale

L'élaboration d'une nouvelle méthode de déprotection d'un carbonate de méthyle en présence d'un groupement benzoate sur les substrats modèles, nous a ensuite poussé à confronter notre méthode à celle décrite par Iadonisi *et al.* sur des composés plus complexes.¹¹¹ Pour cela, nous avons décidé de travailler sur la déprotection sélective de l' α -méthyl-mannopyranoside **179** protégé en position 2 par un carbonate de méthyle, en position 3 par un benzoate et en positions 4 et 6 par un benzylidène (Tableau 26). Pour rappel, sur ce sucre Iadonisi *et al.* avaient subi une migration importante du groupement benzoate vicinal qui avait fortement diminué leur rendement (Schéma 92).

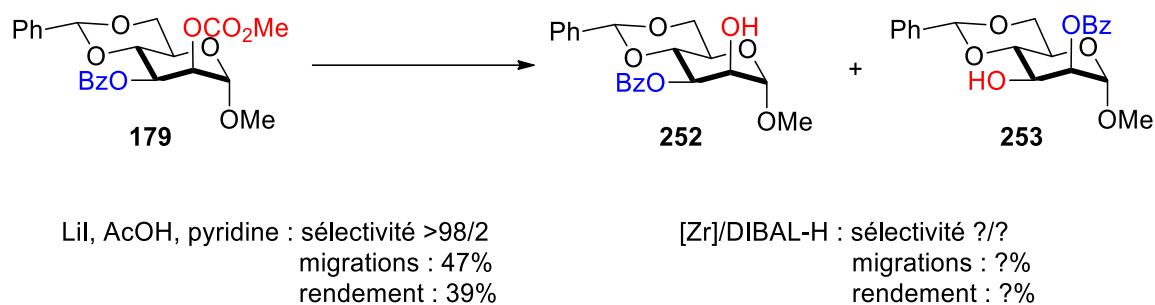
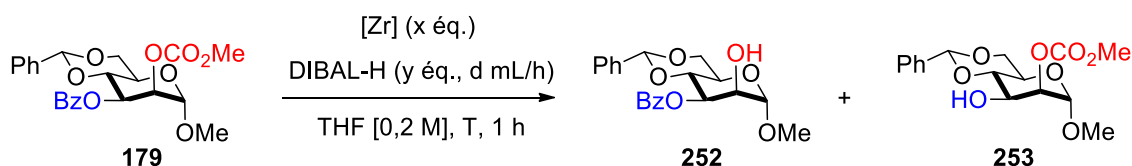


Schéma 92 : Déprotection d'un carbonate de méthyle en présence d'un benzoate vicinal sur le dérivé de l' α -méthyl-mannopyranoside **179**

Ainsi, en présence de ce substrat, le DIBAL-H seul a permis l'obtention d'une conversion de 26% pour une sélectivité totale en RMN ^1H (entrée 1). Un équivalent de Cp_2ZrCl_2 **37** et trois équivalents de DIBAL-H ont abouti à une plus forte conversion de 55% mais aussi à une sélectivité faible de 33/67 en faveur de la déprotection du benzoate (entrée 2). Réduire le débit d'introduction à 1 mL/h a diminué la conversion sans variation significative de la sélectivité (sélectivité 35/65, entrée 3). Enfin, abaisser la température de la réaction n'a pas eu de meilleur impact (sélectivité 34/66, entrée 4).



Entrée	[Zr]	x (éq.)	y (éq.)	d (mL/h)	T (°C)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (252/253) ^a
1	-	-	1,2	3,5	- 20	26	>98/2
2	37	1	3	3,5	- 20	55	33/67
3	37	1	3	1	- 20	49	35/65
4	37	1	3	3,5	- 40	31	34/66
5	163	1	3	3,5	- 20	70	76/24
6	163	2	3	3,5	- 20	80	94/6
7	163	2	3	3,5	- 10	80	87/13
8	163	2,5	3,75	3,5	- 20	78	95/5
9	163	3	4,5	3,5	- 20	91	94/6
10	163	3	4,5	3,5	- 40	88	>98/2

^aDéterminé par analyse RMN ^1H sur le brut réactionnel après traitement.

Tableau 26 : Optimisation de la déprotection d'un carbonate de méthyle en position 2 de l' α -méthyl-mannopyranoside **179**

Nous avons alors étudié l'influence du $\text{Cp}^*_2\text{ZrCl}_2$ **163** sur ce substrat. Dans les conditions classiques du laboratoire, celui-ci a à la fois augmenté la conversion par rapport au Cp_2ZrCl_2 mais aussi renversé la sélectivité (sélectivité 76/24, entrée 5). Augmenter le nombre d'équivalents de zirconocène à 2 a permis d'améliorer la conversion et la sélectivité de la réaction (sélectivité 94/6, entrée 6). Afin d'accroître la conversion nous avons tenté d'augmenter la température à $-10\text{ }^\circ\text{C}$ mais ceci a entraîné une diminution de la sélectivité sans modifier la conversion (sélectivité 87/13, entrée 7).

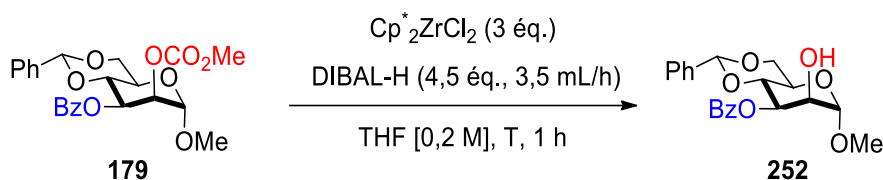
Au vu de l'efficacité du ratio $[\text{Zr}]/[\text{Al}] : 2/3$, nous avons décidé de conserver ce ratio et d'augmenter les nombres d'équivalents respectifs des espèces métalliques. Ainsi, nous avons tout d'abord employé 2,5 équivalents de $\text{Cp}^*_2\text{ZrCl}_2$ pour 3,75 équivalents de DIBAL-H (entrée 8). Ces paramètres ont alors permis d'atteindre une conversion similaire à celle de l'essai précédent mais avec une sélectivité supérieure (sélectivité 95/5, entrée 8). Augmenter à nouveau les équivalents des espèces métalliques nous a finalement permis d'accroître la conversion à 91% sans modification significative de la sélectivité (sélectivité 94/6, entrée 9). Enfin, abaisser la température de la réaction à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ nous a permis d'atteindre une sélectivité totale pour une conversion de 88% (entrée 10). Il est important de noter qu'aucune migration du groupement benzoate n'a été détectée en RMN ^1H lors de cette optimisation.

ii) Optimisation du traitement de la réaction

En parallèle de ces travaux d'optimisation des conditions expérimentales, nous avons aussi travaillé sur le traitement de la réaction afin d'éliminer les métaux présents dans le milieu. Pour cela, nous avons sélectionné la réaction effectuée en présence de 3 équivalents de $\text{Cp}^*_2\text{ZrCl}_2$ et 4,5 équivalents de DIBAL-H à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ et avons purifié chaque brut réactionnel obtenu par une colonne chromatographique sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} : 99/1$). Cet éluant ayant été choisi afin de limiter tout risque de perte de produits déprotégés sur la colonne.

Nous avons débuté par le traitement que nous avons mis au point afin d'éliminer les sels de $\text{Cp}^*_2\text{ZrCl}_2$ et qui consiste à faire précipiter le zirconocène par ajout d'heptane, tel que

décrit par Tebbe *et al.* lors du développement de la réaction d'oléfination de cétones,¹¹² avant de laver la phase organique successivement par une solution d'acide citrique [1 M] et par une solution d'acide chlorhydrique [1 M] (Tableau 27, entrée 1). Pour ce substrat, ce traitement nous a permis d'isoler le sucre désiré avec un rendement de 28%.



Entrée	T (°C)	Traitement	Rdt 252 (%) ^a
1	- 20	Heptane + acide citrique	28
2	- 20	Acide citrique + HCl	18
3	- 20	HCl + acide citrique	37
4	-20	Rochelle	40
5	- 20	Rochelle nuit	50
6	- 40	Rochelle nuit	60

^aRendement isolé.

Tableau 27 : Optimisation du traitement de la réaction de déprotection de **179**

Au cours d'un autre essai, nous avons tenté de diluer le milieu réactionnel dans du dichlorométhane et de le laisser agiter pendant une nuit avec une solution d'acide citrique [1 M] avant de laver la phase organique obtenue par une solution d'acide chlorhydrique [1 M] (entrée 2). Le rendement obtenu après purification s'est cependant révélé plus faible que lors du traitement précédent. Le traitement inverse, à savoir agitation pendant une nuit dans une solution d'acide chlorhydrique [1 M] puis lavage de la phase organique par une solution d'acide citrique [1 M] a, quant à lui, permis d'obtenir un meilleur rendement de 37% (entrée 3).

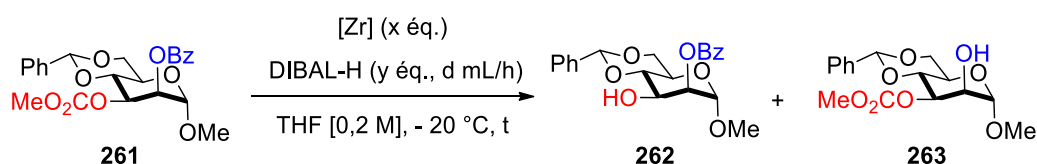
Devant la faible capacité des solutions acides à éliminer les métaux utilisés nous nous sommes tournés vers l'utilisation d'une solution de sels de Rochelle ([1 M], pH = 8), classiquement employée pour éliminer les sels d'aluminium (entrée 4). Ainsi, agiter le milieu réactionnel dilué par du dichlorométhane pendant quelques minutes avec une telle solution puis purifier le brut réactionnel a permis d'obtenir le composé désiré propre avec un

¹¹² Tebbe, F. N.; Parshall, S. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611–3613.

rendement de 40%. Augmenter la durée d'agitation de quelques minutes à une nuit a permis d'éliminer suffisamment de métaux pour isoler le produit avec un meilleur rendement de 50% (entrée 5). Une fois l'optimisation des conditions expérimentales terminée, nous avons appliqué ce traitement aux conditions optimales et enfin obtenu **252** avec un rendement de 60% sans avoir observé aucune migration du groupement benzoate (entrée 6).

iii) Déprotection d'un carbonate en position équatoriale

La réussite de la déprotection chimiosélective vis-à-vis d'un benzoate d'un carbonate de méthyle situé en position 2 du mannopyranoside **261** nous a ensuite amené à étudier la réactivité de ce même groupement lorsque celui-ci est placé sur la position équatoriale 3 de ce même sucre (Tableau 28). Ainsi, l'ajout sur le composé **261** de 1,2 équivalents de DIBAL-H n'a mené à aucune conversion (entrée 1). Nous avons alors décidé d'effectuer un suivi de l'évolution de la réaction par chromatographie sur couche mince et d'ajouter des équivalents de $(i\text{Bu})_2\text{AlH}$ à intervalles réguliers jusqu'à apparition d'un produit. Ce protocole nous a amené à ajouter un total de 4,5 équivalents en quatre ajouts répartis sur deux heures de réaction et nous a finalement permis d'observer une conversion de 33% ainsi qu'une sélectivité de 77/23 envers la déprotection du carbonate de méthyle (entrée 2).



Entrée	[Zr]	x (éq.)	y (éq.)	d (mL/h)	t (h)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (262/263) ^a
1	-	-	1,2	3,5	1	0	-
2	-	-	4,5 ^b	3,5	2	33	77/23
3	37	1	3	3,5	1	45	47/53
4	163	2	3	3,5	1	38	40/60
5 ^c	163	2	3	-	1	20	>98/2

^aDéterminé par analyse RMN ¹H sur le brut réactionnel après traitement. ^bDIBAL-H ajouté en 4 portions (1,5 + 0,5 + 1 + 1,5 éq.) réparties sur deux heures. ^cSubstrat introduit en dernier sur un prémélange de Cp*₂ZrCl₂ et de DIBAL-H.

Tableau 28 : Optimisation de la déprotection sélective du carbonate de méthyle de **261**

Nous avons ensuite fait réagir le substrat avec un équivalent de Cp_2ZrCl_2 **37** et trois équivalents de DIBAL-H introduits à un débit de 3,5 mL/h (entrée 3). Ces conditions ont permis l'obtention d'une conversion plus importante à une hauteur de 45% mais sans sélectivité (sélectivité 47/53). L'emploi, dans les mêmes conditions, du $\text{Cp}^*_2\text{ZrCl}_2$ **163** a abouti à l'obtention d'une conversion et d'une sélectivité plus faibles (entrée 4).

La sélectivité de la réaction étant faible dans ces conditions, nous avons finalement décidé de les modifier afin d'introduire le substrat en dernier sur un prémélange de $\text{Cp}^*_2\text{ZrCl}_2$ (2 équivalents) et de DIBAL-H (3 équivalents). Après une heure de réaction, ces conditions nous ont finalement permis d'obtenir le produit désiré avec une sélectivité totale mais une conversion de seulement 20% (entrée 5). A nouveau, aucune migration du groupement benzoate n'a été observée lors de cette étude.

iv) Conclusion

En conclusion, la déprotection d'un carbonate de méthyle axial ou équatorial sur l' α -méthyl-mannopyranoside **179** a demandé une optimisation complexe. Cependant, l'objectif fixé est atteint car nous avons été en mesure d'effectuer la déprotection chimiosélective d'un carbonate de méthyle en présence d'un benzoate sur ce substrat. De plus, contrairement aux conditions de Iadonisi *et al.*, aucune migration de l'ester vicinal n'a été ici observée.

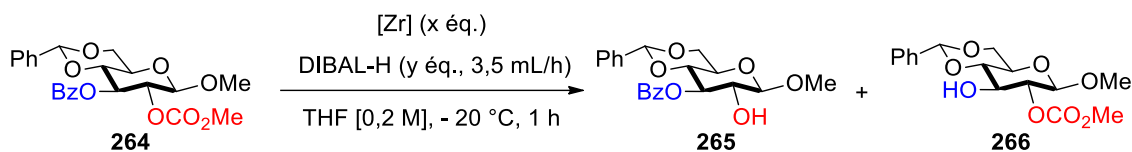
Lorsque positionné en position équatoriale, le carbonate de méthyle s'est cependant avéré plus difficile à déprotéger. Ceci peut s'expliquer par un effet d'encombrement stérique lié à la présence du benzylidène sur les positions 4 et 6 mais aussi aux interactions 1,2-di-équatoriales présentes sur le substrat.

b) Etude du β -méthyl-glucoopyranoside

i) Déprotection d'un carbonate en position 2

L'étude des dérivés de l' α -méthyl-mannopyranoside **179** et **261** terminée, nous nous sommes ensuite tournés vers celle du β -méthyl-glucoopyranoside. Nous avons ainsi débuté par l'étude du dérivé **264** protégé en position 2 par un carbonate de méthyle, en position 3 par un benzoate et en 4 et 6 par un benzylidène (Tableau 29).

La réaction de 1,2 équivalents de DIBAL-H sur ce substrat a entraîné l'obtention d'une sélectivité totale pour une faible conversion de 19% (entrée 1).



Entrée	[Zr]	x (éq.)	y (éq.)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (265/266) ^a
1	-	-	1,2	19	>98/2
2	37	1	3	20	>98/2
3	163	2	3	20	>98/2

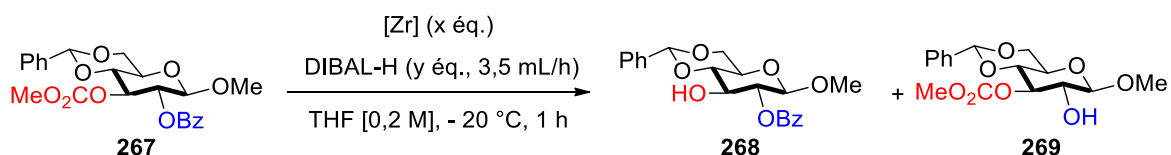
^aDéterminé par analyse RMN ¹H sur le brut réactionnel après traitement.

Tableau 29 : Optimisation de la déprotection sélective du carbonate de méthyle de **264**

Dans ce cas, la réaction d'un équivalent de zirconocène (Cp_2ZrCl_2 **37** ou $Cp^*_2ZrCl_2$ **163**) et de trois équivalents de DIBAL-H a abouti à des conversions de 20% et à des sélectivités totales (entrées 2 et 3). Ces résultats sont cohérents avec les résultats obtenus sur **261** (Tableau 28). En effet, dans les deux cas, la faible réactivité de notre système peut s'expliquer par un fort encombrement stérique qui bloque l'approche de notre espèce active et ralentie fortement la réaction. Cependant, par manque de temps, nous n'avons pu confirmer cette hypothèse de manière satisfaisante.

ii) Déprotection d'un carbonate en position 3

Nous avons terminé cette étude en réalisant quelques essais de déprotection sur le dérivé du β -méthyl-glucopyranoside **267** protégé en position 3 par un carbonate de méthyle et en position 2 par un benzoate (Tableau 30). Ici, la réaction de 1,2 équivalents de DIBAL-H n'a pas permis la moindre conversion du substrat (entrée 1).



Entrée	[Zr]	x (éq.)	y (éq.)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (268/269) ^a
1	-	-	1,2	0	-
2	37	1	3	10	>98/2
3	163	2	3	30	>98/2

^aDéterminé par analyse RMN ¹H sur le brut réactionnel après traitement.

Tableau 30 : Optimisation de la déprotection sélective du carbonate de méthyle de **267**

Pour ce composé, cependant, la réaction d'un équivalent de Cp_2ZrCl_2 et de trois équivalents de DIBAL-H a mené à une conversion de 10% ainsi qu'à une sélectivité totale (entrées 2). L'utilisation du $\text{Cp}^*_2\text{ZrCl}_2$ a, quant à elle, augmenté la conversion à 30% sans modifier la sélectivité (entrée 3).

Une possibilité pour augmenter la conversion de cette réaction pourrait être d'augmenter les proportions respectives de zirconium et d'aluminium tout en conservant le ratio de 2:3 entre eux, comme observé lors de l'optimisation de la déprotection de **179**.

C. Conclusion

En conclusion, nous avons, au cours de ce chapitre, exploré la déprotection chimiosélective d'un nouveau groupement protecteur : le carbonate de méthyle. Pour cela, nous avons étudié la déprotection sélective de ce groupement par rapport aux esters et avons pu conclure que cette réaction est possible lorsqu'un pivalate ou un benzoate est employé. A l'inverse, déprotéger sélectivement un carbonate de méthyle en présence d'un acétate n'est possible que si ces groupements sont placés sur des positions primaires. Cependant, notre étude a aussi révélé que nos conditions permettent de déprotéger sélectivement un acétate primaire en présence d'un carbonate secondaire.

La transposition de cette réaction à des sucres nous a ensuite permis d'étudier la déprotection sélective de dérivés de l' α -méthyl-mannopyranoside et du β -méthyl-glucopyranoside. Si des sélectivités totales ont pu être obtenues dans chacun des cas étudiés, la déprotection d'un carbonate en position équatoriale s'est révélée moins favorable. Cette étude nous a néanmoins permis d'atteindre de meilleurs résultats que ceux décrits dans la littérature et d'isoler le dérivé de l' α -méthyl-mannopyranoside **179** avec un rendement de 60%, sans aucune migration du groupement benzoate.

Chapitre 4 : Déprotection et fonctionnalisation régiosélectives de nucléosides peracétylés

Les nucléosides sont des composés largement utilisés en chimie médicinale en tant que médicaments antiviraux ou antirétroviraux contre le VIH, l'herpès ou encore l'hépatite (Figure 27).¹¹³ Ces composés interviennent plus précisément au sein des cellules infectées en tant qu'inhibiteurs de transcriptase de virus tels que le VIH et empêchent ainsi le développement du virus.

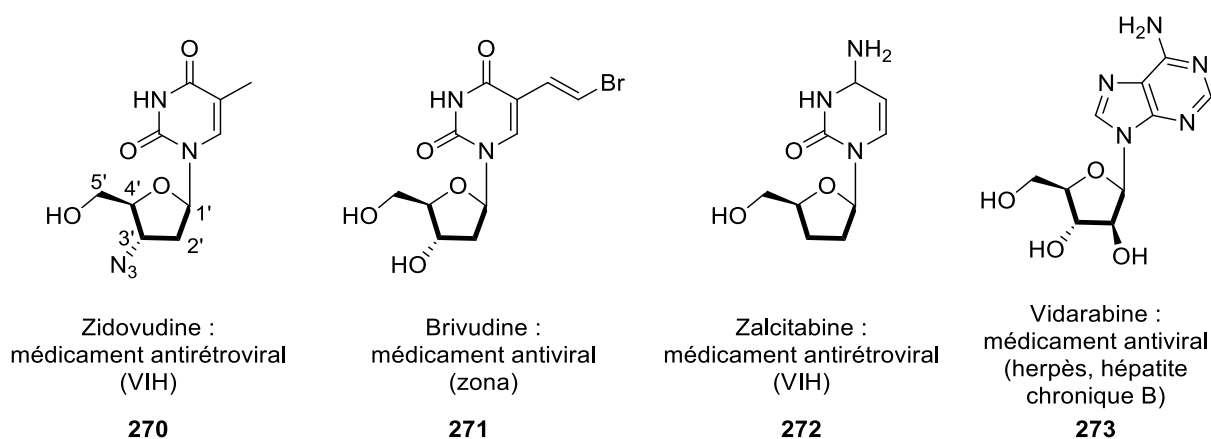


Figure 27 : Exemples de médicaments issus d'un nucléoside

Dans ce contexte, de nombreuses études ont ensuite été réalisées afin de synthétiser des composés nucléosidiques fonctionnalisés en position 5'.¹¹⁴ Cependant, ces synthèses requièrent généralement plusieurs étapes.¹¹⁵ A titre d'exemple, nous pouvons ici citer les travaux de Halcomb *et al.* qui ont réalisé la synthèse de donneurs d'acides sialiques tels que **278** à partir de la cytidine **274** (Schéma 93).¹¹⁶ Leur séquence débute ainsi par la protection de l'alcool primaire du nucléoside par un groupement silylé puis par l'acétylation des alcools

¹¹³ Paintsil, E.; Cheng, Y.-C. *Encyclopedia of Microbiology*; Elsevier, **2009**; pp 223–257.

¹¹⁴ Pour des exemples, voir : a) Mitsuya, H.; Weinhold, K. J.; Furman, P. A.; St. Clair, M. H.; Lehrman, S. N.; Gallo, R. L.; Bolognesi, D.; Barry, D. W.; Broder, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1985**, *82*, 7096–7100; b) Kajihara, Y.; Ebata, T.; Koseki, K.; Kodama, H.; Matsushita, H.; Hashimoto, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5732–5735; c) Schaub, C.; Müller, B.; Schmidt, R. R. *Glycoconjugate J.* **1998**, *15*, 345–354.

¹¹⁵ Wolf, S.; Meier, C. *Nucleic Acids Symposium Series* **2008**, *52*, 579–580.

¹¹⁶ Chappell, M. D.; Halcomb, R. L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11109–11120.

ainsi que l'amine secondaires. L'alcool primaire silylé de **275** est ensuite déprotégé et fonctionnalisé par un phosphoramidite. Cinq étapes successives permettent enfin d'obtenir l'acide cytidine monophospho-*N*-acétylneuraminique (CMP-NeuAc) **278** désiré.

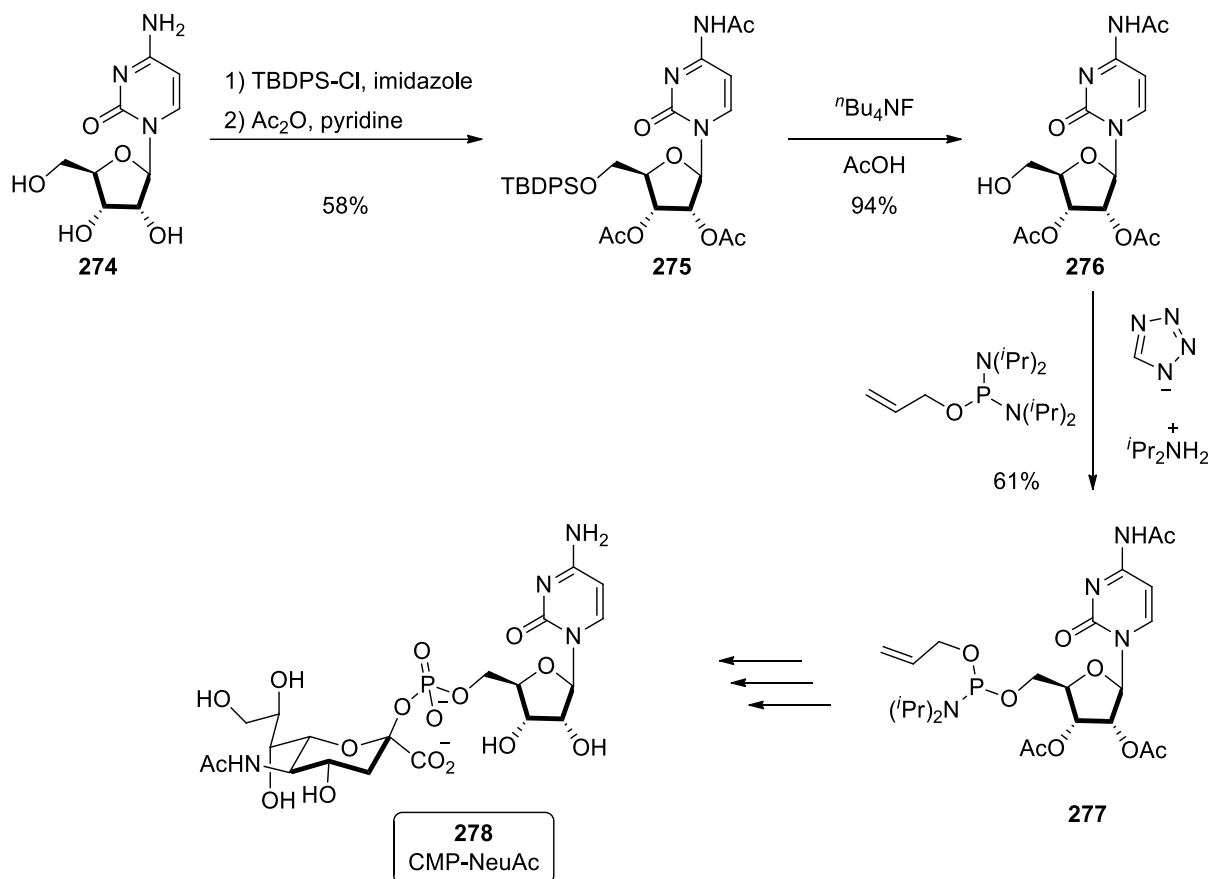


Schéma 93 : Exemple de synthèse de **278** à partir de la cytidine

Cet exemple montre l'intérêt que représente le développement de nouvelles séquences réactionnelles reposant sur l'élaboration de méthodes de dé-*O*-acétylation régiosélectives de nucléosides peracétylés. Au cours de ce chapitre, nous étudierons plus particulièrement la réactivité de la cytidine tétraacétate, ce substrat ayant été sélectionné comme modèle du fait de son intérêt synthétique mais aussi parce qu'il met en compétition un acétate primaire, deux acétates secondaires et un acétamide (Schéma 94).

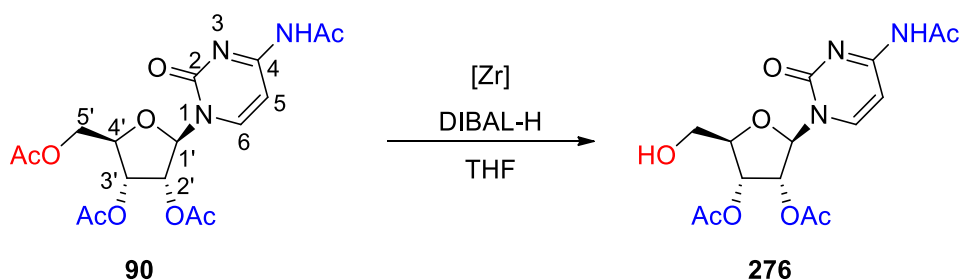


Schéma 94 : Déprotection souhaitée de la cytidine peracétylée

A. Déprotection régiosélective de nucléosides peracétylés : état de l'art

Dans cette partie, nous nous sommes particulièrement intéressés aux méthodes connues de déprotection sélective de la position 5' du substrat modèle : la cytidine *N*-2'-3'-5'-tétraacétate.

1) Déprotection régiosélective par des enzymes

C'est au début des années 2000 que les premières méthodes de déprotection régiosélectives de nucléosides peracétylés ont été développées. En effet, en 2000, Sugai *et al.* ont été les premiers à publier la déprotection enzymatique de l'acétate primaire de la position 5' de la cytidine par l'estérase de *Burkholderia cepacia* avec un excellent rendement de 95% (Schéma 95).¹¹⁷ Il convient cependant de noter que les conditions employées nécessitent un contrôle constant du pH et de la température du milieu réactionnel. De plus, l'utilisation d'une estérase demande un matériel et des connaissances techniques spécifiques.

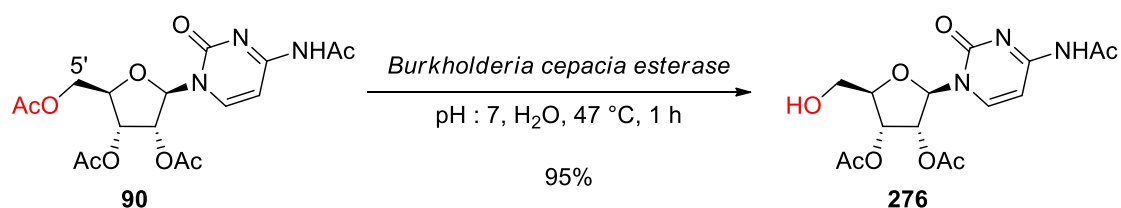


Schéma 95 : Déprotection sélective enzymatique de la cytidine tétraacétate **90**

¹¹⁷ Kuboki, A.; Ishihara, T.; Kobayashi, E.; Ohta, H.; Ishii, T.; Inoue, A.; Mitsuda, S.; Miyazaki, T.; Kajihara, Y.; Sugai, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2000**, *64*, 363–368.

Quelques années plus tard, Iribarren *et al.* ont réalisé la déprotection sélective de la position 5' de plusieurs nucléosides par alcoolyse catalysée par une enzyme.¹¹⁸ Leur étude a démontré que le rendement dépend principalement de l'alcool utilisé et que l'éthanol conduit à de meilleurs résultats que le butanol lorsque la réaction est catalysée par la lipase B issue de *Candida antarctica* (CAL-B, Schéma 96).

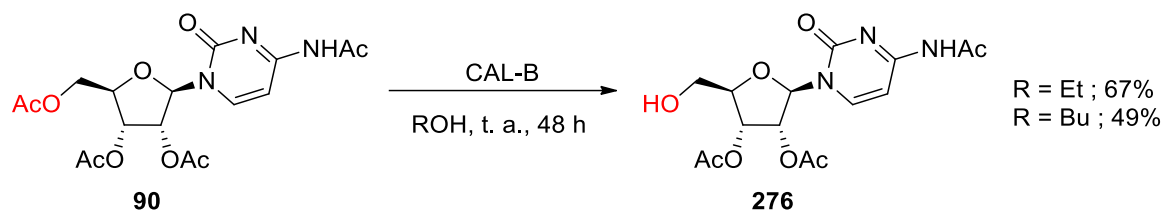
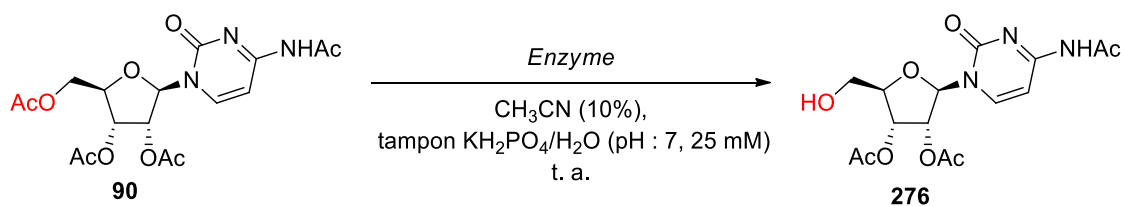


Schéma 96 : Déprotection sélective enzymatique d'acétates primaires de la cytidine peracétylée

Plus récemment, Pregnolo *et al.* ont testé plusieurs enzymes sur différents nucléosides dont la cytidine peracétylée.¹¹⁹ A l'issue de leurs essais, la cytidine **276** a pu être obtenue avec d'excellents rendements (de 72% à 93%) grâce à l'utilisation de trois enzymes issues des sources biologiques suivantes : *Candida rugosa*, *Pseudomonas fluorescens* et *Pseudomonas cepacia* puis immobilisées sur un support hydrophobe, l'octylsépharose (Schéma 97).



Source biologique : *Candida rugosa* (86%), *Pseudomonas fluorescens* (93%), *Pseudomonas cepacia* (72%)

Schéma 97 : Exemples de déprotections sélectives enzymatiques de l'acétate primaire de **90**

¹¹⁸Zinni, M. A.; Rodríguez, S. D.; Pontiggia, R. M.; Montserrat, J. M.; Iglesias, L. E.; Iribarren, A. M. *J. Mol. Catal. B. Enzym.* **2004**, 29, 129–132.

¹¹⁹Bavaro, T.; Rocchietti, S.; Ubiali, D.; Filice, M.; Terreni, M.; Pregnolo, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 1967–1975.

2) Déprotection par des méthodes chimiques

À ce jour, une seule méthode chimique permet la déprotection de la position 5' de la cytidine peracétylée **90**. Celle-ci a été développée par Otera *et al.* lors de l'élaboration de la déprotection sélective de la position primaire de composés peracétylés par un cluster d'étain.¹⁷ Cependant, cette méthode n'est pas chimiosélective car elle conduit à la déprotection de l'acétate primaire et l'acétamide (Schéma 98).

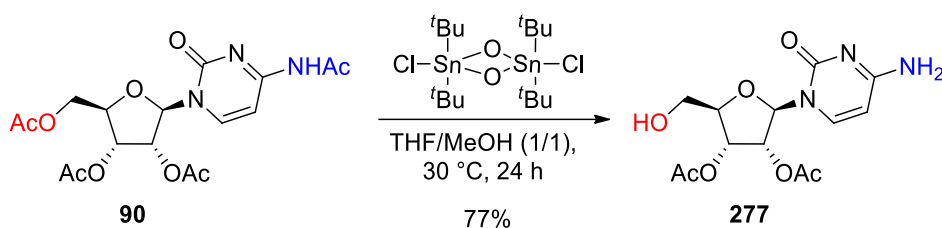


Schéma 98 : Déprotection de la cytidine peracétylée par le cluster d'étain d'Otera *et al.*

Cette méthode unique a été utilisée à de nombreuses reprises par différents groupes qui ont su s'adapter face à cette difficulté.^{120,121,122} À titre d'exemple, l'équipe de Bearne *et al.* l'ont employée dans la synthèse d'inhibiteurs de la cytidine-5'-triphosphatase synthétase tels que **280**, une enzyme responsable de la synthèse de la cytidine-5'-triphosphate et dont l'activité est élevée dans certains cas de leucémies et de tumeurs (Schéma 99).¹²³

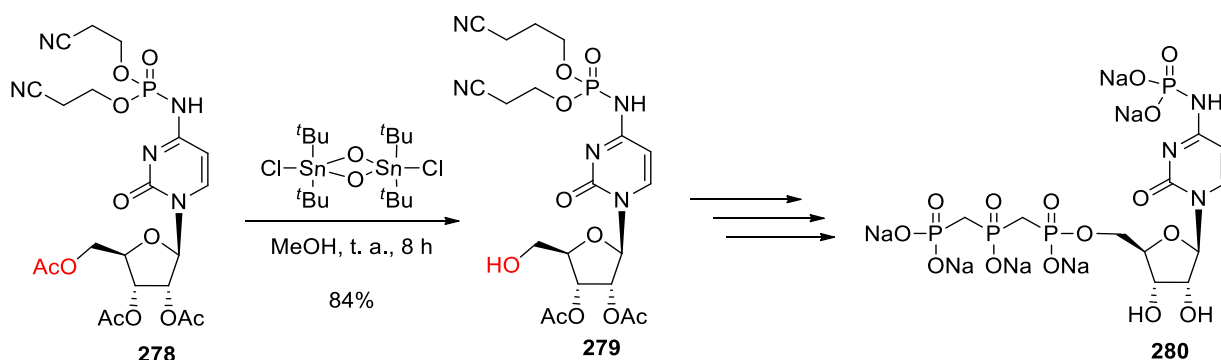


Schéma 99 : Synthèse d'un nucléotide d'intérêt par Bearne *et al.*

¹²⁰ Mitachi, K.; Alewi, B. A.; Schneider, C. M.; Siricilla, S.; Kurosu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12975–12980.

¹²¹ Granqvist, L.; Virta, P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7961–7970.

¹²² Alewi, B. A.; Schneider, C. M.; Kurosu, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3859–3867.

¹²³ Taylor, S. D.; Mirzaei, F.; Bearne, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1403–1412.

3) Conclusion

En conclusion, cette étude bibliographique nous a permis de constater que les nucléosides acétylés possédant un alcool primaire libre sont des substrats d'importance. A l'heure actuelle, la majorité des méthodes de dé-O-acétylation sélective de la position primaire existantes sont des méthodes enzymatiques. Bien que très efficace, l'utilisation d'enzymes est cependant un procédé nécessitant des conditions réactionnelles ainsi qu'un matériel et des connaissances précises.

Du point de vue des techniques chimiques, l'utilisation du cluster d'étain d'Otera *et al.* est courant mais l'absence de sélectivité vis-à-vis de l'acétamide oblige à fonctionnaliser cette fonction au préalable.

Dans ce contexte, il apparaît opportun de développer une méthode chimique permettant d'effectuer la déprotection sélective de la position 5' de nucléosides peracétylés.

B. Synthèse de nucléosides par hydroalumination régiosélective d'acétates primaires

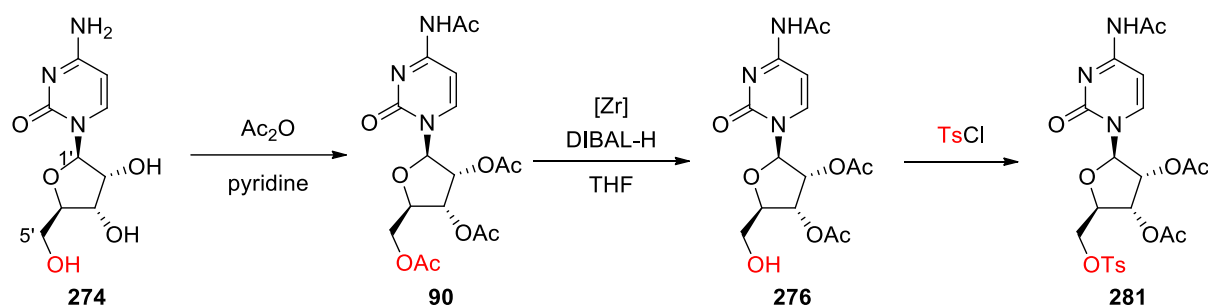
Dans le contexte bibliographique présenté précédemment, il apparaît important de développer une méthode de déprotection chimique sélective de la position 5' de nucléosides qui soit à la fois efficace et simple à mettre en place. Nous avons ainsi envisagé 2 voies d'approche permettant la synthèse de la cytidine fonctionnalisée en 5' **281** et mettant en jeu la réaction d'hydroalumination d'acétates médiée par le zirconium précédemment mise en place.

La première séquence considérée s'inscrit dans l'objectif du laboratoire de simplifier les synthèses de composés polyhydroxylés existantes et débute par la peracétylation de la cytidine **274**. Cette réaction est ensuite suivie par la déprotection régio- et chimiosélective de **90** puis par la fonctionnalisation de la position 5' du composé **276** obtenu (Schéma 100, VOIE 1).

La deuxième stratégie consiste cette fois à dé-acétyler sélectivement la position 5 du β -ribofuranose peracétylé **180** puis à fonctionnaliser l'alcool formé avant d'introduire la cytosine sur la position anomérique¹²⁴ (Schéma 100, VOIE 2).

¹²⁴ Liang, C.; Ju, W.; Ding, S.; Sun, H.; Mao, G. *Molecules* **2017**, *22*, 84.

VOIE 1



VOIE 2

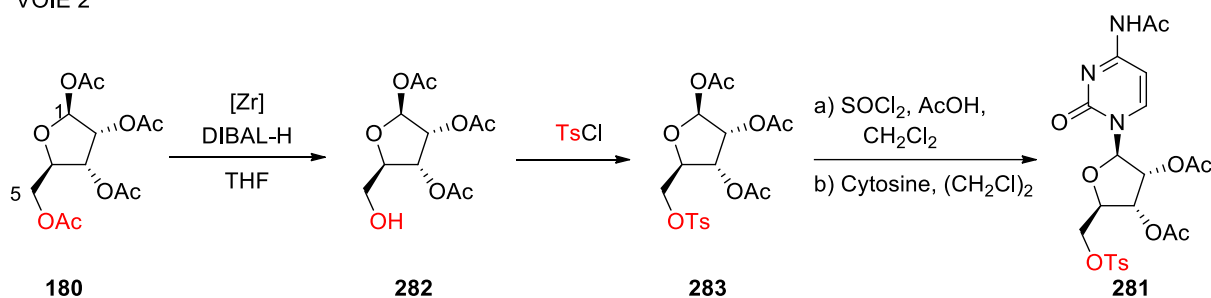


Schéma 100 : Approches envisagées pour la synthèse de la cytidine modifiée en 5'

1) Déprotection de la cytidine peracétylée

a) Déprotection par le réactif de Schwartz

Comme vu dans l'introduction générale, Pertusati *et al.* ont décrit l'utilisation du réactif de Schwartz sur la cytidine peracétylée. En effet, dans le cadre de leurs travaux portant sur la *N*-déacétylation sélective de nucléosides, ceux-ci ont déprotégé avec succès la cytidine peracétylée **90** via l'hydrure de zirconcène (Schéma 101).⁵¹ Cette réaction leur a ainsi permis d'obtenir sélectivement l'amine correspondante avec un bon rendement de 70% sans toucher les esters. L'emploi des conditions de génération *in situ* du réactif de Schwartz développées par Snieckus *et al.* sur **92** leur ont également permis d'obtenir le composé dé-*N*-acétylé **93** désiré avec un rendement de 80%.

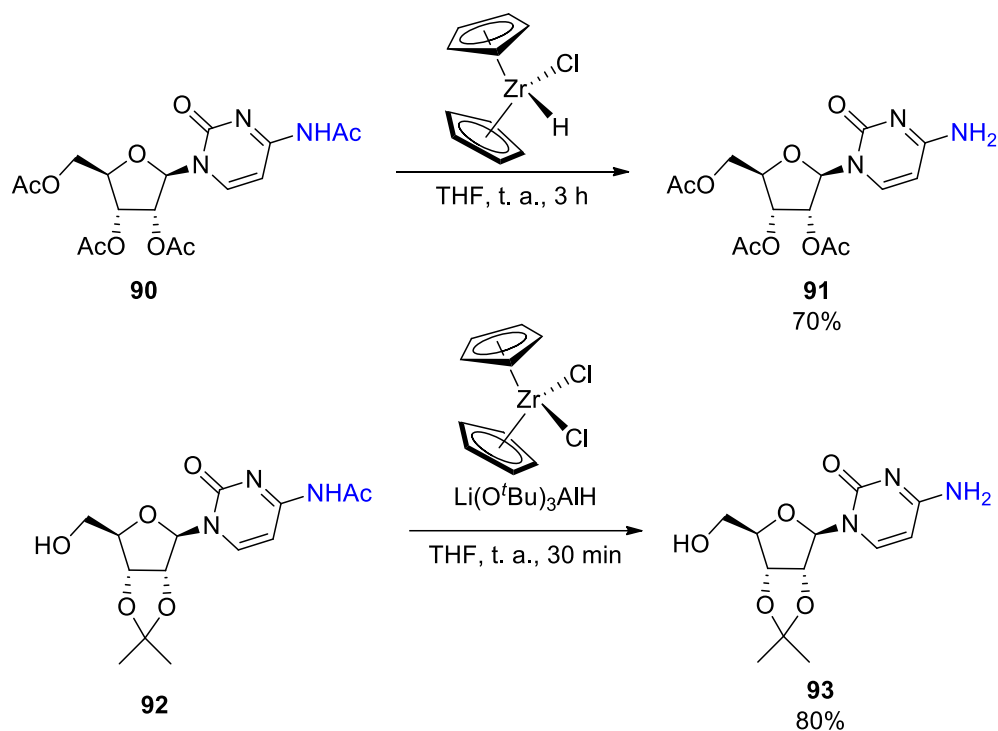
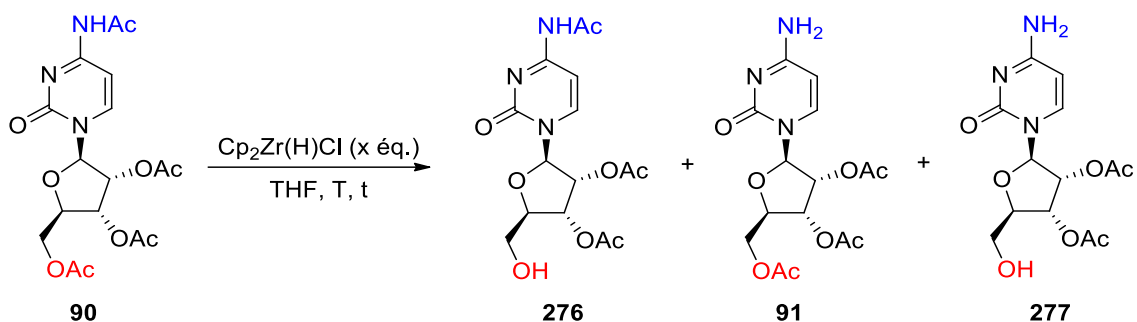


Schéma 101 : Déprotection de la cytidine peracétylée par le réactif de Schwartz

Afin de sonder sa réactivité, l'étude de la déprotection de la cytidine peracétylée **90** a tout d'abord été réalisée en présence du réactif de Schwartz (Tableau 31). Du fait de sa sensibilité à l'air et à l'humidité, ce dernier a systématiquement été introduit en premier dans une verrerie sèche maintenue sous argon, puis dissous dans le solvant. Le milieu a ensuite été placé à la température d'étude avant ajout du substrat.

Dans un premier temps, la réaction a ainsi été effectuée à température ambiante mais ceci, contrairement aux résultats disponibles dans la littérature, a conduit à la dégradation complète du substrat après 30 minutes (entrée 1). Nous avons alors diminué la température à 0 °C mais cela n'a permis d'obtenir que le composé **277**, issu de la double déprotection de l'acétate primaire et de l'acétamide (entrée 2). Une nouvelle baisse de la température jusqu'à - 20 °C a cette fois mené à la récupération du produit de départ (entrée 3).



Entrée	x (éq.)	T (°C)	t (min)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (276/91+277) ^a
1	3	t. a.	30	100 ^b	-
2	3	0	30	100	<2/98 ^c
3	3	-20	30	0	-
4 ^d	-	t. a.	60	56	26/74

^aDéterminé par analyse RMN ¹H sur le brut réactionnel après traitement, ^bDégradation obtenue, ^cProduit C obtenu uniquement, ^dGénération *in situ* du réactif de Schwartz par la méthode de Snieckus (Cp_2ZrCl_2 (1,5 éq.) + $\text{LiAlH}(\text{O}^t\text{Bu})_3$ (1,5 éq.)).

Tableau 31 : Déprotection de la cytidine peracétylée par le réactif de Schwartz

Devant la forte réactivité du réactif de Schwartz, nous avons ensuite appliqué la méthode de génération *in situ* de ce réactif, telle qu'élaborée par Snieckus *et al.* Expérimentalement, cette méthode consiste à introduire le substrat, le Cp_2ZrCl_2 et le solvant dans une verrerie sèche et maintenue sous argon à la température désirée. L'hydrure de tri-*ter*-butoxyaluminate de lithium est ensuite ajouté et la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Dans ces conditions, la réaction s'est avérée plus lente qu'avec le $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ commercial mais n'a montré qu'une sélectivité relative envers l'acétamide (entrée 4). En effet, dans ces conditions, seuls 26% de produit dé-O-acétylé **276** ont été obtenus contre 74% de produits N-déacétylés **91** et **277** après une heure de réaction.

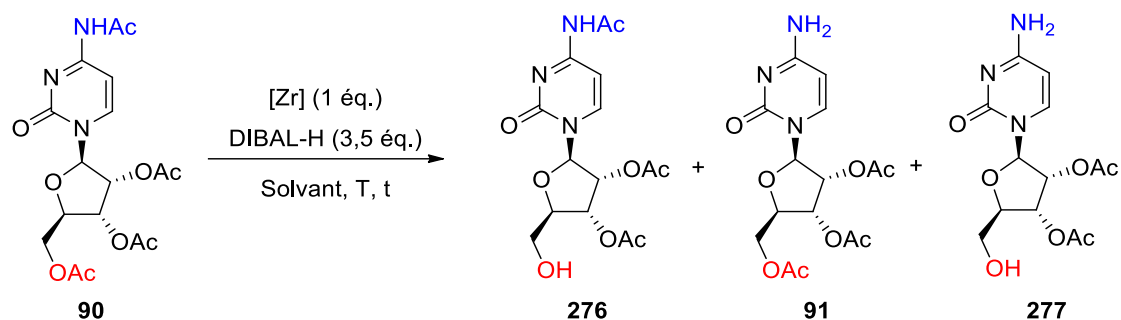
En conclusion, le réactif de Schwartz, commercial ou généré *in situ*, est très réactif vis-à-vis de la cytidine peracétylée et différencie peu les groupements acétates des groupements acétamides. Entre nos mains, ce réactif ne permet pas d'effectuer la déprotection de l'acétamide des nucléosides peracétylés de manière totalement chimiosélective.

b) Déprotection par un mélange de zirconium et de DIBAL-H

L'utilisation du réactif de Schwartz ayant conduit à une déprotection non sélective, nous avons ensuite appliqué nos conditions optimales de déprotection d'acétates primaires de composés peracétylés (1 équivalent de Cp_2ZrCl_2 **37** et 3,5 équivalents de DIBAL-H) sur la cytidine peracétylée **90** (Tableau 32, entrée 1). Celles-ci ont permis d'obtenir une conversion de 67%. La sélectivité, soit la proportion du produit sélectivement dé-O-acétylé **276** parmi l'ensemble des produits **276**, **91** et **277**, a été estimée à 57/43, ce qui est bien supérieur aux résultats obtenus avec le $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ commercial ou généré *in situ* (Tableau 31).

Afin de prévenir tout risque de réaction préférentielle du DIBAL-H sur le substrat plutôt qu'avec le cluster, nous avons ensuite décidé de modifier nos conditions opératoires et d'introduire le substrat en dernier sur un prémélange de Cp_2ZrCl_2 et de DIBAL-H. Comme envisagé, l'ajout du substrat sur ce prémélange a augmenté la conversion mais a également conduit à une baisse de la sélectivité (sélectivité 26/74, entrée 2).

Afin de découvrir à quel moment précis s'effectue cette perte de sélectivité, nous avons réalisé un suivi de l'évolution de la conversion et de la sélectivité de la réaction accomplie dans ces conditions. Celle-ci a permis de déterminer que l'acétate primaire du sucre est la fonction la plus réactive car seul le produit **276** a été observé après 5 minutes de réaction (sélectivité >98/2, entrée 3). Cependant, l'acétamide est ensuite rapidement déprotégé, d'où l'importante chute de sélectivité entre la 10^{ème} et la 30^{ème} minute de réaction (entrées 4 à 7).



Entrée	[Zr]	Solvant	T (°C)	Prémélange (min)	t (min)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (276/91+277) ^a
1	37	THF	- 20	-	60	67	57/43
2	37	THF	- 20	2	60	100	26/74
3	37	THF	- 20	2	5	36	>98/2
4	37	THF	- 20	2	10	49	84/16
5	37	THF	- 20	2	15	55	71/29
6	37	THF	- 20	2	20	63	60/40
7	37	THF	- 20	2	30	75	26/74
8 ^b	37	THF	- 20	20	20	-	-
9	37	THF	- 40	2	20	43	67/33
10 ^b	37	Toluène	- 20	2	30	-	-
11	37	CH ₂ Cl ₂ /THF	- 20	2	40	100	<2/98
12	163	THF	- 20	-	120	67	63/37
13	164	THF	- 20	-	120	66	60/40
14	165	THF	0	-	90	12	>98/2

^aDéterminé par analyse RMN ¹H sur le brut réactionnel après traitement, ^bBrut impossible à interpréter par RMN ¹H.

Tableau 32 : Optimisation de la cytidine peracétylée par le système [Zr]/DIBAL-H

L'augmentation du temps de prémélange de 2 à 20 minutes, la diminution de la température à - 40 °C ou encore le changement de solvant n'ont pas permis d'améliorer le résultat (entrées 8 à 10). Il convient d'ailleurs de noter que dans le cas d'un temps de prémélange trop long (entrée 8) ou de l'utilisation de toluène comme solvant (entrée 10), aucun produit n'a pu être récupéré. Afin de pallier ce problème, nous nous sommes tournés vers l'utilisation du dichlorométhane en tant que co-solvant (CH₂Cl₂/THF : 1/1) mais ceci n'a pas eu l'effet escompté. En effet, si une conversion totale a pu être obtenue, le produit attendu **276** n'a, ici, pas été observé (entrée 11).

Pour finir, au vu de l'impact positif du changement de sels de zirconium sur les substrats précédemment étudiés, nous avons choisi d'employer le Cp^{*}₂ZrCl₂ **163**, le dichlorure de *rac*-[éthylènebis(indényle)] zirconium **164** et le Cp^{*}ZrCl₃ **165** sur la cytidine **90**.

Si les deux premiers zirconocènes n'ont fourni qu'une sélectivité moyenne de 60/40 (entrées 12 et 13), le dernier a, quant à lui, permis de déprotéger sélectivement l'acétate primaire. Cette réactivité s'accompagne cependant d'une très faible conversion malgré l'augmentation de la température de réaction à 0 °C (entrée 14).

En conclusion, la forte compétition entre la déprotection de l'acétamide et celle de l'acétate primaire ainsi que la difficulté à séparer les produits **276**, **91** et **277** par colonne chromatographique nous a amené à envisager d'autres approches. Une possibilité pourrait consister en la protection de la fonction amine par un groupement *tert*-butoxycarbonyle afin de nous affranchir de toute déprotection compétitive (Schéma 102). Cependant, afin d'étudier plus en détails la déprotection sélective de composés peracétylés, nous avons choisi une autre voie (Schéma 100, voie 2).

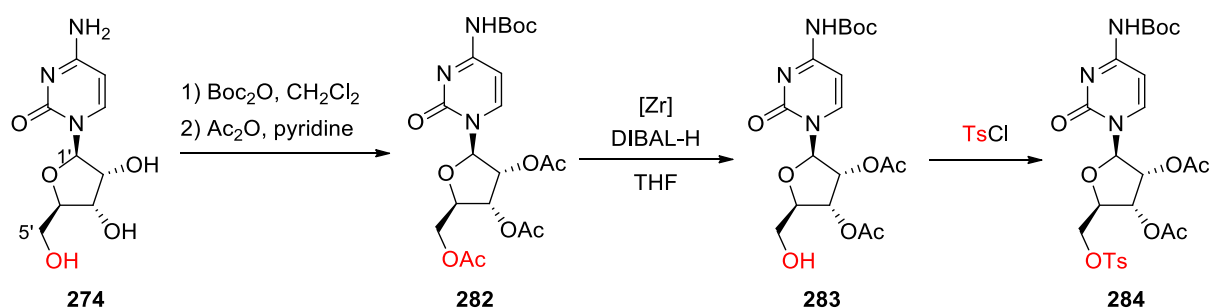


Schéma 102 : Approche envisagée pour la synthèse d'un dérivé de la cytidine fonctionnalisé en 5'

2) Déprotection et fonctionnalisation du peracétate de ribofuranose

Dans le cadre de cette nouvelle approche, nous avons envisagé un précurseur de nucléosides commun en synthèse organique et commercial, le ribofuranose peracétylé **180**, comme substrat de départ. La position 5 de ce substrat sera tout d'abord déprotégée *via* nos conditions d'hydrométallation médiée par le zirconium puis l'alcool primaire généré sera fonctionnalisé. Enfin, la cytosine sera introduite sur le substrat¹²⁴ afin de former le dérivé de cytidine ciblé **281** (Schéma 103). Cette approche s'inscrit dans la continuité des travaux réalisés sur le glucopyranose peracétylé **152** qui a été déprotégé avec succès par notre système²² et nous permettra d'étudier la réactivité d'un furanose peracétylé. Il convient

aussi de noter que la séquence réactionnelle envisagée est divergente et permettrait d'introduire d'autres bases que la cytosine.

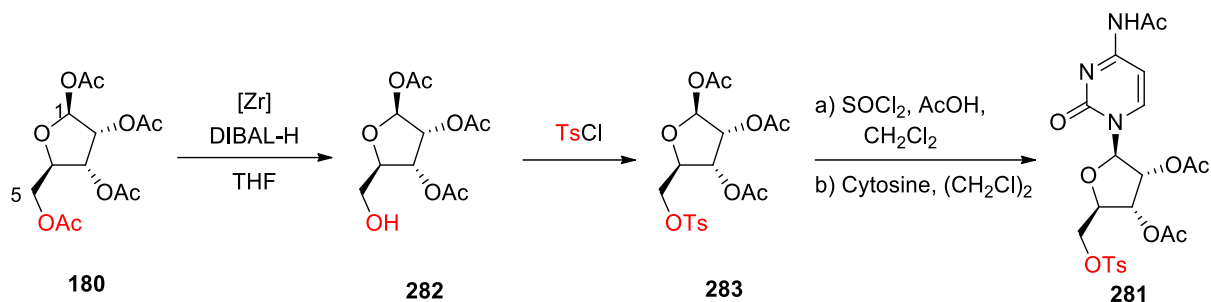
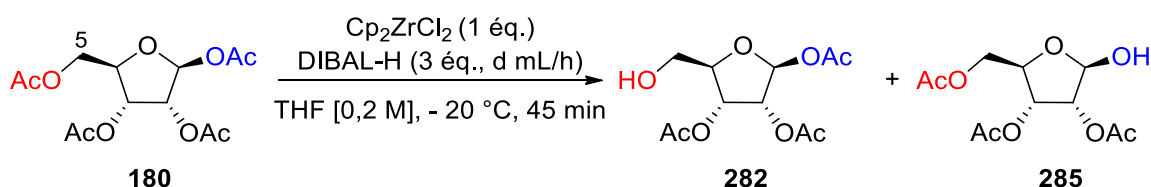


Schéma 103 : Nouvelle voie de synthèse de la cytidine fonctionnalisée en position 5'

a) Déprotection du ribofuranose peracétylé

Nous avons commencé par employer nos conditions standard d'hydrométallation médiée par le zirconium (Cp_2ZrCl_2 : 1 équivalent, DIBAL-H : 3 équivalents) et obtenu une conversion 66% ainsi qu'une sélectivité prometteuse de 85/15 en faveur de la déprotection de la position 5, l'autre produit formé étant le composé **285**, issu d'une déprotection de l'acétate anomérique (Tableau 33, entrée 1). Diminuer le débit d'introduction de l'hydrure d'aluminium a permis d'augmenter la conversion mais a légèrement diminué la sélectivité (sélectivité 81/19, entrée 2). A l'opposé, augmenter le débit n'a pas eu d'effet significatif ni sur la conversion ni sur la sélectivité (entrée 1 vs. entrées 3 et 4). L'utilisation d'un équivalent de Cp_2ZrCl_2 et de 3 équivalents de DIBAL-H introduits à un débit de 7 mL/h conduit donc aux meilleurs résultats en termes de conversion et sélectivité sur ce substrat.



Entrée	d (mL/h)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (282/285) ^a
1	3,5	66	85/15
2	1	80	81/19
3	7	67	87/13
4	15	64	86/14

^aDéterminé par analyse RMN ¹H sur le brut réactionnel après traitement.

Tableau 33 : Optimisation du débit d'ajout du DIBAL-H

Au cours de cette optimisation, nous avons pu constater que nous perdions une importante quantité de produits lors du traitement aqueux. Nous avons donc décidé de poursuivre notre étude par l'optimisation du traitement de la réaction réalisée avec un débit d'ajout de DIBAL-H de 7 mL/h, ce dernier fournissant le meilleur compromis conversion/sélectivité/temps de manipulation (Tableau 33, entrée 3). Ainsi, une conversion de 67% et une sélectivité de 87/13 ont été obtenues en utilisant le traitement initial dit « liquide » (Tableau 34, entrée 1). Expérimentalement, celui-ci consiste à diluer le milieu réactionnel dans le dichlorométhane puis à arrêter la réaction par ajout d'une solution d'acide citrique [1 M] avant de laisser agiter le mélange 5 minutes et de laver la phase organique par une solution d'acide chlorhydrique [1 M].

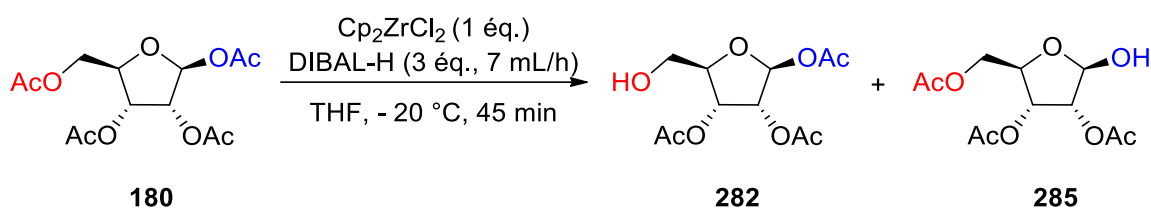
L'ajout, à ce traitement liquide, de deux extractions de la phase aqueuse par le dichlorométhane s'accompagne d'une diminution de la sélectivité, signe d'une récupération de produits déprotégés solubles en phase aqueuse (sélectivité 81/19, entrée 2).

Le lavage de la phase organique par une solution basique de NaHCO_3 [1 M] au lieu d'une solution d'acide chlorhydrique n'a pas eu d'impact significatif (sélectivité 86/14, entrée 3).

Nous nous sommes ensuite tournés vers un traitement dit « solide ». Pratiquement, celui-ci consiste à stopper la réaction par ajout d'une petite quantité d'acide citrique solide avant de laver la phase organique obtenue par une solution de NaHCO_3 . Ceci a permis d'observer une augmentation de la conversion ainsi qu'une forte diminution de la sélectivité (sélectivité 74/26, entrée 4). Un effet similaire a été retrouvé lorsque nous avons expérimenté l'agitation pendant une nuit du milieu réactionnel dilué par le dichlorométhane avec une solution d'acide citrique [1 M] (sélectivité 82/18, entrée 5). Ce dernier traitement étant plus pratique à mettre en place que le traitement dit « solide », nous avons décidé de le conserver pour la suite de nos essais.

Nous nous sommes ensuite penchés sur la récupération du produit **282** pur mais la trop grande proximité des rapports frontaux nous a empêché de séparer l'ensemble des produits déprotégés sur colonne chromatographique. Ceci nous a alors amené à nous contenter d'une filtration du brut réactionnel sur gel de silice, afin d'éliminer le substrat de départ restant et les sels des produits déacétylés, et à continuer la séquence sur ce mélange

de produits (entrée 6). Par le biais de cette manipulation nous avons pu récupérer 5% du produit de départ et ainsi estimer une conversion de 95%, supérieure aux 70% déterminés précédemment sans filtration (entrée 6 vs. entrée 5). L'ajout, à ce mélange de produits, d'un équivalent de toluène en tant qu'étalon interne nous a finalement permis d'estimer un rendement RMN ^1H en **282** de 40%.



Entrée	Traitement	Conversion (%) ^a	Sélectivité (282/285) ^a
1	Liquide	67	87/13
2	Liquide + 2 extractions	67	81/19
3	Liquide + NaHCO ₃	69	86/14
4	Solide + NaHCO ₃	73	74/26
5	Acide citrique [1 M]	70	82/18
6 ^b	Acide citrique [1 M]	95 ^c	80/20

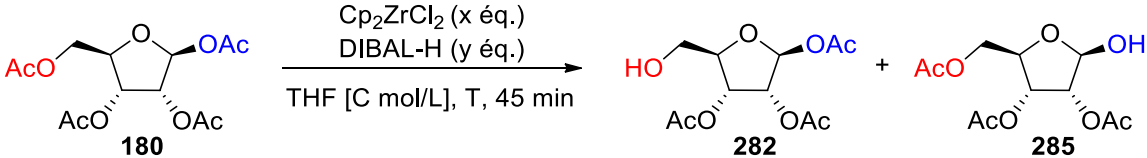
^aDéterminé par analyse RMN ^1H sur le brut réactionnel après traitement, ^bBrut réactionnel filtré sur gel de silice après traitement (rdt RMN ^1H : 40%, étalon interne : toluène (1 éq.)). ^cDéterminée à partir de la masse de produit de départ récupérée après filtration sur gel de silice.

Tableau 34 : Optimisation du traitement de la réaction de déprotection du β -ribofuranose peracétylé**180**

Une dernière possibilité d'optimisation a consisté en l'emploi du prémélange de zirconium et de DIBAL-H précédemment utilisé dans le cadre de la déprotection de la cytidine peracétylée (Tableau 32). L'utilisation du rapport classique $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{DIBAL}$: 1/3 a fourni un résultat prometteur avec 82% de conversion, une sélectivité de 79/21 et un rendement RMN ^1H , estimé par ajout d'un équivalent de toluène, de 30% (Tableau 35, entrée 1). Afin d'éliminer toute présence potentielle de DIBAL-H libre dans le milieu, nous avons ensuite appliqué un ratio 1:1 entre les deux espèces métalliques mais obtenu une conversion ainsi qu'une sélectivité plus faibles (sélectivité 76/24, entrée 2). Diminuer la concentration en substrat ou la température de la réaction n'ayant pas permis d'améliorer significativement les résultats (sélectivités 76/24 et 81/19, entrées 3 et 4), nous avons ensuite optimisé les proportions de zirconocène et d'hydrure d'aluminium tout en conservant le même nombre d'équivalents pour chacun d'eux. Si 1,2 équivalents de chaque métal n'a pas eu l'effet escompté (sélectivité 77/23, entrée 5), employer 1,5 ou 2

équivalents a permis d'augmenter la conversion et le rendement RMN ^1H en produit désiré à 36% et 34% respectivement (entrées 6 et 7).

Enfin, une montée en échelle a été réalisée et a permis de valider la robustesse de nos conditions opératoires tant du point de vue de la sélectivité que du rendement RMN ^1H (sélectivité 80/20, entrée 8). Il convient cependant de noter que les rendements RMN ^1H obtenus ici restent inférieurs à celui de 40% obtenu plus tôt sans prémélange (Tableau 34, entrée 6).



Entrée	x (éq.)	y (éq.)	C (mol/L)	T (°C)	Conversion (%) ^a	Sélectivité (282/285) ^a	Rdt 282 (%) ^a
1	1	3	0,2	- 20	82	79/21	30
2	1	1	0,2	- 20	65	76/24	25
3	1	1	0,1	- 20	60	75/25	29
4	1	1	0,2	- 40	60	81/19	29
5	1,2	1,2	0,2	- 20	53	77/23	22
6	1,5	1,5	0,2	- 20	75	78/22	36
7	2	2	0,2	- 20	90	74/26	34
8 ^b	2	2	0,2	- 20	65	80/20	33

^aDéterminé par analyse RMN ^1H sur le brut réactionnel après traitement (étalon interne : toluène (1 éq.)), ^bRéalisé sur une échelle de 1 g (3.14 mmol).

Tableau 35 : Optimisation de la déprotection du β -ribofuranose peracétylé par prémélange

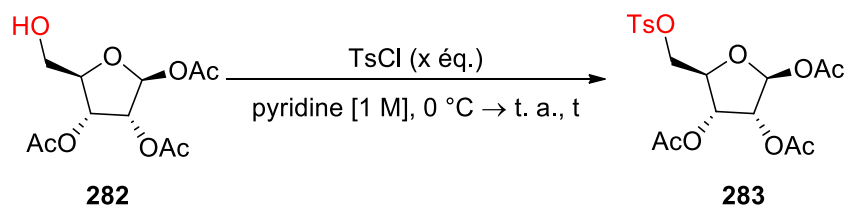
b) Fonctionnalisation de la position 5 du 1,2,3-tri-O-acétyl ribofuranose 282

Au vu de la difficulté à purifier **282**, nous avons choisi de continuer la séquence réactionnelle envisagée sur le mélange de produits déprotégés obtenu dans l'espoir de pouvoir modifier sélectivement le produit d'intérêt et ainsi le séparer plus facilement des autres composés. L'optimisation de la déprotection de la position 5 du ribose peracétylé nous ayant permis d'obtenir un mélange de produits déprotégés contenant 40% de bon produit en RMN ^1H (Tableau 34, entrée 6), nous avons choisi de conserver ces conditions et de leur appliquer la méthode de tosylation sélective d'alcools primaires sélectionnée.¹²⁵ Le

¹²⁵ Honda, M.; Igarashi, T.; Komori, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1990, 547–553.

groupement tosylo a ici été choisi afin de transformer l'alcool primaire en un bon groupement partant susceptible d'être fonctionnalisé par une large variété de nucléophiles.¹²⁶

Le mélange a tout d'abord été dissous dans la pyridine [1 M] puis 1,2 équivalents de chlorure de tosylo ont été ajoutés à 0 °C, cependant, dans ces conditions, le produit **283** n'a pu être obtenu qu'avec un rendement isolé de 24% (Tableau 36, entrée 1). Accroître le nombre d'équivalents ne permettant pas d'améliorer le rendement (rendement 23%, entrée 2), nous avons décidé d'augmenter la durée de réaction à une nuit et avons cette fois isolé le produit à hauteur de 41% (entrée 3). Un rendement similaire a pu être atteint en ajoutant le groupement protecteur en deux temps sur 5 heures d'agitation (entrée 4). Enfin, employer à la fois l'ajout du chlorure de tosylo en deux portions et l'agitation du milieu réactionnel sur une nuit a permis d'obtenir le produit **283** avec un rendement de 73% (entrée 5). Il convient de noter qu'ici toutes les quantités de matière du substrat de départ mises en jeu ainsi que les valeurs des rendements isolés ont été estimées à partir des spectres RMN ¹H des mélanges de produits déprotégés issus des réactions de déprotection régiosélectives correspondantes.



Entrée	x (éq.)	t	Rdt isolé (%)	Rdt sur 2 étapes (%)
1	1,2	5 h	24	10
2	1,35	5 h	23	9
3	1,2	Nuit	41	16
4	1,2 + 0,5	5 h	43	17
5	1,2 + 0,5	4 h + Nuit	73	29

Tableau 36 : Tosylation du β -1,2,3-tri-O-acétylribofuranose **282**

En conclusion, bien que l'étape de tosylation sélective de l'alcool primaire ait été optimisée avec succès pour obtenir un bon rendement de 73%, le faible rendement de la première étape (40%) entraîne une chute du rendement global (29% de rendement maximal

¹²⁶ Pour quelques exemples, voir : a) Jia, H.; Li, Q.; Bayaguud, A.; She, S.; Huang, Y.; Chen, K.; Wei, Y. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 12523; b) Nitta, Y.; Kanamori, Y. *Heterocycles* **1986**, *24*, 2467–2470.

sur ces deux étapes). Cette séquence permet cependant la synthèse d'un précurseur de nucléosides fonctionnalisés en position 5' non commerciaux à partir d'un composé facile d'accès en seulement deux étapes.

C. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons étudié la déprotection sélective de la position 5' de la cytidine peracétylée **90**. La forte compétition issue de la déprotection de l'acétamide a représenté une difficulté majeure dans la réalisation de ce projet. L'optimisation des diverses conditions réactionnelles (prémélange, sel de zirconium, température et solvant) nous a permis d'obtenir une sélectivité de 84/16 pour une conversion de 49% (Schéma 104).

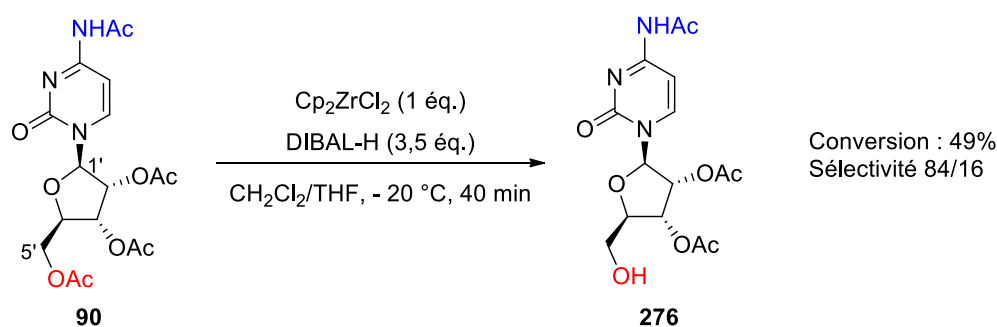


Schéma 104 : Bilan de la déprotection de **90**

Une solution envisagée pour améliorer cette réaction pourrait être la protection de l'amine par un autre groupement fonctionnel tel qu'un pivalate ou un groupement *tert*-butoxycarbonyle. En effet, ceux-ci pourraient prévenir la déprotection de la base azotée et permettraient l'obtention du produit désiré avec une meilleure sélectivité (Schéma 105).

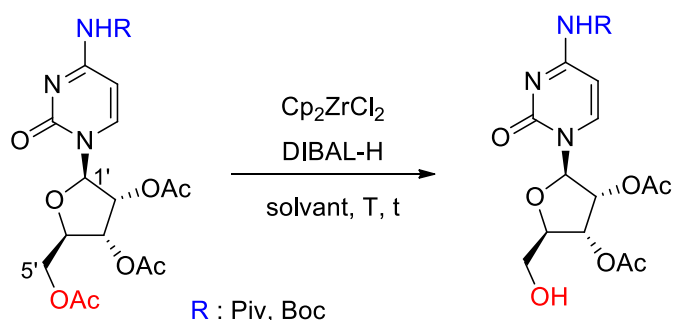


Schéma 105 : Voie envisagée pour la déprotection sélective de la cytidine

La déprotection du peracétate de glucopyranose **152** ayant été réalisée avec succès au laboratoire²² la deuxième approche envisagée s'est naturellement portée sur l'élaboration d'une déprotection sélective du β -ribofuranose peracétylé **180** dans l'optique de pouvoir fonctionnaliser la position 5 avant d'introduire la cytosine. Lors de ces essais, la déprotection de l'acétate anomérique, situé sur la même face du sucre que la position primaire, s'est révélée être compétitive de notre objectif. L'hydrosolubilité des produits déprotégés s'est aussi révélée un problème important que nous avons amélioré en optimisant le traitement de la réaction.

Le produit étant délicat à isoler, nous avons entrepris de continuer la séquence réactionnelle initialement prévue sur le mélange de produits obtenus et réalisé avec succès la tosylation et la purification de notre composé d'intérêt. Malgré la réussite de cette réaction, le rendement global maximal de 29% sur deux étapes (soit 54% de rendements moyens par étape) nous a contraint à stopper la synthèse (Schéma 106). Malgré tout, un précurseur valorisable de nucléosides tosylés en position 5' a pu être synthétisé *via* cette séquence en seulement 48 heures de manipulation.

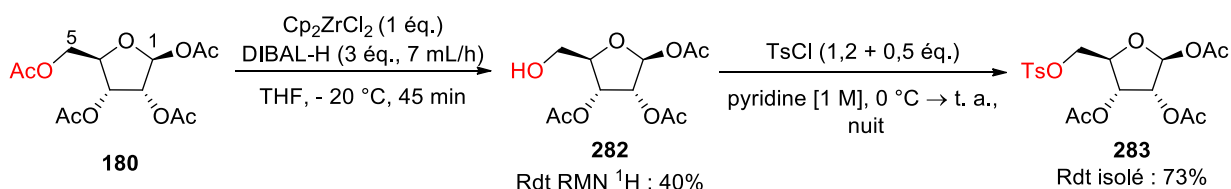


Schéma 106 : Bilan de la synthèse d'un dérivé de cytidine tosylé en 5'

Une perspective d'étude envisagée serait d'utiliser cette fois l' α -ribofuranose peracétylé afin de comparer la réactivité de la position anomérique de ce substrat avec celle du dérivé commercial **180** (Schéma 107).

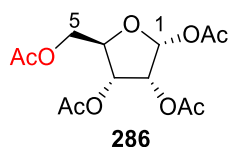


Schéma 107 : Structure de l' α -ribofuranose peracétylé

Conclusion Générale et Perspectives

Ces travaux de thèse se sont portés sur l'étude de la réactivité d'une nouvelle espèce bimétallique obtenue par réaction du dichlorure de zirconocène et de l'hydruure de diisobutylaluminium permettant l'hydroalumination médiée par le zirconium de dérivés carbonylés (Schéma 108).

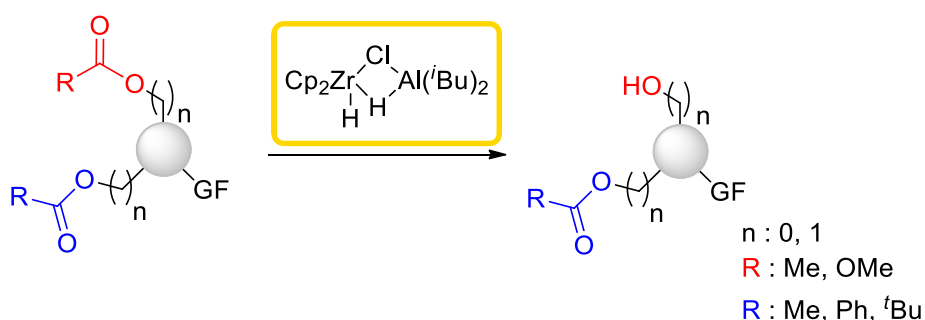


Schéma 108 : Objectif général des travaux de thèse

L'identification d'un cluster de zirconium et d'aluminium de ratio 1:1 en tant qu'espèce active nous a tout d'abord amené à étudier la capacité de notre système à réaliser la réaction désirée en présence d'une quantité catalytique de zirconium. Après avoir optimisé les conditions catalytiques sur un substrat modèle, nous avons étendu la réaction avec succès à divers composés peracétylés incluant des sucres, des terpènes ou encore des acides aminés (Schéma 109). Une étude mécanistique nous a ensuite permis de proposer un cycle catalytique pour cette réaction.

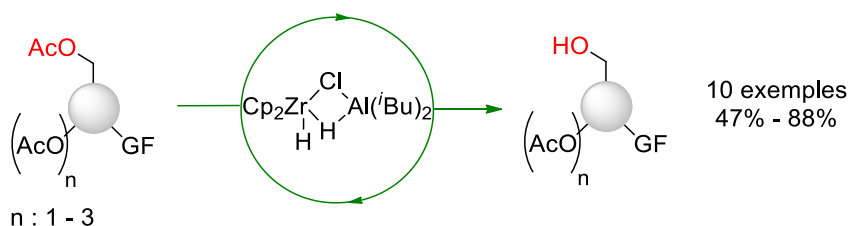


Schéma 109 : Hydroalumination catalysée au zirconium de dérivés peracétylés

Nous nous sommes ensuite interrogés sur la possibilité de modifier l'encombrement stérique de l'espèce active afin d'améliorer les sélectivités. Pour cela, nous avons sélectionné trois zirconocènes encombrés et les avons employés avec succès lors de la déprotection sélective d'un diester modèle comprenant un acétate et un pivalate primaires. Ce succès nous a ensuite conduit à les utiliser sur un sucre, l' α -méthyl-glucopyranoside, pour lequel nous avons été en mesure de retrouver la sélectivité atteinte préalablement avec le Cp_2ZrCl_2 . Ces zirconocènes pourront par la suite être employés sur les substrats **159**, **160** et **161** pour améliorer les faibles sélectivités obtenues avec le Cp_2ZrCl_2 (Schéma 110).

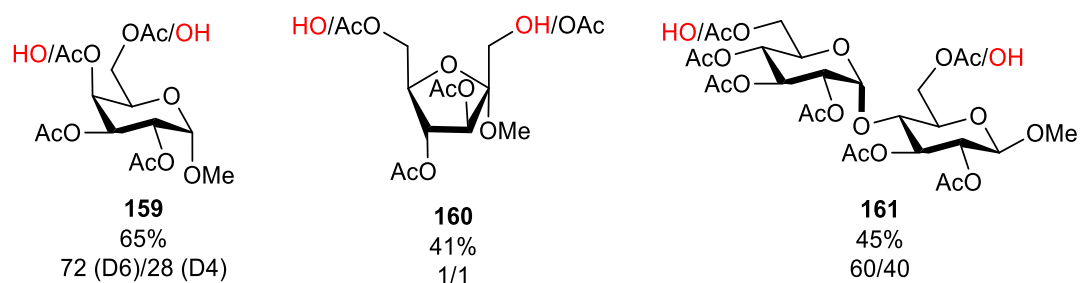


Schéma 110 : Substrats à étudier à l'aide de zirconocènes encombrés

Dans le cadre du développement d'une nouvelle orthogonalité, nous avons aussi exploré la capacité de notre système à déprotéger chimiosélectivement des acétates en présence de benzoates. L'optimisation des conditions réactionnelles issues de la littérature impliquant l'utilisation de carbonate de potassium dans le méthanol a montré qu'il est actuellement possible de déprotéger sélectivement un acétate primaire en présence d'un benzoate primaire. Après optimisation, une sélectivité totale a pu être obtenue avec nos conditions en employant le dichlorure de *rac*-[éthylènebis(indényle)] zirconium **164**. Face à un cas plus complexe mettant en jeu un benzoate primaire et un acétate secondaire, ce même zirconocène **164** a, à nouveau, permis d'obtenir une sélectivité totale (Schéma 111).

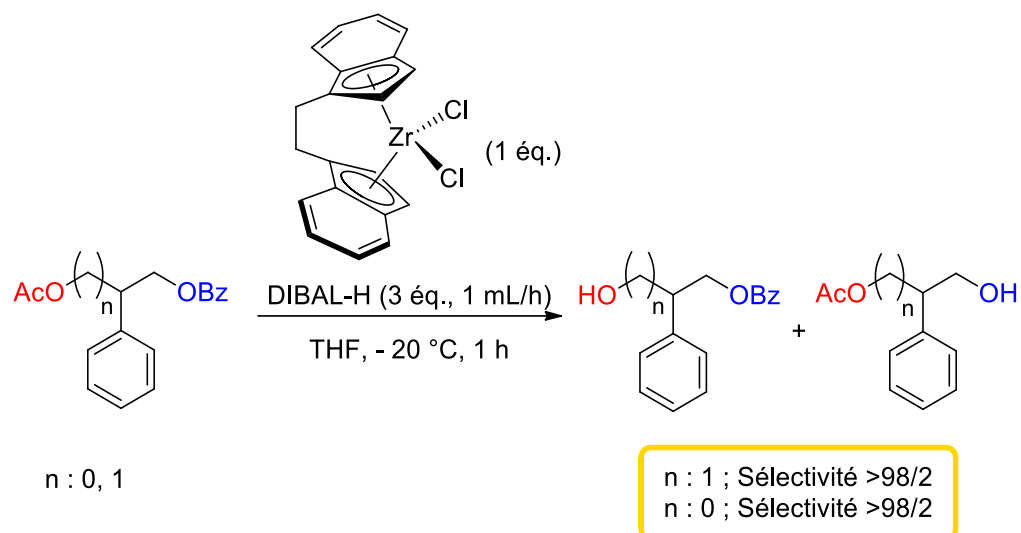


Schéma 111 : Déprotection chimiosélective d'un acétate en présence d'un benzoate

Toujours dans l'optique d'étudier la réactivité de notre système, nous avons ensuite travaillé sur l'élaboration d'une déprotection chimiosélective de carbonates de méthyle en présence d'esters. Nous avons ainsi débuté notre étude sur des substrats modèles comportant chacun un carbonate de méthyle primaire et un ester primaire. Au terme de l'optimisation des conditions opératoires, d'excellentes sélectivités ont été obtenues avec le Cp_2ZrCl_2 en présence du pivalate et de l'acétate et avec le Cp^*ZrCl_2 dans le cas d'un benzoate (Schéma 112).

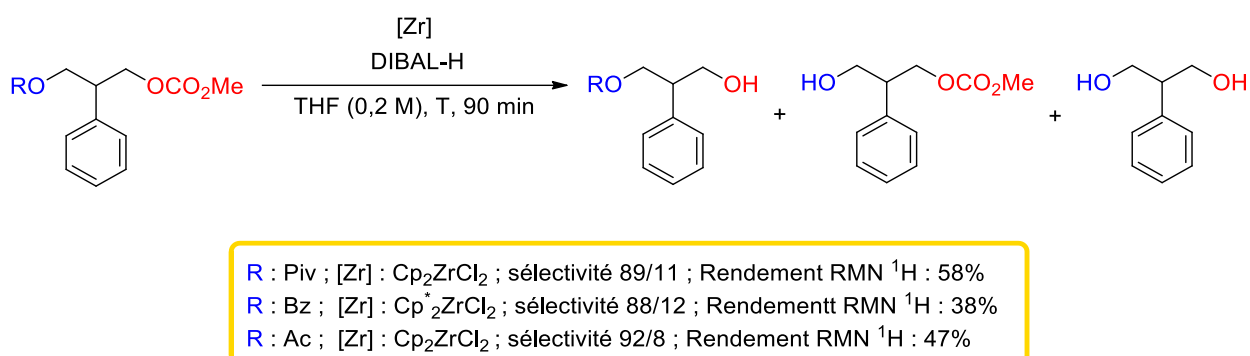


Schéma 112 : Déprotection d'un carbonate de méthyle primaire en présence d'un ester primaire

Nous nous sommes ensuite intéressés vers la déprotection d'un carbonate de méthyle primaire en présence d'un ester secondaire. Dans ce cas, si les groupements pivalate et benzoate ont été tolérés par notre système et ont permis d'obtenir d'excellentes sélectivités, le groupement acétate a conduit à une réaction non sélective (Schéma 113). Une fois encore, le Cp*₂ZrCl₂ a mené à l'obtention des meilleures sélectivités lorsque l'ester est un benzoate ou un acétate.

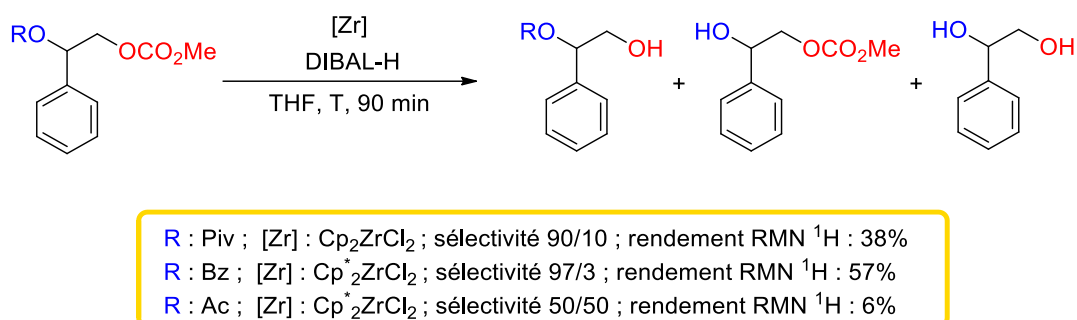


Schéma 113 : Déprotection d'un carbonate de méthyle primaire en présence d'un ester secondaire

Nous avons ensuite souhaité explorer un cas plus complexe en mettant cette fois en jeu la déprotection d'un carbonate de méthyle secondaire face à un ester primaire. Une fois encore les groupements pivalate et benzoate ont prouvé leur résistance dans nos conditions. Dans le cas de l'acétate, la déprotection s'avère totalement chimiosélective pour celui-ci par rapport au carbonate de méthyle (Schéma 114). Comme précédemment, le benzoate a été mieux toléré lors de l'utilisation du Cp*₂ZrCl₂ que du Cp₂ZrCl₂.

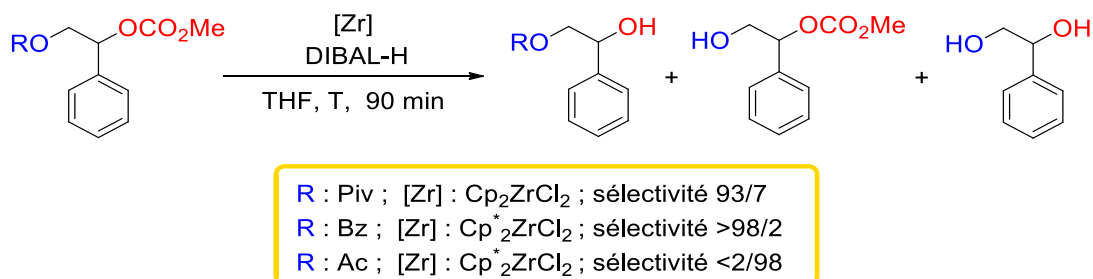


Schéma 114 : Déprotection d'un carbonate de méthyle secondaire en présence d'un ester primaire

La déprotection chimiosélective d'un carbonate de méthyle en présence d'un groupement benzoate sur un substrat modèle nous a amené à poursuivre cette étude en appliquant notre système sur des structures plus complexes. Ainsi, nous avons choisi d'étudier la réactivité de l' α -méthyl-mannopyranoside **179**, protégé en position 2 par un carbonate de méthyle et en position 3 par un benzoate.¹¹¹ Après optimisation complète des conditions réactionnelles, une sélectivité totale et un rendement isolé de 60%, supérieur aux données de la littérature, ont finalement été atteints (Schéma 115).

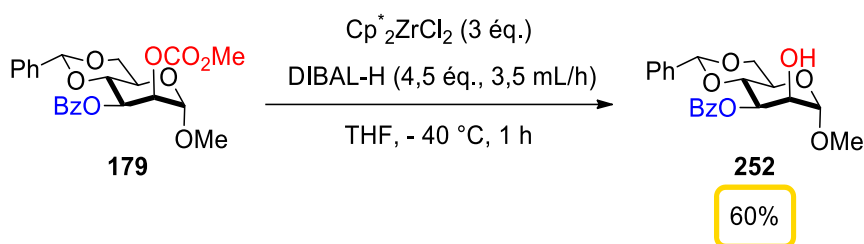


Schéma 115 : Déprotection optimisée d'un carbonate de méthyle axial en présence d'un benzoate équatorial sur l' α -méthyl-mannopyranoside **179**

Des essais ont ensuite été réalisés sur un régioisomère de **179** portant cette fois le carbonate en position équatoriale et le benzoate en axial. Bien qu'une sélectivité totale ait été de nouveau obtenue, les premières expériences laissent supposer que l'encombrement stérique autour de cette position diminue fortement la réactivité et qu'une optimisation poussée sera nécessaire pour atteindre une conversion satisfaisante sur ce substrat (Schéma 116).

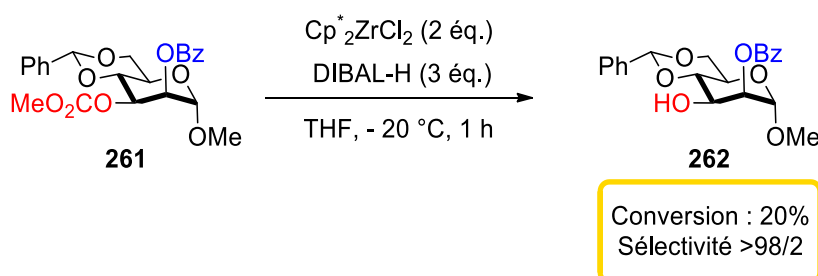


Schéma 116 : Bilan de la déprotection d'un carbonate de méthyle équatorial en présence d'un benzoate axial sur **261**

Quelques essais ont ensuite été réalisés sur les β -méthyl-glucopyranoses **264** et **267** protégés respectivement en position 2 et en position 3 par un carbonate de méthyle. Bien qu'un manque de temps nous ait empêchés d'explorer en profondeur la réactivité de ces sucres, les premières données indiquent qu'une sélectivité totale peut être atteinte avec de faibles conversions (Schéma 117). Une possibilité pour augmenter la conversion de cette réaction pourrait être d'augmenter les proportions respectives de zirconium et d'aluminium tout en conservant un ratio de [Zr]/DIBAL-H : 2/3.

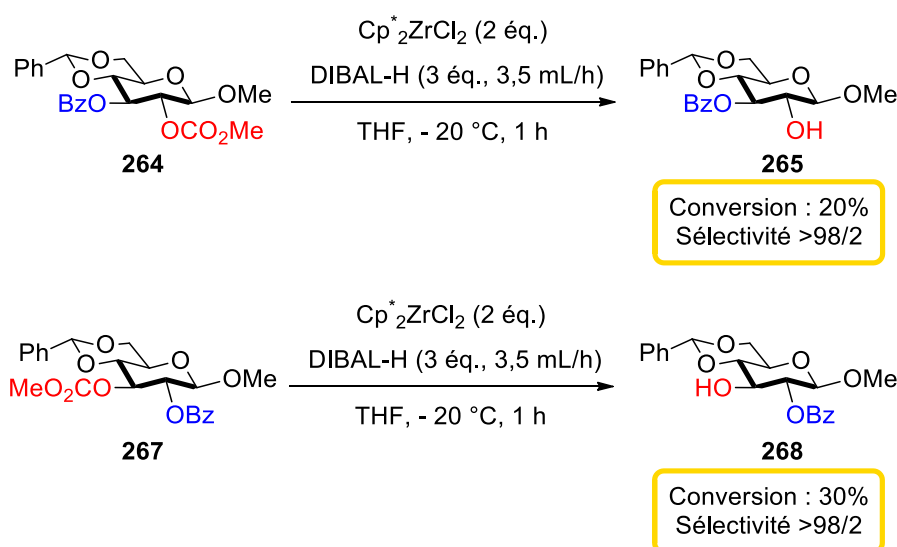


Schéma 117 : Bilan de la déprotection d'un carbonate de méthyle en présence d'un benzoate sur le β -méthyl-glucopyranoside

Une des perspectives envisagées pour compléter l'étude des groupements carbonates serait d'étudier la déprotection chimiosélective d'un carbonate de méthyle en présence d'un autre groupement carbonate : le *tert*-butoxycarbonyl. Un essai préliminaire dans les conditions classiques du laboratoire effectué sur l' α -méthyl-mannopyranoside **270** protégé en position 2 par un carbonate de méthyle et en position 3 par un Boc et a d'ailleurs permis l'obtention de **271** avec une conversion de 30% ainsi qu'une sélectivité prometteuse de 83/17 (Schéma 118).

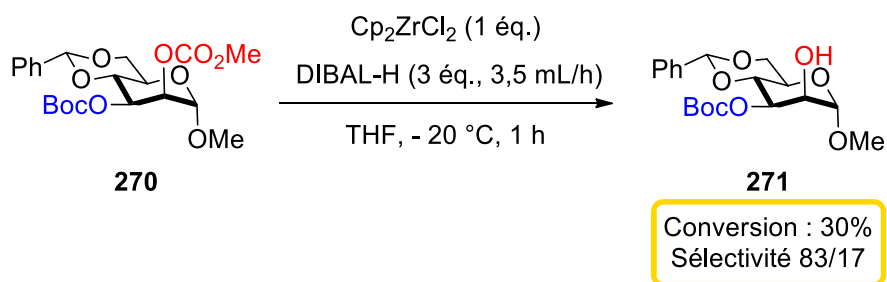


Schéma 118 : Essai préliminaire de déprotection d'un carbonate de méthyle secondaire axial en présence d'un Boc secondaire équatorial

De la même manière que pour la série benzoylée, le régioisomère **272**, protégé en 2 par un groupement Boc et en 3 par un carbonate de méthyle, est lui aussi envisagé en tant que candidat pour cette étude (Schéma 119).

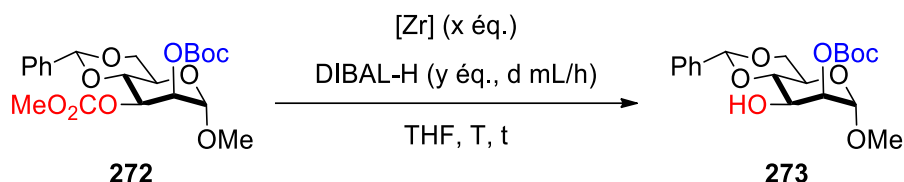


Schéma 119 : Déprotection envisagée d'un carbonate de méthyle secondaire équatorial en présence d'un Boc secondaire axial

Enfin, ces travaux de thèse se sont terminés sur l'élaboration d'une séquence réactionnelle en vue de synthétiser un nucléoside fonctionnalisé en position 5'. Pour cela, deux voies de synthèse ont été envisagées. La première approche a consisté en une séquence en trois étapes qui incluait une peracétylation de la cytidine modèle **274** suivie d'une déprotection régio- et chimiosélective de la position 5' et enfin de sa fonctionnalisation (Schéma 120). Cependant, malgré une optimisation conséquente des diverses conditions réactionnelles, la forte compétition avec la déprotection de l'acétamide ne nous a pas permis d'achever la séquence.

Conclusion Générale et Perspectives

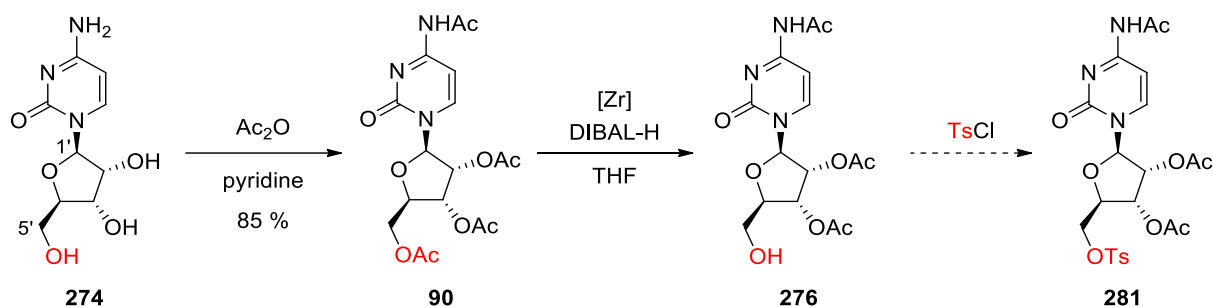


Schéma 120 : Première voie d'obtention de la cytidine fonctionnalisée en position 5'

Une solution possible pour résoudre ce problème de sélectivité serait de protéger la fonction amine par le biais d'un groupement Boc afin de la rendre résistante à nos conditions de déprotection de la position 5' et pouvoir ainsi terminer la séquence (Schéma 121).

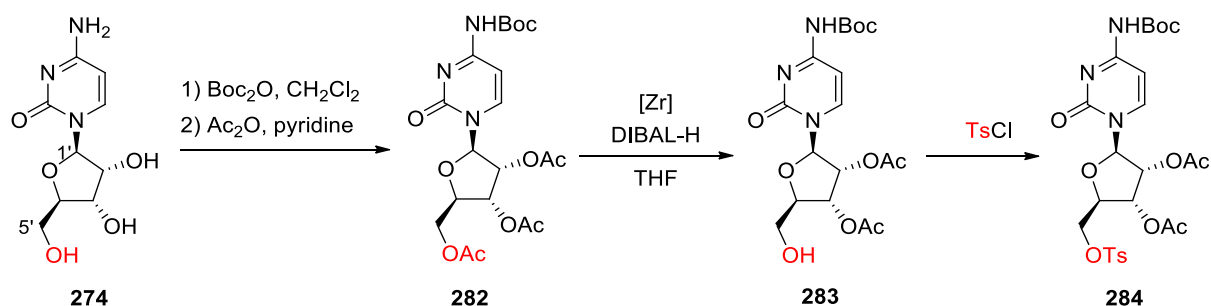


Schéma 121 : Solution envisagée pour la synthèse de la cytidine fonctionnalisée en position 5'

La déprotection directe de la cytidine peracétylée ayant échoué nous nous sommes ensuite tournés vers une deuxième approche pour la synthèse de nucléosides fonctionnalisés en position 5'. Cette nouvelle voie a ainsi débuté par la déprotection régiosélective de la position 5 du β -ribofuranose peracétylé **180** et a été suivie par sa fonctionnalisation avant l'introduction de la cytosine sur la position anomérique (Schéma 122). Une optimisation poussée des conditions réactionnelles, du traitement et de la purification de l'étape de déprotection régiosélective nous a finalement amené à continuer la séquence sur un mélange de produits déprotégés (sélectivité 80/20) contenant seulement 40% de produit **282**. Malgré un rendement de 73% sur la réaction de tosylation, le

Conclusion Générale et Perspectives

rendement global de 29% sur ces deux étapes nous a amené à stopper la séquence avant l'introduction de la cytosine. Cette étude nous a malgré tout permis de synthétiser un précurseur précieux de nucléosides tosylés en position 5' à partir d'un composé commercial peu coûteux en seulement 48 heures de manipulation.

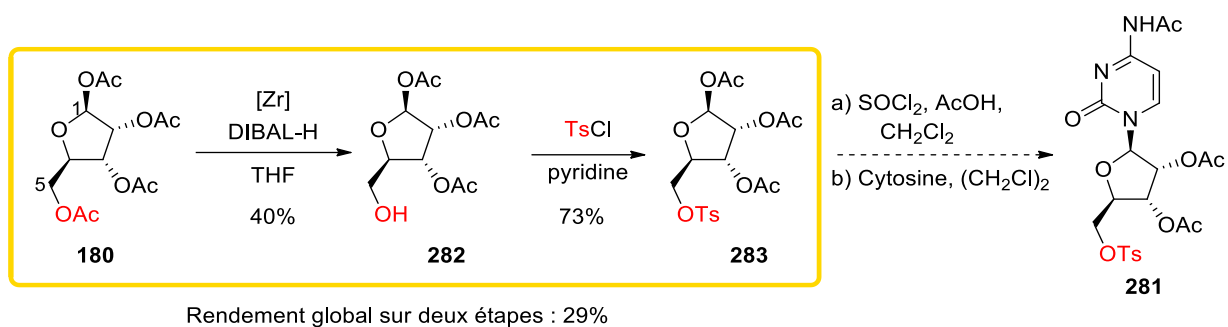


Schéma 122 : Deuxième voie de synthèse de la cytidine fonctionnalisée en position 5'

Experimental Procedure

General Method

All reactions were conducted under an argon atmosphere. All reagents were used as received unless otherwise indicated. Reactions were monitored by thin-layer chromatography with silica gel 60 F254 pre-coated aluminium plate (0.25 mm). Chromatography columns were performed using silica gel (mesh size 40-63 μm). Visualization was performed under UV light ($\lambda = 254 \text{ nm}$) and phosphomolybdic acid oxidation.

DIBAL-H was added *via* a kdScientific syringe driver model KD-100-CE.

Anhydrous dichloromethane and tetrahydrofuran were purified and dried on a solvent dispensing system MBRAUN MB-SPS-800. Technical grade solvents were used for quantitative flash chromatography. HPLC grade solvents purchased from Sigma-Aldrich or freshly distilled solvents were used for flash chromatography for compounds undergoing full characterization. For reactions, pyridine was purchased anhydrous.

^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded at room temperature on a Bruker Advance spectrometer operating at 300 MHz for ^1H NMR and at 75 MHz for ^{13}C NMR. Chemical shifts (δ) are given as ppm relative to the residual solvent peak (7.26 for ^1H and 77.16 for ^{13}C in CDCl_3). Splitting patterns are indicating as follow: br: broad; s: singlet; d: doublet; t: triplet; q: quartet; quint: quintet; dd: doublet of doublets; dt: doublet of triplets; ddd: doublet of doublet of doublets; m: multiplet. Coupling constants J are in Hz and chemical shifts are given in ppm and calibrated with CDCl_3 (residual solvent signals). Carbon multiplicities were assigned by distortionless enhancement by polarization transfer (DEPT) experiments. The ^1H and ^{13}C signals were assigned by COSY and HSQC experiments.

Accurate mass measurements (HRMS) were performed with a Q-TOF analyzer. Infrared spectra (IR) were obtained with Bomen MB-100 (KBr pellet) or Perkin Elmer Spectrum 100 FT IR spectrometers and data are reported in cm^{-1} .

Melting points were measured on a Fischer Scientific hot stage melting point apparatus and are uncorrected.

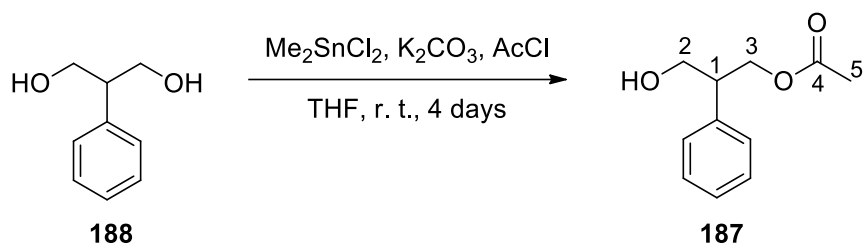
General procedure for the zirconium mediated hydroalumination of carbonyl derivatives:

The substrate (1 eq., 0.25 mmol) and the zirconium salt (0-3 eq.) were introduced into a dried and argon-flushed round-bottomed flask. THF (1.25 mL) was added and the flask was placed at the chosen temperature (from – 20 to – 60 °C). A solution of DIBAL-H in THF (1 M, 1-5 eq.) was then added *via* a syringe driver (1-7 mL/h) and the reaction was followed by TLC analysis till consumption of the starting material. Work-up **A**, **B** or **C** was performed depending on the substrate and the zirconium salt. The organic phase was then dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Conversions and selectivities were determined by ¹H NMR analysis of the crude.

A: when Cp₂ZrCl₂ was used: The solution was warmed up to room temperature, diluted by CH₂Cl₂ (15 mL), washed with citric acid (1 M, 10 mL) and HCl (1 M, 10 mL).

B: when Cp*₂ZrCl₂ was used on a model substrate: The reaction mixture was warmed-up to room temperature and part of the zirconium salt was precipitated by addition of heptane (10 mL). After filtration through celite, the solution was quenched with citric acid (1 M, 10 mL) and washed with HCl (1 M, 10 mL).

C: when Cp*₂ZrCl₂ was used on a carbohydrate substrate: CH₂Cl₂ (2 mL) and a solution of Rochelle salts (1 M, 2 mL) were added at the temperature of the reaction. The crude was stirred overnight at room temperature and extracted with CH₂Cl₂.



To a solution of 2-phenylpropan-1,3-diol **188** (1 eq., 6.57 mmol, 1.0 g) in THF (32.9 mL) were successively added Me_2SnCl_2 (0.1 eq., 0.657 mmol, 0.144 g) and K_2CO_3 (2 eq., 13.14 mmol, 1.82 g). To this suspension was added acetyl chloride (1.2 eq., 7.88 mmol, 0.56 mL) dropwise and the reaction was stirred for 4 days at room temperature under argon. The reaction was then quenched by addition of water (20 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (2x20 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc:90/10) to give **187** as a colorless oil (0.897 g, 84% yield).

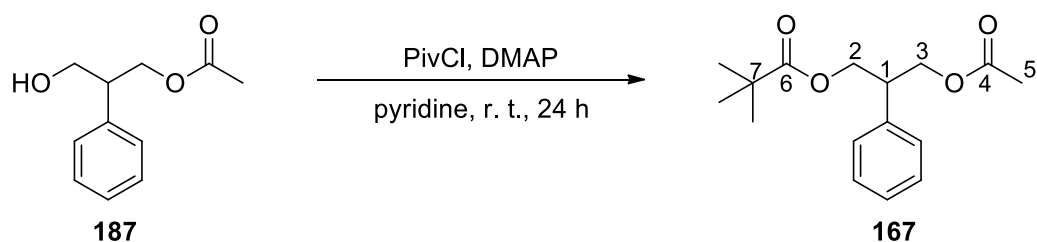
R_f (cyclohexane/EtOAc: 70/30): 0.29.

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.38 – 7.19 (m, 5H_{arom}), 4.39 (ddd, $J = 6.4, 8.8, 12.1$ Hz, 2H, H₃), 3.86 (ddd, $J = 6.4, 8.8, 12.1$ Hz, 2H, H₂), 3.14 (quint, $J = 6.4$ Hz, 1H, H₁), 2.04 (s, 1H, H₅), 1.89 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 171.5 (C₄), 139.0 (C_{quat arom}), 128.9 (2xC_{H arom}), 128.2 (2xC_{H arom}), 127.5 (C_{H arom}), 65.1 (C₃), 64.0 (C₂), 47.4 (C₁), 21.1 (C₅).

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}): 2952, 1733, 1366, 1234, 1031, 760, 700.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 195.1021; found: 195.1007.



To a solution of **187** (1 eq., 1.03 mmol, 0.2 g) in pyridine (2.5 eq., 0.21 mL) at 0 °C under argon were successively added DMAP (1 mol%, 10.3 μ mol, 1.3 mg) and pivaloyl chloride (1.2 eq., 1.24 mmol, 0.15 mL). After 90 minutes, 1 additional equivalent of pivaloyl chloride was added and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 24 hours, the reaction was quenched by addition of MeOH (4 mL) and diluted with AcOEt (20 mL). The organic phase was washed with HCl (1 M, 10 mL), a saturated solution of NaHCO₃ (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was filtered through silica gel (cyclohexane/EtOAc: 90/10) to give **167** as a colorless oil (0.247 g, 86% yield).

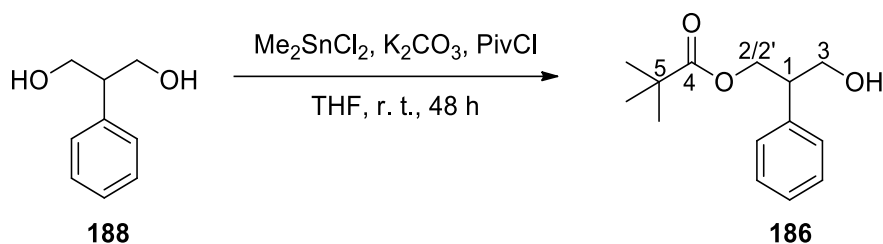
R_f (cyclohexane/EtOAc: 90/10): 0.28.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.34 – 6.86 (m, 5H_{arom}), 4.46 – 3.89 (m, 4H, H₂ and H₃), 3.27 (quint, $J = 6.6$ Hz, 1H, H₁), 1.96 (s, 3H, H₅), 1.06 (s, 9H, C(O)C(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 178.3 (C₆), 170.9 (C₄), 138.5 (C_{quat arom}), 128.7 (2xCH_{arom}), 128.1 (2xCH_{arom}), 127.4 (CH_{arom}), 64.9 (C₂), 64.8 (C₃), 44.0 (C₁), 38.8 (C₇), 27.2 (C(O)C(CH₃)₃), 20.9 (C₅).

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2973, 1728, 1366, 1225, 1148, 1034, 760, 700.

HRMS: m/z calculated for C₁₆H₂₃O₄ [M+H]⁺: 279.1596; found: 279.1595.



To a solution of 2-phenylpropan-1,3-diol **188** (1 eq., 3.29 mmol, 0.5 g) in THF (16.5 mL) were successively added Me_2SnCl_2 (0.1 eq., 0.329 mmol, 0.072 g) and K_2CO_3 (2 eq., 6.58 mmol, 0.909 g). To this suspension was added pivaloyl chloride (1.2 eq., 3.948 mmol, 0.49 mL) dropwise and the reaction was stirred for 48 hours at room temperature. The reaction was then quenched by addition of water (20 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (2x20 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 80/20) to give **186** as a colorless oil (0.3818 g, 49% yield).

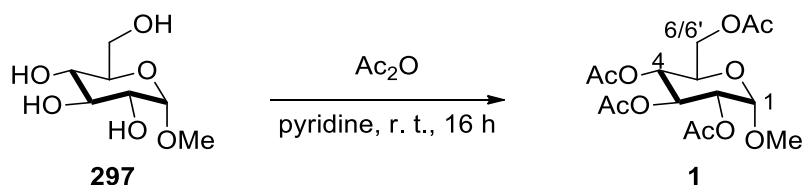
R_f (cyclohexane/EtOAc: 80/20): 0.24.

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.38 – 7.22 (m, 5H_{arom}), 4.40 (dd, $J = 11.1, 6.4$ Hz, 1H, H₂), 4.33 (dd, $J = 11.1, 6.4$ Hz, 1H, H_{2'}), 3.83 (ddd, $J = 6.4, 8.4, 11.6$, 2H, H₃), 3.18 (quint, $J = 6.4$ Hz, 1H, H₁), 1.94 (s, 1H, OH), 1.16 (s, 9H, C(O)C(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 179.0 (C₄), 139.1 (C_{quat arom}), 128.9 (2xC_{arom}), 128.3 (2xC_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 65.0 (C₂), 63.9 (C₃), 47.6 (C₁), 38.98 (C₅), 27.29 (C(O)C(C_H3)₃).

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2968, 1726, 1480, 1284, 1153, 1032, 758, 699.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_3$ [M+H]⁺: 237.1491; found: 237.1501.



To a solution of methyl- α -D-glucopyranoside **297** (1 eq., 20 mmol, 3.88 g) in pyridine (0.3 M, 60 mL) was added Ac₂O (8 eq., 160 mmol, 15 mL). The solution was stirred for 16 hours at room temperature. The solvents were then removed under reduced pressure. The crude was diluted by EtOAc (20 mL), washed with HCl (1 M, 15 mL) and a saturated solution of NaHCO₃ (15 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 70/30) to give **1** as a white solid (7.03 g, 97% yield).

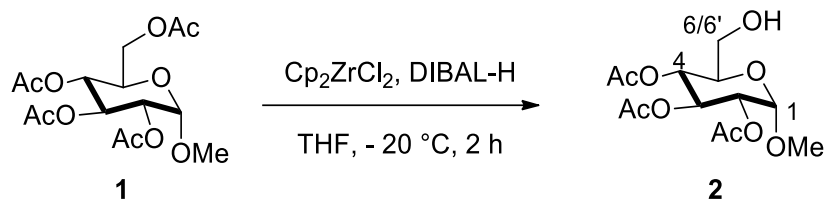
R_f (cyclohexane/EtOAc: 70/30): 0.24.

mp: 102 – 103 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5.36 (t, J = 10.1 Hz, 1H, H₃), 4.95 (t, J = 10.1 Hz, 1H, H₄), 4.84 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H₁), 4.78 (dd, J = 10.1, 3.7 Hz, 1H, H₂), 4.16 (dd, J = 12.4, 4.7 Hz, 1H, H₆), 3.99 (dd, J = 12.4, 2.3 Hz, 1H, H_{6'}), 3.88 (ddd, J = 10.1, 4.7, 2.3 Hz, 1H, H₅), 3.31 (s, 3H, OCH₃), 1.98 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.96 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.92 (s, 3H, C(O)CH₃), 1.90 (s, 3H, C(O)CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 170.5 (C(O)CH₃), 170 (C(O)CH₃), 169.9 (C(O)CH₃), 169.4 (C(O)CH₃), 96.6 (C₁), 70.6 (C₂), 70 (C₄), 68.4 (C₃), 67.0 (C₅), 61.8 (C₆), 55.3 (OCH₃), 20.6 (2xC(O)CH₃), 20.5 (C(O)CH₃), 20.5 (C(O)CH₃).

Spectral data matched with the literature.²²



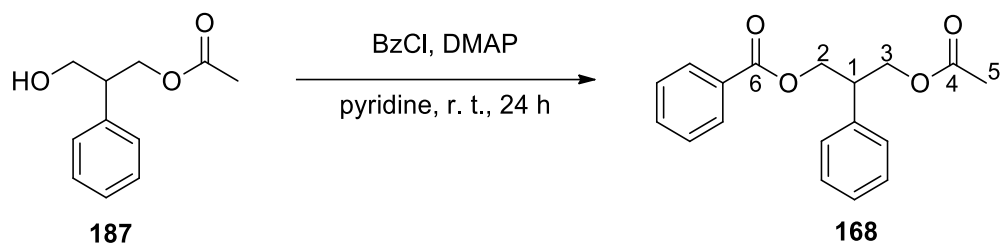
1 (1 eq., 0.5 mmol, 181.2 mg) and Cp_2ZrCl_2 (1 eq., 0.5 mmol, 146.2 mg) were introduced into a dried and argon-flushed round-bottomed flask. THF (2.5 mL) was added and the flask was cooled down to $-20\text{ }^\circ\text{C}$. A solution of DIBAL-H in THF (1 M, 3 eq., 1.5 mmol, 1.5 mL) was introduced and the resulting mixture was stirred at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ for 2 hours. The solution was warmed up to room temperature, diluted by CH_2Cl_2 (15 mL), washed with citric acid (1 M, 10 mL) and HCl (1 M, 10 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash column chromatography (EtOAc/cyclohexane: 2/1) to give **2** as a white solid (71 mg, 44% yield).

R_f (EtOAc/cyclohexane: 2/1): 0.42.

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5.50 (dd, $J = 10.1, 9.5$ Hz, 1H, H_3), 4.99 (dd, $J = 10.1, 9.5$ Hz, 1H, H_4), 4.94 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H_1), 4.84 (dd, $J = 10.1, 3.6$ Hz, 1H, H_2), 3.76 (ddd, $J = 10.1, 4.1, 2.3$ Hz, 1H, H_5), 3.69 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, H_6), 3.57 (dd, $J = 12.6, 4.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{6'}$), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 2.47 (s, 1H, OH), 2.04 (s, 3H, C(O)CH_3), 2.02 (s, 3H, C(O)CH_3), 1.98 (s, 3H, C(O)CH_3).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 170.6 (C(O)CH_3), 170.2 (C(O)CH_3), 170.1 (C(O)CH_3), 96.7 (C_1), 71.0 (C_2), 69.8 (C_3), 69.3 (C_4), 68.9 (C_5), 61.0 (C_6), 55.4 (OCH_3), 20.73 (C(O)CH_3), 20.70 (C(O)CH_3), 20.68 (C(O)CH_3).

Spectral data matched with the literature.²²



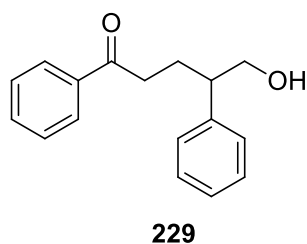
To a solution of **167** (1 eq., 1.03 mmol, 0.2 g) in pyridine (2.5 eq., 0.21 mL) at 0 °C under argon were successively added DMAP (1 mol%, 10.3 μ mol, 1.3 mg) and benzoyl chloride (1.2 eq., 1.24 mmol, 0.14 mL). After 90 minutes, 1 additional equivalent of benzoyl chloride was added and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 24 hours, the reaction was quenched by addition of MeOH (4 mL) and diluted with AcOEt (20 mL). The organic phase was washed with HCl (1 M, 10 mL), a saturated solution of NaHCO₃ (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was filtered through silica gel (cyclohexane/EtOAc: 90/10) to give **168** as a colorless oil (0.2282 g, 74% yield).

R_f (cyclohexane/EtOAc: 90/10): 0.27.

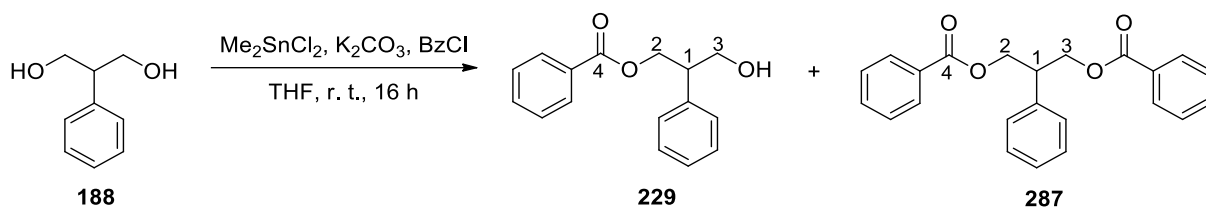
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.03 – 7.91 (m, 2H_{arom}), 7.59 – 7.51 (m, 1H_{arom}), 7.48 – 7.27 (m, 5H_{arom}), 4.60 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₂), 4.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₃), 3.49 (quint, *J* = 6.6 Hz, 1H, H₁), 2.02 (s, 3H, H₅).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 171.0 (C₄), 166.4 (C₆), 138.5 (C_{quat arom}), 133.2 (C_{H arom}), 130.0 (C_{quat arom}), 129.7 (2x C_{H arom}), 128.8 (2x C_{H arom}), 128.5 (2x C_{H arom}), 128.1 (2x C_{H arom}), 127.6 (C_{H arom}), 65.6 (C₃), 65.1 (C₂), 44.0 (C₁), 20.9 (C₅).

Spectral data matched with the literature.²²

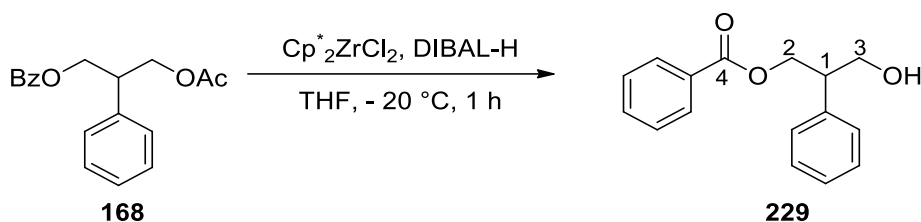


- **Experimental procedure A:**

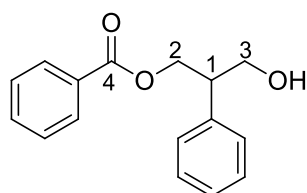


To a solution of 2-phenylpropan-1,3-diol **188** (1 eq., 6.57 mmol, 1 g) in THF (33 mL) under argon was added K_2CO_3 (2 eq., 13.14 mmol, 1.82 g), Me_2SnCl_2 (5 mol%, 0.329 mmol, 72.2 mg) and benzoyl chloride (1.2 eq., 7.88 mmol, 0.91 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched by addition of water (10 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (20 mL). The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 70/30) to give **229** as a colorless oil (0.842 g, 50% yield) along with **287** as a white solid (0.2367 g, 10% yield).

- **Experimental procedure B:**



168 (1 eq., 0.25 mmol, 74.6 mg) and $Cp^*_2ZrCl_2$ (1 eq., 0.25 mmol, 97.3 mg) were introduced into a dried and argon-flushed round-bottomed flask. THF (1.25 mL) was added and the flask was placed at $-20\text{ }^\circ\text{C}$. A solution of DIBAL-H in THF (1 M, 5 eq., 1.25 mmol, 1.25 mL) was then added *via* a syringe driver (5.85 mL/h) and the reaction was followed by TLC analysis till consumption of the starting material. The reaction mixture was then warmed-up to room temperature and part of the zirconium salt was precipitated by addition of heptane (10 mL). After filtration through celite, the solution was quenched with citric acid (1 M, 10 mL) and washed with HCl (1 M, 10 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was filtered through silica gel (cyclohexane/EtOAc: 80/20) to give **229** as a colorless oil (0.0279 g, 44% yield).



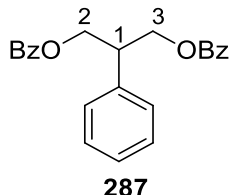
R_f (cyclohexane/EtOAc: 80/20): 0.27.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.0 (m, 2H_{arom}), 7.56 (m, 1H_{arom}), 7.48 – 7.27 (m, 7H_{arom}), 4.56 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, H₂), 3.87 (ddd, *J* = 6.5, 8.8, 12.6 Hz, 2H, H₃), 3.31 (quint, *J* = 6.5 Hz, 1H, H₁), 2.72 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 166.9 (C₄), 139.2 (C_{quat arom}), 133.2 (CH_{arom}), 130 (C_{quat arom}), 129.7 (2xCH_{arom}), 128.8 (2xCH_{arom}), 128.5 (2xCH_{arom}), 128.2 (2xCH_{arom}), 127.4 (CH_{arom}), 65.5 (C₂), 63.7 (C₃), 47.5 (C₁).

IR (neat) *v*_{max} (cm⁻¹): 3028, 2958, 2887, 1715, 1269, 1114, 1025, 699, 536.

HRMS: *m/z* calculated for C₁₆H₁₇O₃ [M+H]⁺: 257.1178; found: 257.1173.



Aspect: white solid.

R_f (cyclohexane/EtOAc: 90/10): 0.37.

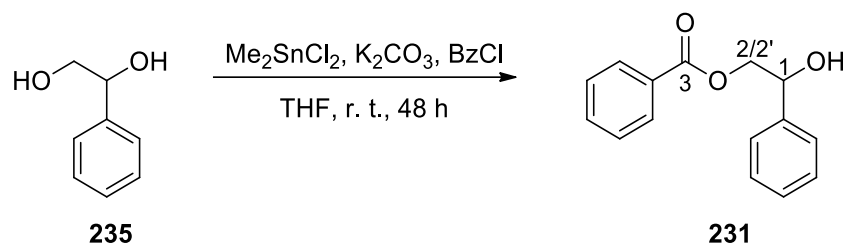
mp: 95 – 96 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.03 – 7.90 (m, 4H_{arom}), 7.60 – 7.47 (m, 2H_{arom}), 7.47 – 7.25 (m, 9H_{arom}), 4.69 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H, H₂ and H₃), 3.65 (quint, *J* = 6.6 Hz, 1H, H₁).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 166.5 (2xC(O)Ph), 138.5 (2xC_{quat. arom}), 133.2 (2xCH_{arom}), 130.0 (C_{quat. arom}), 129.7 (4xCH_{arom}), 129.0 (2xCH_{arom}), 128.5 (4xCH_{arom}), 128.2 (2xCH_{arom}), 127.7 (CH_{arom}), 65.7 (2xCH₂OBz), 44.3 (C₁).

IR (neat) *v*_{max} (cm⁻¹): 1711, 1452, 1268, 1100, 1025, 701, 561.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₃H₂₁O₄ [M+H]⁺: 361.1440; found: 361.1431.



To a solution of 2-phenyl-ethanediol **235** (1 eq., 7.23 mmol, 1 g) in THF (36.2 mL) under argon were successively added Me_2SnCl_2 (0.1 eq., 0.723 mmol, 0.159 g) and K_2CO_3 (2 eq., 14.46 mmol, 2 g). To this suspension was then added benzoyl chloride (1.2 eq., 8.68 mmol, 1.01 mL) dropwise and the reaction was stirred for 48 hours. The reaction was then quenched by addition of water (30 mL) and extracted two times with CH_2Cl_2 (60 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10) to give **231** as a colorless liquid (1.36 g, 78% yield).

Rf (cyclohexane/EtOAc: 60/40): 0.72.

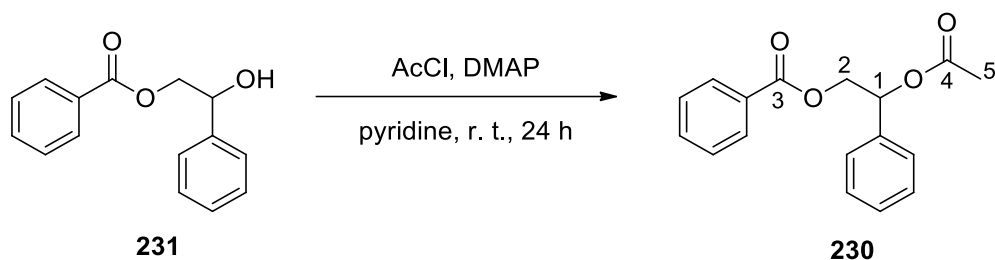
mp: 70–71 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.15 – 7.91 (m, 2H_{arom}), 7.66 – 7.52 (m, 1H_{arom}), 7.50 – 7.29 (m, 7H_{arom}), 5.11 (dd, $J = 8.1, 3.5$ Hz, 1H, H_1), 4.53 (dd, $J = 11.6, 3.5$ Hz, 1H, H_2), 4.43 (dd, $J = 11.6, 8.1$ Hz, 1H, H_2'), 2.73 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 166.9 (C_3), 140.0 ($\text{C}_{\text{quat arom}}$), 133.4 (CH_{arom}), 129.8 ($\text{C}_{\text{quat arom}}$), 128.8 ($2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 128.6 ($2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 128.4 (CH_{arom}), 126.3 ($2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 72.7 (C_1), 69.9 (C_2).

Spectral data matched with the literature.¹²⁷

¹²⁷ Talwar, D.; Wu, X.; Saidi, O.; Salguero, N. P.; Xiao, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12835–12842.



To a solution of **231** (1 eq., 0.83 mmol, 0.2 g) and DMAP (1 mol%, 8.3 μ mol, 1 mg) in pyridine (2.5 eq., 0.17 mL) at 0 °C under argon was added acetyl chloride (1.2 eq., 0.99 mmol, 0.07 mL) and the reaction was stirred at room temperature. After 90 minutes, 1 additional equivalent of acetyl chloride was added. After 24 hours, the reaction was quenched by addition of MeOH (4 mL) and diluted with EtOAc (20 mL). The organic phase was extracted with HCl (1 M, 10 mL), a saturated solution of NaHCO₃ (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 70/30) to give **230** as a white solid (0.216 g, 92% yield).

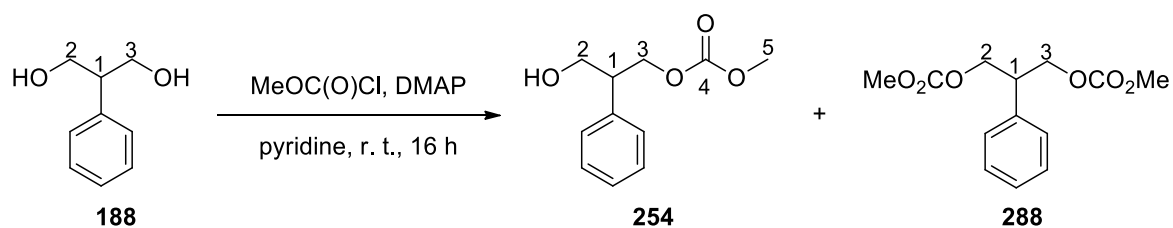
R_f (cyclohexane/EtOAc: 90/10): 0.22.

mp: 58 – 59 °C.

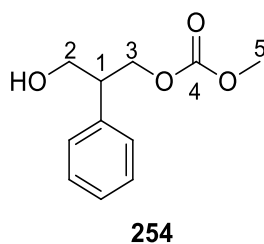
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.05 – 7.92 (m, 2H_{arom}), 7.65 – 7.51 (m, 1H_{arom}), 7.51 – 7.30 (m, 5H_{arom}), 6.21 (dd, *J* = 6.9, 5.0 Hz, 1H, H₁), 4.56 (ddd, *J* = 5.0, 6.9, 9.6 Hz, 2H, H₂), 2.13 (s, 3H, H₅).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 170.2 (C₄), 166.3 (C₃), 136.7 (C_{quat arom}), 133.3 (CH_{arom}), 129.9 (C_{quat arom}), 129.8 (2xCH_{arom}), 128.82 (2xCH_{arom}), 128.81 (CH_{arom}), 128.6 (2xCH_{arom}), 126.9 (2xCH_{arom}), 73.4 (C₁), 66.7 (C₂), 21.2 (C₅).

Spectral data matched with the literature.²²



To a solution of 2-phenylpropan-1,3-diol **188** (1 eq., 0.657 mmol, 0.1 g) in pyridine (2.5 eq., 0.13 mL) at 0 °C was successively added DMAP (1 mol%, 6.57 μmol , 0.8 mg) and methyl chloroformate (1.1 eq., 0.723 mmol, 56 μL). The solution was slowly warmed up to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched by addition of water (10 mL) and extracted with EtOAc (15 mL). The organic layer was washed with NaCl (10 mL) and HCl (2 M, 10 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 80/20 then cyclohexane/EtOAc: 70/30) to give **288** as a white solid (0.091 g, 22% yield) along with **254** as a white solid (0.041 g, 23% yield).



Aspect: white solid.

R_f (cyclohexane/EtOAc: 70/30): 0.25.

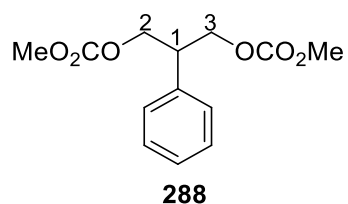
mp: 49 – 60 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.41 – 7.20 (m, 5H_{arom}), 4.43 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, H₃), 3.87 (ddd, $J = 6.5, 11.2, 12.4$ Hz, 2H, H₂), 3.75 (s, 3H, H₅), 3.18 (quint, $J = 6.5$ Hz, 1H, H₁), 1.91 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 156.0 (C₄), 138.6 (C_{quat arom}), 129.0 (2x C_{H arom}), 128.3 (2x C_{H arom}), 127.6 (C_{H arom}), 68.5 (C₃), 63.8 (C₂), 55.1 (C₅), 47.4 (C₁).

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}): 3437, 2955, 2922, 1749, 1440, 1264, 1024, 964, 789, 758, 698, 540.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 211.0970; found: 211.0977.



Aspect: white solid.

R_f (cyclohexane/EtOAc: 1/2): 0.84.

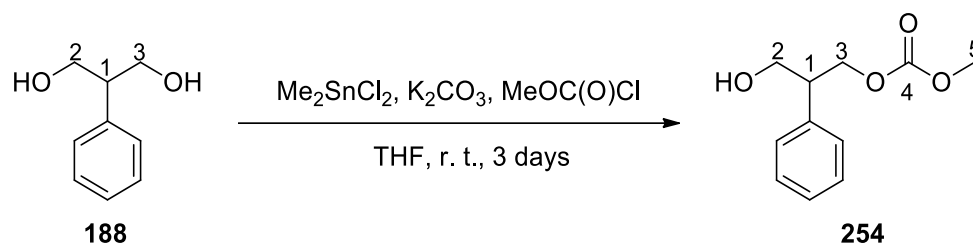
mp: 67 – 68 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.40 – 7.16 (m, 5H_{arom}), 4.41 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H, H₂ and H₃), 3.74 (s, 6H, 2xCO₂Me), 3.37 (quint, *J* = 6.5 Hz, 1H, H₁).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 155.6 (2xC(O)OCH₃), 137.6 (C_{quat} arom), 128.9 (2xCH_{arom}), 128.1 (2xCH_{arom}), 127.8 (CH_{arom}), 68.1 (CH₂OC(O)OCH₃), 63.8 (CH₂OC(O)OCH₃), 55.0 (2xC(O)OCH₃), 44.0 (C₁).

IR (neat) ν_{\max} (cm⁻¹): 2958, 1739, 1440, 1396, 1253, 931, 791, 763, 696, 569, 542.

HRMS: *m/z* calculated for C₁₃H₁₇O₆ [M+H]⁺: 269.1025; found: 269.1019.



To a solution of 2-phenylpropan-1,3-diol **188** (1 eq., 6.57 mmol, 1 g), in THF (33 mL) was added K_2CO_3 (2 eq., 13.14 mmol, 1.82 g), Me_2SnCl_2 (1 mol%, 0.657 mmol, 0.144 g) and methyl chloroformate (1.2 eq., 7.88 mmol, 0.62 mL) under argon and the reaction was stirred at room temperature for 3 days. The reaction was quenched by addition of water (10 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (20 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 80/20) to give **254** as a white solid (1.075 g, 78% yield).

Rf (cyclohexane/EtOAc: 70/30): 0.25.

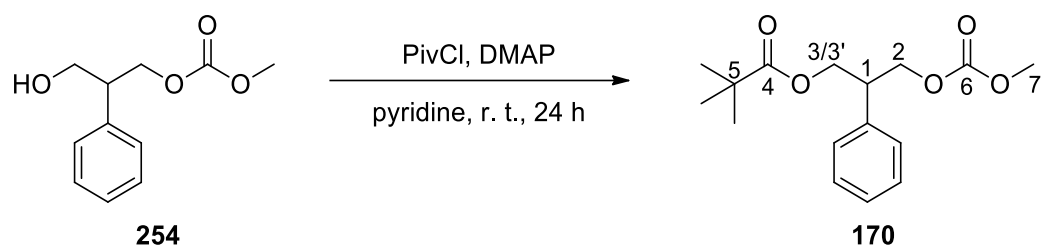
mp: 49 – 60 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.41 – 7.20 (m, 5 H_{arom}), 4.43 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, H_3), 3.87 (ddd, $J = 6.5, 8.8, 12.4$ Hz, 2H, H_2), 3.75 (s, 3H, H_5), 3.18 (quint, $J = 6.5$ Hz, 1H, H_1), 1.91 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 156.0 (C_4), 138.6 ($\text{C}_{\text{quat arom}}$), 129.0 (2 \times $\text{C}_{\text{H arom}}$), 128.3 (2 \times $\text{C}_{\text{H arom}}$), 127.6 ($\text{C}_{\text{H arom}}$), 68.5 (C_3), 63.8 (C_2), 55.1 (C_5), 47.4 (C_1).

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}): 3437, 2955, 2922, 1749, 1440, 1264, 1024, 964, 789, 758, 698, 540.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 211.0970; found: 211.0977.



To a solution of **254** (1 eq., 0.95 mmol, 0.2 g) in pyridine (2.5 eq., 0.19 mL) at 0 °C under argon were successively added DMAP (1 mol%, 9.5 μ mol, 1.2 mg) and pivaloyl chloride (1.2 eq., 1.14 mmol, 0.14 mL). After 90 minutes, 1 additional equivalent of pivaloyl chloride was added and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 24 hours, the reaction was quenched by addition of MeOH (4 mL) and diluted with EtOAc (20 mL). The organic phase was washed with HCl (1 M, 10 mL), a saturated solution of NaHCO₃ (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 95/5) to give **170** as a white solid (0.225 g, 81% yield).

R_f (cyclohexane/EtOAc: 95/5): 0.30.

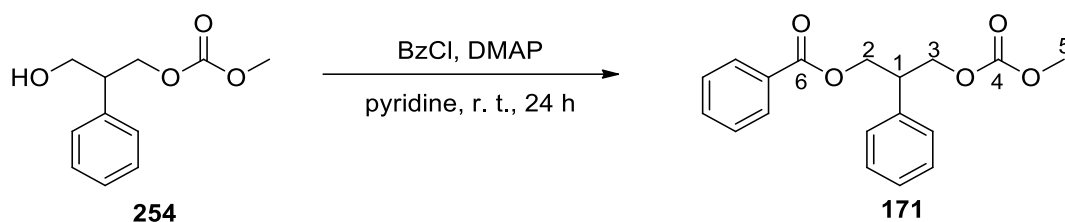
mp: 50 – 51 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.37 – 7.22 (m, 5H_{arom}), 4.42 (d, J = 6.7 Hz, 2H, H₂), 4.37 (dd, J = 11.2, 6.7 Hz, 2H, H₃), 4.29 (dd, J = 11.2, 6.7 Hz, 2H, H_{3'}), 3.76 (s, 3H, H₇), 3.37 (quint, J = 6.7 Hz, 1H, H₁), 1.13 (s, 9H, C(O)C(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 178.3 (C₄), 155.7 (C₆), 138.1 (C_{quat}), 128.8 (2xCH_{arom}), 128.2 (2xCH_{arom}), 127.6 (CH_{arom}), 68.4 (C₂), 64.7 (C₃), 54.9 (C₇), 44.1 (C₁), 38.9 (C₅), 27.2 (C(O)C(CH₃)₃).

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2968, 1742, 1719, 1443, 1261, 1152, 947, 763, 702.

HRMS: m/z calculated for C₁₆H₂₃O₅ [M+H]⁺: 295.1546; found: 295.1541.



To a solution of **254** (1 eq., 0.95 mmol, 0.2 g) in pyridine (2.5 eq., 0.19 mL) at 0 °C under argon were successively added DMAP (1 mol%, 9.5 μ mol, 1.5 mg) and benzoyl chloride (1.2 eq., 1.14 mmol, 0.13 mL). After 90 minutes, 1 additional equivalent of acetyl chloride was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction was quenched by addition of water (10 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (20 mL). The organic layer was then washed with HCl (1 M, 10 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10) to give **171** as a white solid (0.247 g, 82% yield).

R_f (cyclohexane/EtOAc: 80/20): 0.52.

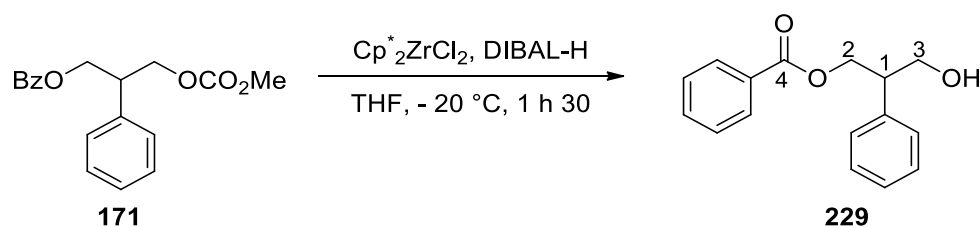
mp: 96 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.0 (m, 2H_{arom}), 7.59 – 7.52 (m, 1H_{arom}), 7.47 – 7.27 (m, 7H_{arom}), 4.60 (ddd, $J = 6.6, 8.1, 11.8$ Hz, 2H, H₂), 4.52 (ddd, $J = 6.6, 8.1, 11.8$ Hz, 2H, H₃), 3.74 (s, 3H, H₅), 3.52 (quint, $J = 6.6$ Hz, 1H, H₁).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 166.4 (C₆), 155.7 (C₄), 138.0 (C_{quat arom}), 133.2 (CH_{arom}), 130.0 (C_{quatarom}), 129.7 (2xCH_{arom}), 128.9 (2xCH_{arom}), 128.5 (2xCH_{arom}), 128.1 (2xCH_{arom}), 127.7 (CH_{arom}), 68.5 (C₃), 65.4 (C₂), 55.0 (C₅), 44.1 (C₁).

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}): 1755, 1710, 1443, 1266, 1112, 944, 792, 765, 701, 572, 438.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 315.1233; found: 315.1244.



171 (1 eq., 0.25 mmol, 78.6 mg) and $\text{Cp}^*_2\text{ZrCl}_2$ (1 eq., 0.25 mmol, 97.3 mg) were introduced into a dried and argon-flushed round-bottomed flask. THF (1.25 mL) was added and the flask was placed at -20°C . A solution of DIBAL-H in THF (1 M, 3 eq., 0.75 mmol, 0.75 mL) was then added *via* a syringe driver (7 mL/h) and the reaction was followed by TLC analysis till consumption of the starting material. The solution was warmed up to room temperature, diluted by CH_2Cl_2 (15 mL) and washed with citric acid (1 M, 10 mL) and HCl (1 M, 10 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 80/20) to give **229** as a colorless oil (0.0243 g, 38% yield).

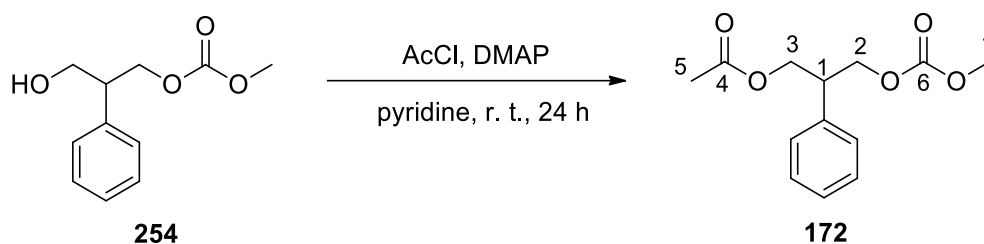
Rf (cyclohexane/EtOAc: 80/20): 0.27.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.0 (m, 2H_{arom}), 7.56 (m, 1H_{arom}), 7.48 – 7.27 (m, 7H_{arom}), 4.56 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, H_2), 3.87 (ddd, $J = 6.5, 8.8, 12.6$ Hz, 2H, H_3), 3.31 (quint, $J = 6.5$ Hz, 1H, H_1), 2.72 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 166.9 (C_4), 139.2 ($\text{C}_{\text{quat arom}}$), 133.2 ($\text{C}_{\text{H arom}}$), 130 ($\text{C}_{\text{quat arom}}$), 129.7 ($2\times\text{C}_{\text{H arom}}$), 128.8 ($2\times\text{C}_{\text{H arom}}$), 128.5 ($2\times\text{C}_{\text{H arom}}$), 128.2 ($2\times\text{C}_{\text{H arom}}$), 127.4 ($\text{C}_{\text{H arom}}$), 65.5 (C_2), 63.7 (C_3), 47.5 (C_1).

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}): 3028, 2958, 2887, 1715, 1269, 1114, 1025, 699, 536.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 257.1178; found: 257.1173.



To a solution of **254** (1 eq., 1.19 mmol, 0.25 g) in pyridine (2.5 eq., 0.24 mL) at 0 °C under argon were successively added DMAP (1 mol%, 11.9 μmol , 1.5 mg) and acetyl chloride (1.2 eq., 1.42 mmol, 0.10 mL). After 90 minutes, 1 additional equivalent of acetyl chloride was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction was quenched by addition of MeOH (4 mL) and diluted with AcOEt (20 mL). The organic phase was washed with HCl (1 M, 10 mL), a saturated solution of NaHCO₃ (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was filtered through silica gel (cyclohexane/EtOAc: 90/10) to give **172** as a colorless oil (0.257 g, 86% yield).

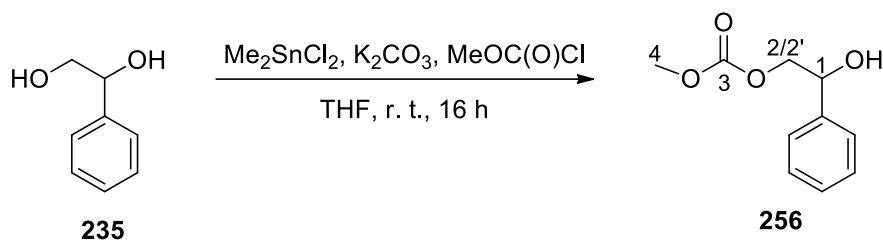
R_f (cyclohexane/EtOAc: 90/10): 0.25.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.39 – 7.17 (m, 5H_{arom}), 4.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, H₂), 4.35 (dd, $J = 6.6, 0.7$ Hz, 2H, H₃), 3.74 (s, 3H, H₇), 3.34 (quint, $J = 6.6$ Hz, 1H, H₁), 2.01 (s, 3H, H₅).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 170.9 (C₄), 155.7 (C₆), 138.0 (C_{quat}), 128.9 (2xCH_{arom}), 128.1 (2xCH_{arom}), 127.7 (CH_{arom}), 68.4 (C₂), 64.8 (C₃), 55.0 (C₇), 44.0 (C₁), 21.0 (C₅).

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2958, 1738, 1442, 1222, 1035, 962, 791, 700.

HRMS: m/z calculated for C₁₃H₁₇O₅ [M+H]⁺: 253.1076; found: 253.1083.



To a solution of 1-phenylethane-1,2-diol **235** (1 eq., 9 mmol, 1.244 g) in THF (45 mL) were successively added Me_2SnCl_2 (1 mol%, 0.09 mmol, 0.0198 g) and K_2CO_3 (2 eq., 18 mmol, 2.4877 g) at room temperature under argon. To this suspension was added methyl chloroformate (1.2 eq., 10.8 mmol, 0.83 mL) dropwise and the reaction was stirred overnight. The reaction was then quenched by addition of water (10 mL) and extracted two times with CH_2Cl_2 (20 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc : 70/30) to give **256** as a colorless oil (828.1 mg, 47% yield).

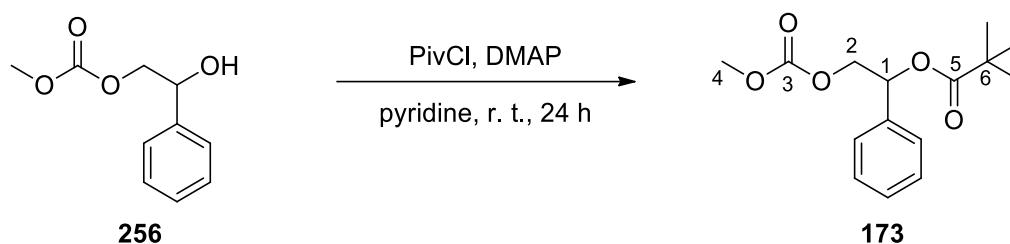
R_f (cyclohexane/EtOAc: 80/20): 0.28.

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.43 – 7.28 (m, 5H_{arom}), 4.99 (dd, $J = 8.3, 3.2$ Hz, 1H, H₁), 4.30 (dd, $J = 11.2, 3.2$ Hz, 1H, H₂), 4.21 (dd, $J = 11.2, 8.3$ Hz, 1H, H_{2'}), 3.79 (s, 3H, H₄), 2.70 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 155.9 (C₃), 139.4 (C_{quat arom}), 128.6 (2xC_H_{arom}), 128.3 (C_H_{arom}), 126.2 (2xC_H_{arom}), 72.5 (C₂), 72.3 (C₁), 55.1 (C₄).

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}): 2952, 1795, 1745, 1443, 1261, 1067, 969, 760, 699.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$]⁺: 179.0708; found: 179.0712.



To a solution of **256** (1 eq., 1.02 mmol, 0.2 g) and DMAP (1 mol%, 10.2 μmol , 1.5 mg) in pyridine (0.21 mL) under argon at 0 °C was added pivaloyl chloride (1.2 eq., 1.22 mmol, 0.15 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction was quenched by addition of MeOH (4 mL) and diluted with EtOAc (20 mL). The organic phase was washed with HCl (1 M, 10 mL), a saturated solution of NaHCO_3 (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was finally purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10) to give **173** as a colorless oil (0.219 g, 73% yield).

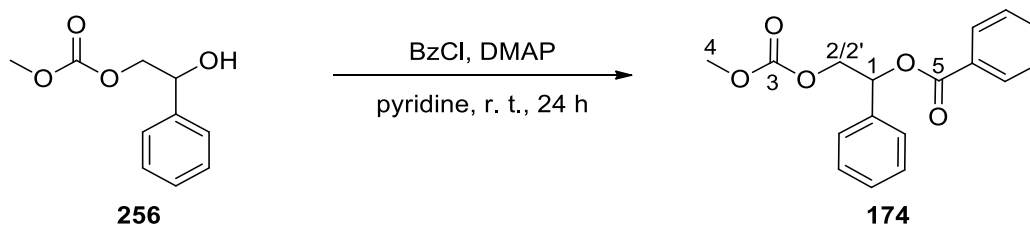
R_f (cyclohexane/EtOAc: 90/10): 0.44.

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.41 – 7.29 (m, 5H_{arom}), 6.00 (dd, $J = 8.1, 3.8$ Hz, 1H, H₁), 4.47 – 4.28 (m, 2H, H₂), 3.78 (s, 3H, H₄), 1.23 (s, 9H, C(O)C(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 177.4 (C₅), 155.7 (C₃), 136.5 (C_{quat}), 128.8 (2xCH_{arom}), 128.7 (CH_{arom}), 126.6 (2xCH_{arom}), 73.1 (C₁), 69.6 (C₂), 55.1 (C₄), 38.9 (C₆), 27.1 (C(O)C(CH₃)₃).

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2960, 1733, 1444, 1258, 1144, 977, 760, 699.

HRMS characterization proved to be impossible due to the fragility of the product.



To a solution of **256** (1 eq., 0.51 mmol, 0.1 g) and DMAP (1 mol%, 5.1 μmol , 0.6 mg) in pyridine (0.1 mL) under argon at 0 °C was added benzoyl chloride (1.1 eq., 0.56 mmol, 65 μL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction was quenched by addition of MeOH (4 mL) and diluted with EtOAc (20 mL). The organic phase was washed with HCl (1 M, 10 mL), a saturated solution of NaHCO₃ (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was finally purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 95/5) to give **174** as a colorless oil (0.1417 g, 93% yield).

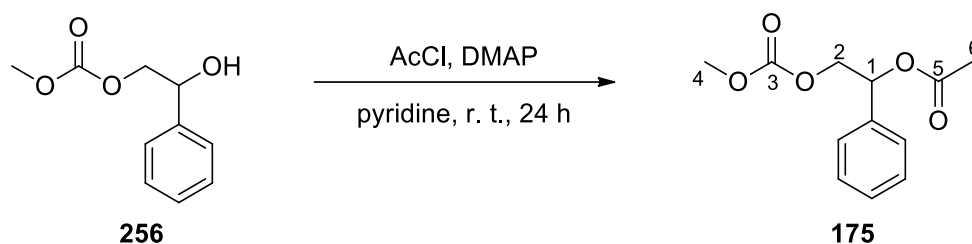
R_f (cyclohexane/EtOAc: 95/5): 0.19.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.16 – 8.11 (m, 2H_{arom}), 7.62 – 7.27 (m, 8H_{arom}), 6.33 (dd, $J = 8.2, 3.6$ Hz, 1H, H₁), 4.62 – 4.53 (m, 1H, H₂), 4.47 (dd, $J = 11.8, 3.6$ Hz, 1H, H_{2'}), 3.77 (s, 3H, H₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 165.6 (C₅), 155.7 (C₃), 136.3 (C_{quat arom}), 136.0 (C_{quat arom}), 133.4 (CH_{arom}), 129.9 (2xCH_{arom}), 129.8 (2xCH_{arom}), 128.9 (2xCH_{arom}), 128.6 (2xCH_{arom}), 126.8 (CH_{arom}), 74.0 (C₁), 69.4 (C₂), 55.1 (C₄).

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2958, 1749, 1720, 1450, 1244, 1070, 976, 698.

HRMS: m/z calculated for C₁₇H₁₇O₅ [M+H]⁺: 301.1076; found: 301.1077.



To a solution of **256** (1 eq., 1.02 mmol, 0.2 g) and DMAP (1 mol%, 10.2 μmol , 1.5 mg) in pyridine (0.21 mL) under argon at 0 °C was added acetyl chloride (1.2 eq., 1.22 mmol, 0.08 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction was quenched by addition of MeOH (4 mL) and diluted with EtOAc (20 mL). The organic phase was washed with HCl (1 M, 10 mL), a saturated solution of NaHCO₃ (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was finally purified by flash column chromatography (petroleum ether/EtOAc: 90/10) to give **175** as a colorless oil (0.1877 g, 77% yield).

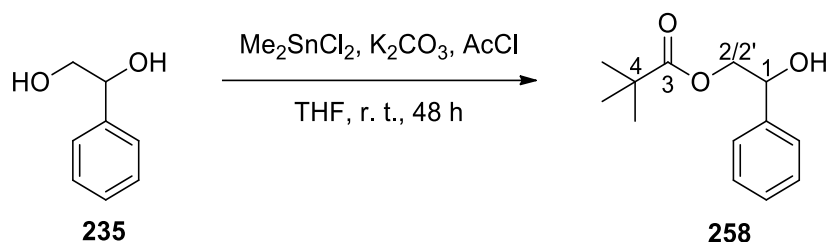
R_f (petroleum ether/EtOAc: 90/10): 0.32.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.43 – 7.29 (m, 5H_{arom}), 6.04 (dd, $J = 7.1, 4.7$ Hz, 1H, H₁), 4.38 – 4.34 (m, 2H, H₂), 3.79 (s, 3H, H₄), 2.12 (s, 3H, H₆).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 170.2 (C₅), 155.6 (C₃), 136.2 (C_{quat}), 128.87 (CH_{arom}), 128.85 (2xCH_{arom}), 126.8 (2xCH_{arom}), 73.3 (C₁), 69.5 (C₂), 55.2 (C₄), 21.2 (C₆).

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2959, 1743, 1443, 1266, 1221, 951, 761, 699.

HRMS characterization proved to be impossible due to the fragility of the product.



To a solution of **235** (1 eq., 7.23 mmol, 1 g) in THF (36.2 mL) under argon were successively added Me_2SnCl_2 (0.1 eq., 0.723 mmol, 0.159 g) and K_2CO_3 (2 eq., 14.46 mmol, 2 g). To this suspension was then added pivaloyl chloride (1.2 eq., 8.68 mmol, 1.07 mL) dropwise and the reaction was stirred for 48 hours. The reaction was then quenched by addition of water (30 mL) and extracted two times with CH_2Cl_2 (60 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10) to **258** give as a colorless liquid (0.3934 g, 24% yield).

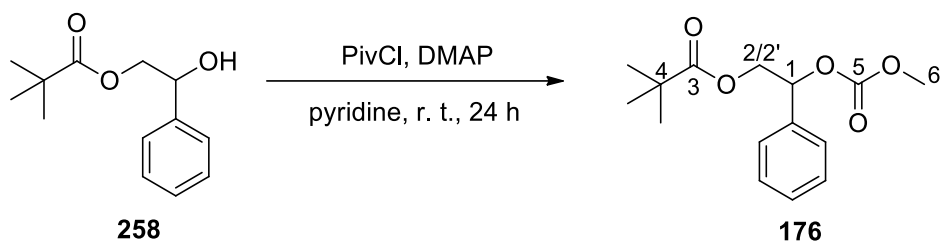
R_f (cyclohexane/EtOAc: 80/20): 0.42.

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.43 – 7.28 (m, 5H_{arom}), 4.97 (dd, $J = 7.9, 3.7$ Hz, 1H, H₁), 4.29 (dd, $J = 11.5, 3.7$ Hz, 2H, H₂), 4.19 (dd, $J = 11.5, 7.9$ Hz, 2H, H_{2'}), 2.54 (s, 1H, OH), 1.20 (s, 9H, C(O)C(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 178.9 (C₃), 140.1 (C_{quat arom}), 128.6 (2xC_{H arom}), 128.2 (C_{H arom}), 126.3 (2xC_{H arom}), 72.6 (C₁), 69.3 (C₂), 39.0 (C₄), 27.3 (C(O)C(C_H)₃).

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 3445, 2973, 1710, 1284, 1150, 699, 532.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2$ [M-H₂O]⁺: 205.1229; found: 205.1222.



To a solution of **258** (1 eq., 1.35 mmol, 0.3 g) and DMAP (1 mol%, 13.5 μmol , 1.6 mg) in pyridine (2.5 eq., 0.27 mL) at 0 °C under argon was added methyl chloroformate (1.2 eq., 1.62 mmol, 0.13 mL) at 0 °C and the reaction was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction was quenched by addition of MeOH (4 mL) and diluted with EtOAc (20 mL). The organic phase was washed with HCl (1 M, 10 mL), a saturated solution of NaHCO₃ (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10) to give **176** as a colorless oil (0.3423 g, 42% yield).

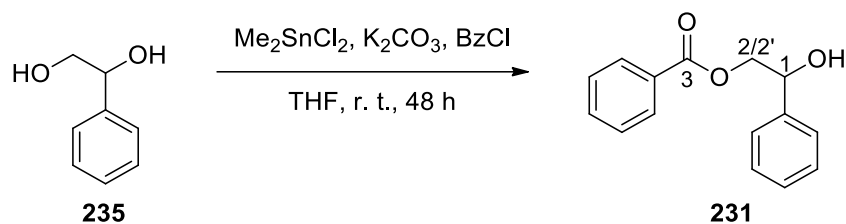
R_f (cyclohexane/EtOAc: 90/10): 0.40.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.43 – 7.29 (m, 5H_{arom}), 5.89 (dd, $J = 7.1, 5.1$ Hz, 1H, H₁), 4.33 (s, 1H, H₂), 4.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_{2'}), 3.78 (s, 3H, H₆), 1.17 (s, 9H, C(O)C(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 178.2 (C₃), 155.2 (C₅), 136.0 (C_{quat arom}), 129.0 (CH_{arom}), 128.8 (2xCH_{arom}), 126.8 (2xCH_{arom}), 77.4 (C₁), 66.0 (C₂), 55.1 (C₆), 38.9 (C₄), 27.2 (C(O)C(CH₃)₃).

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2960, 1751, 1733, 1442, 1262, 1147, 699.

HRMS: m/z calculated for C₁₅H₂₄NO₅ [M+NH₄]⁺: 298.1654; found: 298.1649.



To a solution of **235** (1 eq., 7.23 mmol, 1 g) in THF (36.2 mL) under argon were successively added Me_2SnCl_2 (0.1 eq., 0.723 mmol, 0.159 g) and K_2CO_3 (2 eq., 14.46 mmol, 2 g). To this suspension was then added benzoyl chloride (1.2 eq., 8.68 mmol, 1.01 mL) dropwise and the reaction was stirred for 48 hours. The reaction was then quenched by addition of water (30 mL) and extracted two times with CH_2Cl_2 (60 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10) to give **231** as a colorless liquid (1.36 g, 78% yield).

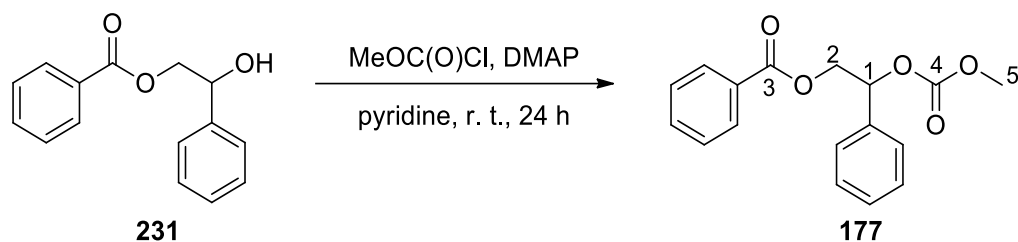
Rf (cyclohexane/EtOAc: 60/40): 0.72.

mp: 70 – 71 °C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.15 – 7.91 (m, 2H_{arom}), 7.66 – 7.52 (m, 1H_{arom}), 7.50 – 7.29 (m, 7H_{arom}), 5.11 (dd, $J = 8.1, 3.5$ Hz, 1H, H_1), 4.53 (dd, $J = 11.6, 3.5$ Hz, 1H, H_2), 4.43 (dd, $J = 11.6, 8.1$ Hz, 1H, H_2'), 2.73 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 166.9 ($\underline{\text{C}}_3$), 140.0 ($\underline{\text{C}}_{\text{quat arom}}$), 133.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{H arom}}$), 129.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{quat arom}}$), 128.8 ($2\times\underline{\text{C}}_{\text{H arom}}$), 128.6 ($2\times\underline{\text{C}}_{\text{H arom}}$), 128.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{H arom}}$), 126.3 ($2\times\underline{\text{C}}_{\text{H arom}}$), 72.7 ($\underline{\text{C}}_1$), 69.9 ($\underline{\text{C}}_2$).

Spectral data matched with the literature.¹²⁷



To a solution of **231** (1 eq., 0.826 mmol, 0.2 g) and DMAP (2 mol%, 16.5 μmol , 2 mg) in pyridine (2.5 eq., 2.065 mmol, 0.166 mL) at 0 °C under argon was added methyl chloroformate (1.2 eq., 0.991 mmol, 0.08 mL) and the reaction was stirred at room temperature. After 90 minutes, 1 additional equivalent of methyl chloroformate was added. After 6 hours, the reaction was quenched by addition of MeOH (4 mL) and diluted with EtOAc (20 mL). The organic phase was washed with HCl (1 M, 10 mL), a saturated solution of NaHCO_3 (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10) to give **177** as a white solid (0.168 g, 68% yield).

R_f (cyclohexane/EtOAc: 80/20): 0.74.

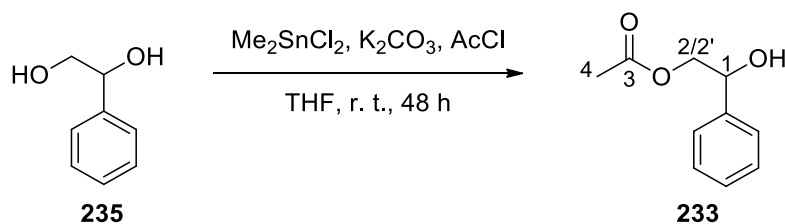
mp: 65 – 66 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.05 – 8.01 (m, 2H_{arom}), 7.60 – 7.55 (m, 1H_{arom}), 7.48 – 7.36 (m, 7H_{arom}), 6.02 (dd, $J = 7.1, 4.8$ Hz, 1H, H₁), 4.59 (ddd, $J = 4.9, 9.9, 14.7$ Hz, 2H, H₂), 3.77 (s, 3H, H₅).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 166.3 (C₃), 155.2 (C₄), 136.0 (C_{quat arom}), 133.3 (CH_{arom}), 129.9 (2xCH_{arom}), 129.8 (C_{quat arom}), 129.1 (CH_{arom}), 128.9 (2xCH_{arom}), 128.6 (2xCH_{arom}), 126.8 (2xCH_{arom}), 77.2 (C₁), 66.7 (C₂), 55.2 (C₅).

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}): 2952, 1743, 1704, 1440, 1291, 1251, 1117, 1027, 937, 698, 533.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2$ [$\text{M}-\text{HCO}_2\text{Me}$]⁺: 225.0916; found: 225.0913.



To a solution of **235** (1 eq., 3.62 mmol, 0.5 g) in THF (18.1 mL) under argon were successively added Me_2SnCl_2 (0.1 eq., 0.362 mmol, 79 mg) and K_2CO_3 (2 eq., 7.24 mmol, 1 g). To this suspension was then added acetyl chloride (1.2 eq., 4.34 mmol, 0.31 mL) dropwise and the reaction was stirred for 48 hours. The reaction was then quenched by addition of water (20 mL) and extracted two times with CH_2Cl_2 (40 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (petroleum ether/EtOAc: 70/30) to give **233** as a yellow liquid (0.415 g, 64% yield).

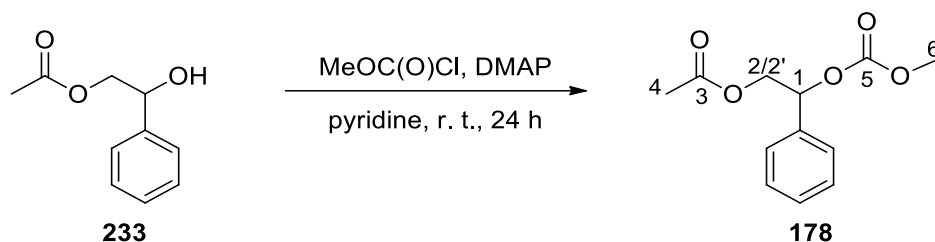
R_f (petroleum ether/EtOAc: 70/30): 0.42.

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.41 – 7.27 (m, 5H_{arom}), 4.94 (dd, $J = 8.4, 3.4$ Hz, 1H, H₁), 4.29 (dd, $J = 11.6, 3.4$ Hz, 1H, H₂), 4.16 (dd, $J = 11.6, 8.4$ Hz, 1H, H_{2'}), 2.73 (s, 1H, OH), 2.09 (s, 3H, H₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 171.4 (C₃), 139.9 (C_{quat arom}), 128.7 (2xC_{H arom}), 128.4 (C_{H arom}), 126.2 (2xC_{H arom}), 72.5 (C₁), 69.4 (C₂), 21.0 (C₄).

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}): 3425, 2953, 1721, 1378, 1228, 1036, 758, 700, 532.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$: 163.0759; found: 163.0753.



To a solution of **233** (1 eq., 1.11 mmol, 0.2 g) and DMAP (1 mol%, 11.1 μmol , 1.4 mg) in pyridine (2.5 eq., 0.22 mL) at 0 °C under argon was added methyl chloroformate (1.2 eq., 1.33 mmol, 0.1 mL) and the reaction was stirred at room temperature for 24 hours. After 90 minutes, 1 additional equivalent of methyl chloroformate was added. After 6 hours, the reaction was quenched by addition of MeOH (4 mL) and diluted with EtOAc (20 mL). The organic phase was extracted with HCl (1 M, 10 mL), a saturated solution of NaHCO_3 (10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 90/10) to give **178** as a colorless oil (0.1767 g, 66% yield).

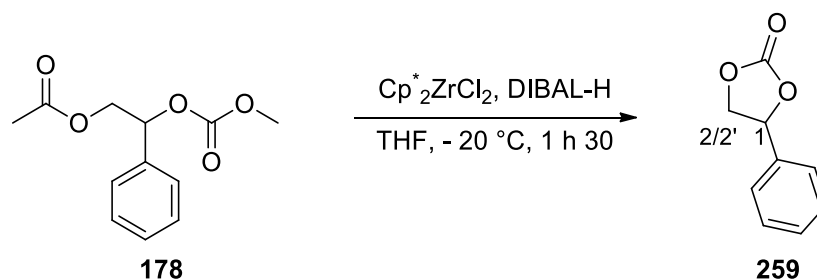
R_f (cyclohexane/EtOAc: 90/10): 0.25.

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.43 – 7.32 (m, 5H_{arom}), 5.84 (dd, $J = 8.1, 3.8$ Hz, 1H, H₁), 4.36 (dd, $J = 12.1, 3.8$ Hz, 1H, H₂), 4.29 (dd, $J = 12.1, 8.1$ Hz, 1H, H_{2'}), 3.78 (s, 3H, H₆), 2.08 (s, 3H, H₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 170.8 (C₃), 155.2 (C₅), 136.0 (C_{quat arom}), 129.1 (C_{H arom}), 128.9 (2xC_{H arom}), 126.8 (2xC_{H arom}), 66.1 (C₁), 55.1 (C₂), 29.8 (C₆), 20.9 (C₄).

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}): 2958, 1741, 1441, 1263, 1220, 1040, 938, 699, 527.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ [$\text{M}+\text{NH}_4$]⁺: 256.1185; found: 256.1190.



178 (1 eq., 0.25 mmol, 60.0 mg) and $\text{Cp}^*_2\text{ZrCl}_2$ (1 eq., 0.25 mmol, 108.20 mg) were introduced into a dried and argon-flushed round-bottomed flask. THF (1.25 mL) was added and the flask was placed at $-20\text{ }^\circ\text{C}$. A solution of DIBAL-H in THF (1 M, 3 eq., 0.75 mmol, 0.75 mL) was then added *via* a syringe driver (3.5 mL/h) and the reaction was followed by TLC analysis till consumption of the starting material. The reaction mixture was then warmed-up to room temperature and part of the zirconium salt was precipitated by addition of heptane (10 mL). After filtration through celite, the solution was quenched with citric acid (1 M, 10 mL) and washed with HCl (1 M, 10 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was filtered through silica gel (cyclohexane/EtOAc: 70/30) to give **259** as a colorless oil (0.0103 g, 25% yield).

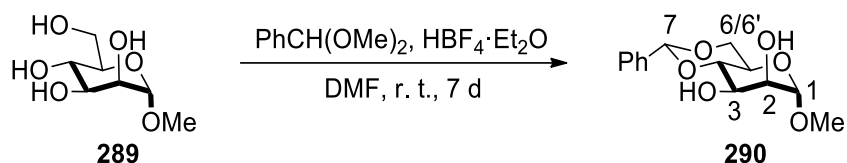
Rf (cyclohexane/EtOAc: 80/20): 0.16.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.49 – 7.33 (m, 5H_{arom}), 5.68 (t, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H, H_2), 4.80 (t, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H, H_2'), 4.35 (dd, $J = 8.6, 8.2\text{ Hz}$, 1H, H_1).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 154.9 ($\text{C}=\text{O}$), 135.9 ($\text{C}_{\text{quat arom}}$), 129.9 ($2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 129.4 (CH_{arom}), 126.0 ($2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 78.1 (C_1), 71.3 (C_2).

Spectral data matched the ones described in the literature.¹²⁸

¹²⁸ Shen, Y.-M.; Duan, W.-L.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3080-3089.



To a solution of methyl- α -D-mannopyranoside **289** (1 eq., 51.5 mmol, 10 g) in DMF (0.31 M, 166 mL) at 0 °C under argon was added benzaldehyde dimethyl acetate (1.4 eq., 72.1 mmol, 10.82 mL). Tetrafluoroboric acid diethyl ether complex (w/w: 50/50, 1.4 eq., 72.1 mmol, 19.65 mL) was introduced dropwise and the resulting mixture was stirred at room temperature for seven days. Triethylamine (3.4 eq., 175.1 mmol, 24.41 mL) was then added and the crude was concentrated under *vacuum*. The crude was purified by flash column chromatography (petroleum ether/EtOAc: 1/1) to give **290** as a white solid (26.74 mmol, 7.55 g, 52% yield).

Rf (cyclohexane/EtOAc: 60/40): 0.34.

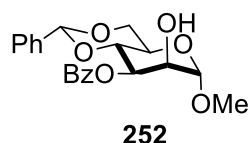
mp: 131 – 132 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.50 – 7.47 (m, 2H_{arom}), 7.40 – 7.36 (m, 3H_{arom}), 5.55 (s, 1H, H₇), 4.72 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H₁), 4.30 – 4.26 (m, 1H, H₄), 4.05 – 3.98 (m, 2H, H₅, H₆), 3.97 – 3.78 (m, 3H, H₂, H₃, H_{6'}), 3.38 (s, 3H, OMe), 2.86 (s, 1H, OH), 2.83 (s, 1H, OH).

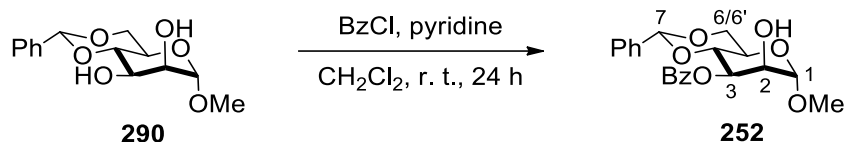
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 137.30 (C_{quat}), 129.5 (C_{Harom}), 128.5 (2x C_{Harom}), 126.4 (2x C_{Harom}), 102.4 (C₇), 101.4 (C₁), 79.0 (C₄), 71.0 (C₂), 69.0 (C₆), 68.8 (C₃), 63.0 (C₅), 55.3 (OCH₃).

Spectral data matched with the literature.¹²⁹

¹²⁹ Yoza, K.; Amanokura, N.; Ono, Y.; Akao, T.; Shinmori, H.; Takeuchi, M.; Shinkai, S.; Reinhoudt, D. N. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2722–2729.

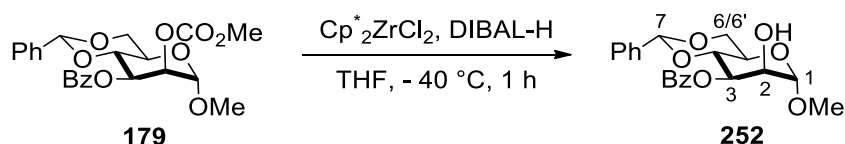


- **Experimental procedure A:**

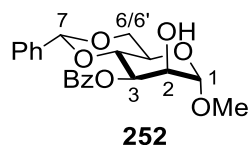


To a solution of **290** (1 eq., 3.54 mmol, 1.0 g) and pyridine (10.2 eq., 36.1 mmol, 2.91 mL) in anhydrous CH_2Cl_2 (0.28 M, 12.6 mL) at 0 °C under argon, was added benzoyl chloride (1.04 eq., 3.68 mmol, 0.43 mL) dropwise *via* a syringe driver (1 mL/h). The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours. Methanol (2 mL) was then introduced and the crude was concentrated under *vacuum*. The crude was diluted with CH_2Cl_2 (35 mL) and washed with a saturated solution of NH_4Cl (17 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under *vacuum*. The crude was purified by flash column chromatography (DCM/EtOAc: 95/5) to give **252** as a white powder (2.67 mmol, 1.033 g, 73% yield).

- **Experimental procedure B:**



179 (1 eq., 0.25 mmol, 111.1 mg) and Cp^*ZrCl_2 (3 eq., 0.75 mmol, 324.4 mg) were introduced into a dried and argon-flushed round-bottomed flask. THF (1.25 mL) was added and the flask was placed at - 40 °C. A solution of DIBAL-H in THF (1 M, 4.5 eq., 1.125 mmol, 1.13 mL) was then added *via* a syringe driver (3.5 mL/h) and the reaction was followed by TLC analysis till consumption of the starting material. CH_2Cl_2 (2 mL) and a solution of Rochelle salts (1 M, 2 mL) were added at - 40 °C. The crude was stirred overnight at room temperature and extracted with CH_2Cl_2 . The organic phase was then dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was finally filtered through silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 99/1) to give **252** as a white powder (58.5mg, 60% yield).



R_f (petroleum ether/EtOAc: 70/30): 0.26.

mp: 129 – 130 °C.

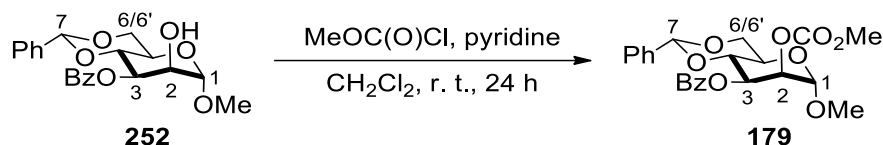
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.08 – 8.05 (m, 2H_{arom}), 7.60 – 7.53 (m, 1H_{arom}), 7.46 – 7.40 (m, 4H_{arom}), 7.34 – 7.31 (m, 3H_{arom}), 5.61 (s, 1H, H₇), 5.56 (dd, *J* = 10.2, 3.3 Hz, 1H, H₃), 4.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H₁), 4.35 – 4.24 (m, 3H, H₂, H₄, H₅), 4.04 – 3.87 (m, 2H, H₆, H_{6'}), 3.44 (s, 3H, OMe), 2.48 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 165.7 (C(O)Ph), 137.3 (C_{quat}), 133.4 (CH_{arom}), 129.94 (2xCH_{arom}), 129.83 (C_{quat}), 129.1 (CH_{arom}), 128.6 (2xCH_{arom}), 128.3 (2xCH_{arom}), 126.2 (2xCH_{arom}), 102.0 (C₇), 101.6 (C₁), 76.3 (C₄), 71.6 (C₃), 69.9 (C₂), 69.0 (C₆), 63.9 (C₅), 55.3 (OCH₃).

[α]²¹_D: - 17 (c 1.00, CHCl₃).

IR (neat) *v*_{max} (cm⁻¹): 1708, 1278, 1100, 1057, 968, 712.

HRMS: *m/z* calculated for C₂₁H₂₃O₇ [M+H]⁺: 387.1444; found: 387.1448.



To a solution of **252** (1 eq., 2.588 mmol, 1.0 g) and pyridine (10.2 eq., 2.69 mmol, 2.13 mL) in anhydrous CH_2Cl_2 (0.31 M, 8.24 mL) at 0 °C under argon, was added methyl chloroformate (1.04 eq., 2.69 mmol, 0.21 mL) dropwise *via* a syringe driver (1 mL/h). After 4 hours, an additional equivalent of methyl chloroformate (1.04 eq., 2.69 mmol, 0.21 mL) was added. After 4 hours, an other additional equivalent of methyl chloroformate (1.04 eq., 2.69 mmol, 0.21 mL) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Methanol (2 mL) was then introduced and the crude was concentrated under *vacuum*. The crude was diluted in CH_2Cl_2 (20 mL) and washed with a saturated solution of NH_4Cl (9 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under *vacuum*. The crude was purified by flash column chromatography (petroleum ether/EtOAc: 80/20) to give **179** as a white powder (1.34 mmol, 0.597 g, 52% yield).

Rf (petroleum ether/EtOAc: 80/20): 0.44.

mp: 151 – 152 °C.

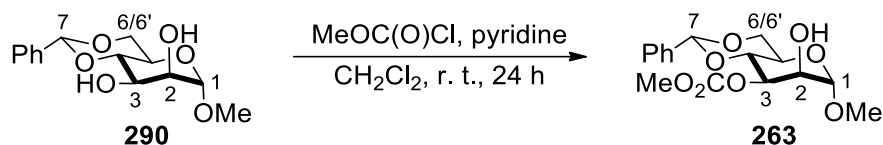
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.04 – 8.00 (m, 2 H_{arom}), 7.58 – 7.52 (m, 1 H_{arom}), 7.45 – 7.39 (m, 4 H_{arom}), 7.34 – 7.30 (m, 3 H_{arom}), 5.68 (dd, $J = 10.3, 3.5$ Hz, 1H, H_3), 5.62 (s, 1H, H_7), 5.30 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H, H_2), 4.84 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H_1), 4.33 (dd, $J = 10.3, 4.5$ Hz, 1H, H_6), 4.24 (dd, $J = 10.3, 9.3$ Hz, 1H, H_4), 4.04 (ddd, $J = 10.3, 9.3, 4.5$ Hz, 1H, H_5), 3.91 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, H_6'), 3.74 (s, 3H, CO_2Me), 3.46 (s, 3H, OMe).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 165.5 ($\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$), 155.0 ($\underline{\text{C}}(\text{O})\text{OCH}_3$), 137.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{quat}}$), 133.3 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 129.9 (2 \times $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 129.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{quat}}$), 129.2 (2 \times $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 128.5 (2 \times $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 128.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 126.3 (2 \times $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 102.0 ($\underline{\text{C}}_7$), 99.4 ($\underline{\text{C}}_1$), 76.2 ($\underline{\text{C}}_4$), 74.1 ($\underline{\text{C}}_2$), 69.0 ($\underline{\text{C}}_3$), 68.9 ($\underline{\text{C}}_6$), 63.9 ($\underline{\text{C}}_5$), 55.5 (OCH_3), 55.4 ($\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$).

$[\alpha]_D^{21}$: - 22 (c 1.00, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}): 2900, 1750, 1723, 1256, 1071, 764, 702.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 445.1490; found: 445.1499.



To a solution of **290** (1 eq., 7.08 mmol, 2 g) and pyridine (10.2 eq., 72.3 mmol, 5.82 mL) in anhydrous CH_2Cl_2 (0.28 M, 25.3 mL) at 0 °C under argon, was added methyl chloroformate (1.04 eq., 7.37 mmol, 0.57 mL) dropwise *via* a syringe driver (1 mL/h). The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours. Methanol (2 mL) was then introduced and the crude was concentrated under *vacuum*. The crude was diluted with CH_2Cl_2 (15 mL) and washed with a saturated solution of NH_4Cl (8 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under *vacuum*. The crude was purified by flash column chromatography (petroleum ether/EtOAc: 70/30) to give **263** as a white powder (2.87 mmol, 0.975 g, 41% yield).

Rf (petroleum ether/EtOAc: 60/40): 0.34.

mp: 52 – 53 °C.

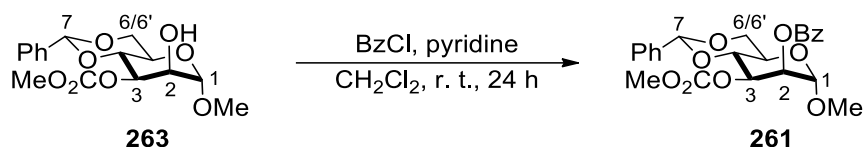
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.67 – 7.41 (m, 2H_{arom}), 7.41 – 7.31 (m, 3H_{arom}), 5.56 (s, 1H, H_7), 5.16 (dd, $J = 10.2, 3.3$ Hz, 1H, H_3), 4.77 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H_1), 4.35 – 4.24 (m, 1H, H_4), 4.21 (dd, $J = 3.3, 1.7$ Hz, 1H, H_2), 4.20 – 4.07 (m, 1H, H_5), 3.99 – 3.80 (m, 2H, $\text{H}_6, \text{H}_{6'}$), 3.79 (s, 3H, CO_2Me), 3.42 (s, 3H, OMe).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 154.7 ($\underline{\text{C}}(\text{O})\text{OCH}_3$), 137.3 ($\underline{\text{C}}_{\text{quat}}$), 129.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{Harom}}$), 128.4 ($2\times\underline{\text{C}}_{\text{Harom}}$), 126.4 ($2\times\underline{\text{C}}_{\text{Harom}}$), 102.1 ($\underline{\text{C}}_7$), 101.4 ($\underline{\text{C}}_1$), 76.1 ($\underline{\text{C}}_4$), 74.7 ($\underline{\text{C}}_2$), 69.7 ($\underline{\text{C}}_3$), 68.9 ($\underline{\text{C}}_6$), 63.7 ($\underline{\text{C}}_5$), 55.29 ($\text{C}(\text{O})\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 55.26 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

$[\alpha]_D^{21}$: + 49.8 (c 1.00, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}): 3673, 2972, 1748, 1440, 1267, 1090, 1055, 699, 405.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_8$ $[\text{M}]^+$: 341.1236; found: 341.1237.



To a solution of **263** (1 eq., 1.91 mmol, 0.65 g) and pyridine (10.2 eq., 19.49 mmol, 1.57 mL) in anhydrous CH_2Cl_2 (0.28 M, 6.8 mL) at 0 °C under argon, was added benzoyl chloride (1.04 eq., 1.99 mmol, 0.23 mL) dropwise *via* a syringe driver (1 mL/h). After 4 hours, an additional equivalent of benzoyl chloride was added. After 4 hours, an other additional equivalent of benzoyl chloride (1.04 eq., 1.99 mmol, 0.23 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. Methanol (2 mL) was then introduced and the crude was concentrated under *vacuum*. The crude was diluted in CH_2Cl_2 (20 mL) and washed with a saturated solution of NH_4Cl (9 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under *vacuum*. The crude was purified by flash column chromatography (petroleum ether/EtOAc: 85/15) to give **261** as a white powder (1.61 mmol, 0.714 g, 84% yield).

R_f (petroleum ether/EtOAc: 85/15): 0.38.

mp: 58 – 60 °C.

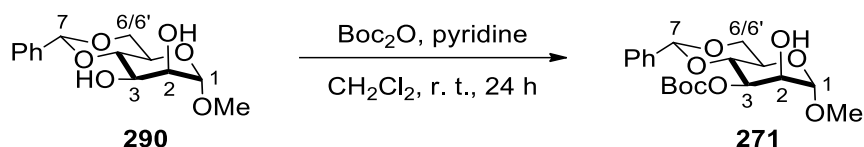
¹H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.14 – 8.02 (m, 2H_{arom}), 7.67 – 7.55 (m, 1H_{arom}), 7.55 – 7.43 (m, 4H_{arom}), 7.42 – 7.31 (m, 3H_{arom}), 5.63 (m, 2H, H₇, H₂), 5.34 (dd, $J = 10.3, 3.5$ Hz, 1H, H₃), 4.86 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H₁), 4.34 (dd, $J = 10.3, 4.4$ Hz, 1H, H₄), 4.28 – 3.81 (m, 3H, H₅, H₆, H_{6'}), 3.76 (s, 3H, CO_2Me), 3.46 (s, 3H, OMe).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 165.7 ($\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$), 154.7 ($\underline{\text{C}}(\text{O})\text{OCH}_3$), 137.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{quat}}$), 133.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 130.1 (2x $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 129.5 ($\underline{\text{C}}_{\text{quat}}$), 129.3 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 128.7 (2x $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 128.4 (2x $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 126.4 (2x $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 102.2 ($\underline{\text{C}}_7$), 99.7 ($\underline{\text{C}}_1$), 76.6 ($\underline{\text{C}}_4$), 72.5 ($\underline{\text{C}}_2$), 70.5 ($\underline{\text{C}}_3$), 69.0 ($\underline{\text{C}}_6$), 63.8 ($\underline{\text{C}}_5$), 55.5 ($\text{C}(\text{O})\underline{\text{O}}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 55.3 ($\underline{\text{O}}\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

$[\alpha]_D^{21}$: - 85.3 (c 1.00, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}): 1752, 1726, 1443, 1250, 1067, 979, 711.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 445.1499; found: 445.1520.



To a solution of **290** (1 eq., 5.31 mmol, 1.5 g) and pyridine (10.2 eq., 54.2 mmol, 4.37 mL) in anhydrous CH_2Cl_2 (0.31 M, 17 mL) at 0 °C under argon, was added a solution of di-*tert*-butyl dicarbonate (1.04 eq., 5.53 mmol, 1.205 g) in anhydrous CH_2Cl_2 (2 mL) dropwise *via* a syringe driver (1 mL/h). The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours. Methanol (2 mL) was then introduced and the crude was concentrated under *vacuum*. The crude was diluted by CH_2Cl_2 (35 mL) and washed with a saturated solution of NH_4Cl (17 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under *vacuum*. The crude was purified by flash column chromatography (petroleum ether/EtOAc: 70/30) to give **271** as a white powder (1.72 mmol, 0.656 g, 32% yield).

R_f (petroleum ether/EtOAc: 70/30): 0.40.

mp: 52 – 53 °C.

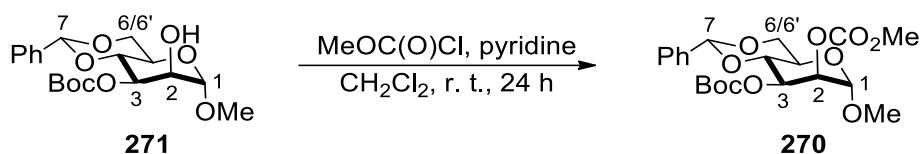
¹H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.49 – 7.45 (m, 2H_{arom}), 7.36 – 7.31 (m, 3H_{arom}), 5.55 (s, 1H, H₇), 5.16 (dd, $J = 10.2, 3.2$ Hz, 1H, H₃), 4.77 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H₁), 4.32 – 4.27 (m, 1H, H₄), 4.21 – 4.20 (m, 1H, H₂), 4.15 – 4.08 (m, 1H, H₅), 3.95 – 3.83 (m, 2H, H₆, H_{6'}), 3.41 (s, 3H, OMe), 2.33 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, OH), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 152.4 (C(O)OC(CH₃)₃), 137.4 (C_{quat}), 129.0 (CH_{arom}), 128.2 (2xCH_{arom}), 126.3 (2xCH_{arom}), 101.8 (C₇), 101.5 (C₁), 83.2 (C(O)OC(CH₃)₃), 76.3 (C₄), 73.5 (C₂), 69.9 (C₃), 68.9 (C₆), 63.8 (C₅), 55.3 (OCH₃), 27.8 (C(O)OC(CH₃)₃).

[α]²¹_D: + 32 (c 1.00, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2979, 1746, 1370, 1254, 1117, 979, 699.

HRMS: m/z calculated for C₁₉H₃₀NO₈ [M+NH₄]⁺: 400.1971; found: 400.1981.



To a solution of **271** (1 eq., 1.04 mmol, 0.4 g) and pyridine (10.2 eq., 10.5 mmol, 0.86 mL) in anhydrous CH_2Cl_2 (0.5 M, 2.08 mL) at 0 °C under argon, was added methyl chloroformate (1.04 eq., 1.08 mmol, 0.08 mL) dropwise *via* a syringe driver (1 mL/h). After 4 hours, an additional equivalent of methyl chloroformate (1.04 eq., 1.08 mmol, 0.08 mL) was added. After 4 hours, an other additional equivalent of methyl chloroformate (1.04 eq., 1.08 mmol, 0.08 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. Methanol (2 mL) was then introduced and the crude was concentrated under *vacuum*. The crude was diluted by CH_2Cl_2 (10 mL) and washed with a saturated solution of NH_4Cl (5 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under *vacuum*. The crude was purified by flash column chromatography (petroleum ether/EtOAc: 85/15) to give **270** as a white powder (0.658 mmol, 0.290 g, 63% yield).

Rf (petroleum ether/EtOAc: 90/10): 0.27.

mp: 59 – 60 °C.

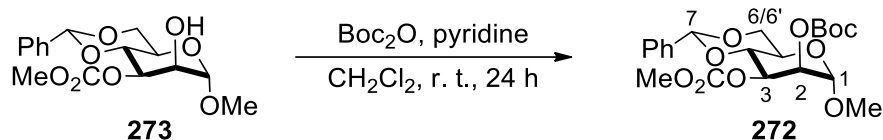
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.51 – 7.42 (m, 2H_{arom}), 7.40 – 7.31 (m, 3H_{arom}), 5.56 (s, 1H, H_7), 5.28 (dd, $J = 3.4, 1.7$ Hz, 1H, H_2), 5.18 (dd, $J = 10.3, 3.4$ Hz, 1H, H_3), 4.78 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H_1), 4.29 (dd, $J = 10.3, 4.2$ Hz, 1H, H_4), 4.09 (dd, $J = 10.3, 9.0$ Hz, 1H, H_6), 3.94 (td, $J = 9.5, 9.0, 4.2$ Hz, H_5), 3.89 – 3.84 (m, H_6'), 3.82 (s, 3H, CO_2Me), 3.42 (s, 2H, OMe), 1.47 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 155.2 ($\underline{\text{C}}(\text{O})\text{OCH}_3$), 152.3 ($\underline{\text{C}}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 137.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{quat}}$), 129.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 128.4 ($2\times\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 126.3 ($2\times\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 102.0 ($\underline{\text{C}}_7$), 99.5 ($\underline{\text{C}}_1$), 83.2 ($\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 76.1 ($\underline{\text{C}}_4$), 73.5 ($\underline{\text{C}}_3$), 71.3 ($\underline{\text{C}}_2$), 68.8 ($\underline{\text{C}}_6$), 64.0 ($\underline{\text{C}}_5$), 55.4 ($\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 55.3 (OCH_3), 27.8 ($\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$).

$[\alpha]^{21}_{\text{D}}$: + 10 (c 1.00, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}): 2983, 1751, 1371, 1252, 1065, 940, 699.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NO}_{10}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 458.2014; found: 458.2026.



To a solution of **273** (1 eq., 2.94 mmol, 1 g) and pyridine (10.2 eq., 29.99 mmol, 2.42 mL) in anhydrous CH_2Cl_2 (0.28 M, 10.5 mL) at 0°C under argon, was added di-*tert*-butyl dicarbonate (1.04 eq., 3.058 mmol, 0.667 g). After 4 hours, an additional equivalent of di-*tert*-butyl dicarbonate (1.04 eq., 3.058 mmol, 0.667 g) was added. After 4 hours, an other additional equivalent of di-*tert*-butyl dicarbonate (1.04 eq., 3.058 mmol, 0.667 g) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. Methanol (2 mL) was then introduced and the crude was concentrated under *vacuum*. The crude was diluted with CH_2Cl_2 (20 mL) and washed with a saturated solution of NH_4Cl (9 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under *vacuum*. The crude was purified by flash column chromatography (petroleum ether/EtOAc: 88/12) to give **272** as a white powder (0.91 mmol, 0.403 g, 31% yield).

Rf (petroleum ether/EtOAc: 88/12): 0.30.

mp: $56 - 57^\circ\text{C}$.

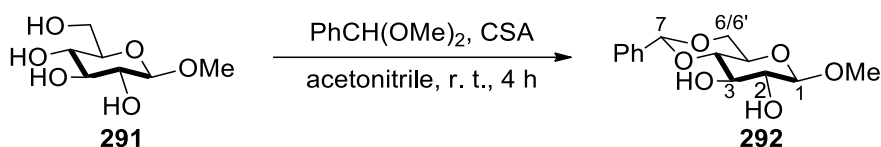
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.48 – 7.45 (m, 2H_{arom}), 7.37 – 7.34 (m, 3H_{arom}), 5.57 (s, 1H, H_7), 5.24 (dd, $J = 3.6, 1.6$ Hz, 1H, H_2), 5.18 (dd, $J = 10.2, 3.6$ Hz, 1H, H_3), 4.78 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H_1), 4.30 – 4.26 (m, 1H, H_4), 4.14 – 4.08 (m, 1H, H_5), 3.97 – 3.83 (m, 2H, $\text{H}_6, \text{H}_{6'}$), 3.77 (s, 3H, CO_2Me), 3.42 (s, 3H, OMe), 1.50 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 154.7 ($\underline{\text{C}}(\text{O})\text{OCH}_3$), 152.9 ($\underline{\text{C}}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 137.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{quat}}$), 129.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{arom}}$), 128.4 ($2\times\underline{\text{C}}_{\text{arom}}$), 126.4 ($2\times\underline{\text{C}}_{\text{arom}}$), 102.1 ($\underline{\text{C}}_7$), 99.7 ($\underline{\text{C}}_1$), 83.3 ($\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 75.9 ($\underline{\text{C}}_4$), 72.6 ($\underline{\text{C}}_2$), 72.0 ($\underline{\text{C}}_3$), 68.8 ($\underline{\text{C}}_6$), 63.7 ($\underline{\text{C}}_5$), 55.3 ($\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 55.1 (OCH_3), 27.8 ($\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$).

$[\alpha]^{21}_{\text{D}}$: + 6.1 (c 1.00, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}): 2980, 1752, 1284, 1096, 1061, 981, 786, 700.

HRMS: m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 463.1580; found: 463.1568.



To a solution of methyl- β -D-glucopyranoside **291** (1 eq., 51.49 mmol, 10 g) in anhydrous acetonitrile (0.34 M, 150 mL) was added benzaldehyde dimethyl acetal (2 eq., 102.98 mmol, 15.06 mL) and camphorsulfonic acid (0.1 eq., 5.149 mmol, 1.20 g). The resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours and filtered. The solid was washed by acetonitrile to give **292** as a white solid (33.47 mmol, 9.5 g, 65%).

R_f (cyclohexane/EtOAc: 60/40): 0.10.

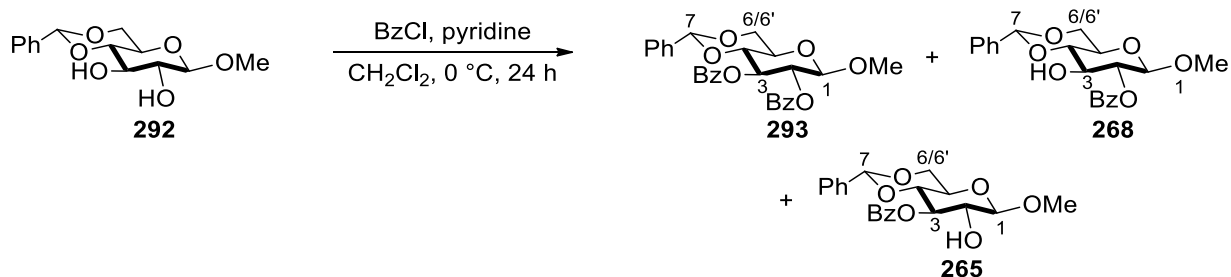
mp: 185 – 186 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.61 – 7.45 (m, 2H_{arom}), 7.45 – 7.33 (m, 3H_{arom}), 5.54 (s, 1H, H₇), 4.52 – 4.29 (m, 2H, H₁, H₄), 4.02 – 3.69 (m, 2H, H₅, H₆), 3.59 (s, 3H, OMe), 3.58 – 3.37 (m, 3H, H₂, H₃, H_{6'}), 2.61 (s, 1H, OH).

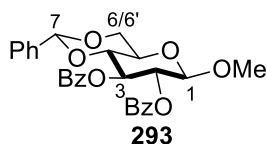
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 137.1 (C_{quat}), 129.5 (C_{Harom}), 128.5 (2x C_{Harom}), 126.4 (2x C_{Harom}), 104.3 (C₁), 102.1 (C₇), 80.7 (C₄), 74.7 (C₂), 73.3 (C₃), 68.8 (C₆), 66.5 (C₅), 57.7 (OC_{H3}).

[α]²¹_D: - 57.1 (c 1.00, CHCl₃).

Spectra data matched with the literature.¹²⁹



To a solution of **292** (1 eq., 10.63 mmol, 3 g) and pyridine (10.2 eq., 108.4 mmol, 8.73 mL) in anhydrous CH_2Cl_2 (1.41 M, 7.54 mL) at 0 °C under argon, was added benzoyl chloride (1.15 eq., 12.22 mmol, 1.42 mL) dropwise *via* a syringe driver (1 mL/h). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 24 hours. Methanol (2 mL) was then introduced and the crude was concentrated under *vacuum*. The crude was diluted by CH_2Cl_2 (20 mL) and washed with a saturated solution of NH_4Cl (9 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under *vacuum*. The crude was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 75/25, then cyclohexane/EtOAc: 60/40) to give **293** (1.33 mmol, 0.6503 g, 12%) as a white solid, **268** as a white solid (0.31 mmol, 0.120 g, 3% yield) and **265** (2.13 mmol, 0.823 g, 20% yield) as a white solid.



R_f (cyclohexane/EtOAc: 75/25): 0.40.

mp: 172 – 173 °C.

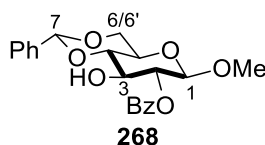
¹H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.02 – 7.96 (m, 4H_{arom}), 7.52 – 7.32 (m, 11H_{arom}), 5.83 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, H₃), 5.58 (s, 1H, H₇), 5.51 (dd, $J = 9.5, 7.8$ Hz, 1H, H₂), 4.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H₁), 4.47 (dd, $J = 10.3, 4.5$ Hz, 1H, H₆), 4.00 – 3.88 (m, 2H, H₄ and H_{6'}), 3.73 (td, $J = 9.5, 4.5$ Hz, 1H, H₅), 3.55 (s, 3H, OMe).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 165.7 ($\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$), 165.4 ($\underline{\text{C}}(\text{O})\text{Ph}$), 136.9 ($\underline{\text{C}}_{\text{quat}}$), 133.3 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 133.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 129.93 (2x $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 129.88 (2x $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 129.5 ($\underline{\text{C}}_{\text{quat}}$), 129.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{quat}}$), 129.1 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 128.44 (2x $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 128.38 (2x $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 128.28 (2x $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 126.2 (2x $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 102.7 ($\underline{\text{C}}_1$), 101.6 ($\underline{\text{C}}_7$), 78.9 ($\underline{\text{C}}_4$), 72.5 ($\underline{\text{C}}_2$), 72.2 ($\underline{\text{C}}_3$), 68.7 ($\underline{\text{C}}_6$), 66.7 ($\underline{\text{C}}_5$), 57.5 ($\underline{\text{O}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$).

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}): 1730, 1451, 1269, 1083, 767, 700.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21}$: +15.2 (c 1.00, CHCl_3).

HRMS: m/z calculated for $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 508.1971; found: 508.1966.



R_f (cyclohexane/EtOAc: 75/25): 0.27.

mp: 193 – 194 °C.

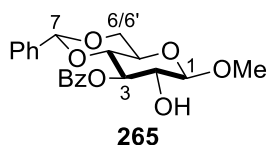
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.12 – 8.05 (m, 2H_{arom}), 7.67 – 7.56 (m, 1H_{arom}), 7.54 – 7.43 (m, 4H_{arom}), 7.42 – 7.35 (m, 3H_{arom}), 5.59 (s, 1H, H₇), 5.19 (dd, *J* = 9.1, 7.8 Hz, 1H, H₂), 4.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₁), 4.42 (dd, *J* = 10.4, 4.9 Hz, 1H, H₆), 4.07 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, H₃), 3.85 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H, H_{6'}), 3.68 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, H₄), 3.62 – 3.47 (m, 1H, H₅), 3.52 (s, 3H, OMe), 2.64 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 166.0 (C(O)Ph), 137.0 (C_{quat}), 133.4 (C_{Harom}), 130.1 (2xC_{Harom}), 129.8 (C_{quat}), 129.4 (C_{Harom}), 128.53 (2xC_{Harom}), 128.48 (2xC_{Harom}), 126.4 (2xC_{Harom}), 102.5 (C₁), 102.0 (C₇), 81.0 (C₄), 74.8 (C₂), 72.5 (C₃), 68.8 (C₆), 66.3 (C₅), 57.4 (OCH₃).

[α]²¹_D: - 26.0 (c 1.00, CHCl₃).

All data matched with the literature.¹³⁰

¹³⁰ Allen, C. L.; Miller, S. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6178–6181.



R_f (cyclohexane/EtOAc: 75/25): 0.11.

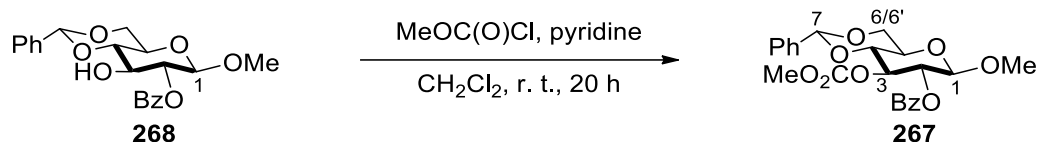
mp: 181 – 182 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.10 – 8.07 (m, 2H_{arom}), 7.59 – 7.53 (m, 1H_{arom}), 7.46 – 7.40 (m, 4H_{arom}), 7.34 – 7.30 (m, 3H_{arom}), 5.54 (s, 1H, H₇), 5.50 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H₃), 4.46 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H₁), 4.41 (dd, *J* = 10.5, 4.9 Hz, 1H, H₆), 3.83 – 3.73 (m, 2H, H₄, H₆), 3.73 (ddd, *J* = 9.3, 7.7, 3.3 Hz, 1H, H₂), 3.65 – 3.57 (m, 4H, H₅, OMe), 2.93 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 166.7 (C(O)Ph), 137.0 (C_{quat}), 133.4 (CH_{arom}), 130.1 (2xCH_{arom}), 129.7 (C_{quat}), 129.1 (CH_{arom}), 128.5 (2xCH_{arom}), 128.3 (2xCH_{arom}), 126.2 (2xCH_{arom}), 104.7 (C₁), 101.6 (C₇), 78.7 (C₄), 74.5 (C₃), 73.7 (C₂), 68.8 (C₆), 66.6 (C₅), 57.8 (OCH₃).

[α]²¹_D: - 99.9 (c 1.00, CHCl₃).

All data matched with the literature.¹³⁰



To a solution of **268** (1 eq., 1.06 mmol, 0.41 g) and pyridine (10.2 eq., 10.8 mmol, 0.87 mL) in anhydrous CH_2Cl_2 (0.28 M, 2.12 mL) at 0 °C under argon, was added methyl chloroformate (1.04 eq., 1.10 mmol, 0.1 mL) dropwise *via* a syringe driver (1 mL/h). After 4 hours, an additional equivalent of methyl chloroformate (1.04 eq., 1.10 mmol, 0.1 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. Methanol (2 mL) was then introduced and the crude was concentrated under *vacuum*. The crude was diluted by CH_2Cl_2 (10 mL) and washed with a saturated solution of NH_4Cl (5 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under *vacuum*. The crude was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 75/25) to give **267** as a white powder (0.40 mmol, 0.179 g, 38% yield).

R_f (cyclohexane/EtOAc: 75/25): 0.34.

mp: 158 – 159 °C.

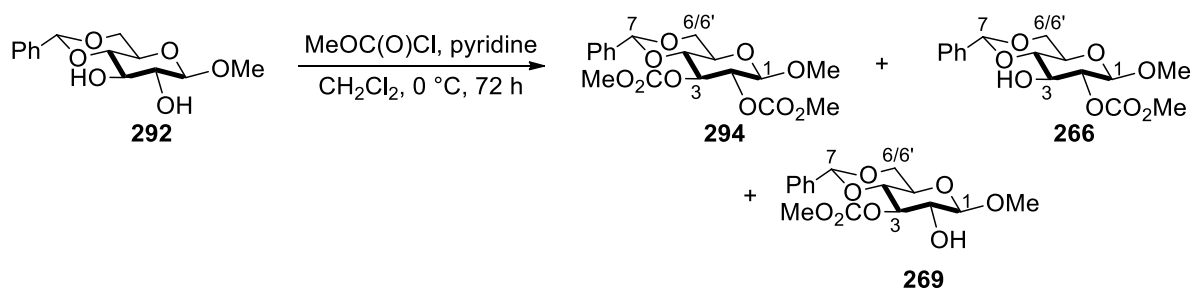
¹H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.08 – 8.02 (m, 2H_{arom}), 7.70 – 7.55 (m, 1H_{arom}), 7.55 – 7.43 (m, 4H_{arom}), 7.42 – 7.34 (m, 3H_{arom}), 5.55 (s, 1H, H₇), 5.42 – 5.23 (m, 2H, H₂, H₃), 4.73 – 4.58 (m, 1H, H₁), 4.43 (dd, $J = 10.5, 4.9$ Hz, 1H, H₆), 3.85 (m, 2H, H₄, H_{6'}), 3.63 (s, 3H, C(O)OCH₃), 3.68 – 3.57 (m, 1H, H₅), 3.51 (s, 3H, OMe).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 165.2 (C(O)Ph), 155.2 (C(O)OCH₃), 137.0 (C_{arom}), 133.4 (C_{arom}), 130.1 (2x C_{arom}), 129.5 (C_{quat}), 129.3 (C_{quat}), 128.5 (2x C_{arom}), 128.4 (2x C_{arom}), 126.3 (2x C_{arom}), 102.6 (C₁), 101.7 (C₇), 78.5 (C₄), 75.9 (C₂), 72.6 (C₃), 68.7 (C₆), 66.4 (C₅), 57.4 (OCH₃), 55.2 (C(O)OCH₃).

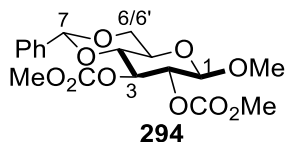
[α]²¹_D: - 1.6 (c 1.00, CHCl_3).

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2855, 1755, 1445, 1256, 1094, 973, 708.

HRMS: m/z calculated for $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 462.1764; found: 462.1746.



To a solution of **292** (1 eq., 21.3 mmol, 6 g) and pyridine (10.2 eq., 216.8 mmol, 17.5 mL) in anhydrous CH_2Cl_2 (0.5 M, 42.6 mL) at 0 °C under argon, was added methyl chloroformate (1.15 eq., 24.4 mmol, 1.89 mL) dropwise *via* a syringe driver (1 mL/h). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 72 hours. Methanol (2 mL) was then introduced, the crude concentrated under *vacuum*, diluted by CH_2Cl_2 (20 mL) and washed with a saturated solution of NH_4Cl (9 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under *vacuum*. The crude was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 70/30) to give **294** (1.75 mmol, 0.6973 g, 8%) as a white powder, **266** as a white powder (1.07 mmol, 0.3409 g, 5% yield) and **269** as a white solid (3.69 mmol, 1.256 g, 17% yield).



R_f (cyclohexane/EtOAc: 70/30): 0.40.

mp: 150 – 151 °C.

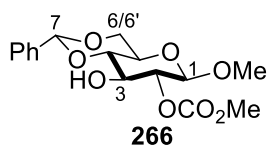
¹H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.49 – 7.41 (m, 2H_{arom}), 7.40 – 7.31 (m, 3H_{arom}), 5.50 (s, 1H, H₇), 5.17 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, H₃), 4.83 (dd, $J = 9.4, 7.8$ Hz, 1H, H₂), 4.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H₁), 4.38 (dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz, 1H, H₆), 3.83 – 3.71 (m, 2H, H₄, H_{6'}), 3.82 (s, 3H, C(O)OCH₃), 3.77 (s, 3H, C(O)OCH₃), 3.53 (td, $J = 9.7, 5.0$ Hz, 1H, H₅), 3.53 (s, 3H, OMe).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 155.1 (C(O)OCH₃), 154.9 (C(O)OCH₃), 136.8 (C_{quat}), 129.2 (C_{Harom}), 128.3 (2x C_{Harom}), 126.3 (2x C_{Harom}), 102.2 (C₁), 101.6 (C₇), 78.5 (C₄), 76.1 (C₂), 75.8 (C₃), 68.6 (C₆), 66.1 (C₅), 57.5 (OCH₃), 55.4 (C(O)OCH₃), 55.3 (C(O)OCH₃).

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 1761, 1450, 1283, 1082, 996, 764.

[α]²¹_D: - 67.6 (c 1.00, CHCl_3).

HRMS: m/z calculated for $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 416.1557; found: 416.1541.



R_f (cyclohexane/EtOAc: 70/30): 0.26.

mp: 64 – 65 °C.

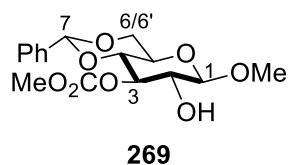
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.52 – 7.44 (m, 2H_{arom}), 7.40 – 7.34 (m, 3H_{arom}), 5.54 (s, 1H, H₇), 4.72 (dd, *J* = 9.2, 7.9 Hz, 1H, H₂), 4.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₁), 4.36 (dd, *J* = 10.6, 5.0 Hz, 1H, H₆), 3.92 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, H₃), 3.83 (s, 3H, C(O)OCH₃), 3.83 – 3.76 (m, 1H, H_{6'}), 3.61 (dd, *J* = 9.2, 10.6 Hz, 1H, H₄), 3.54 (s, 3H, OMe), 3.46 (td, *J* = 9.7, 5.0 Hz, 1H, H₅), 2.91 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 155.5 (C(O)OCH₃), 137.0 (C_{quat}), 129.5 (C_{Harom}), 128.5 (2x C_{Harom}), 126.4 (2x C_{Harom}), 102.3 (C₁), 102.1 (C₇), 80.8 (C₄), 78.0 (C₂), 72.1 (C₃), 68.7 (C₆), 66.2 (C₅), 57.5 (OCH₃), 55.4 (C(O)OCH₃).

IR (neat) *v*_{max} (cm⁻¹): 2924, 1755, 1443, 1264, 1085, 981, 700.

[α]_D²¹: - 59.6 (c 1.00, CHCl₃).

HRMS: *m/z* calculated for [M+NH₄]⁺: 358.1502; found: 358.1502.



R_f (cyclohexane/EtOAc: 70/30): 0.16.

mp: 136 – 137 °C.

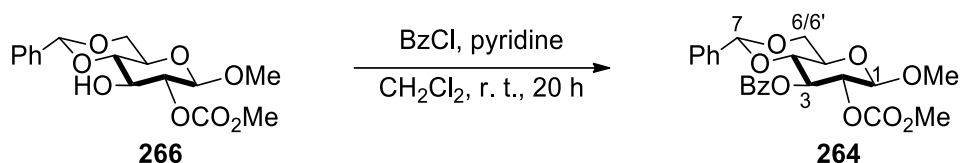
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.52 – 7.42 (m, 2H_{arom}), 7.42 – 7.32 (m, 3H_{arom}), 5.50 (s, 1H, H₇), 5.05 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, H₃), 4.38–4.35 (m, 2H, H₁, H₆), 4.37 (m, 1H, H₆), 3.83– 3.49 (m, 10H, CO₂Me, H₄, H_{6'}, H₅, OMe), 2.60 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 155.7 (C(O)OCH₃), 136.9 (C_{quat}), 129.2 (C_{Harom}), 128.3 (2x C_{Harom}), 126.3 (2x C_{Harom}), 104.4 (C₁), 101.6 (C₇), 78.5 (C₄), 77.6 (C₃), 73.2 (C₂), 68.6 (C₆), 66.3 (C₅), 57.7 (OCH₃), 55.3 (C(O)OCH₃).

IR (neat) *v*_{max} (cm⁻¹): 2855, 1755, 1443, 1260, 1094, 982, 701.

[α]²¹_D: - 47.0 (c 1.00, CHCl₃).

HRMS: *m/z* calculated for [M+NH₄]⁺: 358.1502; found: 358.1497.



To a solution of **266** (1 eq., 1.7 mmol, 0.6 g) and pyridine (10.2 eq., 17.3 mmol, 1.40 mL) in anhydrous CH_2Cl_2 (0.44 M, 3.9 mL) at 0 °C under argon, was added benzoyl chloride (1.04 eq., 1.83 mmol, 0.21 mL). After 4 hours, an additional equivalent of benzoyl chloride (1.04 eq., 1.83 mmol, 0.21 mL) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Methanol (2 mL) was then introduced and the crude was concentrated under *vacuum*. The crude was diluted with CH_2Cl_2 (10 mL) and washed with a saturated solution of NH_4Cl (5 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under *vacuum*. The crude was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 75/25) to give **264** as a white powder (0.824 mmol, 0.366 g, 48% yield).

Rf (cyclohexane/EtOAc: 75/25): 0.30.

mp: 144 – 145 °C.

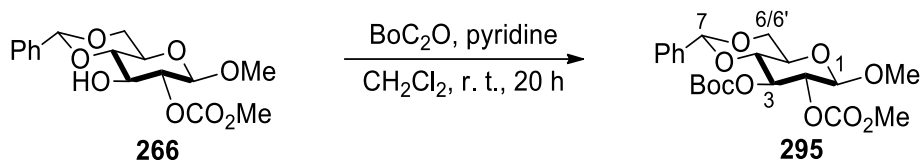
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.07 – 8.04 (m, 2H_{arom}), 7.59 – 7.53 (m, 1H_{arom}), 7.47 – 7.39 (m, 4H_{arom}), 7.33 – 7.29 (m, 3H_{arom}), 5.65 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, H_3), 5.52 (s, 1H, H_7), 5.00 (dd, $J = 9.6, 7.9$ Hz, 1H, H_2), 4.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_1), 4.42 (dd, $J = 10.5, 4.9$ Hz, 1H, H_6), 3.88 – 3.82 (m, 2H, $\text{H}_4, \text{H}_{6'}$), 3.68 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 3.62 (td, $J = 10.0, 4.9$ Hz, 1H, H_5), 3.57 (s, 3H, OCH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 165.6 ($\text{C}(\text{O})\text{Ph}$), 155.1 ($\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 136.8 (C_{quat}), 133.3 (CH_{arom}), 130.0 ($2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 129.6 (C_{quat}), 129.2 (CH_{arom}), 128.5 ($2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 128.3 ($2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 126.2 ($2\times\text{CH}_{\text{arom}}$), 102.4 (C_1), 101.6 (C_7), 78.9 (C_4), 76.2 (C_2), 72.2 (C_3), 68.7 (C_6), 66.5 (C_5), 57.6 (OCH_3), 55.3 ($\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$).

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}): 1747, 1440, 1284, 1083, 987, 701.

$[\alpha]^{21}_{\text{D}}$: - 68.6 (c 1.00, CHCl_3).

HRMS: m/z calculated for $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 462.1764; found: 462.1755.



To a solution of **266** (1 eq., 0.88 mmol, 0.3 g) and pyridine (10.2 eq., 8.99 mmol, 0.72 mL) in anhydrous CH_2Cl_2 (0.44 M, 2 mL) at 0 °C under argon, was added di-*tert*-butyl dicarbonate (1.04 eq., 0.917 mmol, 0.2 g). After 4 hours, an additional equivalent of di-*tert*-butyl dicarbonate (1.04 eq., 0.917 mmol, 0.2 g) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. Methanol (2 mL) was then introduced and the crude was concentrated under *vacuum*. The crude was diluted by CH_2Cl_2 (10 mL) and washed with a saturated solution of NH_4Cl (5 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under *vacuum*. The crude was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 75/25) to give **295** as a white solid (0.422 mmol, 0.186 g, 48% yield).

Rf (cyclohexane/EtOAc: 75/25): 0.31.

mp: 119 – 120 °C.

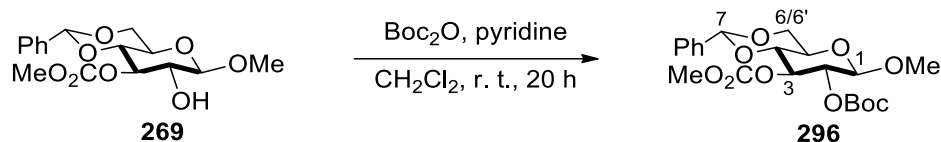
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.45 (m, 2H_{arom}), 7.39 – 7.31 (m, 3H_{arom}), 5.51 (s, 1H, H_7), 5.12 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_3), 4.81 (dd, $J = 9.3, 7.8$ Hz, 1H, H_2), 4.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_1), 4.38 (dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz, 1H, H_6), 3.82 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), 3.85 – 3.68 (m, 2H, $\text{H}_4, \text{H}_{6'}$), 3.54 (s, 3H, OMe), 3.53 (dt, $J = 9.5, 5.0$ Hz, 1H, H_5), 1.45 (s, 9H, $\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 154.9 ($\underline{\text{C}}(\text{O})\text{OCH}_3$), 152.7 ($\underline{\text{C}}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 136.9 ($\underline{\text{C}}_{\text{quat}}$), 129.1 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 128.2 ($2\times\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 126.2 ($2\times\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 102.3 ($\underline{\text{C}}_1$), 101.5 ($\underline{\text{C}}_7$), 83.0 ($\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 78.5 ($\underline{\text{C}}_4$), 76.3 ($\underline{\text{C}}_2$), 74.6 ($\underline{\text{C}}_3$), 68.6 ($\underline{\text{C}}_6$), 66.2 ($\underline{\text{C}}_5$), 57.5 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 55.3 ($\text{C}(\text{O})\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 27.7 ($\text{C}(\text{O})\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$).

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}): 2981, 1755, 1438, 1292, 1088, 987, 766, 699.

$[\alpha]^{21}_{\text{D}}$: - 67.4 (c 1.00, CHCl_3).

HRMS: m/z calculated for $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 458.2026; found: 458.2038.



To a solution of **269** (1 eq., 2.94 mmol, 1.0 g) and pyridine (10.2 eq., 29.99 mmol, 2.41 mL) in anhydrous CH_2Cl_2 (0.44 M, 6.7 mL) at 0 °C under argon, was added di-*tert*-butyl dicarbonate (1.04 eq., 3.056 mmol, 0.667 g). After 4 hours, an additional equivalent of di-*tert*-butyl dicarbonate (1.04 eq., 3.056 mmol, 0.667 g) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. Methanol (2 mL) was then introduced and the crude was concentrated under *vacuum*. The crude was diluted in CH_2Cl_2 (10 mL) and washed with a saturated solution of NH_4Cl (5 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under *vacuum*. The crude was purified by flash column chromatography (cyclohexane/EtOAc: 75/25) to give **296** as a white powder (1.39 mmol, 0.6143 g, 48% yield).

R_f (cyclohexane/EtOAc: 75/25): 0.38.

mp: 119 – 120 °C.

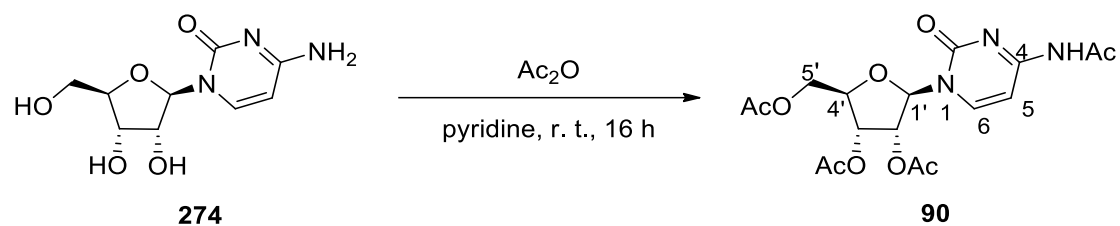
¹H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.44 (m, 2H_{arom}), 7.40 – 7.32 (m, 3H_{arom}), 5.51 (s, 1H, H₇), 5.14 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H, H₃), 4.77 (dd, $J = 9.3, 7.8$ Hz, 1H, H₂), 4.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H₁), 4.38 (dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz, 1H, H₆), 3.86 – 3.71 (m, 2H, H₄, H_{6'}), 3.77 (s, 3H, C(O)OCH₃), 3.54 (s, 3H, OMe), 3.58 – 3.48 (m, 1H, H₅), 1.49 (s, 9H, C(O)OC(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 155.1 (C(O)OCH₃), 152.4 (C(O)OC(CH₃)₃), 136.9 (C_{quat}), 129.3 (CH_{arom}), 128.4 (2xCH_{arom}), 126.3 (2xCH_{arom}), 102.4 (C₁), 101.7 (C₇), 83.2 (C(O)OC(CH₃)₃), 78.5 (C₄), 76.2 (C₂), 75.2 (C₃), 68.7 (C₆), 66.1 (C₅), 57.5 (OCH₃), 55.2 (C(O)OCH₃), 27.8 (C(O)OC(CH₃)₃).

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2855, 1755, 1445, 1253, 1091, 993, 700.

[α]²¹_D: - 59.3 (c 1.00, CHCl_3).

HRMS: m/z calculated for $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 458.2026; found: 458.2027.



To a solution of cytidine **274** (1 eq., 8.22 mmol, 2 g) in pyridine (0.5 M, 16.44 mL) was added Ac₂O (8 eq., 65.78 mmol, 6.22 g) and the mixture was stirred for 16 hours at room temperature. The solvents were removed under reduced pressure. The residue was diluted by EtOAc (15 mL), washed with HCl (1 M, 10 mL) and then with a saturated solution of NaHCO₃ (10 mL). The layers were separated then the organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude was purified by column chromatography (petroleum ether/EtOAc: 5/95) to give **90** as a white solid (2.87 g, 85% yield).

R_f (EtOAc): 0.47.

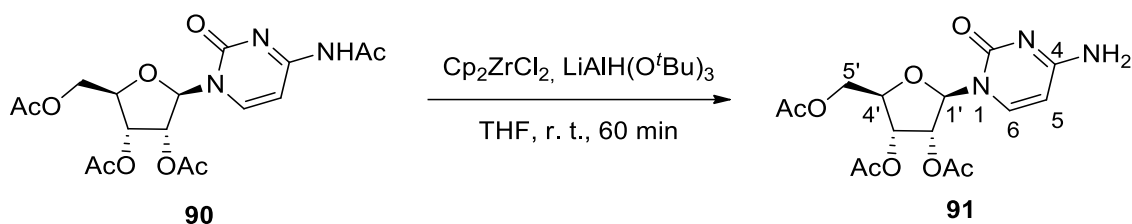
mp: 61 – 62 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 10.23 (s, 1H, NHAc), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₆), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H₅), 6.05 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H_{1'}), 5.42 (dd, *J* = 5.6, 3.9 Hz, 1H, H_{2'}), 5.29 (t, *J* = 5.6, 11.2 Hz, 1H, H_{3'}), 4.4 – 4.36 (m, 3H, H_{4'} and H_{5'}), 2.26 (s, 3H, NC(O)CH₃), 2.12 (s, 3H, C(O)CH₃), 2.07 (s, 3H, C(O)CH₃), 2.06 (s, 3H, C(O)CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 171.3 (NC(O)CH₃), 170.2 (C(O)CH₃), 169.5 (C(O)CH₃), 169.41 (C(O)CH₃), 163.39 (C₄), 154.8 (C₂), 144.0 (C₆), 97.4 (C₅), 89.3 (C_{1'}), 79.8 (C_{4'}), 73.7 (C_{2'}), 69.6 (C_{3'}), 62.7 (C_{5'}), 25.0 (NC(O)CH₃), 22.2 (C(O)CH₃), 20.8 (C(O)CH₃), 20.5 (C(O)CH₃).

Spectral data matched the ones described in the literature.¹³¹

¹³¹ Nowak, I.; Conda-Sheridan, M.; Robins, M. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7455-7458.

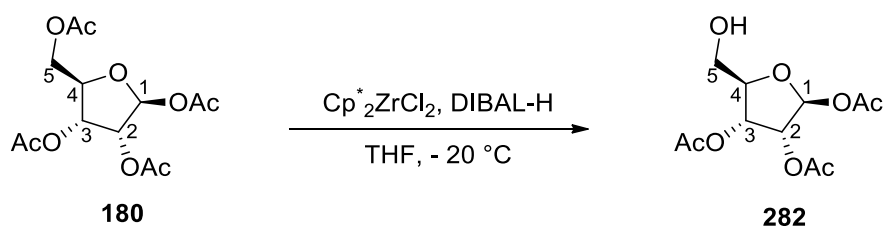


90 (1 eq., 0.5 mmol, 0.206 g) and Cp_2ZrCl_2 (1.5 eq, 0.75 mmol, 0.219 g) were introduced into a dried and argon-flushed round-bottomed flask. THF (0.3 M, 1.67 mL) was added and the flask was placed at room temperature. A solution of $\text{LiAlH}(\text{O}^t\text{Bu})_3$ in THF (1 M, 1.5 eq., 0.75 mmol, 0.75 mL) was added at room temperature and the resulting mixture was stirred at room temperature until TLC analysis showed disappearance of the starting material. After 60 minutes, the reaction was quenched by addition of water (5 mL). HCl (0.5 M) was added until $\text{pH} < 7$. The resulting mixture was then extracted with EtOAc (2x10 mL). The organic layers were combined and washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under *vacuum*. The crude was purified by flash column chromatography (EtOAc) to give **91** as a white solid (22.2 mg, 14% yield).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_6), 5.98 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{1'}$), 5.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_5), 5.43 – 5.34 (m, 2H, $\text{H}_{2'}$ and $\text{H}_{3'}$), 4.43 – 4.26 (m, 3H, $\text{H}_{4'}$ and $\text{H}_{5'}$), 2.13 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.091 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.087 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 170.3 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 169.9 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 169.7 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) 168.7 (C_4), 161.4 (C_2), 147.4 (C_6), 94.4 (C_5), 89.0 ($\text{C}_{1'}$), 79.2 ($\text{C}_{4'}$), 73.5 ($\text{C}_{2'}$), 70.0 ($\text{C}_{3'}$), 63.1 ($\text{C}_{5'}$), 20.8 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 20.56 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 20.55 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

Spectral data matched the ones described in the literature.¹³¹



1,2,3,5-tetra-*O*-acetyl- β -D-ribofuranose **180** (1 eq., 0.47 mmol, 0.150 g) and $\text{Cp}^*_2\text{ZrCl}_2$ (1 eq., 0.47 mmol, 0.138 g) were introduced into a dried and argon-flushed round-bottomed flask. THF (2.35 mL) was added and the flask was placed at - 20 °C. A solution of DIBAL-H in THF (1 M, 3 eq., 1.41 mmol, 1.41 mL) was then added *via* a syringe driver (3.5 mL/h) and the reaction was followed by TLC analysis till consumption of the starting material. The reaction mixture was then warmed-up to room temperature and quenched by addition of a solution of citric acid (1 M, 10 mL). The organic phase was washed with HCl (1 M, 10 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (pentane/ Et_2O : 40/60 then pentane/ Et_2O : 30/70) to give **282** as a colorless oil (26.1 mg, 20% yield).

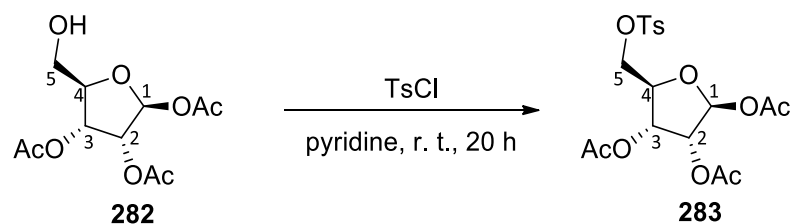
R_f (Et_2O): 0.53.

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6.15 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, H_1), 5.40 (dd, $J = 7.1, 4.9$ Hz, 1H, H_3), 5.34 (dd, $J = 4.9, 1.1$ Hz, 1H, H_2), 4.25 (ddd, $J = 7.1, 3.9, 3.2$ Hz, 1H, H_4), 3.85 (dd, $J = 12.5, 3.2$ Hz, 1H, H_5), 3.65 (dd, $J = 12.5, 3.9$ Hz, 1H, H_5'), 2.40 (s, 1H, OH), 2.12 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 170.1 ($\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CH}_3$), 169.6 ($\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CH}_3$), 169.4 ($\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CH}_3$), 98.3 ($\underline{\text{C}}_1$), 82.4 ($\underline{\text{C}}_4$), 74.7 ($\underline{\text{C}}_2$), 69.9 ($\underline{\text{C}}_3$), 62.0 ($\underline{\text{C}}_5$), 21.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 20.7 (2x $\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

Spectral data matched the ones described in the literature.¹³²

¹³² Chien, T.-C.; Chern, J.-W. *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 1215–1217.



To a solution of **282** (1 eq., 0.448 mmol, 0.124 g) in pyridine (1 M, 0.45 mL) at 0°C was added tosyl chloride (1,2 eq., 0.538 mmol, 0.1025 g). The solution is stirred at room temperature for 4 hours. 0.5 equivalent of tosyl chloride (0.224 mmol, 42.7 mg) is then added and the solution is stirred at room temperature overnight. The reaction is quenched by addition of methanol (1 mL) and concentrated *in vacuo*. The crude was diluted with CH₂Cl₂ and washed with H₂O (3 mL) and NaHCO₃ (3 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (petroleum ether/Et₂O: 77/23) to give **283** as a colorless solid (0.1409 g, 73% yield).

R_f (petroleum ether/acetone: 77/23): 0.41.

mp: 69 – 70 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H_{arom}), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H_{arom}), 6.06 (s, 1H, H₁), 5.46 – 5.19 (m, 2H, H₂, H₃), 4.30 (ddd, *J* = 6.9, 4.3, 3.4 Hz, 1H, H₄), 4.19 (dd, *J* = 11.0, 3.4 Hz, 1H, H₅), 4.06 (dd, *J* = 11.0, 4.4 Hz, 1H, H_{5'}), 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, OCH₃), 2.02 (s, 3H, OCH₃), 2.01 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 169.7 (C(O)CH₃), 169.5 (C(O)CH₃), 169.2 (C(O)CH₃), 145.3 (C_{quat}), 132.7 (C_{quat}), 130.1 (2xC_{Harom}), 128.1 (2xC_{Harom}), 98.0 (C₁), 78.9 (C₄), 74.1 (C₂), 70.3 (C₃), 68.2 (C₅), 21.8 (CH₃), 21.0 (C(O)CH₃), 20.6 (C(O)CH₃), 20.5 (C(O)CH₃).

Spectral data matched the ones described in the literature.¹³³

¹³³ Li, X.-G. ; Autio, A. ; Ahtinen, H.; Helariutta, K.; Liljenbäck, H.; Jalkanen, S.; Roivainen, A.; Airaksinen A. J. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 3682–3684.

Résumé

Ces travaux de thèse ont été consacrés à l'étude des propriétés d'hydrures de zirconium générés *in situ* dans le cadre d'une réaction de déprotection régio- et chimiosélective de composés carbonylés. Nous avons tout d'abord exploré la capacité de notre système à déprotéger régiosélectivement l'acétate primaire de sucres à l'aide d'une quantité catalytique de zirconium et effectué les études mécanistiques nécessaires à la compréhension de la réaction. Par ailleurs, nous avons étudié l'effet des ligands du zirconocène employé sur la conversion et la sélectivité de la réaction et réalisé la déprotection orthogonale d'un acétate en présence d'un groupement benzoate. Afin de développer une nouvelle méthode de déprotection orthogonale nous nous sommes ensuite intéressés à l'élaboration d'une réaction de déprotection chimiosélective de carbonates de méthyle en présence d'esters. Tout d'abord mise au point sur des substrats modèles, elle s'est par la suite avérée efficace sur des sucres plus complexes. Nous avons enfin choisi de sonder l'efficacité de notre système sur la déprotection régio- et chimiosélective de la cytidine peracétylée afin d'atteindre des substrats fonctionnalisés d'intérêt en synthèse organique.

Mots-clés : hydrures de zirconium, orthogonalité, composés carbonylés, sucres, nucléosides.

This work has been focused on the regio- and chemoselective deprotection reaction of carbonylated compounds by zirconium hydrides generated *in situ*. We first explored the capacity of our system to regioselectively deprotect the primary acetate of carbohydrate derivatives thanks to a catalytic amount of zirconocene and carried out the mecanistic studies needed to explain the reaction. We also explored the effect of the ligands of the zirconocene on the conversion and the selectivity of the reaction and performed the orthogonal deprotection of an acetate in presence of a benzoate. In order to develop a new orthogonal deprotection method we considered the elaboration of a chemoselective deprotection of methyl carbonates in presence of esters. The methodology was first on model compounds before being used efficiently on more complex carbohydrates. Finally, the efficiency of our system was applied on the regio- and chemoselective deprotection of the peracetylated cytidine in order to synthesize fonctionnalized compounds useful in organic synthesis.

Key words : zirconium hydrides, orthogonality, carbonylated compounds, carbohydrates, nucleosides.