HAL
open science

Nouvelles stratégies de synthèse d'alcaloïdes antitumoraux

Mustapha Khaldi

To cite this version:

Mustapha Khaldi. Nouvelles stratégies de synthèse d'alcaloïdes antitumoraux. Chimie. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 1994. Français. NNT : 1994NAN10226 . tel-01748637

HAL Id: tel-01748637

https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01748637v1

Submitted on 20 Jun 2018

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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

THESE

présentée à

L'Université Henri Poincaré-NANCY I

pour l'obtention du titre de

Docteur de l'Université Henri Poincaré-NANCY I

en Chimie et Physicochimie Moléculaires

Groupe de Formation Doctorale
Chimie et Physicochimie Moléculaires et Théoriques

par

Mustapha KHALDI

Nouvelles Stratégies de Synthèse d'Alcaloïdes Antitumoraux

soutenue le 10 octobre 1994
devant la commission d'examen

Rapporteurs : Pr Dr K. KROHN, Université de Paderborn, RFA
Dr J.-Ch. QUIRION, Université René Descartes-Paris 5

Président: Pr B. GROSS, Université Henri Poincaré-Nancy I
Examinateurs: Dr F. CHRETIEN, Université Henri Poincaré-Nancy I
Dr Y. CHAPLEUR, Université Henri Poincaré-Nancy I

A ma Mère et à mon Père

en témoignage d'affectueuse
reconnaissance

A mes Frères, Soeurs et tous les miens

A Armelle et Sarah

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Chimie Organique III URA CNRS 486 de l'Université Henri Poincaré NANCY I sous la direction de Monsieur Yves Chapleur, Directeur de recherche au CNRS.

Je tiens particulièrement à lui exprimer toute ma reconnaissance, pour le sujet de cette thèse, les conseils éclairés et les encouragements qu'il m'a prodigués tout au long de mes travaux. Au delà de cet appui constant et efficace, je lui dois tous mes respects sincères pour la confiance et la sympathie qu'il a manifesté à mon égard tout au long de ces années.

Je tiens à exprimer tous mes remerciements à Mademoiselle Françoise CHRETIEN, Chargé de Recherche au CNRS, pour les conseils précieux et la disponibilité constante qu'elle a manifestée au cours de ces recherches. Je tiens également à la remerciée pour sa sympathie, ces précieuses remarques au cours de la rédaction de ce mémoire, son soutien moral surtout dans les moments difficiles et d' avoir accepté de juger ce travail.

Je tiens à exprimer ma très grande gratitude à Monsieur le Professeur Bernard GROSS de l'Université Henri Poincaré NANCY I pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de juger ce travail.

Je remercie vivement le Docteur Jean-Charles QUIRION, Directeur de recherche au CNRS à l'Université René Descartes-Paris 5, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de juger ce travail et pour les précieuses remarques concernant ce mémoire.

Que le Docteur Karsten KROHN, Professeur à l'Université de Paderborn en RFA, soit assuré de ma respectueuse reconnaissance pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de juger ce travail.

J'adresse mes remerciements

A mon ami Patrick et à tous mes camarades du laboratoire de chimie organique III qui ont rendu ces années de thèse inoubliables

A Monsieur Claude MATHIEU pour son aide technique et sa sympathie

A Madame EPPIGER qui a effectué une partie des mesures spectrales

A Mademoiselle Fabienne HAMEL pour sa disponibilité et ses conseils dactylographique

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS RELATIVES A CE TRAVAIL

PUBLICATIONS

1 An improved procedure for the ring opening of benzylidene acetals with N Bromosuccinimide
F. Chrétien, M. Khaldi et Y. Chapleur, *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 1589-1596

2 Recent Developments in the Enantiospecific Synthesis of Amaryllidacae Alkaloids.
Y. Chapleur, F. Chrétien et M. Khaldi
in "*Antibiotics and Antiviral Compounds-Chemical synthesis and modifications*"
K. Krohn, H. Kirst and H. Maas (Eds.), Verlag Chemie, Weinheim, **1993**, p. 379-388

3 Dramatic Effet of Substituents and TMEDA Additive on the Regioselectivity of Directed Orthometalation of Tetrasubstituted Aromatics.
M. Khaldi, F. Chrétien et Y. Chapleur, *Tetrahedron lett.*, **1994**, *3*, 401-404.

COMMUNICATIONS

1 Synthetic approach to enantiomerically pure Amaryllidaceae alkaloids from gulonolactone
F. Chrétien, M. Khaldi et Y. Chapleur
VIIth European Symposium on Organic Chemistry (ESOC), Namur, juillet **1991**

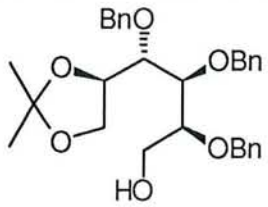
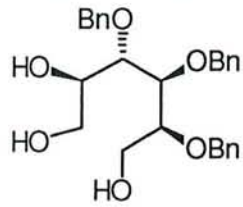
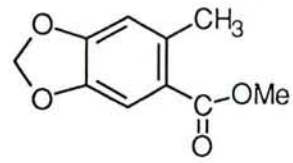
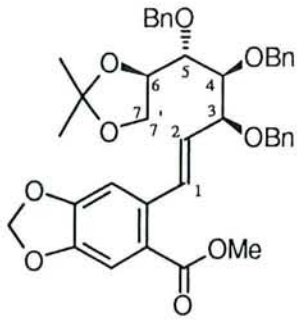
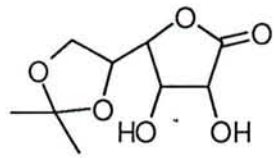
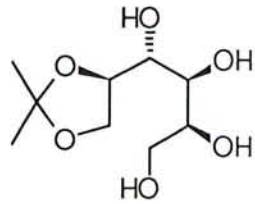
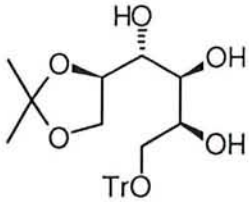
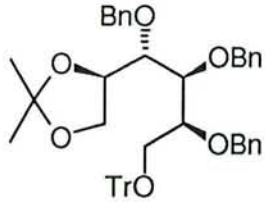
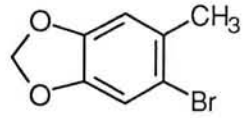
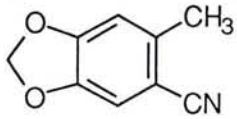
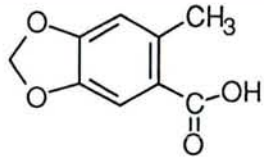
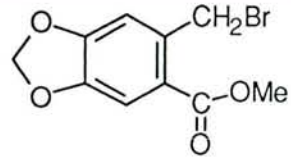
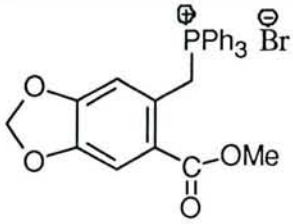
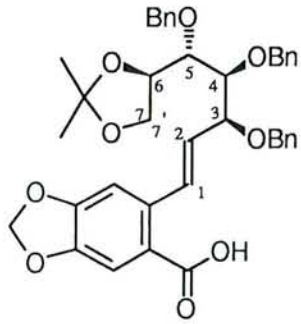
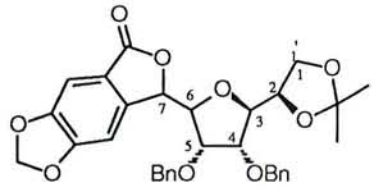
2 Alcaloïdes du Narcisse: synthèse et évaluation biologique d'analogues
F. Chrétien, M. Khaldi, A. Masion et Y. Chapleur
5èmes Journées Franco-Belge de Pharmacochimie, Lille, septembre **1991**

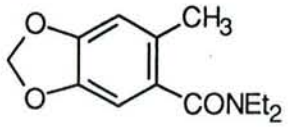
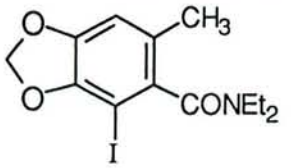
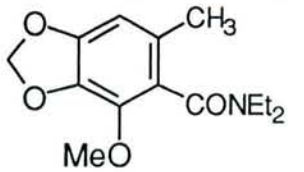
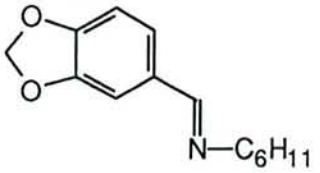
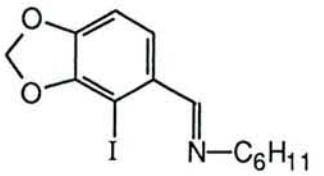
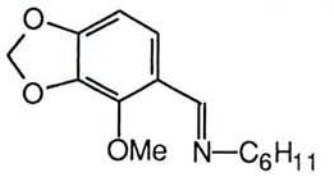
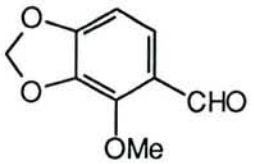
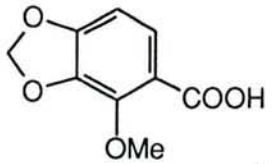
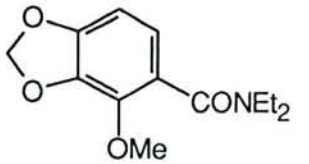
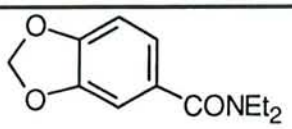
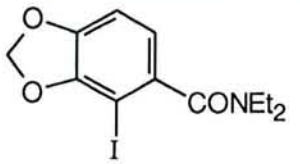
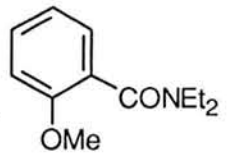
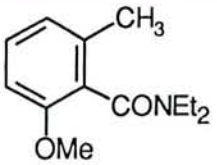
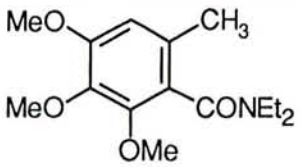
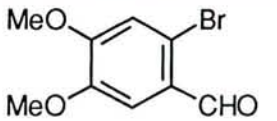
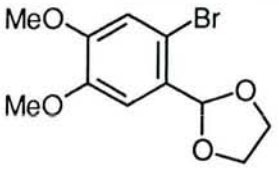
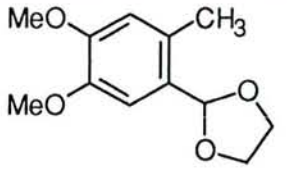
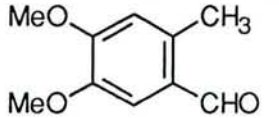
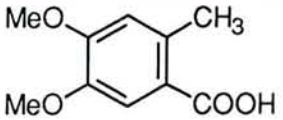
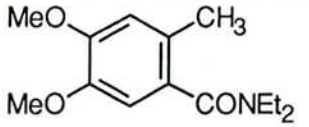
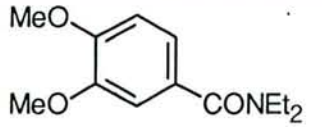
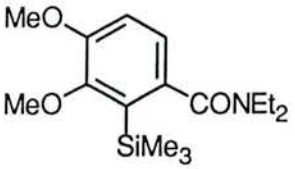
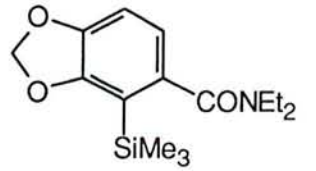
3 Enantiospecific synthesis of Amaryllidacae alkaloids
M. Khaldi, F. Chrétien et Y. Chapleur
18th IUPAC Symposium on the Chemistry of Natural Products, Strasbourg, août **1992**

Tout au long de ce texte nous utiliserons les abréviations suivantes

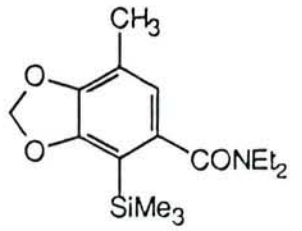
Ac : acétyl
AIBN : azobisisobutyronitrile
All : allyl
APTS : acide paratoluène sulfonique
Bn : benzyl
BOM : benzyloxy méthyl éther
Bu : butyl
cat : catalytique
ccm : chromatographie sur couche mince
CSA : acide camphor sulfonique
d : doublet
DBU : 1,8-diazobicyclo (5,4,0)-undéc-7-ène
DEAD : diazadicardoxylate d'ethyle
DHP : dihydropyrane
DIBALH : hydrure de diisopropylamidure de lithium
DMAP : 4-(diméthylamino)pyridine
DMF : N,N' diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
éq : équivalent
Et : éthyl
HMPT : hexaméthylphosphotriamide
HPLC : chromatographie liquide haute pression
ir : spectroscopie infra-rouge
LDA : diisopropylamidure de lithium
m : multiplet
mCPBA : acide méta-chloroperbenzoïque
Me : méthyl
mol : mole(s)
MOM : méthoxy méthyl éther
Ms : mésyl, méthanesulfonyl
NBS, NIS : N-bromo (iodo) succinimide
PCC : chlorochromate de pyridinium
Pf : point de fusion
Ph : phényl
PPTS : paratoluène sulfonate de pyridinium
q : quadruplet
R_f : facteur de rétention
RMN : spectroscopie de résonance magnétique nucléaire
s-Bu : *sec*-butyl
s : singulet
t-Bu : *ter*-butyl
t : triplet
THF : tétrahydrofurane
THP : tétrahydropyranyl
Tr : trityl
Ts : tosyl, p-toluènesulfonyl

TABLEAU DES PRODUITS SYNTHETISES

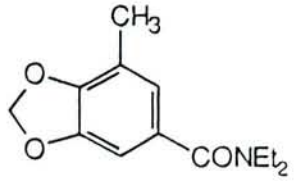
 **116**	 **116 bis**	 **117**
 **118**	 **119**	 **120**
 **121**	 **122**	 **123**
 **124**	 **125**	 **126**
 **127**	 **129**	 **131**

 **153**	 **154**	 **155**
 **156**	 **157**	 **158**
 **159**	 **160**	 **161**
 **162**	 **163**	 **163 bis**
 **164**	 **165**	 **166**
 **167**	 **168**	 **169**
 **170**	 **171**	 **172**
 **173**	**174**	 **175**

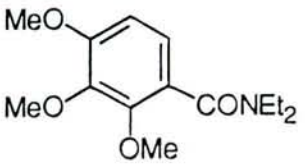
176



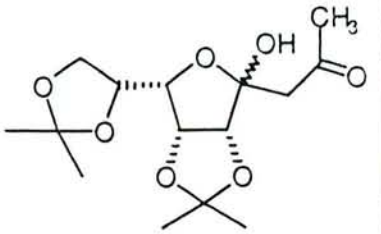
177



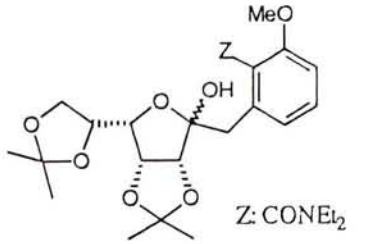
179



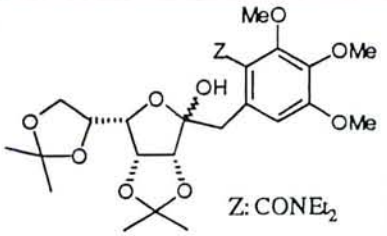
180



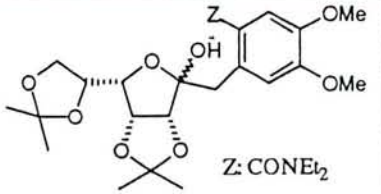
181



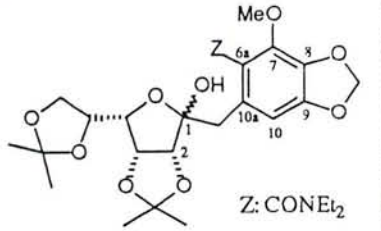
184a



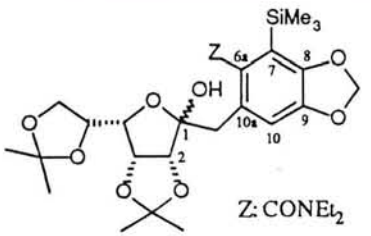
184b



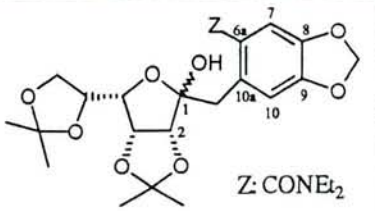
184c



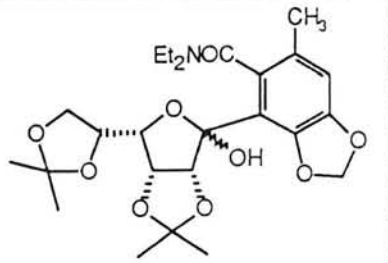
184d



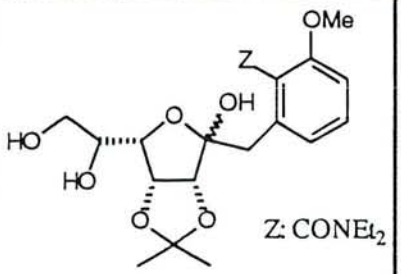
184e



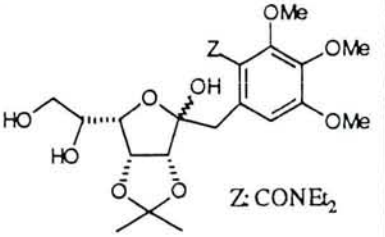
184e'



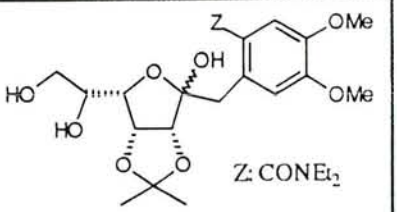
185



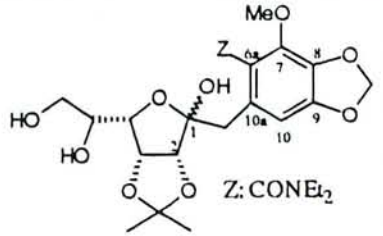
186a



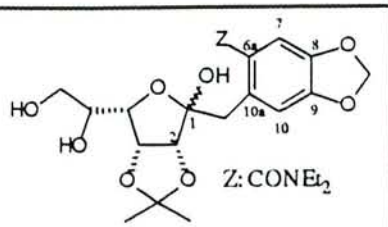
186b



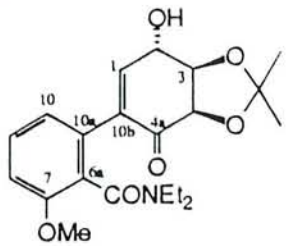
186c



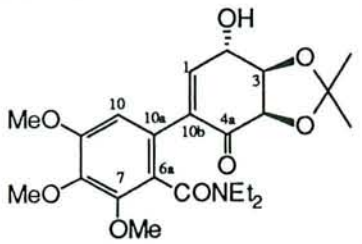
186d



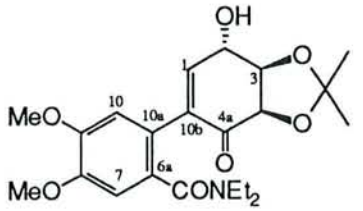
186e



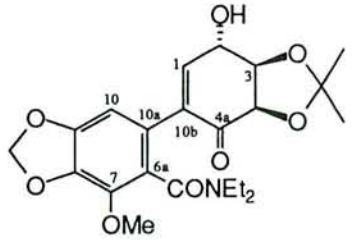
188a



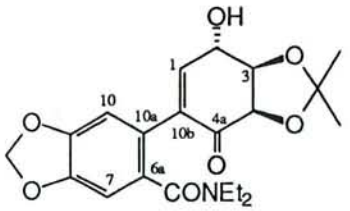
188b



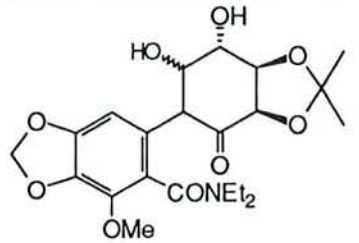
188c



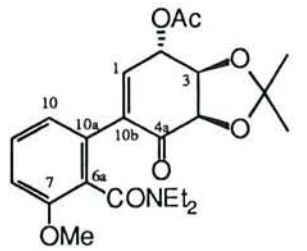
188d



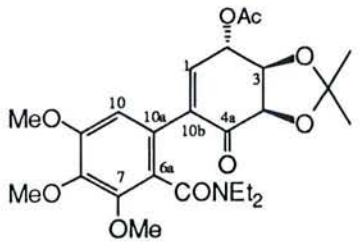
188e



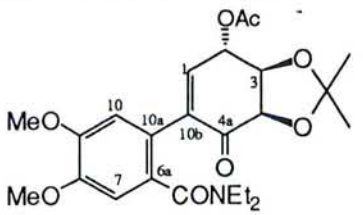
189d



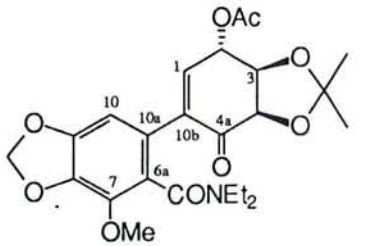
190a



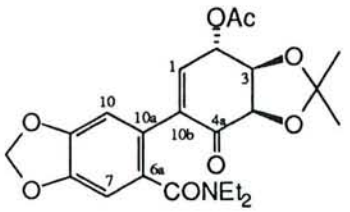
190b



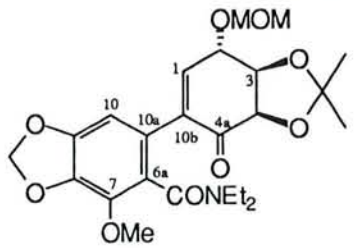
190c



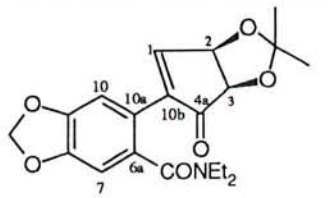
190d



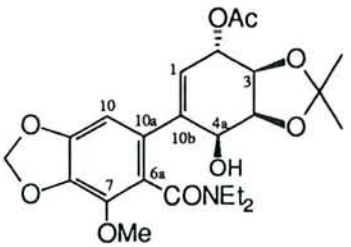
190e



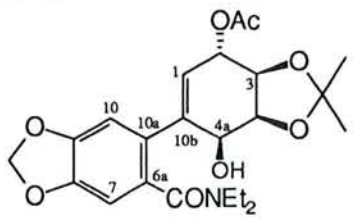
190f



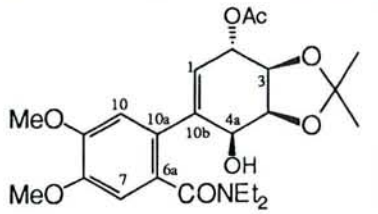
191



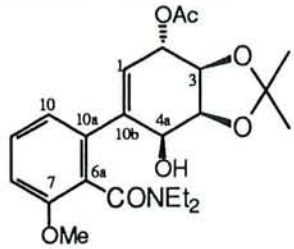
194a



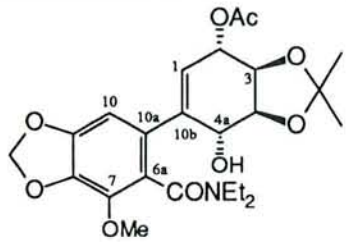
194b



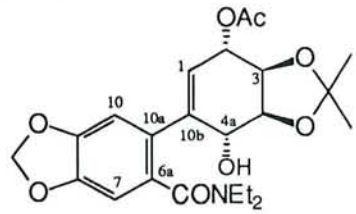
194c



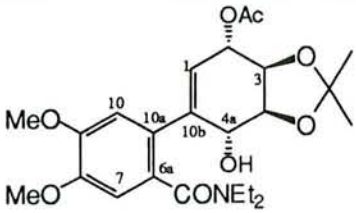
194d



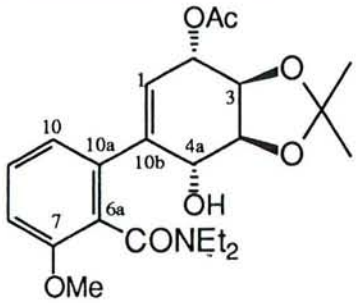
195a



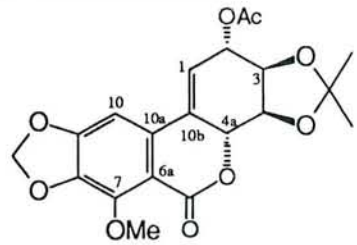
195b



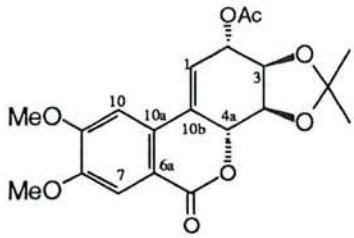
195c



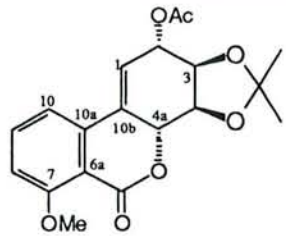
195d



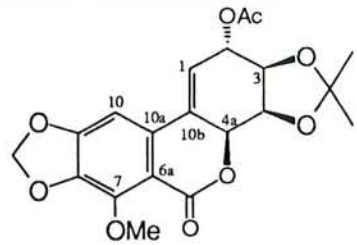
196a



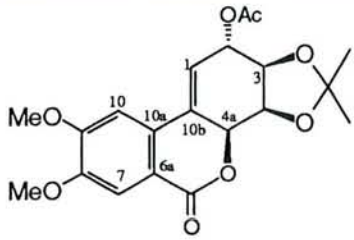
196b



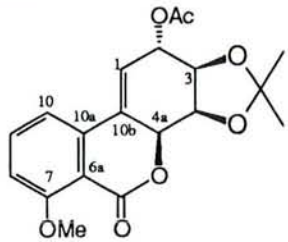
196c



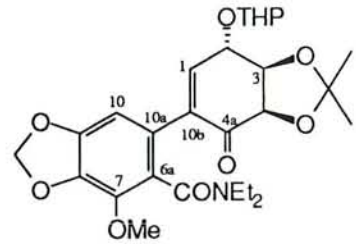
197a



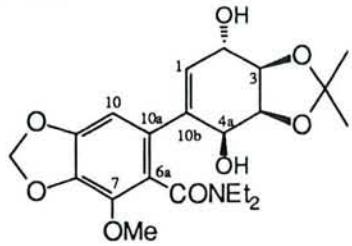
197b



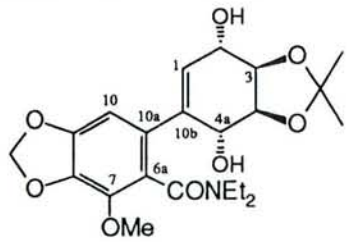
197c



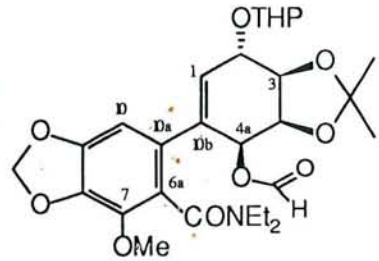
198



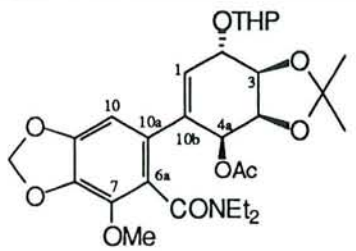
201



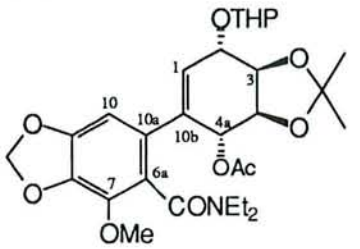
202



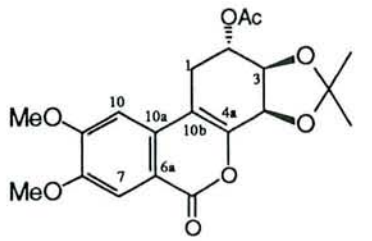
203



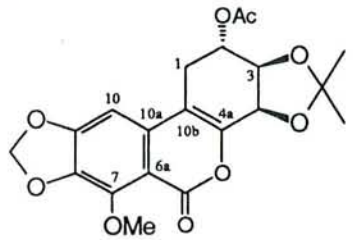
204



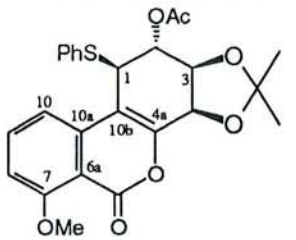
205



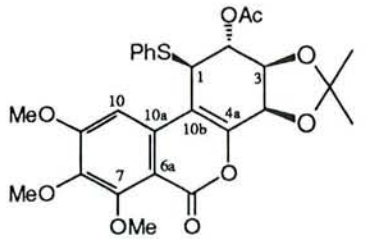
206a



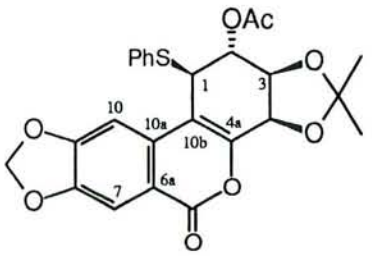
206b



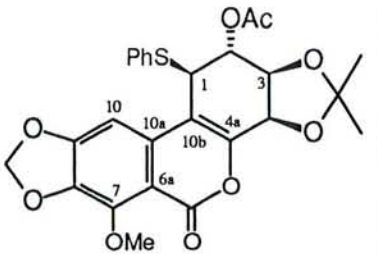
207a



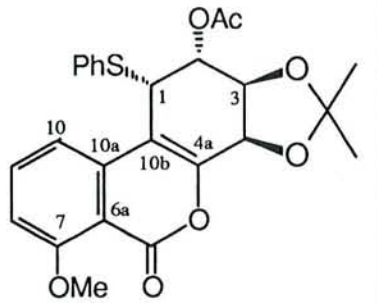
207b



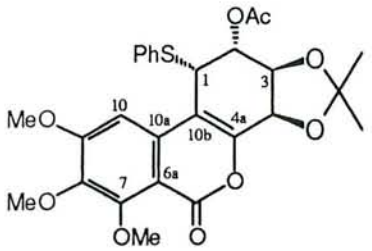
207c



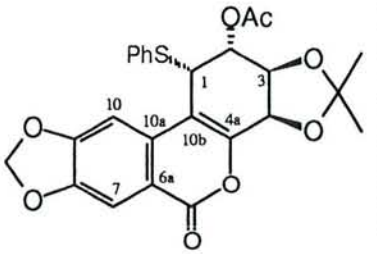
207d



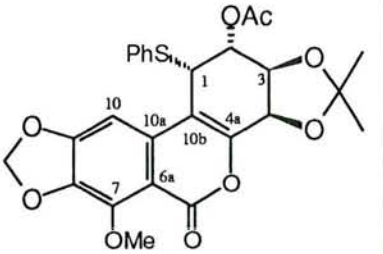
208a



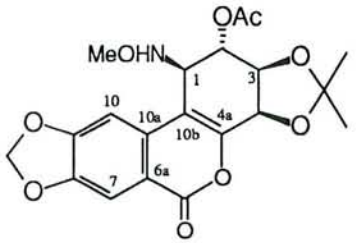
208b



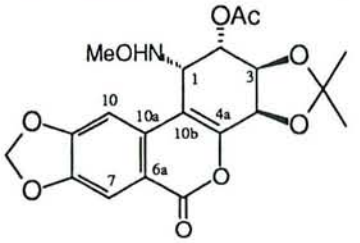
208c



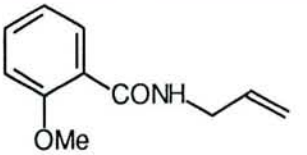
208d



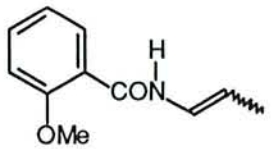
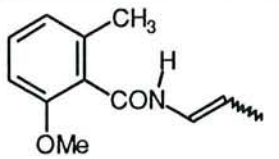
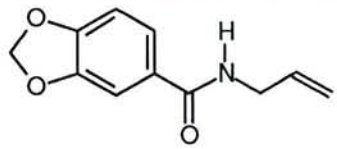
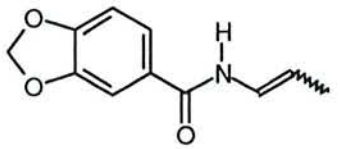
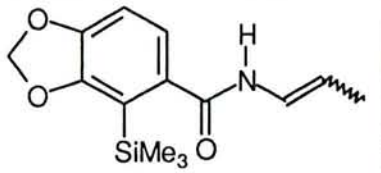
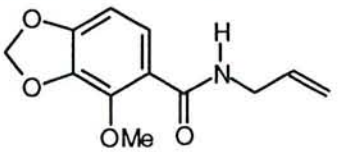
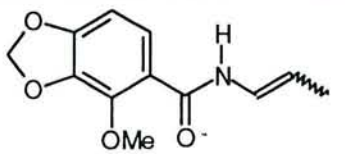
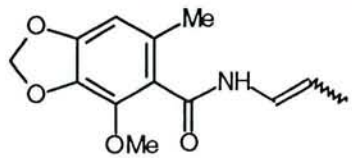
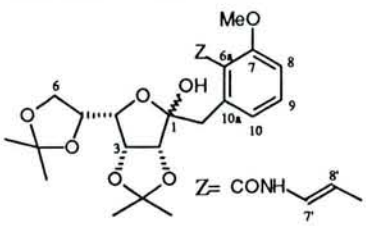
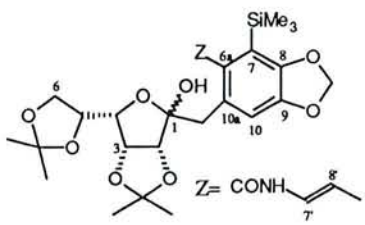
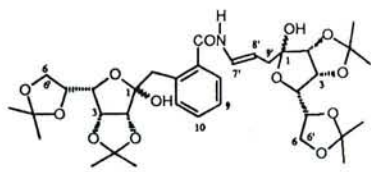
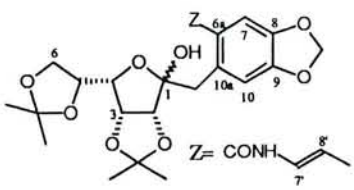
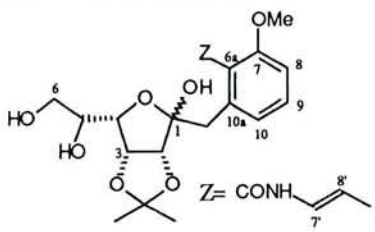
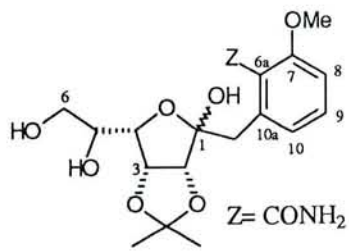
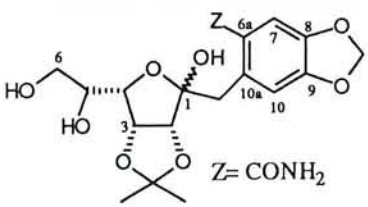
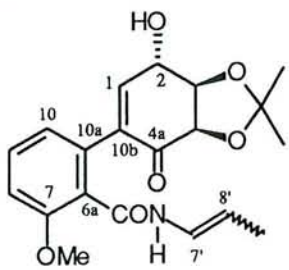
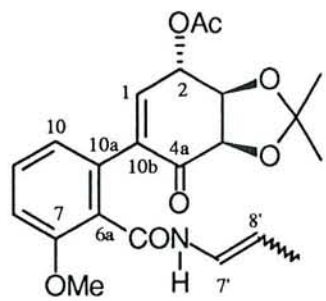
212

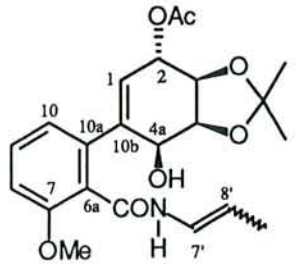


213

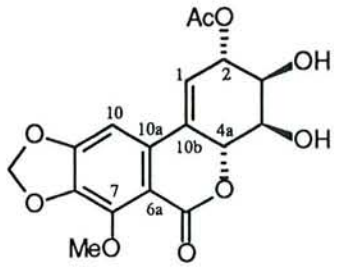


215

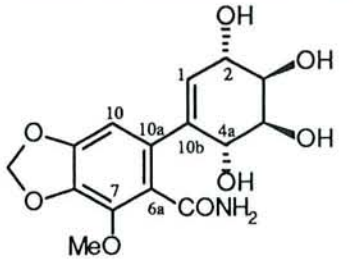
 **216**	 **217**	 **219**
 **220**	 **221**	**222**
 **223**	 **224**	 **225**
 **226a**	 **226b**	 **227**
 **228**	 **229**	 **230**
 **231**	 **232**	 **233**



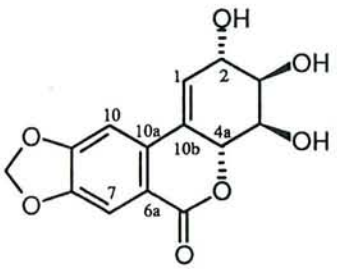
234



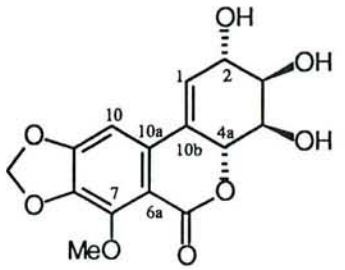
235



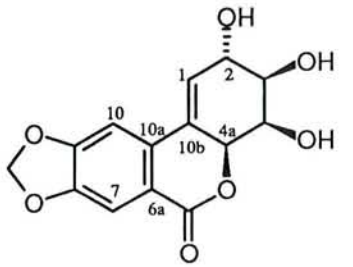
236



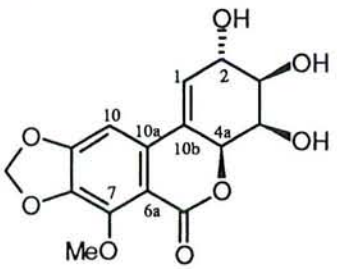
237



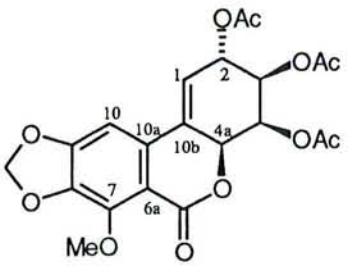
238



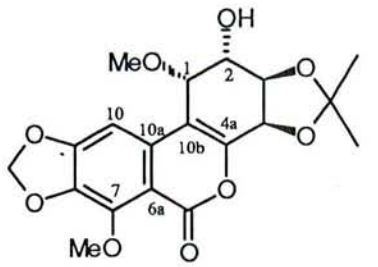
239



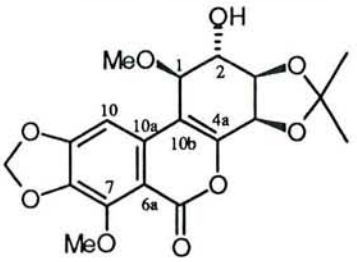
240



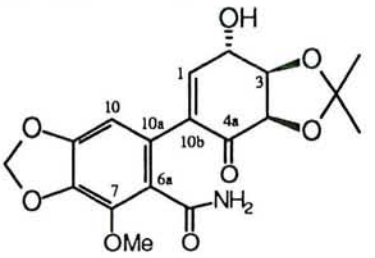
241



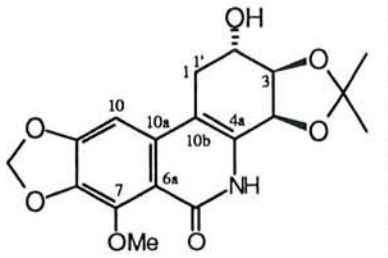
243



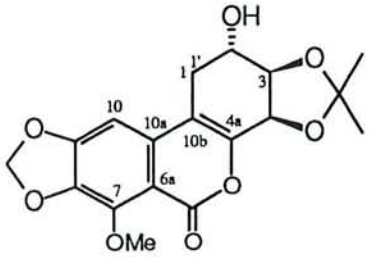
244



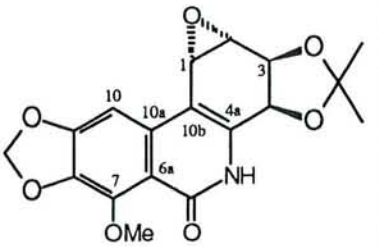
245



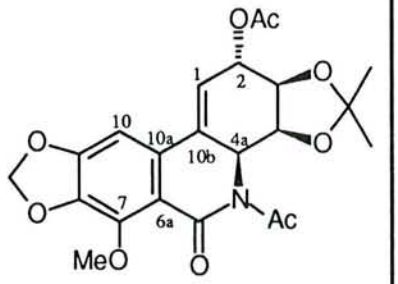
247



248



249



250

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION **1**

CHAPITRE 1: Alcaloïdes Antitumoraux issus des Amaryllidacées: Mode d'Action et Synthèses Antérieures **3**

I- L'Inhibition de la Synthèse Protéique **3**

II- Isolement et Activité Biologique des Principaux Alcaloïdes Actifs **5**

II-1 Activité biologique 6

II-1-1 Mode d'action 6

II-1-2 Relation structure activité 7

III- Travaux de Synthèse **10**

III-1 Approche de synthèse 10

III-1-1 Approches de synthèses de la Lycoricidine 10

III-1-2 Approche de synthèse de la Pancratistatine 14

III-2 Synthèse totale 17

III-2-1 Synthèse racémique de la Pancratistatine 17

III-2-2 Synthèse racémique de la Lycoricidine 18

III-2-3 Synthèse chirale de la Lycoricidine 21

III-3 Travaux réalisés au laboratoire. 25

III-3-1 Synthèse du cycle C 25

III-3-2 Couplage cycle C-cycle A 26

CHAPITRE 2: Première Stratégie de Synthèse **31**

I- Utilisation d'un couplage selon Wittig **31**

I-1 Analyse retrosynthétique 31

I-2 Synthèse de la chaîne chirale 116 32

I-2 Synthèse de la partie aromatique 33

I-2-1 Synthèse de l'ester aromatique 117 33

I-2-2 Préparation du sel de Phosphonium 34

I-4 Couplage de la partie aromatique et de la chaîne chirale 34
I-5 Fonctionnalisation de la double liaison 35
I-5-1 Introduction d'un atome d'azote..... 35
I-5-1-1 Complexes métalliques 35
I-5-1-2 Pseudohalogènes 36
I-5-2 Autres méthodes de fonctionnalisation..... 37
I-5-3 Iodolactonisation..... 37
I-6.Conclusion première partie 41

CHAPITRE 2: Deuxième Stratégie de Synthèse.....43

II- Utilisation d'anion benzylique.....43
II-1 Synthèse de l'intermédiaire chiral clé 132. 44
II-2 Préparation des amides tertiaires de composés aromatiques différemment substitués futur cycle A de type 133. 44
II-2-1 Réaction de métallation ortho dirigée 45
II-2-1-1 Bases 47
II-2-1-2 Mécanisme de la réaction de métallation 47
II-2-1-3 Nature et hiérarchie des groupes ortho directeurs (DMG) 48
II-2-1-4 Electrophile..... 50
II-2-2-Application de la réaction de métallation ortho dirigée à la synthèse des aromatiques polysubstitués..... 52
II-2-2-1 Préparation du composé 155 52
II-2-2-2 Préparation des précurseurs benzyliques 164 et 165..... 54
II-2-2-3 Préparation du composé 171 55
II-2-2-4 Préparation de 176 à partir de l'amide 162. 57
II-3 Formation de la liaison entre la partie aromatique et la partie chirale. 62
II-3-1 Essais préliminaires 62
II-3-2 Condensation d'anions benzyliques issus d'amides tertiaires 63
II-3-3 Hydrolyse sélective de l'acétal en C-5 C-6. 65
II-3-4 Cyclisation intramoléculaire 66
II-34-1 Principe..... 66
II-3-4-2 Application 67
II-3-4-3 Choix de la base et du solvant 68
II-4 Essais de formation du squelette tétrahydroisoquinoline..... 75
II-4-1 Réduction de la fonction cétone a,b-éthylénique..... 75

II-4-2 Essais d'amination en position C-4a..... 76
II-4-2-1 Activation par PPh3/DEAD. 77
II-4-2-2 Activation sous forme de triflate..... 77
II-4-2-3 Activation par le palladium..... 82
II-5 Réduction de la double liaison de l'énone. 83
II-5-1 Réduction de l'énone..... 83
II-6 Essais de préparation des imines ou des oximes à partir de l'énone 190 85
II-7 Préparation des intermédiaires carboxyliques ayant un amide secondaire..... 86
II-7-1 Préparation des amides secondaires..... 87
II-7-1-1 Préparation de 217 87
II-7-1-2 Préparation de 222 88
II-7-1-3 Prépartion de 222..... 89
II-7-2 Condensation de l'amide secondaire. 89
II-7-3 Hydrolyse de l'acétal terminal..... 91
II-7-4 Essai de carbocyclisation..... 92
II-7 5-Essai de fermeture du cycle B 92

III- Préparation des analogues oxo de la narciclasine et de la lycoricidine 93
III-1 Déprotection de la lactone 196..... 94
III-2 Préparation des lactones non protégés..... 94

IV- Synthèse de la 4a-epi-narciclasine de l'iso narciclasine 96
IV-1 Amination Réductrice 96
IV-1-1 Action de méthylate de sodium..... 96
IV-1-2 Action de l'ammoniac 97

IV- CONCLUSION GENERALE 101

V PARTIE EXPERIMENTALE 103

Indications générales 103

Chapitre 2 : Première stratégie de synthèse 105

Synthèse de la chaîne chirale 116 105
5,6-0-isopropylidène D-gulono 1,4-lactone 119..... 105
2(S), 3(S), 4(R), 5(S), 5,6-O-isopropylidène gulitol 120..... 105

2(S), 3(S), 4(R), 5(S), 5,6-O-isopropylidène, 1-O-trityl gulitol 121 106

2(S), 3(S), 4(R), 5(S), 2, 3, 4-tri-O-benzyl, 5,6-O-isopropylidène, 1-O-trityl gulitol 122 106

2(S), 3(S), 4(R), 5(S), 2, 3, 4-tri-O-benzyl-5,6-O-isopropylidène gulitol 116 107

2(S), 3(S), 4(R), 5(S), 2, 3, 4-tri-O-benzyl gulitol 116a 108

Synthèse de la partie aromatique 108

1-bromo-2-méthyl-4,5-méthylènedioxy benzène 123 108

1-cyano-2-méthyl-4,5-méthylènedioxy benzène 124 109

Acide 2-méthyl pipéronylique 125 109

Méthyl 2-méthyl-4,5-méthylènedioxybenzoate 117 110

PRODUIT 127 110

Couplage de la partie aromatique et de la chaîne chirale 111

PRODUIT 118 111

PRODUIT 129 112

PRODUIT 131 113

Chapitre 2 : Deuxième stratégie de synthèse. 114

2, 3 : 5, 6-di-O-isopropylidène-D-gulono-1,4-lactone 132 114

Préparation des amides tertiaires de composés aromatiques différemment substitués. 114

Procédure génerale de préparation des amides à partir des acides carboxyliques 114

Préparation du composé 155 115

N,N-diéthyl (6-méthyl-3,4-méthylènedioxy)benzamide 153 115

N,N-diéthyl (2-iodo-6-méthyl-3,4-méthylènedioxy)benzamide 154 115

N,N-diéthyl (2-méthoxy-6-méthyl-3,4-méthylènedioxy) benzamide 155 116

Piperonal cyclohexylimine 156 117

2-Iodopiperonal cyclohexylimine 157 117

2-Méthoxypiperonal cyclohexylimine 158 118

2-Méthoxypiperonal 159 118

Acide 2-méthoxy-pipéronilyque 160 119

N,N-Diéthyl (2-methoxy-3,4méthylènedioxy)benzamide 161 119

Procédure générale de métallation 120

Méthode A : 120

Méthode B : 120
N,N-Diéthyl 2-méthoxy-6-méthyl-3,4-méthylènedioxybenzamide 155 121
N,N-Diéthyl 3,4-méthylènedioxybenzamide162 121
N,N-Diéthyl (2-iodo-3,4-méthylènedioxy)benzamide 163 122
N,N-Diéthyl (2-methoxy-3,4méthylènedioxy)benzamide 161 122

Préparation des composés 164 et 165 123
N,N-Diéthyl 2-méthoxy-benzamide 163 bis 123
N,N diéthyl-2,3,4-triméthoxybenzamide 180 123
N,N-Diéthyl (2-méthoxy-6-méthyl)benzamide 164 124
N, N Diéthyl (6-méthyl-2, 3, 4-triméthoxy)benzamide 165 124

Préparation du composé 171 125
6-bromoveratraldehyde 166 125
6-bromovératraldéhyde éthylène acétal glycol 167 125
6-méthylvératraldéhyde éthylène acétal glycol 168 126
6-méthyvératraldéhyde 169 126
4,5-diméthoxy-2-méthylbenzoique 170 127
N,N-diéthyl-4,5-diméthoxy-2-méthylbenzamide 171 127
N,N diéthyl-3,4-diméthoxybenzamide 172 128
N,N-diéthyl-4,5-diméthoxy-2-triméthylsilylbenzamide 173 128
N,N-diéthyl (4,5-diméthoxy-6-méthy-2-triméthylsilyl)benzamide 174 129
N,N-diéthyl (4,5-diméthoxy-2-méthyl) benzamide 171 129

Préparation du composé 176 130
N,N-Diéthyl (2-triméthylsilyl-3,4-méthylènedioxy)benzamide 175 130
N,N-Diéthyl (3, 4-méthylènedioxy-6-méthyl-2-triméthylsilyl)benzamide 176 130
(C16H25NO3Si) et N,N-Diéthyl(3,4-méthylènedioxy-5-méthyl-2-triméthylsilyl)benzamide 177 (C16H25NO3Si) 130
N,N-Diéthyl (3,4-méthylènedioxy-6-méthyl 2-triméthylsilyl) benzamide 176 131
N,N-Diéthyl (3,4-méthylènedioxy-5-méthyl 2-triméthylsilyl) benzamide 177 131
N,N-Diéthyl (5-méthyl-3,4-méthylènedioxy)benzamide 179 132

Procédure générale de condensation de l'anion benzylique sur le sucre 132
PRODUIT 181 133
PRODUIT 184a 133

PRODUIT 184b 134
PRODUIT 184c 135
PRODUIT 184d 135
PRODUIT 184e 136
PRODUIT 184e bis 137
PRODUIT 185 138

Procédure générale de déprotection sélective 139
PRODUIT 186a 139
PRODUIT 186b 140
PRODUIT 186c 140
PRODUIT 186d 141
PRODUIT 186e 142

Procédure générale de carbocyclisation 142
PRODUIT 188a 143
PRODUIT 188b 144
PRODUIT 188c 144
PRODUIT 188d 145
PRODUIT 188e 146
PRODUIT 189d 147
PRODUIT 190a 147
PRODUIT 190b 148
PRODUIT 190c 149
PRODUIT 190d 149
PRODUIT 190e 150
PRODUIT 190f 151
PRODUIT 191 152

Procédure générale de réduction sous les conditions de Luche 152
PRODUIT 194a 153
PRODUIT 194b 154
PRODUIT 194c 154
PRODUIT 194d 155
PRODUIT 195a 156
PRODUIT 195b 156

PRODUIT 195c 157
PRODUIT 195d 158

Préparation des lactones 158
PRODUIT 196a 159
PRODUIT 196b 160
PRODUIT 196c 160
PRODUIT 197a 161
PRODUIT 197b 161
PRODUIT 197c 162
Protection sous forme de THP 162
PRODUIT 198 163

Déprotection de la fonction hydroxyle des alcools 199 et 200 163
PRODUIT 201 164
PRODUIT 202 164
PRODUIT 203 165
PRODUIT 204 166
PRODUIT 205 166

Réduction par le L-selectride 167
PRODUIT 206a 167
PRODUIT 206b 168

Réduction 1, 4 par le thiophénol 168
PRODUIT 207a 168
PRODUIT 207b 169
PRODUIT 207c 170
PRODUIT 207d 170
PRODUIT 208a 171
PRODUIT 208b 172
PRODUIT 208c 172
PRODUIT 208d 173

Préparation des produits 212 et 213 173
PRODUIT 212 174

PRODUIT 213 174
N-Ally-2-methoxybenzamide 215 175

Iomérisation de la N-allylbenzamide 175
Isomérisation par le LDA : 175
Isomérisation par tBuOK : 175
N-Propenyl-2-methoxybenzamide 216 176
N-Propenyl-2-méthoxy-6-méthyl-benzamidel 217 176
N-Ally-3,4méthylènedioxybenzamidel 219 177
N-Propenyl-3,4-méthylènedioxybenzamide 220 178
N-Propenyl-3,4-méthylènedioxy-2-triméthylsilane benzamidel 221 178
.N-Propenyl-6-méthyl-3,4-méthylènedioxy-2-triméthylsilane-benzamidel 222 179
N-Ally-3,4méthylènedioxybenzamide 223 179
N-Propenyl-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)benzamide 224 180
N-Propenyl-2-méthoxy-3,4-méthylènedioxybenzamide 225 181
PRODUIT 226a 181
PRODUIT 226b 182
PRODUIT 227 182
PRODUIT 228 183
PRODUIT 229 184
PRODUIT 230 185
PRODUIT 231 185
PRODUIT 232 186
PRODUIT 233 186
PRODUIT 234 187
PRODUIT 235 188
PRODUIT 236 189

Préparation des analogues oxo de la narciclasine et la lycoricidine 189
PRODUIT 237 190
PRODUIT 238 190
PRODUIT 239 191
PRODUIT 240 192
PRODUIT 241 192

Synthèse de la 4a-epi-narciclasine de l'iso narciclasine 193

PRODUIT 243 193
PRODUIT 244 194
PRODUIT 245 194
PRODUIT 246, 247, 248 et 249 195
PRODUIT 247 195
PRODUIT 248 196
PRODUIT 249 196
PRODUIT 250 197

BIBLIOGRAPHIE 199

ANNEXES 206

INTRODUCTION

Une personne sur cinq dans les pays industrialisés du monde mourra d'un cancer. La famille de maladies groupées sous cet intitulé traduit des bouleversements des règles fondamentales du comportement des cellules. La difficulté de guérir un cancer réside dans l'élimination totale de toutes les cellules tumorales. Une grande partie de la recherche clinique sur le cancer est axée sur les moyens d'éliminer sélectivement les cellules cancéreuses chirurgicalement ou de les détruire par des substances chimiques ou des radiations toxiques.

Dans la nature plusieurs plantes produisent des substances ayant des propriétés antitumorales. Plusieurs exemples récents comme la Navelbine® issue de recherche sur les alcaloïdes de la pervenche de Madagascar ou plus récemment le Taxol et le Taxotère®[1a] démontrent l'utilité d'examiner l'activité cytotoxique d'extraits de plante. D'autre part ils démontrent également la validité de la synthèse, hemisynthèse ou modification de ces structures de bases cytotoxiques fournies par la nature. Parmi les plantes de la famille des amaryllidacées, ont été isolés un certain nombre d'alcaloïdes, ayant des propriétés cytotoxiques intéressantes. Ce qui montre que la synthèse de ces produits et de certains analogues au niveau du laboratoire revêt un intérêt important. Le pourcentage dans les plantes est généralement faible et il est nécessaire d'avoir plusieurs grammes de produits pour effectuer des tests biologiques.

Quelques uns de ces alcaloïdes possèdent un squelette du type phénantridone où le cycle C est fortement hydroxylé. L'existence de ce cycle et la présence de nombreux centres asymétriques rend la synthèse de ces composés particulièrement difficile. Une certaine analogie avec les glucides permet d'envisager la synthèse de telles molécules à partir d'un sucre. En effet, les sucres par leur chiralité et la présence de nombreuses fonctions hydroxyles, sont des substances de choix permettant d'atteindre des structures chirales élaborées. Les produits sont, de plus, synthétisés sous une seule forme énantiomérique ce qui évite les dédoublements des racémiques, puisque souvent, un seul énantiomère d'un produit naturel est biologiquement actif.

De plus la synthèse totale va permettre de préparer un certain nombre d'intermédiaires qui pourront faire l'objet de tests biologiques. L'ensemble est donc susceptible de fournir des composés possédant un bon index thérapeutique c'est à dire plus actif mais moins toxique que les produits naturels.

Après une courte introduction sur la biologie de ces alcaloïdes puis sur les synthèses antérieures, nous décrirons une approche de synthèse énantiospécifique d'analogues de la

narciclasine, un des représentants les plus actifs de cette série. Nous avons pu mettre au point une synthèse courte et efficace de formation de carbocycles oxygénés. Ceci nous a permis d'obtenir une série de composés de structure lactonique très proche de la *narciclasine* qui ont fait l'objet de tests biologiques.

CHAPITRE 1

ALCALOIDES ANTITUMORAUX

MODE D'ACTION ET SYNTHESES ANTERIEURES

CHAPITRE 1: Alcaloïdes Antitumoraux issus des Amaryllidacées: Mode d'Action et Synthèses Antérieures

I- L'Inhibition de la Synthèse Protéique

Les cellules cancéreuses peuvent être éliminées chirurgicalement ou détruites par des substances chimiques ou radiations toxiques; mais il est difficile de toutes les éliminer. Une grande partie de la recherche clinique sur le cancer, étudie les moyens de tuer sélectivement les cellules cancéreuses. Dans la plupart des cas, les méthodes courantes exploitent des différences assez subtiles de vitesse de prolifération de métabolisme et de radiosensibilité entre les cellules normales et cancéreuses.

Sachant que la majorité des cancers ont pour origine une seule tumeur primaire isolée; ceci suggère qu'ils dérivent, par division cellulaire, d'une seule cellule anormale. Dans la recherche de la meilleure façon d'infléchir la survie, la prolifération et la progression des cellules cancéreuses, il est important pour le biologiste d'étudier de plus près leurs stratégies pour prospérer et se multiplier.

Une cellule se reproduit en augmentant de volume, tout en répliquant son chromosome, et se divise ensuite en deux cellules filles identiques. Entre deux divisions cellulaires la croissance de la cellule consiste en un doublement de ses composants ribosomals, membrane plasmique, paroi cellulaire, enzymes, eau et molécules diverses. Au cours de cette croissance, le nombre de ribosomes est doublé, ce qui permet de multiplier par deux les possibilités cellulaires de synthèse protéique.

La croissance cellulaire, la réplication des chromosomes et la division cellulaire sont coordonnées au cours du cycle cellulaire, mais les bases moléculaires de la coordination sont mal définies. Par contre la relation entre la croissance cellulaire et l'initiation de la réplication de l'ADN a été démontrée par différents types d'expériences. Si la synthèse protéique est bloquée par un inhibiteur chimique, ou par la suppression d'un acide aminé que la cellule est incapable de synthétiser, la réplication de l'ADN n'est pas initiée. L'interruption de la croissance cellulaire par d'autres moyens, par exemple en privant une cellule d'azote, d'ions phosphate ou d'énergie (glucose et molécules organiques), a des effets identiques. Sachant que les protéines sont nécessaires à la division cellulaire, le blocage de la synthèse protéique entraîne l'arrêt de la division.

Les étapes de la synthèse protéique sont catalysées sur le ribosome par un mécanisme catalytique complexe. Ce ribosome se compose de deux sous-unités ribosomales, une petite (30S chez les procaryotes et 40S chez les eucaryotes) qui se lie à l'ARNm (acides ribonucléiques messagers) et aux ARNt (acides ribonucléiques de transferts), tandis que la

grande (50S chez les procaryotes et 60S chez les eucaryotes) catalyse la formation de la liaison peptidique. Cette synthèse protéique peut être décomposée en trois phases, connue sous le nom de la traduction.

Une phase d'***initiation***, au cours de laquelle l'ARNm ainsi que le premier ARNt chargé de son acide aminé s'associent à la petite sous-unité ribosomale. Dans un deuxième temps la grande sous-unité ribosomale s'unit à la petite pour former le complexe d'initiation (ribosome 70S chez les procaryotes et 80 chez les eucaryotes, l'ARNm et l'ARNt).

Une phase d'***élongation***, au cours de laquelle le ribosome se déplace le long de l'ARNm, en progressant de trois nucléotides chaque fois qu'un codon est traduit en un acide aminé qui s'ajoute à l'extrémité du polypeptide en cours de formation.

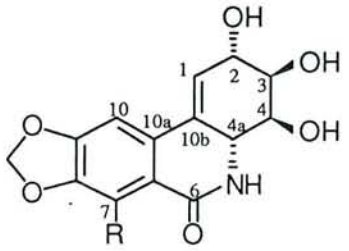
Une phase de ***terminaison***, au cours de laquelle le ribosome arrive au niveau d'un signal de terminaison porté par l'ARNm, et qui résulte en une dissociation de la chaîne polypeptidique achevée, de l'ARNm et du ribosome.

En médecine moderne les antibiotiques les plus utilisés agissent par inhibition de la synthèse protéique bactérienne. Un certain nombre de ces médicaments exploitent les différences structurelles et fonctionnelles entre les ribosomes procaryotes et eucaryotes de façon à toucher préférentiellement les ribosomes procaryotes. Cette sélectivité permet l'emploi chez l'homme de certains de ces produits à des concentrations relativement élevées sans qu'il en résulte de toxicité exagérée. Quelques-uns des produits les plus courants de ce groupe, ainsi que leurs effets spécifiques, sont: la ***Tétracycline*** qui bloque la liaison des aminoacyl-ARNt sur un site des ribosomes, la ***Streptomycine*** qui empêche la transition entre le complexe d'initiation et le ribosome de la chaîne en cours d'élongation et entraîne un mauvais codage, le ***Chloramphénicol*** qui bloque la réaction de la péptidyl transférase sur les ribosomes, l'***Erythromycine*** qui bloque la réaction de la translocation sur les ribosomes, la ***Rifamycine*** qui bloque l'initiation des chaînes d'ARN en se liant à l'ARN polymérase. Plusieurs autres inhibiteurs de la synthèse protéique, couramment utilisés, agissent seulement sur les cellules eucaryotes. Par exemple, la ***Cycloheximide*** bloque la réaction de la translocation sur les ribosomes, l'***Anisomycine*** bloque la réaction de la peptidyl transférase sur les ribosomes et l'α ***-Amanitine*** bloque la synthèse des ARNm en se liant préférentiellement à l'ARN polymérase . Ces derniers bien sûr ne peuvent être utilisés comme antibiotiques; une troisième famille de produits sont actifs aussi bien chez les procaryotes que chez les eucaryotes comme la ***Puromycine*** et l'***Actinomycine*** D; ces différentes drogues sont d'origine naturelle (plantes terrestres, organismes marins) ou des substances de synthèse chimique.

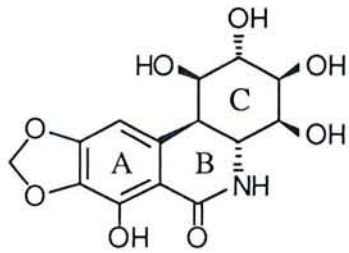
II- Isolement et Activité Biologique des Principaux Alcaloïdes Actifs

Il y a environ 150 alcaloïdes extraits du bulbe des plantes de la famille des Amaryllidacées. Ces composés appartiennent à des groupes différents suivant leurs structures chimiques. Parmi ces différents groupes, un a suscité notre attention, celui où les molécules ont un squelette de type phénanthridone, les alcaloïdes hautement oxygénés.[1b]

Trois de ces différents produits isolés des Amaryllidacées ont retenu notre attention. Ces alcaloïdes sont la ***Lycoricidine*** (7-desoxynarciclasine) **1**, la ***Narciclasine*** **2** isolés de *Lycoris radiata* [2] et la ***Pancratistatine*** **3** récemment extraite de *Pancratium littorale*.[3]



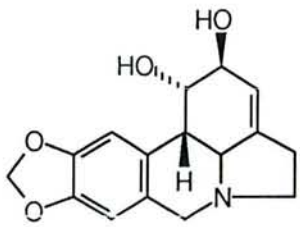
1 R = H Lycoricidine
2 R = OH Narciclasine



3 Pancratistatine

Schéma 1

Ces trois molécules ont un squelette de base commun dérivant d'un alcaloïde connu: la lycorine **4**.[4]



4

Schéma 2

La structure de la ***narciclasine*** et la ***lycoricidine*** a été l'objet de plusieurs hypothèses, et subit différentes révisions. Une étude cristallographique a permis de déterminer la configuration absolue de ces deux alcaloïdes.[5].

II-1 Activité biologique

L'idée que ces alcaloïdes pouvaient posséder des propriétés particulières (antimitotique) est venue en constatant que les plaies des jardiniers qui manipulaient les bulbes mettaient très longtemps à guérir. Les tests biologiques réalisés sur des extraits bruts ont révélé une activité antitumorale de la *narciclasine*[6] et la *lycoricidine*[7, 2a, 2c]. Dans la série de la *narciclasine* des études intéressantes relatives à la structure-activité conduites par Krohn et Mondon,[8] ont permis de conclure que le cycle **C** hautement oxygéné est nécessaire à l'activité biologique.[9] Néanmoins, il n'y a pas de données biologiques concernant le rôle joué par le cycle aromatique **A**.

La *pancratistatine* quant à elle possède *in vivo* une bonne activité antitumorale avec un indice thérapeutique supérieur à celui des composés **1** et **2**.[6d] Elle a été l'objet de plusieurs études cliniques au National Cancer Institue (NCI). Mais ces études ont été entravées par la faible abondance naturelle et la difficulté de séparation des autres alcaloïdes présents dans la plante.

La ***lycoricidine*** a été extraite par Okamoto en 1968, 320 mg à partir de 100 Kg de bulbe de *Lycoris Radiata* soit 3.2 mg par Kg.

La ***pancratistatine*** a été extraite par Pettit en 1984, 1.3 g à partir de 68 Kg de bulbe de *Pancratium Littorale* soit 140 mg par Kg

La ***narciclasine*** a été extraite la première fois par Ceriotti en 1968, 30-100mg par Kg de bulbe de *Narcissus Incomparabilis Mill. Helio*

II-1-1 Mode d'action

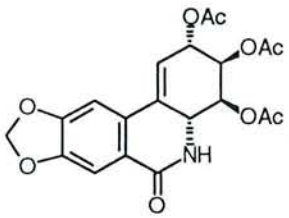
Le mode d'action de la *narciclasine* a été minutieusement étudié, montrant que cet alcaloïde agit par inhibition de la synthèse protéique sans affecter la synthèse de l'ARN, en se liant à la sous-unité ribosomale 60S pendant la métaphase. On suppose que le mode d'action de cette molécule résulte d'un effet inhibiteur sur la synthèse protéique pendant la traduction dans les cellules tumorales. Ce composé est un inhibiteur effectif du site ribosomal de la peptidyl transférase en bloquant directement la formation de la liaison peptidique. Il agit probablement sur le même site d'action que divers inhibiteurs protéiques, tels que l'anisomycine, et les alcaloïdes d'amaryllidacée comme haemanthamine et pretazettine.

La *narciclasine* est un inhibiteur spécifique de la synthèse protéique dans les cellules eucaryotes en agissant au niveau de la sous-unité 60S, elle n'agit pas sur les cellules procaryotes.[6b] La *pancratistatine* inhibe la synthèse protéique par un mécanisme similaire.[6d]

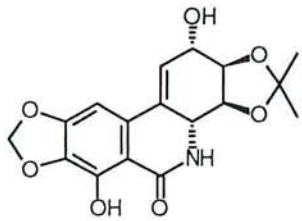
II-1-2 Relation structure activité

Compte tenu de l'intérêt pharmacologique de ces molécules, elles ont été et demeurent donc des cibles intéressantes. Un certain nombre de transformations chimiques de la *narciclasine* **2** ont été réalisées afin d'étudier l'activité biologique des différents analogues et surtout pour étudier le rôle joué par les fonctions hydroxyles sur cette activité. Pour cela Krohn[9] a préparé différents analogues de la *narciclasine* qui ont fait l'objet d'une étude biologique par Vazquez .[10]

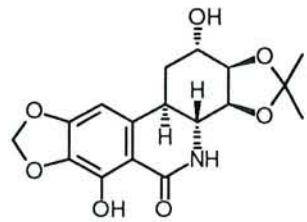
La formation de l'acétonide de la narciclasine **6**, par exemple, génère un changement conformationnel du cycle C, qui passe d'une forme demi chaise à une forme bateau et rend inactif ce composé. Par contre la *trans* dihydronarciclasine acétonide **7** a une activité similaire à celle de la *narciclasine*. Une explication possible est que l'hydrogénation *trans* de la double liaison réduit la torsion du cycle C apporté par l'acétonide. La différence notable de l'activité biologique entre les isomères *cis* et *trans* de la dihydronarciclasine **8** et **9**, est que la *cis* hydrogénation de la *narciclasine* induit la modification d'un centre asymétrique du cycle C, qui réduit l'activité biologique de ce composé. Par ailleurs la protection des fonctions hydroxyles du cycle C par des substituants hydrophobes élimine l'affinité de ces analogues vis-à-vis du ribosome, c'est le cas de la narciclasine tetracétate **10**, la *trans* dihydronarciclasine tetracétate **11** et la lycoricidine triacétate. Par contre, la protection de la fonction hydroxyle phénolique en C-7 du cycle aromatique A est apparemment moins significative, en effet la *O*-méthylnarciclasine **12** conserve une activité inhibitrice même si cette activité est réduite. L'isonarcicasine **13** inhibe la formation de la liaison peptidique sur des cellules perméabilisées mais par contre reste sans effet sur les cellules intactes. Cette observation laisse à penser que ce composé n'est pas capable de traverser la membrane cellulaire.



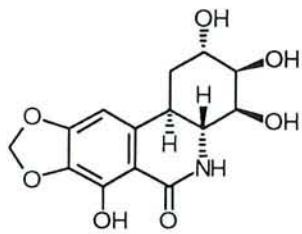
5 Lycoricidine triacétate



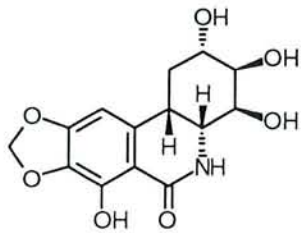
6 Acétonide narciclasine



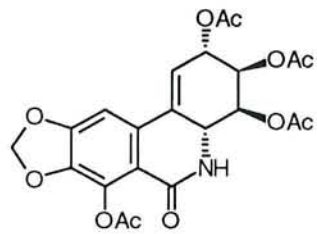
7 trans-dihydronarciclasine acétonide



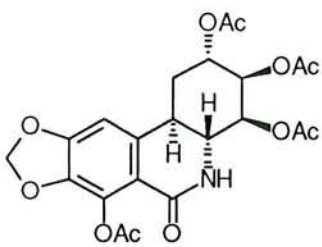
8 trans-dihydronarciclasine



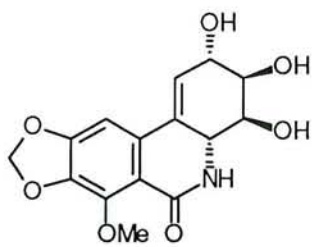
9 cis-dihydronarciclasine



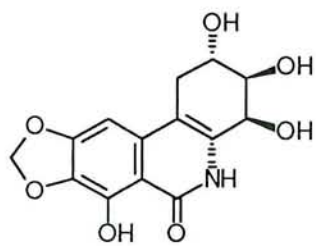
10 tétracétate narciclasine



11 trans-dihydronarciclasine tétraacétate



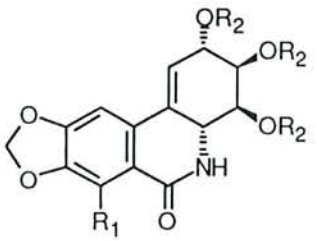
12 O-méthylnarciclasine



13 isonarciclasine

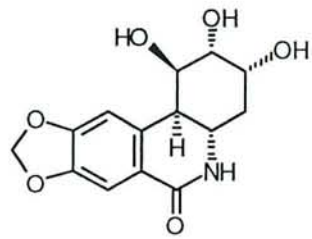
Schéma 3

Dans le même but l'équipe de Pettit[11] a rapporté en 1992, une étude assez complète de l'activité antivirale *in vitro* de la *narciclasine* **2**, de la *lycoricidine* **1**, de la *pancratistatine* **3**, de la lycorine **4** , de la pretazettine**19** et leurs analogues; ainsi que l'étude *in vivo* de la *pancratistatine* **3** et son analogue la 7-desoxypancratistatine **3c**. Cette étude a pour but d'évaluer les propriétés inhibitrices de ces substances sur l'ARN de différents virus comme le flaviviruses (les virus, de l'encéphalite Japanais (JE), de la fièvre jaune(YF) et de la dengue-4); les bunyaviruses (le virus, de la Punta Toro (PT), de la fièvre-Sicilienne (SF), de la fièvre de la Rift Valley (RVF)); l'alphavirus, le virus Venezuelan équine encephalomylitis (VEE), le virus du SIDA (VIH-1) ainsi que sur l'ADN contenu dans le virus vaccinia (VV).

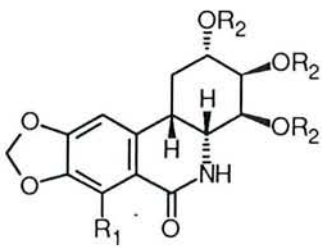


1 $R_1 = R_2 = H$
2 $R_1 = OH, R_2 = H$
5 $R_1 = H, R_2 = Ac$

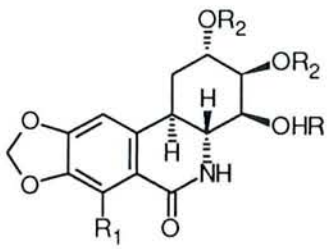
3 R1 = OH, R2-R5 = H
3a R_1-$R_5 = H$
3b $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H, R_3 = Ac$
3c $R_1 = H, R_2$-$R_5 = Ac$
3d $R_1 = R_2 = H, R_3 = R_4 = R_5 = Ac$



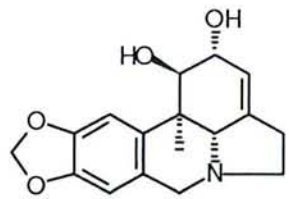
14



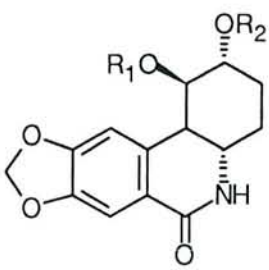
9 $R_1 = OH, R_2 = H$
9a $R_1 = R_2 = H$
9b $R_1 = OAc, R_2 = Ac$
9c $R_1 = H, R_2 = Ac$



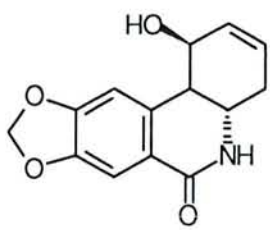
8 $R_1 = OH, R_2 = H$
8a $R_1 = R_2 = H$
8b $R_1 = OAc, R_2 = Ac$
8c $R_1 = H, R_2 = Ac$



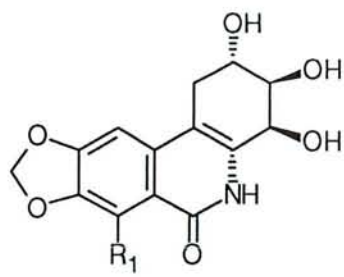
4



15 $R_1 = THP, R_2 = H$
16 $R_1 = R_2 = H$

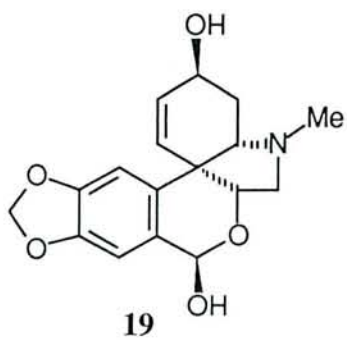


17



13 $R_1 = OH$
13a $R_1 = H$

18



19

Schéma 4

En général l'activité antivirale est en accord avec l'étude réalisée par Vazquez, Nous présentons sur le **schéma 4** l'ensemble des composés testés qui montrent bien l'ampleur de l'étude et la grande variété des structures disponibles. Seuls quelques uns montrent une bonne activité sur le flaviviruses (JE, YF, dengue-4), une activité moyenne sur le bunyaviruses (PT, SF, RVF), ainsi qu'une bonne activité de la *pancratistatine* et la 7-désoxypancratistatine in vivo sur le virus JE. Les composés testés montrent une bonne activité anti-flaviviruses excepté la lycoricidine triacétate **5**, le triol **14**, les alcools **15**, **16** et **17**, et la 7-déoxynarciclasine **13a**. Par contre ces composés ne montrent pas d'activité sur le virus VEE, VIH-1 ou VV.

Les principaux analogues qui se sont révélés actifs, présentent une toxicité plus ou moins importante. Il est donc nécessaire de synthétiser d'autres analogues, qui auraient une activité proche des substances naturelles et un faible taux de toxicité.

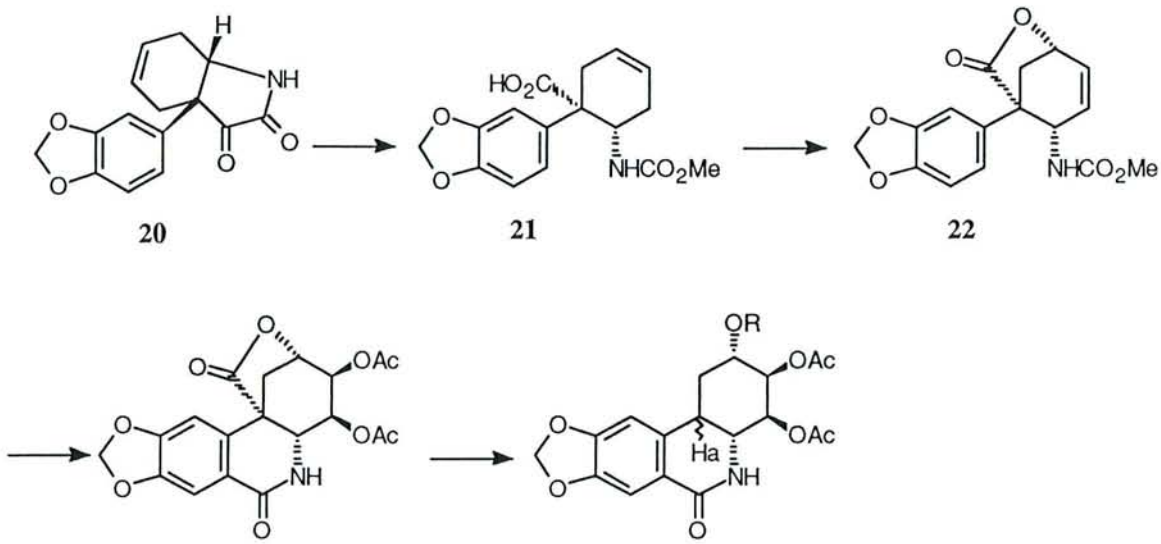
C'est sur cette base que différents groupes de chercheurs dans le monde se sont intéressés à la synthèse totale de ces substances et de leurs analogues. Ce qui leur a permis de montrer l'importance de l'arrangement structural du cycle C et de sa conformation sur l'activité biologique de ces substances.

III- Travaux de Synthèse

III-1 Approche de synthèse

III-1-1 Approches de synthèses de la *Lycoricidine*

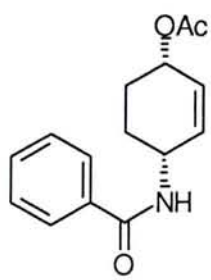
La synthèse de la dihydrolycoricidine comme précurseur de la *lycoricidine* a été réalisée par Isobe, Taga et Tsuda.[12d] La synthèse utilise le précurseur **20** obtenu par réaction de Diels-Alder. La N-acylation du céto-lactame **20** par le chloroformiate de méthyle suivie d'une hydrolyse d'amide et d'une oxydation de l'intermédiaire ceto-acide par le peroxyde d'hydrogène fournissent l'acide **21**. La bromolactonisation de **21** en présence du brome et de DBU donne la lactone **22** qui est hydroxylée stéréosélectivement par le tétraoxyde d'osmium. Elle est suivie d'une acétylation et d'une transformation de manière stéréospécifique par la réaction de Bischler-Napieralski pour aboutir au lactame diacétate **23**. Une saponification suivie d'une décarboxylation permet d'avoir un mélange 1:1 du cis et trans lactame **24** et **25**. La désacétylation par l'ammoniac dans le méthanol de ces deux lactames fournit les cis et trans-(±)-dihydrolycoricidine **26** et **27**.



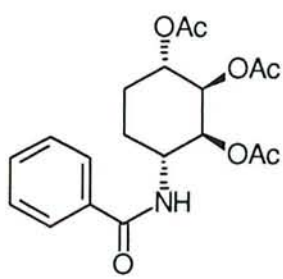
24: α-Ha; R = Ac
25: β-Ha; R = Ac
26: α-Ha; R = H
27: β-Ha; R = H

Schéma 5

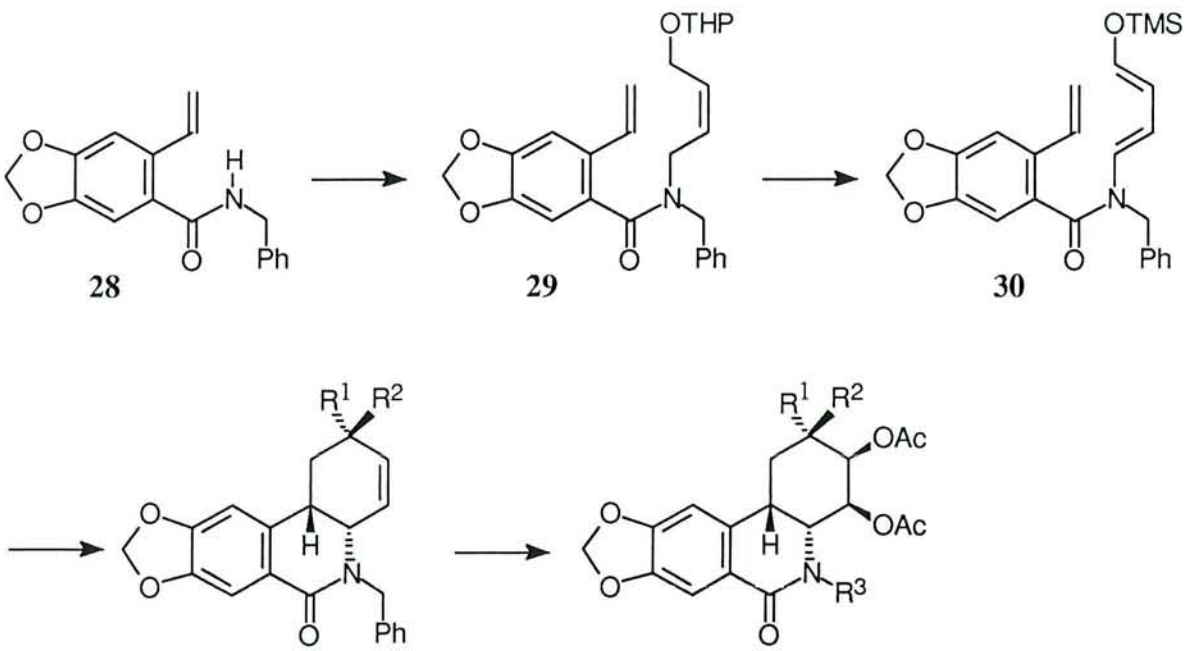
Keck et ses collaborateurs ont proposé deux stratégies de synthèse d'analogues de la *lycoricidine*.[12b,12c] La première fait intervenir un intermédiaire clé de structure:



Ce dernier est obtenu en trois étapes à partir du cyclohexadiène et de l'acide benzhydroxamique utilisant une réaction de Diels-Alder. Après plusieurs transformations dont une oxydation par le tetraoxyde d'osmium, ces auteurs obtiennent deux analogues intéressants où le cycle **B** est ouvert.



La deuxième stratégie consiste en la synthèse du squelette tricyclique, cis dihydrolycoricidine. Les auteurs ont utilisé le 1-bromo pipéronal comme substrat de départ et l'étape clef est la cycloaddition [4+2] de la trimethylsilyloxydienamide. L'alkylation du sel de sodium de l'amide secondaire **28** par le cis 1-chloro 2-butène-n-tetrahydropyranyl éther donne l'amide tertiaire **29**. La déprotection du groupe tétrahydropyranyl, suivie d'une oxydation de l'alcool obtenu par le chlorochromate de pyridinium donne l'aldéhyde intermédiaire. Le traitement de cet aldéhyde par la triéthylamine et le triméthyl chlorosilane dans le N,N-Diméthylformamide anhydre à reflux donne un mélange inséparable des cis-lactames **31** et **32** via la réaction de Diels-Alder du dienamide **30**. On suppose que le produit **32** est obtenu par isomérisation du triméthylsilyl éther de **31** par catalyse acide. Le traitement du mélange des produits **31** et **32** par l'anhydre acétique dans la pyridine, puis l'hydroxylation vicinale de la double liaison par le tétraoxyde d'osmium, fournit un mélange de diols; l'acétylation donne les triacétates **33** et **34**. La déprotection du groupe N-benzyl est difficile mais elle est effectuée par l'hydrogénation en présence du chlorure de palladium dans un mélange acide acétique-acétate d'éthyle (1:4) qui permet de séparer la cis dihydrolycoricidine triacétate **35** et son épimère **36**. Nous résumons sur le **schéma 6** les grandes lignes de cette synthèse.



31: R^1= OH; R^2 = H
32: R^1= H; R^2 = OH

33: R^1= OAc; R^2 = H; R^3 = Bn
34: R^1= H; R^2 = OAc; R^3 = Bn
35: R^1= OAc; R^2 = R^3 = H
36 R^1= R^3 = H; R^2 = OAc

Schéma 6

Pendant le cours de notre travail Kallmerten et Thompson ont rapporté la synthèse de la (+)-tetrabenzyllycoricidine **45** à partir d'un substrat chiral le L-(+)-arabinose,[12a] selon une stratégie proche de la nôtre.

Cette synthèse a pour intermédiaire clef l'aldéhyde **39** possédant trois centres chiraux du futur cycle C. Celui-ci est préparé à partir du L-(+)-arabinose.

Des essais de condensation du dianion de l'acide **37** sur l'aldéhyde **39** ont donné de faibles rendements probablement dus à la faible nucléophilie du dianion, les auteurs ont envisagé la condensation de l'anion lithié du toluamide **38** plus nucléophile.

Le produit **40** issu de cette condensation est un mélange de diastéréoisomères et d'atropoisomères. La désilylation suivie d'une catalyse acide permet la transformation du produit **40** en un mélange d'épimères de la lactone **41**. L'hydrolyse de cette lactone suivie d'une estérification, d'une oxydation de Swern, conduit à la cétone **42**. Le composé **42** est soumis à une coupure oxydante puis traité par le DBU pour donner par une réaction aldol intramoléculaire l'isocoumarine **43**. L'addition de benzylamine sur le composé **43** conduit à un hémiaminal intermédiaire qui est réduit par le cyanoborohydrure de sodium pour fournir stéréospécifiquement la phénanthridinone **44.** La stéréochimie du carbone C-4a a été établie par la transformation de **44** en (+) tétrabenzyllycoricidine **45**. La difficulté d'enlever les groupes benzyles n'a pas permit la synthèse totale de la *lycoricidine*.

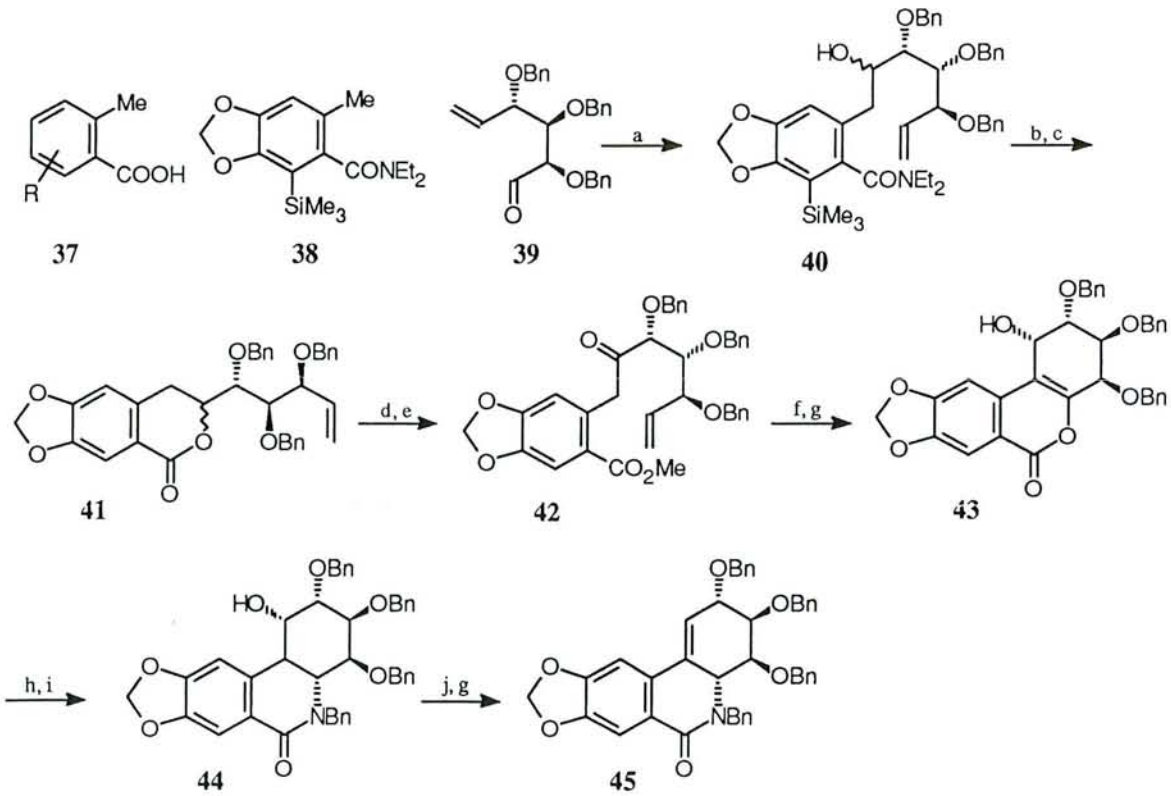


Schéma 7: a) s-BuLi, THF, -78°C; b) Bu_4NF, THF, 0 à 25°C; c) CSA, PhH, 90°C; d) LiOH, THF-MeOH, CH_2N_2, éther; e) $(COCl)_2$, DMSO, NEt_3, CH_2Cl_2; f) O_3, MeOH, -78°C, Me_2S; g) DBU, THF; h)$PhCH_2NH_2$, PPTS; i) $NaCNBH_3$, MeOH-10% HCl aqueux; j) $MeP(OPh_3)I$, HMPT, 100°C.

L'approche de synthèse de la *Lycoricidine* la plus récente a été rapportée par Weinreb[12f]. Cette préparation se fait à partir du L-arabinose en 13 étapes, en utilisant la cyclisation entre le vinylsilane terminal et l'ion sulfonyliminium de l'aldéhyde **46** (11étapes). Le couplage entre l'aminocyclitol **47** et le chlorure de l'acide 6-iodopipéronylique donne le N-acylsulfonamide **48**. La réaction de Heck [13] permet la formation de **49** à partir de **48** avec un rendement de 50%. L'un des inconvénients de cette approche est le choix des groupes protecteurs méthyles des fonctions hydroxyles du cycle C qui ne permet d'aboutir à la synthèse totale de la *Lycoricidine.*

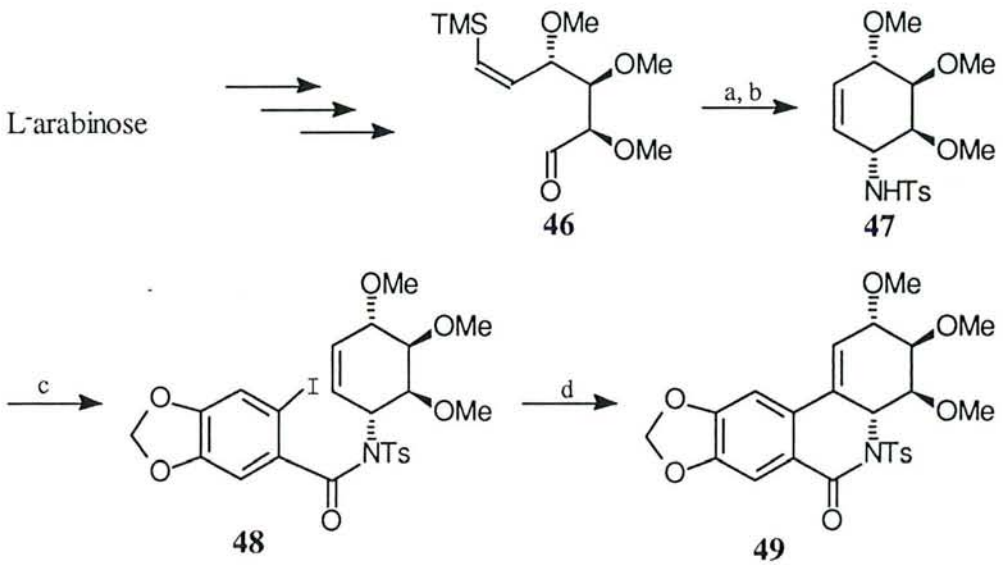


Schéma 8: a) TsNSO (e eq), $ClCH_2CH_2Cl$, 80 °C, 24 h; b) BF_3-OEt_2, 0 °C à 25 °C; c) NEt_3, DMAP, Chlorure de l'acide 6-iodopiperonylique; d) $Pd(DIPHOS)_2$, $Ti(OAc)_4$, DMF, 68 °C, 36h.

III-1-2 Approche de synthèse de la *Pancratistatine* [14]

Clark et ses collaborateurs[14a] ont suggéré une stratégie de synthèse d'un modèle de la *pancratistatine*. Cette approche est fondée sur une cyclocondensation entre l'anhydride homophthalique **50** et l'amine chirale **51** par action d'un acide de Lewis ($AlMe_3$) aboutissant à un modèle où le cycle C est ouvert, le produit **52**. Cette stratégie présente, bien évidemment, l'inconvénient de ne pas avoir de substituant sur le cycle A caractéristique de la *Pancratistatine*. Il reste à créer deux centres asymétriques en C-1 et C-2 et à construire le cycle C.(**schéma 9**)

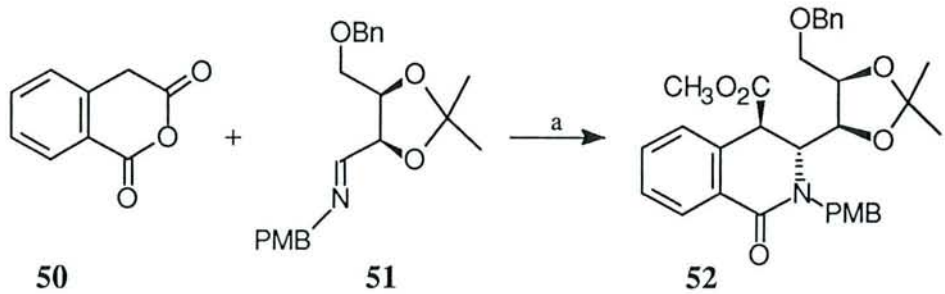
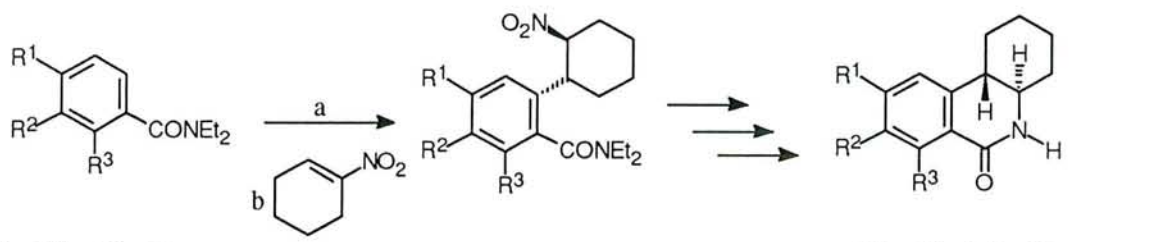


Schéma 9: a) CH_2Cl_2, $AlMe_3$

Deux autres modèles de synthèse de la *pancratistatine* ont été envisagés récemment par Heathcock.[14c] La stratégie consiste à additionner le lithien de la benzamide sur le 1-nitrocyclohexene. Les 2-aryl-1-nitrocyclohexanes, résultants de cette réaction, aboutissent aux deux lactames tricycliques, modèles de la *pancratistatine* après une réduction du groupe nitro en amine puis cyclisation. Malheureusement, il leur reste à trouver le nitrocyclohexane tetrahydroxylé ayant la bonne stéréochimie pour avoir le cycle C chiral de la *pancratistatine* **3**. Nous résumons ces deux modèles sur le **schéma 10**.



$R^1 = R^2 = R^3 = H$ $R^1 = R^2 = R^3 = H$

$R^1 = R^2 = OCH_2O$, $R^3 = OTBDMS$ $R^1 = R^2 = OCH_2O$, $R^3 = OH$

Schéma 10: a) s-BuLi, TMEDA, THF, -78 °C

Dernièrement une approche de synthèse a été rapportée par Angle[14d], préparant la cyclohexanone **56** en 15 étapes à partir de D-glucose. Cette synthèse met en jeu la réaction de condensation du lithien arylique de l'aromatique **53** avec l'aldéhyde **54** préparé en trois étapes à partir du glucose ; cette condensation donne le produit **55**. La désoxygénation du composé **55** par action du chlorure de mésyle et la triethylamine suivie d'une réduction par $LiAlH_4$, une hydrolyse et une réduction par le cyanoborohydrure de sodium fourni **55a** avec 90%. La protection sélective de l'alcool primaire et du phénol est réalisée par action du chlorure de t-butyldiphénylsilyl dans le DMF en présence de l'imidazole à -40°C donne **55b**. Une série de protection déprotection permet d'obtenir le composé **55c**. L'oxydation de **55c** par le PDC dans

le DMF, d'éstérification par le diazométhane donne **55d** avec un rendement de 50%. La condensation de l'énolate d'acétate de t-butyl donne le composé **55e** avec un faible rendement de 5-15%. L'oxydation par l'oxyde d'argent Ag_2O en excès permet d'obtenir la cyclohexènone **56** (12 étapes). Une étude RMN du proton leur permet d'observer la formation de l'intermédiaire **55f**.

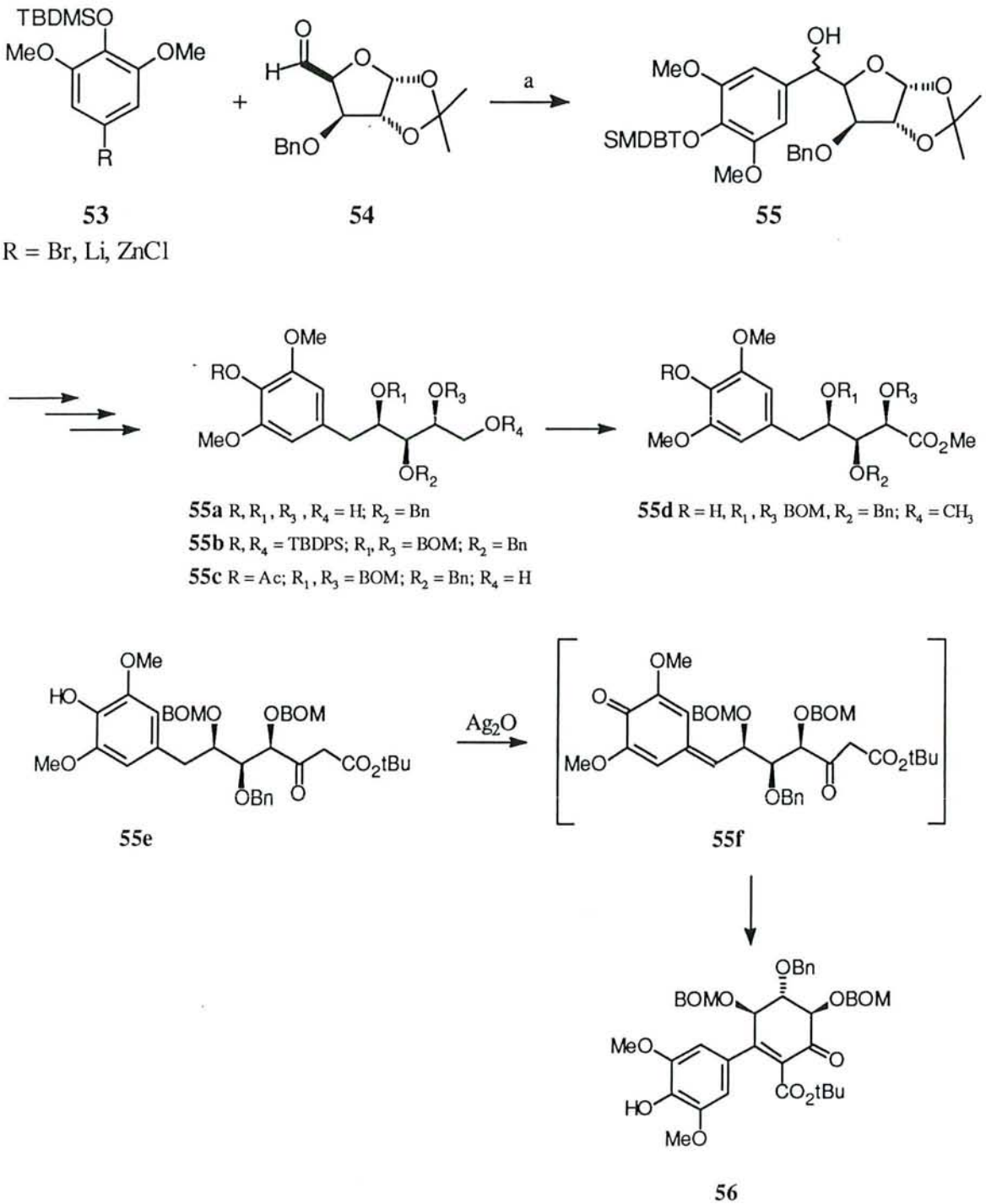


Schéma 11: a) t-BuLi, THF, -78 °C; $ZnCl_2$

III-2 Synthèse totale

III-2-1 Synthèse racémique de la *Pancratistatine*

La seule synthèse totale de la (±)*Pancratistatine* racémique a été envisagée par Danishefsky et Lee,[15] cette synthèse met en jeu deux étapes clés:

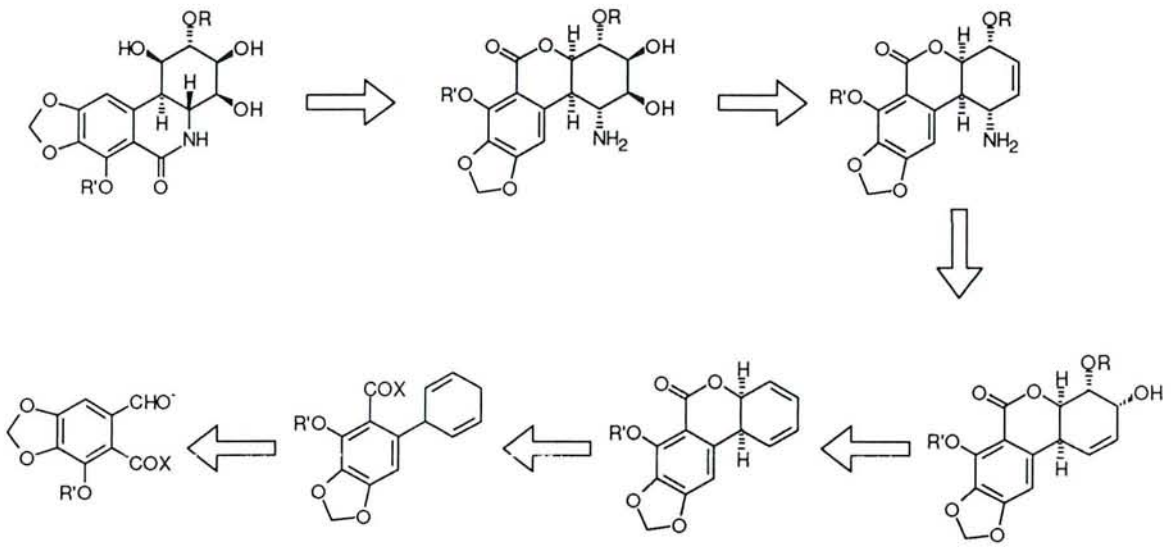
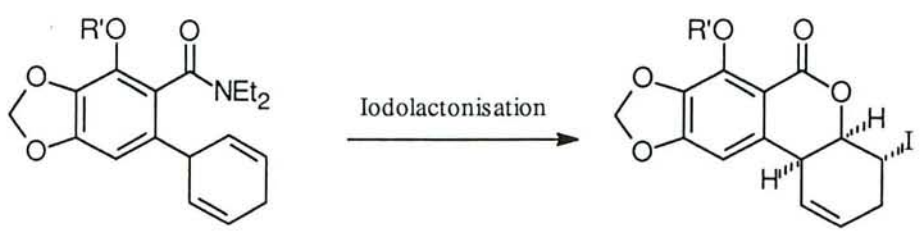


Schéma 12

-Une iodolactonisation intramoléculaire entre un cyclohexadiène et le groupe carboxamide le plus proche, activé par le cycle aromatique(première étape clé).

-Un réarrangement allylique d'Overman d'une fonction imidate, procédure difficile car elle fait appel à la pyrolyse sous vide et à 100-105°C.

Cette synthèse a l'inconvénient d'être très longue et de fournir un composé racémique. Nous résumons sur le schéma **13** les deux étapes clés:



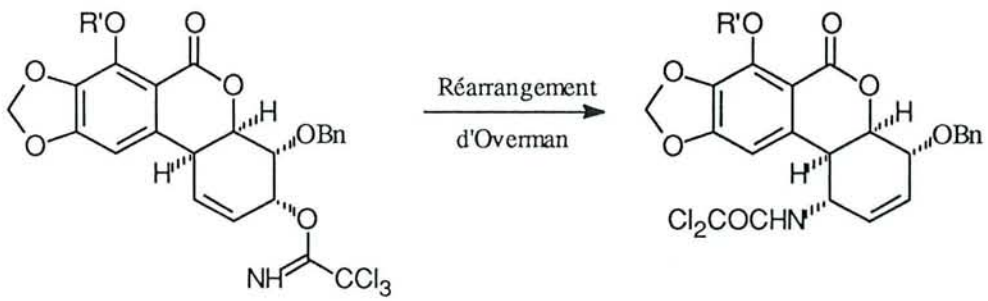


Schéma 13

III-2-2 Synthèse racémique de la *Lycoricidine*

La synthèse racémique totale proposée par Ohto et Kimoto [16a] en 1975 est à notre connaissance, la première synthèse totale de la *lycoricidine* sous forme racémique. Nous évoquerons ci-dessous brièvement la stratégie de synthèse. Le méthylène 3,4-phényl allyl carbinol est le substrat de départ.

L'isocyanate **58** est préparé à partir de l'acide **57** par la réaction de Curtius. La cyclisation du composé **58** par BF_3/Et_2O fournit la lactame insaturée **59**. La N-acétylation de **59** donne la lactame **60.** Son traitement par KOH dans l'éthanol permet d'obtenir l'acide carboxylique **61**. L'action du NBS sur **61** fournit la bromolactone intermédiaire qui donne le composé **62**, sous l'action du DBU dans la pyridine. La conversion de la lactone **62** en lactame **63** est effectuée par chauffage dans la soude aqueuse, suivie d'une protection de la fonction hydroxyle sous forme de tétrahydropyranyl. L'époxydation stéréosélective de **63** par le MCPBA suivie d'une ouverture nucléophile en C-3 conduisent au composé **64**. L'acétylation de **64** et la déprotection du groupe hydroxyle en C-1 fournissent **65**. Le passage de **65** à **66** est réalisé par une cis hydroxylation de la double liaison par le tétraoxyde d'osmium, suivie d'une protection des fonctions hydroxyles sous forme d'isopropylidène par le 2,2 diméthoxy propane, catalysée par l'APTS dans le N, N-diméthylformamide. L'installation de la double liaison en C_{10b}, C_1 est effectuée par une déshydratation dans la pyridine en présence de chlorure de thionyle. Une déprotection et une acétylation permet d'obtenir la (±) lycoricidine triacétate **67**. Le traitement de **67** par l'ammoniac dans le méthanol donne la (±) *lycoricidine* **1**.(19 étapes rendement 1.5%).

Cette synthèse a été reprise par Schubert et ses collaborateurs[16c] à partir du même lactame pour aboutir à la (±) lycoricidine triacétate **67**.(17 étapes rendement 7.2%).

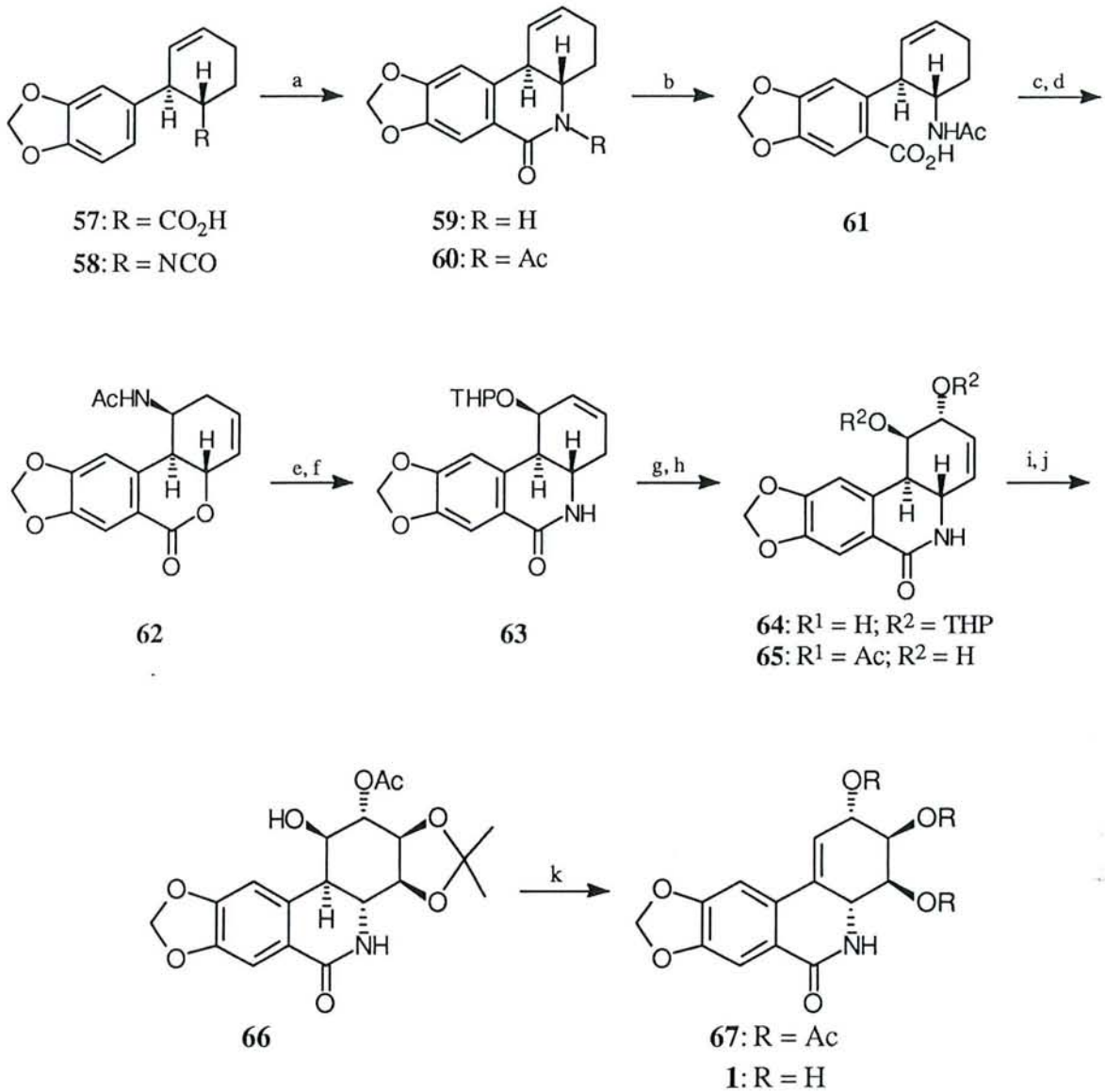


Schéma 14: a) BF_3-EtO_2, 25°C; pyridine, Ac2O; b) KOH, EtOH, 70°C; c) NBS, THF; d) DBU, pyridine; e) NaOH aqueuse, reflux; f) DHP, APTs, THF, g) $CHCl_3$, MCPBA; h) Ph_2Se_2, $NaBH_4$, H_2O_2; i) OsO_4, pyridine; j) $Me_2C(OMe)_2$, APTs, DMF; k) pyridine $SOCl_2$; déprotection

Martin [16i] a rapporté dernièrement une autre synthèse racémique de la *lycoricidine*, selon une stratégie similaire à celle utilisé par Ogawa[16f, 16h] pour la synthèse chirale de la *lycoricidine*. Cette stratégie est fondée sur une réaction de Heck dans les conditions de Grigg [17], utilisées par Ogawa pour fermer le cycle B. (voir paragraphe III-2-3) Comme Hudlicky [16g] Martin utilise une réaction de cycloaddition pour obtenir l'aminocyclitol **71**.

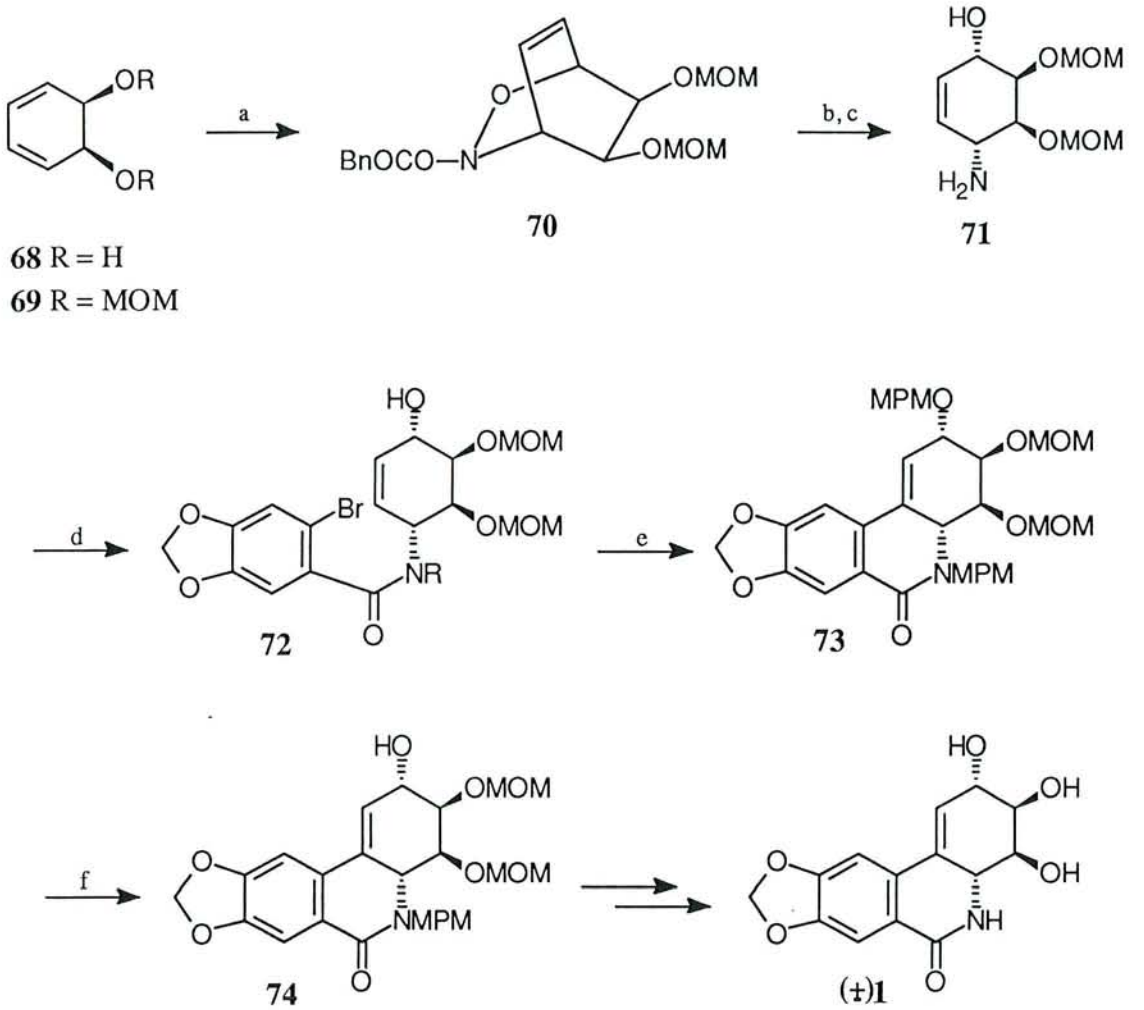


Schéma 15: a) BnOCONHOH, Bu_4NIO_4, CH_2Cl_2, -15 °C; b) Na(Hg) 5%, Na_2HPO_4, aq, EtOH, 0 à 25 °C; c) EtOH, aq NaOH, reflux; d) chlorure de l'acide 6-bromopiperonylique, NEt_3, CH_2Cl_2, 25 °C; e) $Pd(OAc)_2$, DIPHOS, TlOAc, DMF, 145 °C; f) DDQ, CH_2Cl_2/H_2O, 25 °C.

Les fonctions hydroxyles du cis-1,2-dihydrocatéchol **68** sont protégées sous forme de méthoxy méthyl éther pour fournir **69,** qui est mis en jeu dans une réaction de Diels Alder avec le benzyl nitrocarbamate pour donner le composé **70**. La réduction de **70** par l'amalgame de sodium suivie d'une hydrolyse basique du carbamate donne l'aminocyclitol **71**. L'amide **72** est obtenu par un couplage entre l'amicyclitol **71** et le chlorure de l'acide bromopipéronylique. Après une protection de la fonction hydroxyle en C-2 de l'amide **72** sous forme d'éther de paraméthoxybenzyle, la fermeture du cycle B est réalisée par une réaction de Heck dans les conditions de Grigg et fournit la phenanthridone **73**. La fonction hydroxyle en C-2 est déprotégée par le DDQ dans le chlorure de méthylène pour donner l'alcool allylique **74**. Après une série de déprotections (3étapes) la (±) *lycoricidine* **1** est obtenue.(9 étapes rendement 0.8%).

III-2-3 Synthèse chirale de la *Lycoricidine*

La première synthèse énantiospécifique de la *lycoricidine* a été mise au point par Paulsen et Stubbe.[16d, 16e] Cette synthèse est particulièrement intéressante puisqu'elle a été réalisée en utilisant un sucre comme produit de départ chiral. C'est la première à avoir utilisé un substrat chiral, le D-Glucose. Nous évoquerons ci-dessous les étapes principales de cette synthèse.

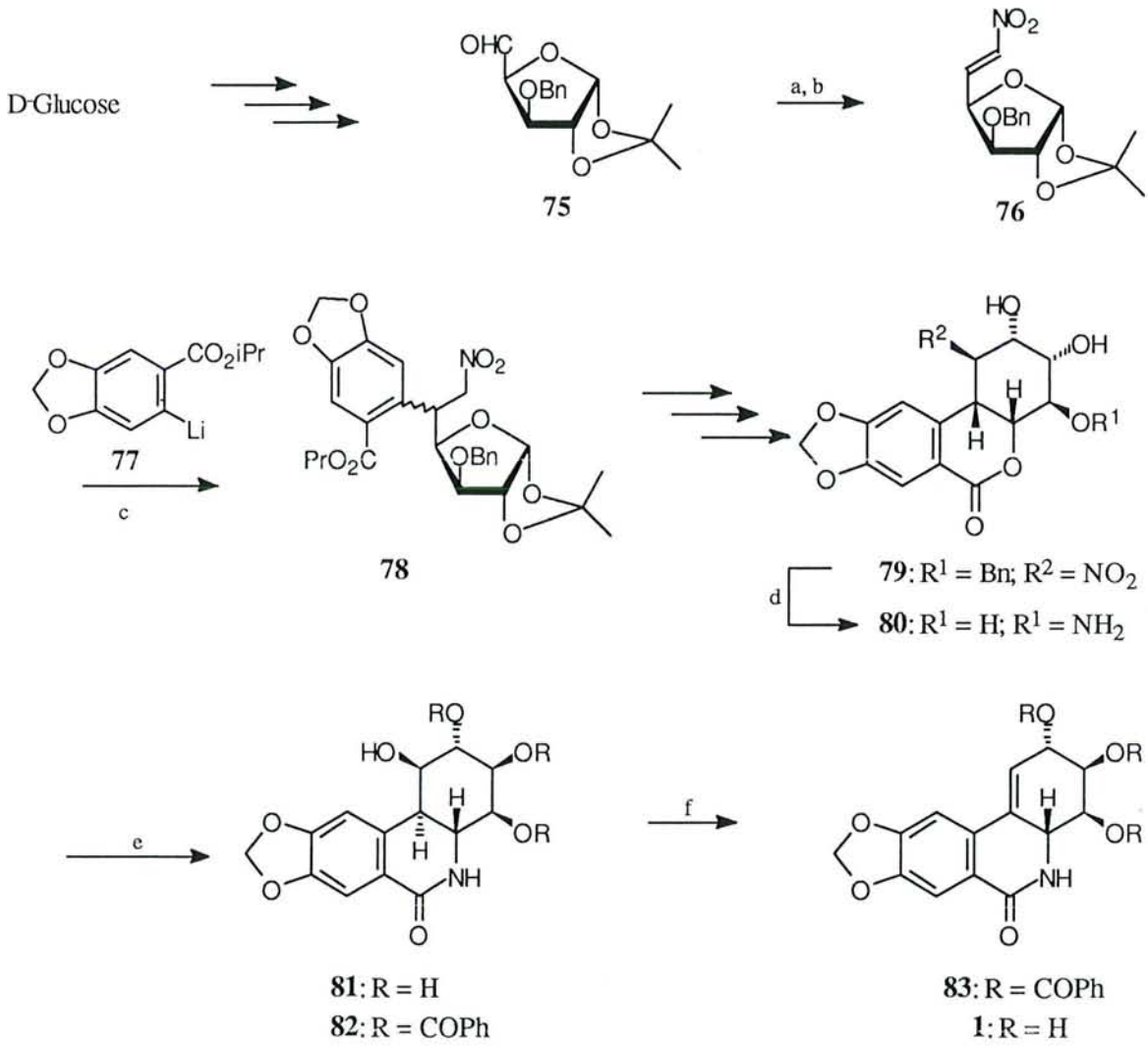


Schéma 16: a) CH_3NO_2; b) déshydratation; c) EtO_2, -110 °C; d) H_2, Pd, MeOH; K_2CO_3, MeOH

Le produit de départ est l'aldéhyde **75** obtenu quantitativement à partir du di-O-isopropylidène-1,2-5,6-α-D-glucofurannose. L'addition de nitrométhane sur cet aldéhyde suivie d'une déshydratation conduit à la nitroléfine **76**. D'autre part, à partir de l'aldéhyde pipéronylique, le lithien **77** est préparé, par échange halogène-métal avec le butyllithium. La condensation du lithien sur **76** à -110°C donne deux isomères **78** dans un rapport (4:5).

Notons que dans la suite de la synthèse, seul le composé minoritaire, est utile. Après plusieurs transformations, on aboutit à la lactone **79**. L'hydrogénation catalytique de cette dernière donne l'amine attendue **80** . Celle-ci est transformée par chauffage en présence de carbonate de potassium dans le méthanol en amide **81** dont la structure est proche de la *lycoricidine*. Après une série de blocage, déblocage et une réaction de déshydratation, la (+) *lycoricidine* est finalement obtenue.(13 étapes rendement 4%).

Deux autres synthèses de la *lycoricidine* utilisant un sucre comme substrat de départ ont été réalisées depuis peu, selon une stratégie identique à celle qui a été développée au laboratoire par Ibn Ahmed et Chrétien[16j] et qui est détaillée au paragraphe **II-5**.(Travaux réalisés au laboratoire)

La synthèse proposée par Ogawa[16f, 16h] à partir du D-glucose, fait appel à la réaction de Ferrier pour préparer la cyclohexènone **84** optiquement pure (futur cycle **C**) **schéma 17**.

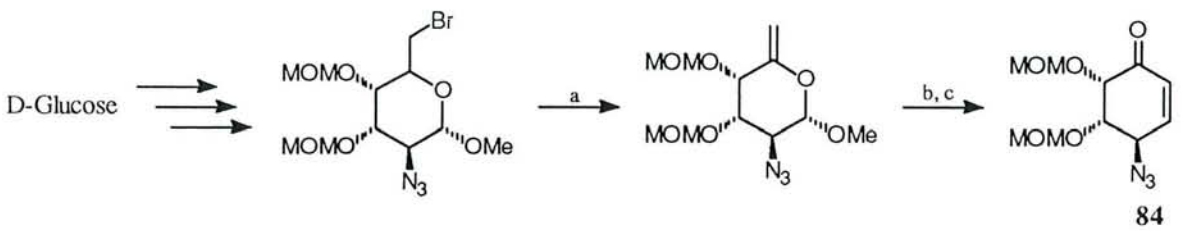


Schéma 17: a) DBU, toluène, reflux; b) $Hg(OCOCF_3)_2$ (1mol %), acétone-eau, 25 °C; c) MsCl, Et_3N, CH_2Cl_2.

Le groupe carbonyle est réduit par la méthode de Luche ($NaBH_4$ $CeCl_3$-$7H_2O$ dans le méthanol) en alcool insaturé **85** puis l'alcool est protégé sous forme d'éther paramétoxybenzylique pour donner le produit **86**. La fonction azide de **86** est réduite par $LiAlH_4$ en amine **87**. Le couplage de l'amine **87** avec l'acide 6-bromopiperonylique aboutit à l'amide secondaire **88** qui est transformé en amide tertiaire **89**. La formation du composé tricyclique avec l'amide secondaire n'a pas abouti. Par contre, l'amide tertiaire a permis d'obtenir le squelette phénanthridone **90**. Cette réaction est accomplie en utilisant la réaction de Heck, modifiée par Grigg. La synthèse de la *lycoricidine* est achevée après une inversion de la configuration du carbone C-2 (24 étapes rendement 0.42 %).

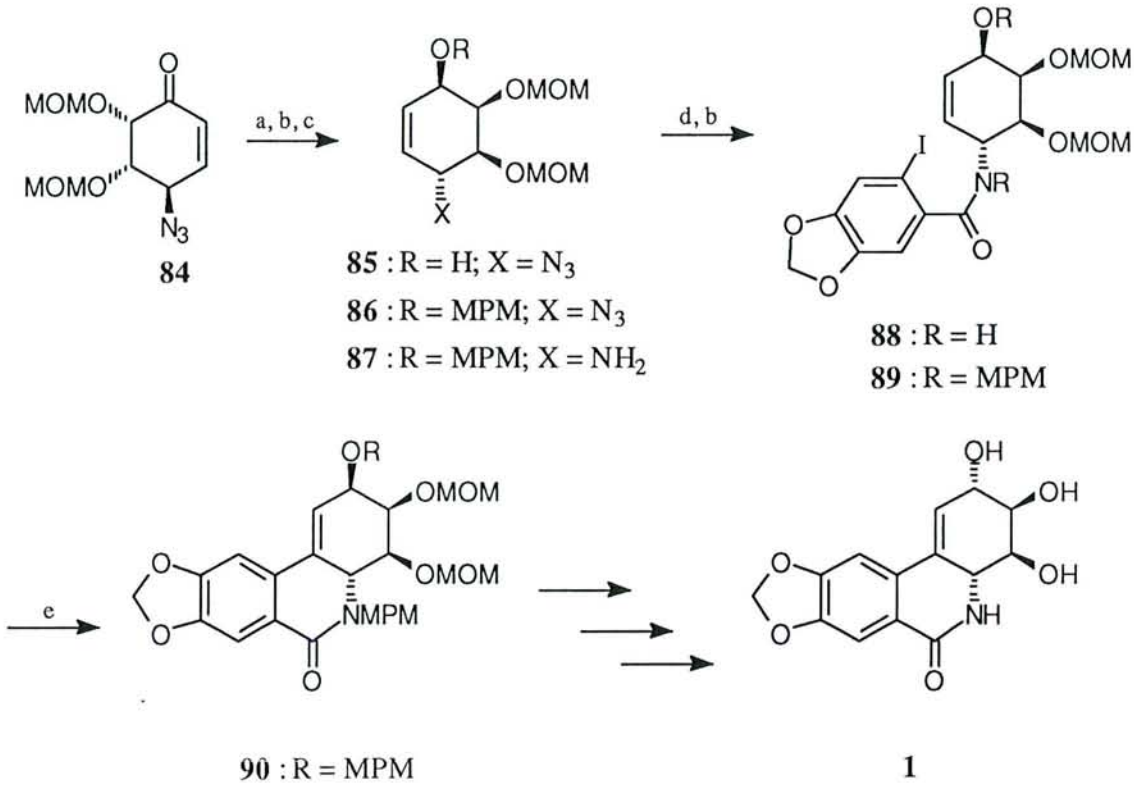


Schéma 18: a) $NaBH_4$, $CeCl_3$-$7H_2O$, MeOH, 0 °C; b) MPMCl, NaH, DMF; c) LiAlH4, éther; d) acide 6-bromopiperonylique, $(EtO)_2P(O)CN$, Et_3N, DMF; e) $Pd(OAc)_2$ (10 mol %), 1,2-bis(diphénylphosphino)-éthane (40 mol %), TlOAc (2 eq), DMF, 140 °C.

La dernière synthèse totale a été rapportée par Hudlicky et Olivo[16g] qui emploient le bromo-benzène **91** pour construire le cycle **C**. Le bromo benzène **91** est transformé stéréosélectivement en cyclohexadiène cis diol **92** par une bactérie (*Pseudomonas putida*). La réaction de cycloaddition [4+2] entre ce diène et l'éther (**a** ou **b**) permet d'obtenir les cycloadduits **94a et 94b**. La réduction par l'amalgame d'aluminium, suivie d'une protection de la fonction hydroxyle en C-2 permet d'obtenir **95** avec le cycle **B** ouvert. La liaison entre les carbones C-10 et C-10b est achevée par une réaction de Heck modifiée pour fournir **96**.(9 étapes rendement 9.98%).

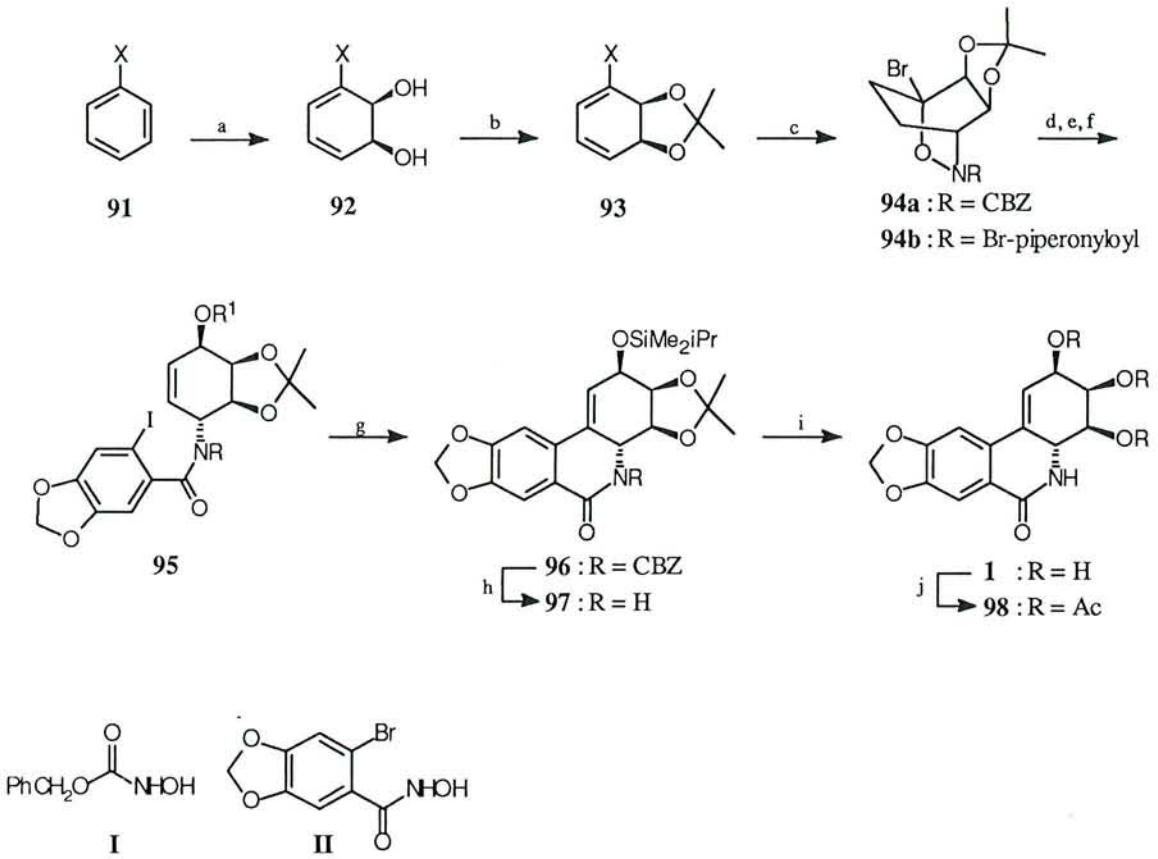


Schéma 19: a) Pseudomonas putida; b) acétone, APTS; c) **I** ou **II**, Bu_4NIO_4, CH_2Cl_2; d) Al(Hg), THF; e) $ClSiMe_2iPr$, Im, CH_2Cl_2; f) BuLi, THF, -78 °C, chlorure d'acide 6-piperonylique; g) $Pd(OAc)_2$, $Ti(OAc)_4$, DIPHOS, anisole; h) Pd(C), cyclohèxene, EtOH; i) CF_3CO2H, 0 °C; j) pyridine Ac_2O

III-3 Travaux réalisés au laboratoire.[18]

Dans le cadre du programme engagé au laboratoire, une première approche de synthèse, réalisée par Chrétien[18a, 18b] et Ibn Ahmed,[18c] a été exploitée. Cette synthèse a été explorée à partir du D-glucose comme substrat de départ suivant le schéma rétrosynthétique suivant: elle utilise une stratégie identique à celle qui a été publiée quelques années plus tard par Ogawa puis Hudlicky et Martin.

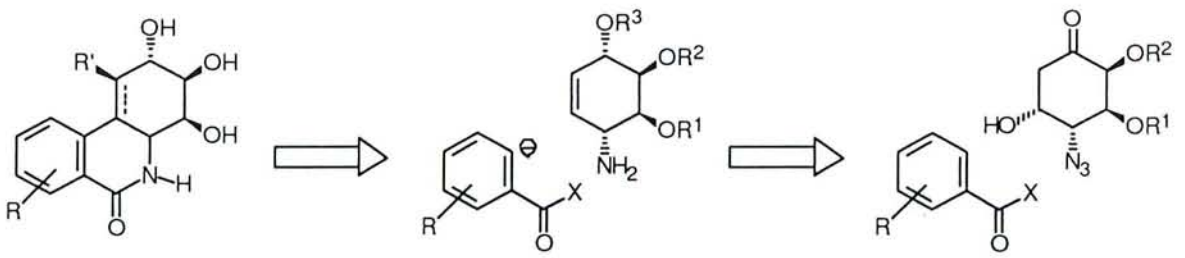


Schéma 20

Cette synthèse convergente réside principalement en un couplage entre le cycle A (aromatique) et le cycle C chiral par la création d'une liaison carbone-carbone entre une partie aromatique convenablement choisie et un cycle C possédant les fonctionnalités appropriées, celui ci peut être obtenu sous forme optiquement pure à partir d'un sucre. L'avantage de cette stratégie devrait permettre la synthèse d'un grand nombre d'analogues de la *narciclasine* et de la *lycoricidine* soit par la modification de la partie aromatique soit par modification au niveau du cycle C, ces deux entités étant couplées en fin de synthèse.

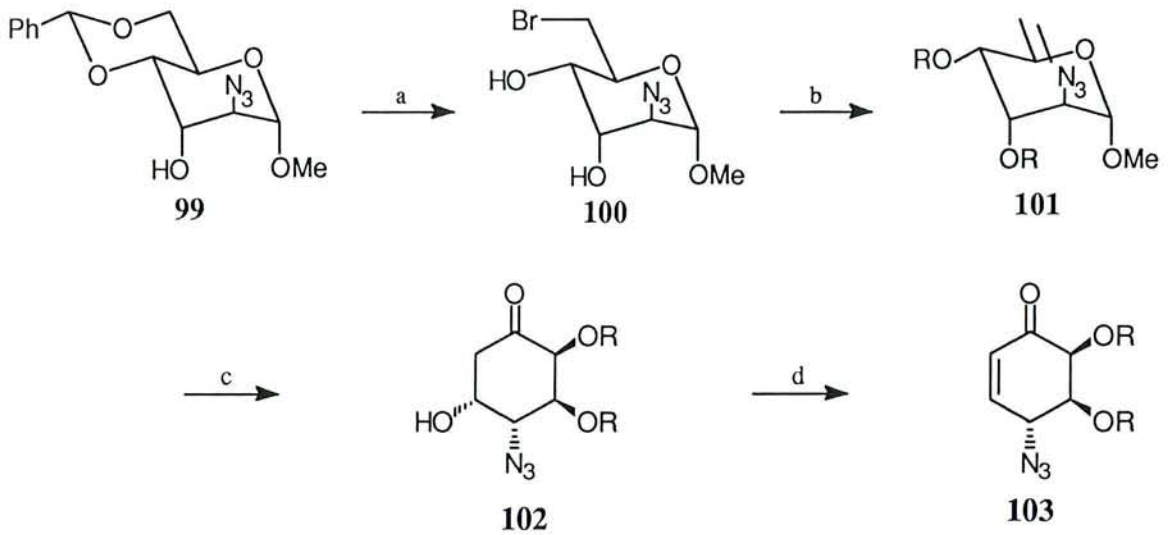
III-3-1 Synthèse du cycle C

La synthèse commence à partir du D-glucose et utilise une réaction très intéressante mise au point par Ferrier [19] qui permet de transformer un hexopyranoside en cyclohexanone. Cette réaction et connue sous le nom carbocyclisation de Ferrier.

Dans un premier temps il faut introduire avec une stéréochimie correcte un motif aminé sous une forme protégée. La préparation du "chiron **103**" est résumée sur le schéma **21**.

L'enone **103** est préparée à partir de l'azido alcool **99** par une série de réactions classiques. Le bromo alcool intermédiaire **100** est ensuite transformé en dérivé insaturé **101** en utilisant une nouvelle réaction mise au point au laboratoire [20] qui permet de réaliser simultanément la protection des fonctions hydroxyles en C-3 et C-4 ainsi que l'élimination d'acide bromhydrique en utilisant l'hydrure de sodium dans la DMF. Le composé **101** est ensuite engagé dans une

réaction de carbocyclisation de Ferrier pour donner, après déshydratation la cétone α, β insaturée **103**.



R = Bn, p-MeOBn

Schéma 21: a) NBS, $CaCO_3$, CCl_4; MeONa, MeOH; b) NaH, RBr, DMF; c) $HgSO_4$, acetone-eau; d) MsCl, CH_2Cl_2, pyridine.

III-3-2 Couplage cycle C-cycle A

L'addition 1,4 du phényl cuprate de lithium sur l'énone **103** donne uniquement le composé **104a** résultant d'une attaque axiale du cuprate. Par contre tous les autres cuprates dérivés d'aromatiques possédant les substituants oxygénés des produits naturels n'ont pas permis d'isoler les composés d'addition 1,4 attendus.

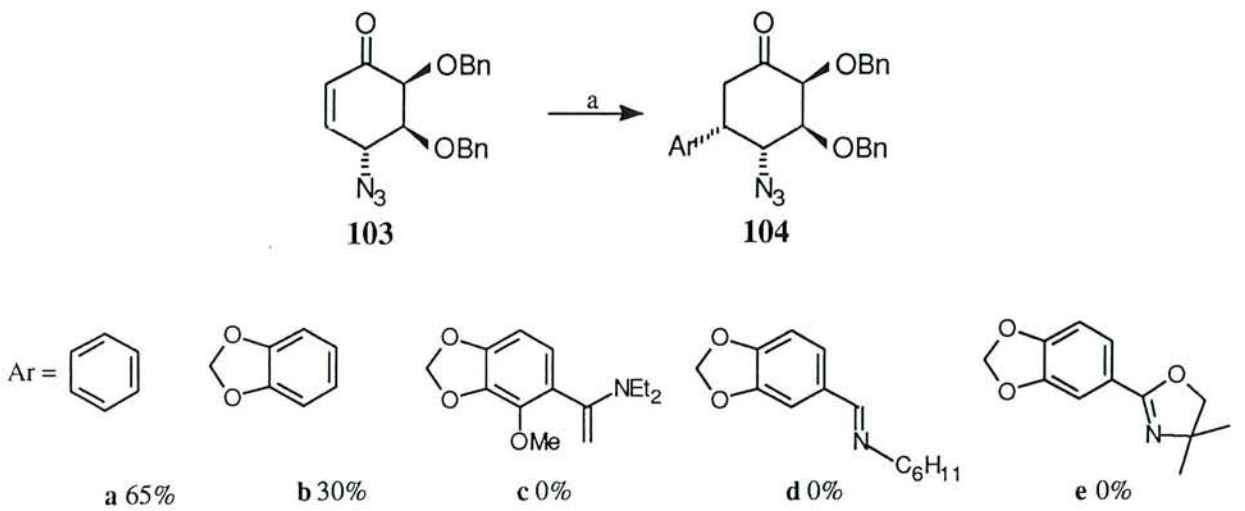


Schéma 22: a) ArCuLi

La création de la liaison C-10a-C-10b n'étant pas réalisable de façon intermoléculaire, il a été envisagé de réaliser cette liaison de façon intramoléculaire.

L'énone **103** est réduite dans les conditions de Luche pour fournir l'azido alcool insaturé **105**. Une benzoylation avec inversion de configuration fournit **106** qui, après réduction, aboutit à l'amino-alcool **107**. Cette amino-alcool est alors transformé en différents amides de type **108**. Ces composés **108**, qui possèdent toutes les fonctionnalités de la *narciclasine* et de la *lycoricidine* ont été testés mais se sont révélés être inactifs.[18a] Ces résultats semblent montrer que le cycle B est important dans l'activité de ce type de molécules, en induisant une certaine rigidité, qui serait nécessaire pour la liaison au ribosome.

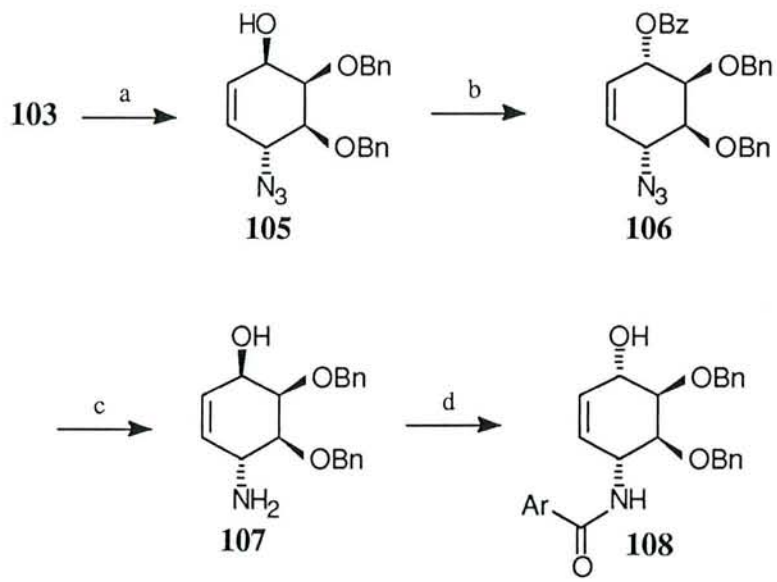
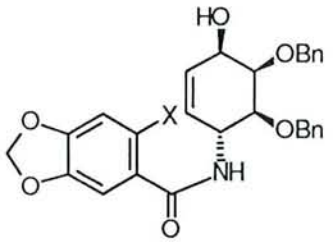
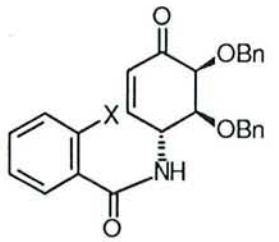


Schéma 23: a) $NaBH_4$, $CeCl_3$, EtOH; b) PPh_3, DEAD, PhCOOH, THF; c) $LiAlH_4$, Et_2O; d) BOP, ArCOOH, NEt_3, THF.

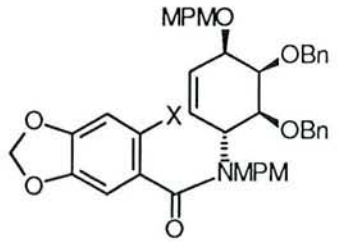
Afin de pouvoir fermer ce cycle B, il a été envisagé de créer la liaison C-10a-C-10b à partir des amides insaturées en utilisant une réaction de Heck. Différents haloamides **109**, **110** et **111** ont été préparés et soumis à un grand nombre de réactions de type Heck ($Pd(PPh_3)_4$, proton sponge DMF 20°C ou $Pd(PPh_3)_4$ NEt_3 DMF 60°C ou $Pd(PPh_3)_4$ DMF, 60°C ou $Pd(OAc)_2$ Na_2CO_3 tBu_4N^+ HSO_4, DMF.



109 X = I



110 X = I



111 X = Br

Schéma 24

Dans tous les cas, même en forçant les conditions, il n'a pas été possible d'obtenir les produits cyclisés attendus, les produits de départ étant totalement récupérés ou totalement détruit. Ogawa (comme plus haut) publia une synthèse totale de la *lycoricidine* suivant exactement la même stratégie qui a été utilisée. La dernière étape étant une réaction de Heck modifiée utilisant les conditions décrites par Grigg[21].Une étude a alors été reprise sur le composé **111** qui ne diffère de celui des auteurs japonais que par les protections des fonctions hydroxyles en C-3 et C-4 (benzyl à la place de MOM). Les essais réalisés dans notre laboratoire ainsi que ceux réalisés en Angleterre par le groupe de Grigg n'ont pas permis d'isoler le composé tricyclique attendu. Il faut noter que dans ce cas les groupes protecteurs benzyles sont utilisés. Toutes les réactions de Heck entreprises sur ce types de composés par d'autres auteurs ont donné des résultats sur des substrats comportant des groupes MOM (Ogawa, Martin), isopropylidène (Hudlicky), méthyl (Weinreb).

Il a été tenté également une fermeture radicalaire de type 6-exo sur les dérivés halogénés **109** et **111** par traitement de ces dérivés par l'hydrure de tributyl étain. Là encore, seul le composé de réduction est récupéré, il n'y a pas trace de produit de cyclisation.

Edström et Livinghouse[22 23] ont utilisé le N-phenyl séléno succinimide (NPSP) pour former une liaison carbone-carbone entre une oléfine et un noyau aromatique. Cette méthode a été utilisée sur des amines de type **113** préparées par la réaction de l'amine **107** et l'aldéhyde **112** suivie d'une réduction par le borohydrure de sodium. Le traitement de **113** par le NPSP dans le chlorure de méthylène en présence d'acide de Lewis, le tétrachlorure d'étain, conduit a un mélange complexe dont le produit **114** résultant de l'hydroxy sélénylation de la double liaison. En absence du motif méthoxy sur l'aromatique le produit de cyclisation **115** est isolé avec un faible rendement.

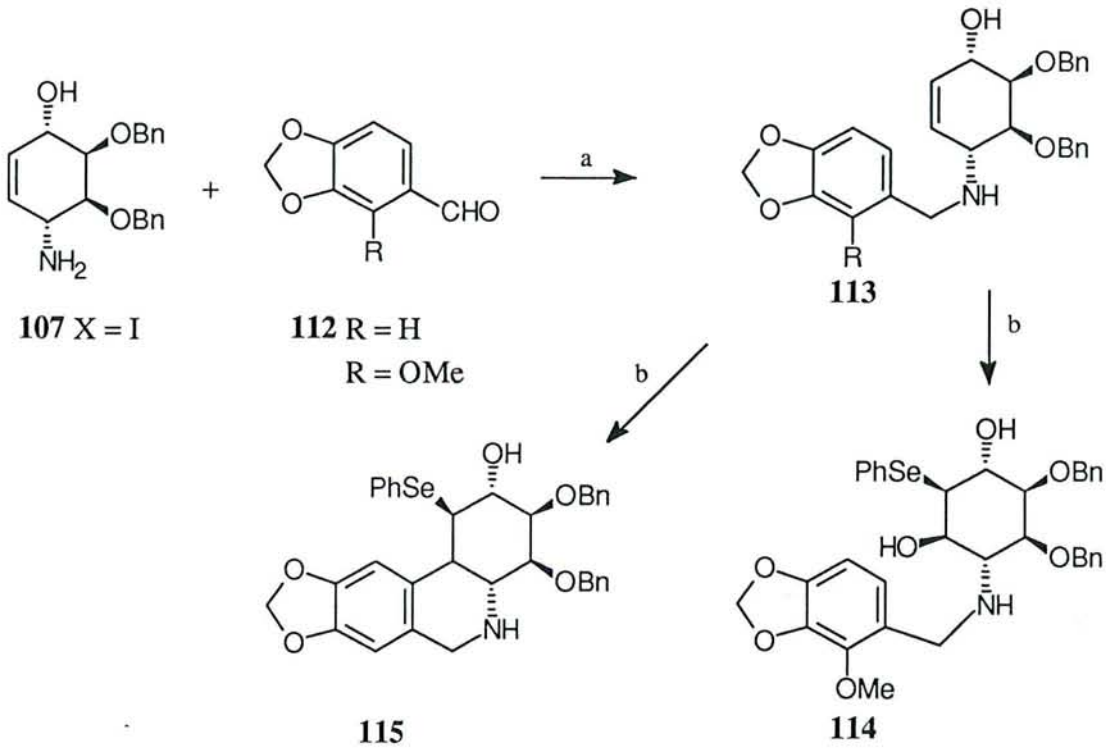


Schéma 25: a) benzène, reflux azéotropique, $NaBH_3CN$; b) NPSP, $SnCl_4$

Il apparaît donc au vue de cette revue de la littérature que la synthèse de nouvelles structures analogues de la ***narciclasine*** est intéressante de même que la préparation de ce produit naturel. C'est cet objectif que nous nous sommes fixés en développant une nouvelle stratégie qui ne repose plus sur la formation d'un cycle C couplé ensuite avec une partie aromatique, mais sur la construction du cycle C après couplage cycle A, chaîne hydroxylée chirale.

CHAPITRE 2

PREMIERE STRATEGIE DE SYNTHESE

CHAPITRE 2: Première Stratégie de Synthèse

I- Utilisation d'un couplage selon Wittig

I-1 Analyse retrosynthétique.

Des travaux antérieurs réalisés dans notre laboratoire ont montré qu'il était difficile de former la liaison carbone-carbone C10a-C10b, c'est la raison pour laquelle nous avons envisagé une stratégie différente dans laquelle cette liaison serait crée dès le début de la synthèse.

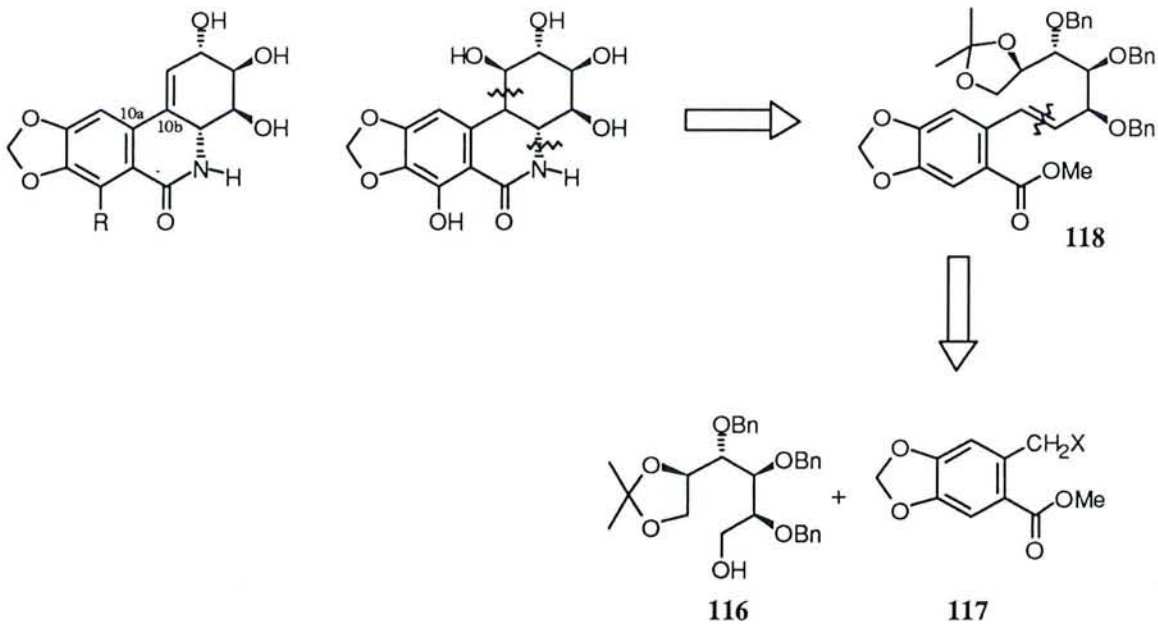


Schéma 26

Une analyse rétrosynthétique nous permet d'envisager cette synthèse en trois temps importants:

-Le premier est destiné à créer la liaison entre le cycle aromatique et le futur cycle chiral C: création de la liaison C10a-C10b.

-Le deuxième à fermer le cycle C: création de la liaison C1-C10b.

-La troisième permet d'achever la structure tétracyclique par la fermeture du cycle B: création de la liaison C6-N

Nous avons tout d'abord envisagé de créer la liaison C10a-C10b entre la partie aromatique et une chaîne chirale, futur cycle C, en utilisant une réaction de Wittig pour aboutir au composé insaturé **118**. La fonctionnalisation de la double liaison devrait nous permettre d'introduire à ce stade, l'atome d'azote, qui serait ultérieurement engagé dans une liaison amide lors de la fermeture du cycle B. Le cycle C quant à lui serait fermé après coupure du carbone excédentaire situé à l'extrémité de la chaîne chirale.

I-2 Synthèse de la chaîne chirale 116

L'utilisation d'un hydrate de carbone présentant déjà les fonctions hydroxyles doit permettre l'élaboration d'une chaîne chirale convenablement fonctionnalisée, moyennant un choix judicieux du substrat. Un sucre étant donc un excellent produit de départ, notre choix s'est porté sur un hexulose, la D-gulono 1,4 lactone, qui possede les configurations absolues requises.

La synthèse de l'intermédiaire **116** est effectuée à partir de la D-gulono 1,4 lactone par une suite de réactions de protection et de déprotection classiques. La suite réactionnelle utilisée est résumée sur le **schéma 27**

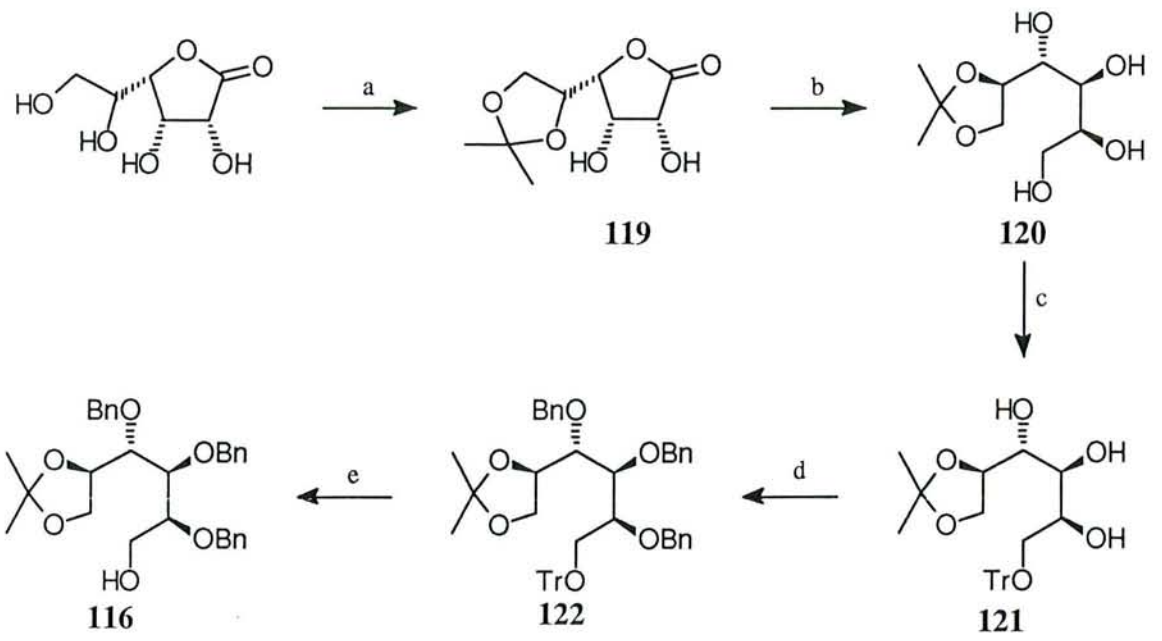


Schéma 27: a) isopropénylmethyléther, APTS, DMF, 0°C; b) $NaBH_4$, éthanol, ta; c) pyridine, TrCl; d) NaH, BnBr; e) méthanol, APTS.

La protection sélective des fonctions hydroxyles en position C5 et C6 de la D-gulono 1,4 lactone sous forme d'isopropylidène est effectuée par l'isopropényl méthyl éther dans le DMF en présence d'une quantité catalytique d'APTS[24]. Le composé monobloqué lactonique **119** est obtenu avec un rendement de 80 %. La lactone **119** est réduite par le borohydrure de sodium à température ambiante dans l'éthanol pour conduire à l'alcool primaire **120**. L'action du chlorure de trityle dans la pyridine sur l'alcool **120** conduit au composé **121** avec un rendement de 60 %. Les fonctions hydroxyles en C-2, C-3 et C-4 du produit **121** sont ensuite protégées[25] par action du bromure de benzyle en présence d'hydrure de sodium dans le DMF pour fournir **122** avec un rendement de 78 %. La déprotection de la fonction alcool primaire du dérivé **122** dans le méthanol en présence d'APTS en quantité catalytique nous permet d'avoir l'intermédiaire clé **116** avec un rendement de 60 %. Cette réaction s'accompagne de la formation de 20 % d'un produit de déprotection du motif isopropylidène en position C-5 et C-6; ceci peut être expliqué par la fragilité du motif isopropylidène en milieu acide, même catalytique. Un simple traitement de ce composé par l'acétone et le diméthoxypropane en présence d'APTS nous permet de regénerer l'alcool **116**.

I-2 Synthèse de la partie aromatique

I-2-1 Synthèse de l'ester aromatique **117**

La synthèse du composé **117** est réalisée à partir d'un produit commercial le 3,4 méthylène-dioxytoluène. Cette séquence réactionnelle a déjà été réalisée à partir de l'aldéhyde piperonylique[26]. Nous en avons repris les grandes lignes. Le schéma **25** résume la préparation de **117**.

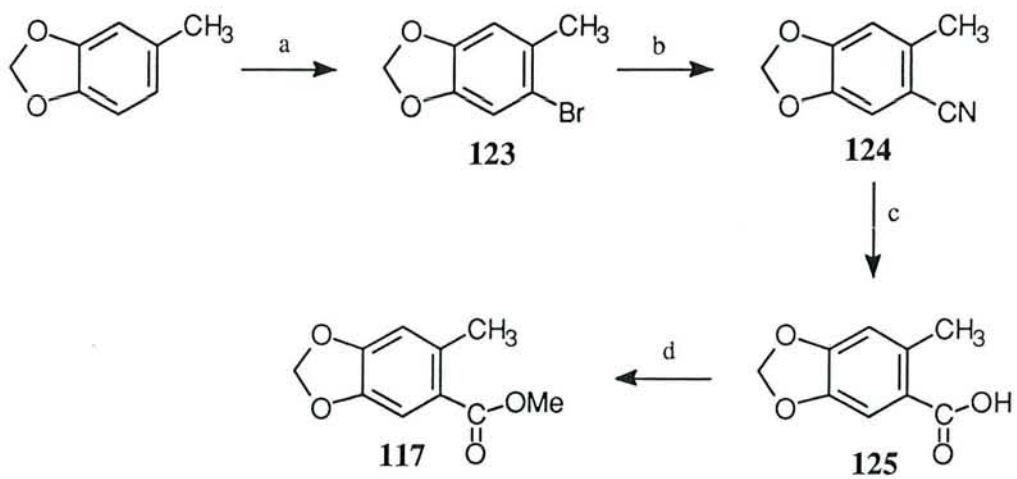


Schéma 28: a) Br_2, acide acétique, 30°C; b) CuCN, DMF, reflux; c) EtOH, NaOH 10N, reflux; d) MeOH, CH_3COCl, reflux.

La bromation en C-6 du 3,4 methylène dioxytoluène se fait à l'aide du brome dans l'acide acétique [27] avec un rendement de 97 %. La substitution de l'atome de brome du dérivé **123** par le cyanure cuivreux dans le DMF[28] conduit au nitrile **124** avec un rendement de 58 %. L'hydrolyse de la fonction nitrile de **124** par la soude dans l'éthanol à reflux,[29] fourni l'acide carboxylique **125** avec un rendement de 70 %. Ce dernier est estérifié avec du méthanol en présence d'une quantité catalytique de chlorure d'acétyle pour donner l'ester **117** avec un rendement de 90 %.

I-2-2 Préparation du sel de Phosphonium

La transformation de l'ester **117** en sel de phosphonium est une réaction relativement aisée. Dans un permier temps, on réalise la bromation en position benzylique par le NBS dans CCl_4 par une réaction radicalaire pour avoir le composé **126**. Le dérivé bromé **126** est transformé en sel de phosphonium par action de la triphénylphosphine dans l'acétonitrile. Le sel de phosphonium **127** est obtenu avec un rendement de 70 % .

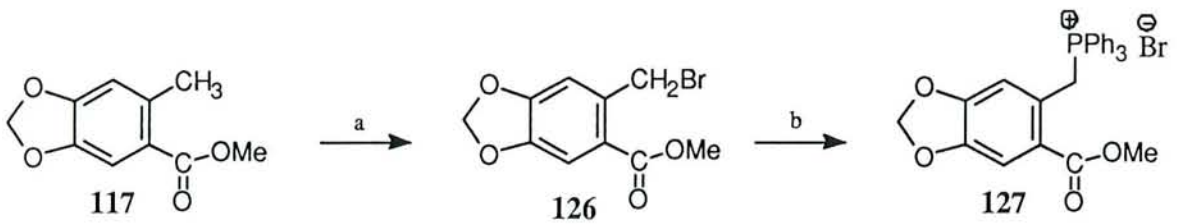


Schéma 29: a) NBS, CCl_4, peroxyde de benzoyle; b) PPh_3, CH_3CN;

I-4 Couplage de la partie aromatique et de la chaîne chirale

Cette première approche de couplage consiste a former une double liaison entre le sel de phosphonium **127** et l'aldéhyde **128** par une réaction de Wittig.[30] L'aldéhyde **128** est obtenu par oxydation de l'alcool **116**

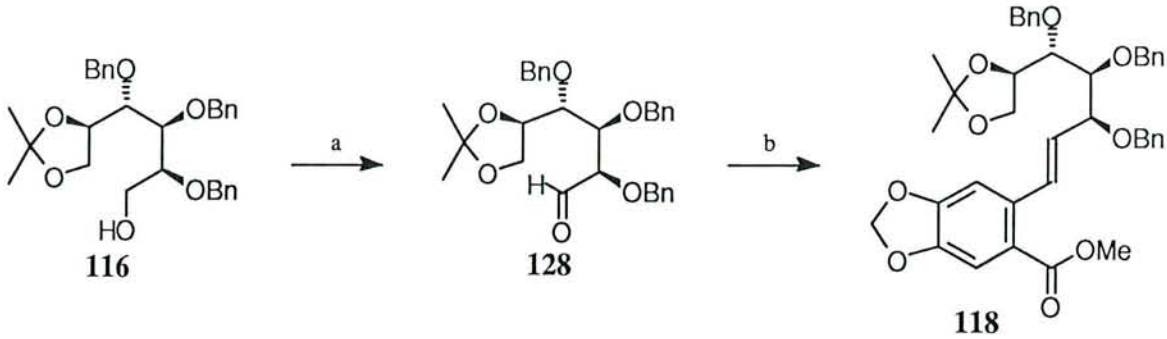


Schéma 30: a) CO_2Cl_2, DMSO, NEt_3; b) tBuOK, **127**, DMF.

L'aldéhyde **128** est préparé par oxydation de Swern[31] de l'alcool **116**, par action dans le dichlorométane d'un mélange DMSO-chlorure d'oxalyle, suivie d'un traitement par la triéthylamine.

La réaction de Wittig entre l'aldéhyde **128** et le sel de phosphonium **127** est réalisée dans le DMF à -78°C en utilisant le tertiobutylate de potassium comme base . L'oléfine **118** est obtenue avec un rendement de 70 % sur les deux étapes. Les données RMN du proton nous montrent que cette oléfine est de configuration E. La constante de couplage entre les deux protons de la double liaison est de 10 Hz, caractéristique d'une configuration E.

I-5 Fonctionnalisation de la double liaison

Dans la littérature on trouve de nombreuses méthodes permettant d'introduire un atome d'azote sur une double liaison. Nous avons exploré cette partie en nous servant de ces données de la littérature. Notre premier objectif a été l'introduction d'un atome d'azote sur la double liaison

I-5-1 Introduction d'un atome d'azote

I-5-1-1 Complexes métalliques

La solvometallation-démetallation des oléfines offre une voie intéressante pour fonctionnaliser les doubles liaisons avec une orientation spécifique de l'addition selon Markovnikov.[32,33] Cette méthode peut se résumer en deux étapes.

La première étape se traduit par la complexation de la double liaison par le métal pour créer un complexe π, modèle classique de Dewar-Chalt-Duncansson. Ce modèle contient deux types de liaison π : liaison π oléfine-métal et $d\pi$--π^* donneur métal-oléfine.[34]

La deuxième étape, est le déplacement de ce complexe par un nucléophile suivi d'une démétallation. Nous résumons ces deux étapes sur le schéma suivant :

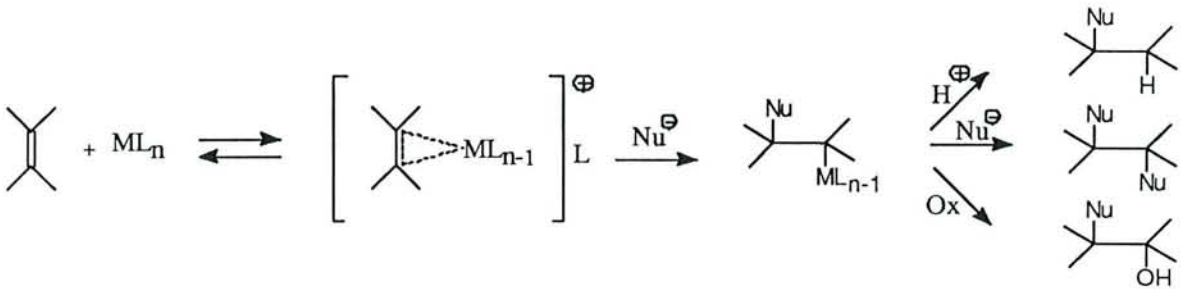


Schéma 31

Différents sels métalliques ont été utilisés, par exemples des sels de platine, de palladium, de plomb, d'iridium, de rhodium ou de mercure.

Nous avons utilisé cette méthode pour activer la double liaison de l'oléfine **118** par un sel de mercure dans un mélange eau/THF (1/4) puis de faire réagir l'azidure de sodium sur ce complexe.[35] Nous avons récupéré intégralement l'oléfine de départ. Nous n'avons pas remarqué de formation de dérivé mercurique. Il semble donc que la formation de ce complexe soit empêchée peut être à cause de l'encombrement stérique de cette double liaison.

I-5-1-2 Pseudohalogènes

Une autre méthode d'amination des substances organiques insaturées est l'action stéréospécifique de pseudohalogènes sur les doubles liaisons.[36, 37]

Un de ces pseudohalogènes est IN_3. Ce réactif a été préparé pour la première fois par Homtsch.[38] Il a préparé ce réactif en mélangeant une solution aqueuse de HgN_3 à une solution étherée d'iode. Une autre méthode de préparation in situ de IN_3 proposée par Hassner,[37] est l'action de ICl sur NaN_3 dans l'acétonitrile.

Ce réactif réagit sur les oléfines d'une manière stéréospécifique, selon une addition électrophile d'iode sur la double liaison puis ouverture de l'ion iodonium par N_3^- pour aboutir à une addition transdiaxiale.

Schéma 32

L'action de IN_3 préparé in situ sur l'oléfine **118**, conduit à un mélange de plusieurs produits difficilement séparables par chromatographie. L'étude du spectre de RMN proton du

mélange obtenu montre la disparition des signaux des protons porté par la double liaison, ainsi que la présence de 4 produits d'addition de IN_3 sur la double liaison, probablement 4 diastéréoisomères. La non-sélectivité de cette réaction et la difficulté à préparer IN_3 en quantité importante, vu son caractère explosif, nous ont incité à abandonner cette voie.

Compte tenu du caractère activé de la double liaison par le motif ester l'addition conjuguée de l'ion azide a été tentée. Un traitement par l'azidure de sodium dans l'acide acétique,[12] ou l'action de l'azoture de triméthyl 2,4,6-phenoxy tris-(dimethylamino) phosphonium dans le THF,[39] restent sans effet sur l'oléfine **118** probablement pour les mêmes raisons que celles invoquées précédemment.

I-5-2 Autres méthodes de fonctionnalisation

D'autres méthodes de fonctionnalisation de la double liaison ont été explorées:

L'action de NBS dans CCl_4 en présence de péroxyde de benzoyle, en quantité catalytique comme initiateur de radicaux sur l'oléfine **118** donne deux produits qui se dégradent très rapidement aux traitement et que nous n'avons pas pu identifier.

Suite aux résultats peu satisfaisants que nous avons obtenus lors des différents essais d'introduction d'un motif amino, bromo iodo à partir de l'oléfine **118**, nous avons tenté la fonctionnalisation de cette double liaison par différentes réactions de type oxydation. L'action du tetraoxyde d'osmium dans un mélange ether-eau reste sans effet. L'epoxydation par action de l'acide métachloroperbenzoïque est aussi sans succès. L'oléfine **118** dans les deux cas est intégralement récupérée.

I-5-3 Iodolactonisation

Suite aux échecs rencontrés lors des essais d'introduction d'un atome d'azote en une seul étapes, nous avons envisagé de réaliser cette transformation en plusieurs étapes.

La lactonisation électrophile des acides carboxyliques insaturés cyclique ou acyclique est un procédé régio et stéréoselectif.[40] Le traitement des acides carboxyliques insaturés par l'iode permet d'obtenir des lactones selon une addition électrophile d'iode. D'autres méthodes de la lactonisation électrophile sont connues, par exemple la mercurilactonisation et la phenylsélénolactonisation.

Pour pouvoir effectuer cette réaction de iodolactonisation, nous avons préparé l'acide **129**. L'hydrolyse basique de l'ester méthylique du composé **118** a été réalisée par action de l'hydroxyde de sodium qui conduit à l'acide **129** avec un rendement de 70 %, utilisant la soude

2N dans le méthanol à reflux. Ayant cet acide nous avons envisagé de le lactoniser en appliquant la réaction de iodolactonisation.[41] Le traitement de cet acide par l'iode dans l'acétonitrile à 0°C n'a pas permis d'obtenir la δ-lactone **130** comme prévu mais la γ-lactone **131** avec un rendement de 80 %. Le même résultat est obtenu par action d'iode dans l'acétonitrile en présence de $NaHCO_3$ à 0°C. ($NaHCO_3$ comme piège d'acide).

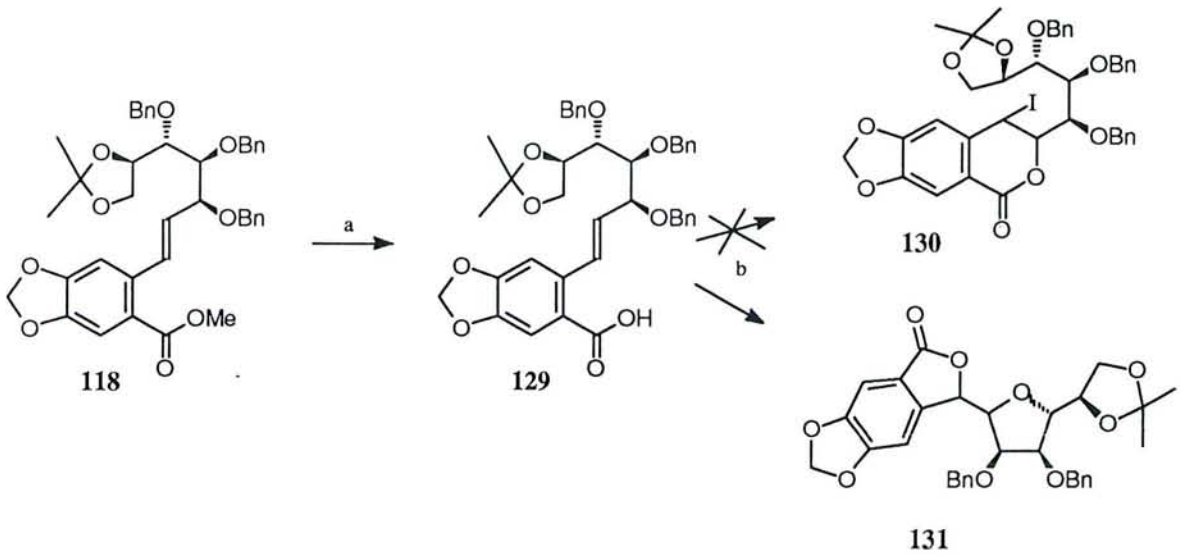


Schéma 33: a) NaOH 2N, MeOH, THF, reflux; b) I_2, CH_3CN, 0°C.

La structure de la γ-lactone **131** a été établie par RMN du proton. Cette structure nous laisse supposer que le produit **131** est obtenu par une réaction d'addition élimination d'iode avec la participation du motif O-benzyle.

Bien que l'oléfine **118** soit facilement obtenue à partir de l'aldéhyde **128** et de l'aromatique **117**, avec de bon rendement, les conditions satisfaisantes pour fonctionnaliser la double liaison n'ont pas pu être trouvées. Les différents essais sont rassemblés dans le **schéma 34**

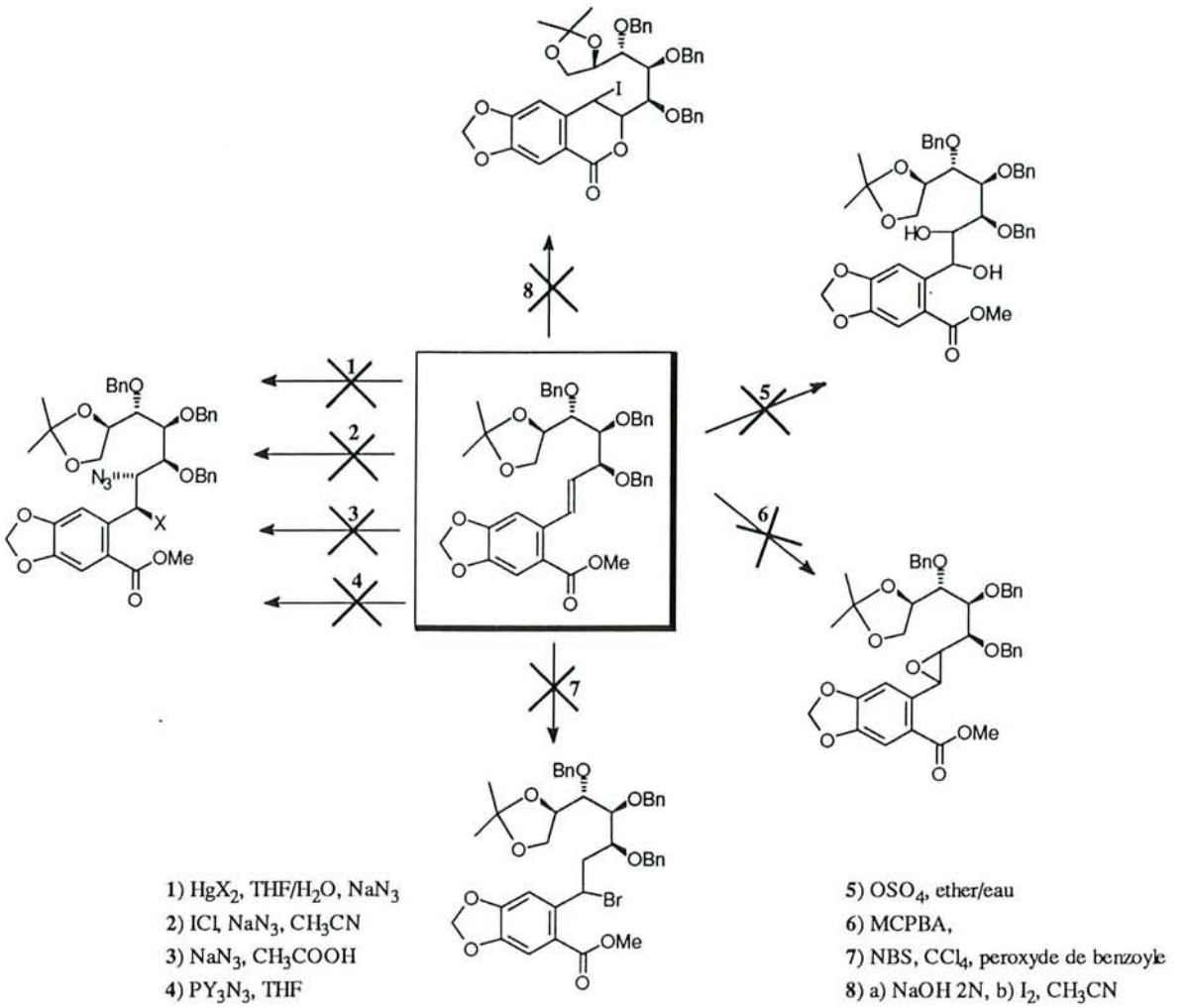

1) HgX_2, THF/H_2O, NaN_3
2) ICl, NaN_3, CH_3CN
3) NaN_3, CH_3COOH
4) PY_3N_3, THF
5) OSO_4, ether/eau
6) MCPBA,
7) NBS, CCl_4, peroxyde de benzoyle
8) a) NaOH 2N, b) I_2, CH_3CN

Schéma 34

I-6.Conclusion première partie

La faible réactivité de l'oléfine **118** est peut-être due à l'encombrement stérique ou à la conjugaison de la double liaison avec le système aromatique et le carbonyle de l'ester.

Des auteurs [42] ont montré que les énoses et les alcènes portant un groupement alkoxy sur l'atome de carbone allylique et répondant à la formule générale RCH(OR')-CH=CH**X** (configuration E) adoptent préférentiellement en solution une conformation dans laquelle le groupement alkoxyle éclipse la double liaison. Cette préférence conformationnelle est particulièrement marquée lorsque **X** est un groupement électroattracteur par résonance et diminue jusqu'à s'annuler lorsque **X** est électrodonneur, par résonance. Cette conformation est favorisée par des intéractions interorbitalaires. Ceci peut être appliqué à notre cas: la double liaison de l'oléfine **118** de configuration E, porte un groupement benzyloxy en position allylique et un groupement électroattracteur par résonance (l'ester aromatique).

On peut imaginer que la faible réactivité de cette double liaison est attribuable à des gênes stériques et à des interactions orbitalaires qui défavorisent l'attaque sur le système π.

Au vu les difficultés rencontrées lors des essais de fonctionnalisation de cette double liaison et en particulier l'impossibilité d'introduire un atome d'azote, nous avons envisagé une autre voie de synthèse.

DEUXIEME STRATEGIE DE SYNTHESE

CHAPITRE 2: Deuxième Stratégie de Synthèse.

II- Utilisation d'anion benzylique

L'étape essentielle de cette stratégie de synthèse est la condensation directe d'un anion benzylique sur une lactone, suivie d'une réaction intramoléculaire de type Knoevenagel entre une fonction aldéhyde et un groupement méthylène actif benzylique. L'aldéhyde désiré peut être obtenu par coupure oxydante d'un diol vicinal, qui peut être facilement accessible à partir d'un sucre. La D-gulono-1,4-lactone est un bon précurseur, tant du point de vue des fonctionnalités que de la stéréochimie des centres asymétriques présents dans ce substrat. Pour cela nous avons envisagé le schéma rétrosynthétique suivant comme approche préalable pour une telle synthèse.

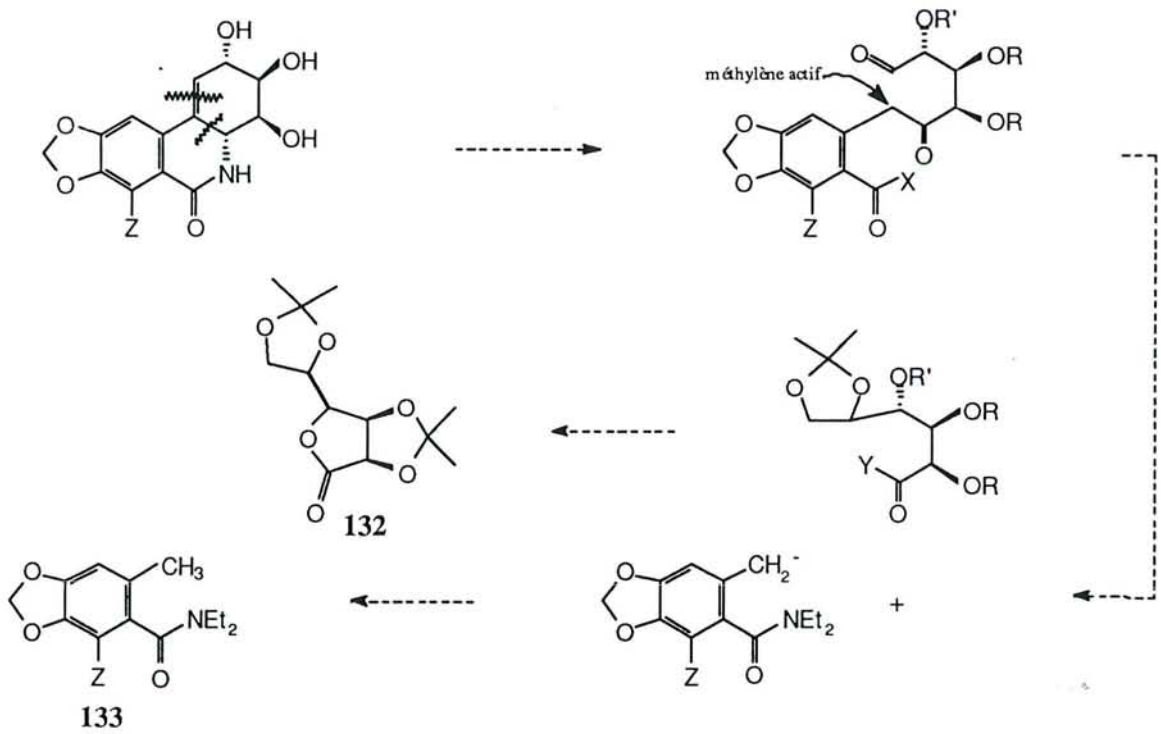


Schéma 35

La synthèse totale revient donc, dans un premier temps à celle de l'intermédiaire clé **132** ayant les centres asymétriques désirés puis à la préparation d'une amide tertiaire de type **133** précurseur d'anion benzylique.

En ce qui concerne les anions benzyliques, plusieurs essais de condensation ont été réalisés et il s'est avéré que les amides tertiaires de type **133** donnaient des meilleurs résultats.

II-1 Synthèse de l'intermédiaire chiral clé 132.

La préparation de cet intermédiaire se fait par simple protection des fonctions hydroxyles de la D-gulono-1,4-lactone sous forme d'acétals cycliques. Nous avons choisi le motif isopropylidène car nous pourrons débloquer sélectivement les fonctions hydroxyles en C-5, C-6 sans déprotéger les hydroxyles en C-2, C-3. Ces groupes protecteurs ont deux autres avantages: ils sont faciles à enlever à la fin de la synthèse et ils donnent des signaux simples en RMN du proton dans une zone ou il n'y a pas d'autres signaux.

Les quatres fonctions hydroxyles de la D-gulono-1,4-lactone sont protégées par action da l'acétone en présence d'acide sulfurique 36 N. La 2,3-4,5 di-O-isopropylidène gulono-1,4-lactone **132** est obtenue avec un rendement de 75-80 % après recristallisation dans l'hexane.

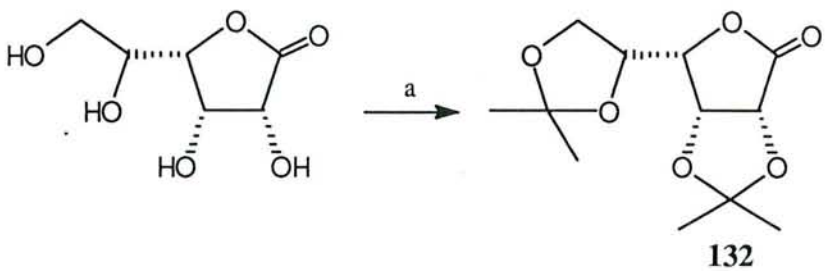


Schéma 36: a) acétone, H_2SO_4 36N, température ambiante.

II-2 Préparation des amides tertiaires de composés aromatiques différemment substitués futur cycle A de type 133.

L'examen de ces intermédiaires aromatiques polysubstitutés montre que ceux-ci exigent une fonction amide et un groupement méthyle en ortho de cet amide (position 6). Il faut également que la position 2 soit occupée par un groupement méthoxy ou par un groupe protecteur (un dérivé du silicium), sauf pour un cas particulier que nous discuterons. Pour aboutir à ces composés de type **133**, plusieurs possibilités nous étaient offertes:

Pour la narciclasine ou analogues

- La première consistait à utiliser le 3,4-méthylène dioxy toluène puis à introduire une fonction amide en position 6 et une fonction méthoxy en position 5.

- La deuxième consiste à utiliser les dérivés 2 méthoxy de l'acide ou de l'aldéhyde piperonylique, puis à introduire une fonction méthyle en position 6.

Le **schéma 37** résume cette stratégie

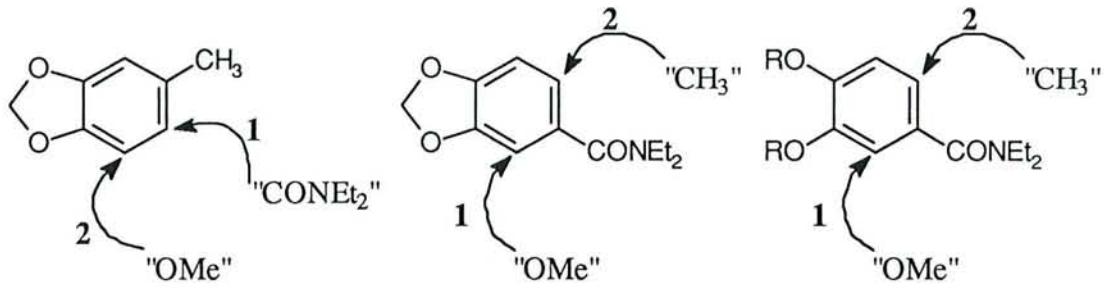


Schéma 37

pour la lycoricidine ou analogues

- On peut adopter la même stratégie que précédemment pour préparer ce type de composé, en utilisant les dérivés 2 triméthylsilyle de l'acide ou de l'aldéhyde piperonylique, puis il faut ensuite introduire une fonction méthyle en position 6. La protection de la position 2 est nécessaire pour la suite de cette synthèse.(**Schéma 38**)

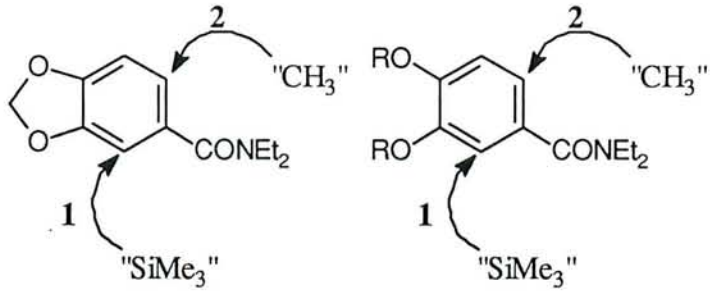


Schéma 38

Il apparait que la synthèse de ces composés, quelle que soit la stratégie pourrait être réalisée par une séquence métallation-alkylation du noyau aromatique. Un rappel bibliographique de la réaction de métallation dirigée destiné à mettre en evidence les nécessités et les possibilités de cette méthode est présenté ci-dessous.

II-2-1 Réaction de métallation ortho dirigée

Les termes "métallation" en général et "lithiation" en particulier ont été adoptés par Gilman et Morton[43] pour désigner le remplacement d'un atome d'hydrogène par un atome métallique ou un atome de lithium.

La préparation régiospécifique et la modification de dérivés aromatiques polysubstitués constituent un problème important en synthèse chimique.

La substitution électophile directe demande dans la grande majorité des cas des conditions dures et conduit souvent à des mélanges d'isomères de positions. Les substitutions nucléophiles quant à elles, necessitent souvent un substituant précurseur sur le cycle aromatique. Ces deux types de réactions restent très limités quant aux fonctionnalisations des dérivés aromatiques.

Il y a 25 ans la réaction de métallation dirigée, des composés aromatiques est née avec des contributions originales de Gilman,[43] Wittig et de Hanser.[44]

En 1939 Gilman découvrait que le groupement méthoxy de l'anisole pourait diriger la métallation en position ortho. Hanser, pendant les années 1950, développait des travaux systématiques et découvrait plusieurs fonctions orthodirectrices (DMG par souci d'homogénéité avec la littérature nous emploierons l'acronyme anglosaxon Directing Metalating Group).

Aujourd'hui cette réaction constitue une méthodologie générale pour synthétiser des composés aromatiques polysubstitués.[45,46,47]

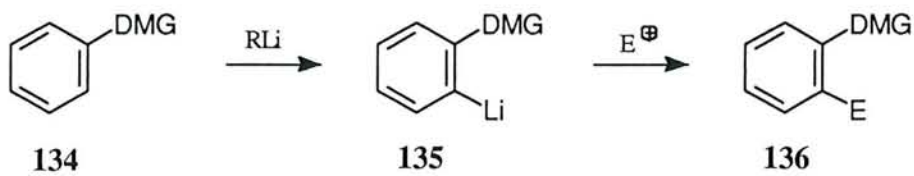


Schéma 39

Cette réaction consiste en une déprotonation d'un substrat aromatique type **134** par des alkyllithiums comme les complexes nBuli/TMEDA, sBuli/TMEDA...etc, dans le THF, l'hexane ou l'éther à -78 °C pour arriver à l'intermédiaire ortholithié **135** dont on connaît peu de choses quant à sa structure macromoléculaire. Plusieurs théories ont été avancées à ce sujet.[48] Des études cinétiques ont établi que la complexation etait nécessaire à la déprotonation.[49] De toute façon, si on traite cet intermédiaire **135** par un électrophile, on peut obtenir des composés ortho-substitutés **136** et ceci constitue l'intérêt de cette réaction. Pour réaliser ce type de réaction il faut une fonction orthodirectrice sur le cycle aromatique. Parmi les fonctions directrices construites sur un substituant carboné on trouve CON(Li)R, $CONR_2$, oxazolinyl-2, CSN(Li)R; d'autre part les fonctions construites sur un substituant hétéroatomique, les plus utilisées sont OMe, OMOM, $OCONR_2$, NLiCOt-Bu, $N(Li)CO_2t$-Bu.

II-2-1-1 Bases

Les bases utilisées dans les réactions de métallation sont les alkyllithiums en solution dans des solvants organiques, où elles sont sous forme d'agrégats de structure hexamérique dans les hydrocarbures ou tétramérique-dimérique dans les solvants basiques.[50,51]

Dans les hydrocarbures, les alkyllithiums réagissent sous forme d'agrégats, de mélange d'aggrégats ou d'espèces dissociées. L'addition de solvant basique (éther, amine, phosphine) entraine une dissociation par une réaction d'acide-base: le $(n\text{-BuLi})_6$ dans le THF se transforme en $(n\text{-BuLi})_4$, l'addition de NEt_3 sur le $(t\text{-BuLi})_4$ le dissocie en $(t\text{-BuLi})_2$ rapidement. En outre les bidentates, en particulier le TMEDA, cassent les agrégats de l'alkylithuim, formant ainsi des monomère et dimère en solution et augmentent la basicité.[52]

II-2-1-2 Mécanisme de la réaction de métallation

Le mécanisme d'une telle réaction est encore mal connu, mais peut se résumer en trois étapes. **schéma 40**.

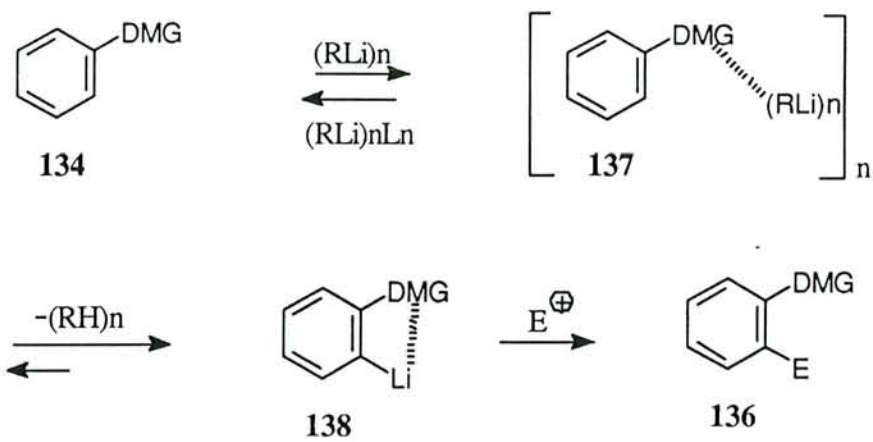


Schéma 40

La formation de l'agrégat **137** au niveau de l'hétéroatome du groupement directeur est suivie d'une déprotonation donnant l'espèce coordinée ortholithiée **138**, la réaction avec un électrophile, conduit au composé de type **136**.

Pour essayer de comprendre cette réaction, plusieurs groupes de chercheurs ont utilisé différentes méthodes d'analyse: l'étude de l'acidité sous conditions thermodynamiques,[53] le calcul théorique,[54] des études de RMN[6,55]. Le calcul théorique de la déprotonation de l'anisole montre la stabilité thermodynamique de l'espèce ortholithiée **138**, DMG=OMe. Des études de RMN de ce complexe **138** suggèrent aussi cette structure. La structure cristalline[56] indique un complexe tétramère avec un grand degré de coordination lithium-hétéroatome en confirmant l'existence de cet intermédiaire **138**.

Bauer et Schleyer ont effectué des études RMN HOESY et des calculs MNDO[57] confirmant la formation de **138**, en réalisant l'expérience suivante.

A -64°C, l'anisole et le nBuli dans le toluène existe sous la forme tétramérique **139**. L'addition d'un équivalent de TMEDA permet la formation du dimère **140** et libère l'anisole. Le dimère **140** se transforme en une espèce **141** où le Li possède deux sites coordinées libres, ces sites forment une coordination avec l'oxygène de l'anisole et une liaison hydrogène avec l'atome en ortho du groupement méthoxy et donnent **142** facilitant la déprotonation. La déprotonation irréversible fournit le composé ortho lithié **135** et le complexe n-BuLi-TMEDA **143**. Cette hypothèse est résumée sur le **schéma 41** :

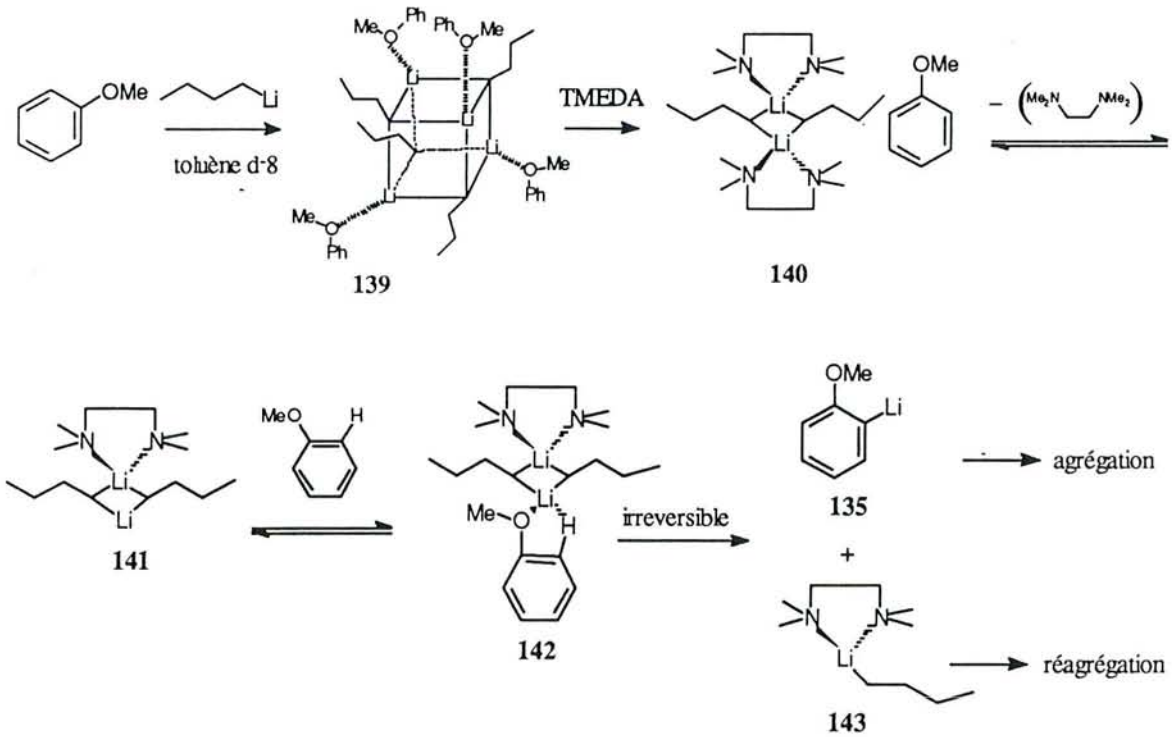
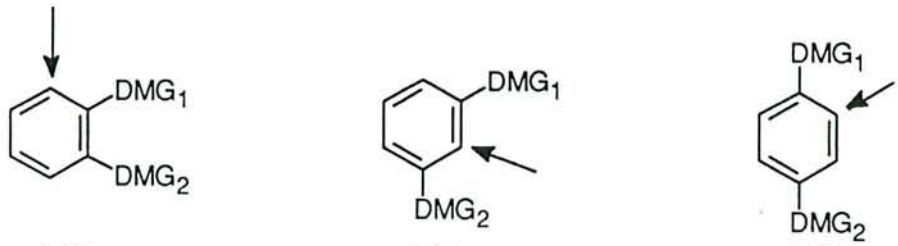


Schéma 41

II-2-1-3 Nature et hiérarchie des groupes ortho directeurs (DMG)

La déprotonation se fait selon deux critères : la nature et la position du groupe DMG.

Si deux fonctions ortho directrices sont sur le cycle aromatique, c'est leur position l'une par rapport à l'autre et la force de leur pouvoir ortho directeur qui dirige la déprotonation en absence des facteurs stériques.



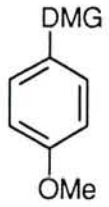
144 **145** **146**

$DMG_1 >> DMG_2$

Schéma 42

Si on est dans le cas du produit **144** avec un pouvoir ortho directeur de DMG1 supérieur a celui de DMG_2, en absence des facteurs stériques, c'est DMG1 qui oriente la déprotonation. Si les groupes DMG1 et DMG2 sont en méta l'un par rapport à l'autre, produit type **145**, la déprotonation se produit entre les deux groupes ortho directeurs avec une excellente régiosélectivité, sauf en cas de gêne stérique. Si les groupes DMG1 et DMG2 sont en para l'un par rapport à l'autre, composé de type **146**, le résultat est le même que pour le premier cas.

Ces trois cas ont été étudiés par différents auteurs, Slocum a montré[58] que la régiosélectivité de la métallation d'anisole change avec le DMG, selon le schéma **43**.



$SONR_2$, SONR, CONR, CH_2NR_2 > OMe > CH_2CHNR_2, NR_2, CF_3, F

Schéma 43

Beak a montré que la fonction amide secondaire ou tertiaire est plus fort que le groupe oxazolinyle ou sulfamide situé en para.[59]

Presque en même temps, Meyers a démontré par des expériences intermoléculaires un ordre différent.[60] Dans la même publication il a signalé que l'on peut inverser l'ordre de métallation entre l'oxazoline et l'amide secondaire par addition de HMPT. Ce fait met en évidence la nécessité des observations empiriques pour arriver aux meilleures conditions de métallation.

Nous faisons remarquer aussi que la régiosélectivité dépend des conditions de réaction (solvant, base et complexant) et des gènes stériques. Dans le cas de la déprotonation de l'alcool benzylique (faible fonction directrice), la régiosélectivité dépend des conditions de réaction. Le nBuli en solution dans le benzène favorise la position 2 par rapport à la 4 mais la régiosélectivé est inversée avec tBuLi/TMEDA dans l'éther.

II-2-1-4 Electrophile

Il existe des types d'électrophiles avec lesquels on peut fonctionnaliser les benzamides en position ortho: on peut utiliser les électrophiles carbonés comme les aldéhydes, les cétones et les halogénures d'alkyle, les synthons "+OH", "+NH_2", tertiaires, secondaires ou primaires, les électrophiles dérivés du soufre, du phosphore, de l'étain ou du silicium.

Le silicium joue un rôle important dans ce type de réaction comme groupe protecteur du sommet le plus réactif. Nous résumons le rôle joué par le silicium comme groupe protecteur vis-à-vis des réactifs de type alkyllithium.[61, 62]

La préparation du composé **148** à partir du dérivé **147** peut se faire par métallations successives en position 2 qui est le sommet le plus réactif puis en position 6. Après avoir introduit en position 2 un groupe trimethylsilyl, on peut introduire les électrophiles désirés en 6 et enfin enlever le groupe silyl par le fluorure de césium pour obtenir les produits **148**.[72]

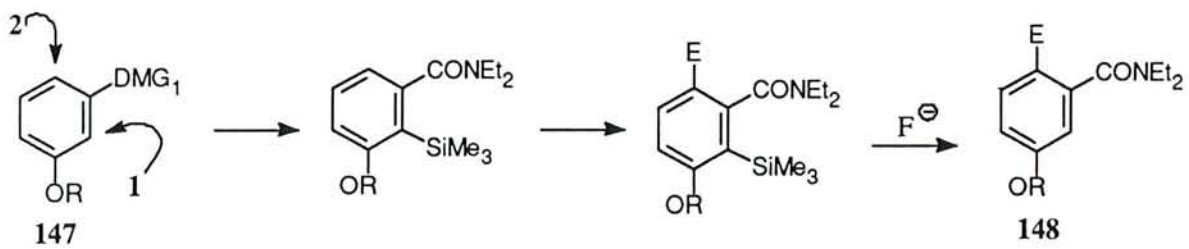


Schéma 44

De la même façon, on peut synthétiser les toluamides, α-disubstitués **149** par le chlorure de trimethylsilyle et montrer que la métallation se produit ensuite en position 6. Après l'introduction de l'électrophile on peut désilyler pour obtenir le produit trisubstitué **150**.

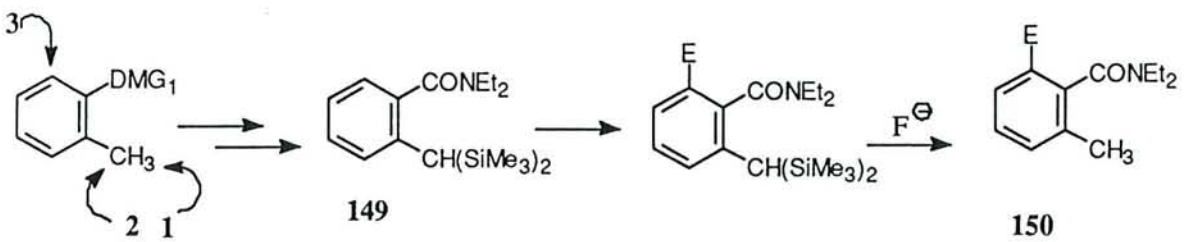


Schéma 45

Cette méthode de métallation présente des avantages pour la synthèse de produit polysubstitués. Par exemple, l'introduction séquencée des électrophiles permet la synthèse des aromatiques tri, tetra, penta ou hexa substitués. Si les électrophiles E et E' introduits en **151** constituent des groupes directeurs et ne réagissent pas avec les alkyllithiums, on peut introduire E' et compléter la substitution de l'aromatique. Des rayons X de composés hexasubstitués de type **152** montre que le cycle aromatique n'est plus plan.[45]

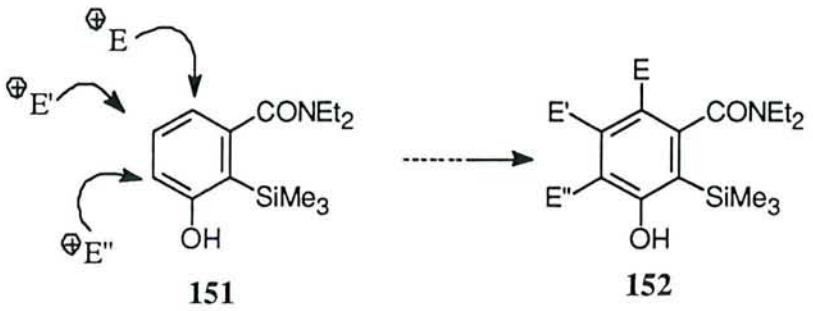


Schéma 46

II-2-2-Application de la réaction de métallation ortho dirigée à la synthèse des aromatiques polysubstitués

La synthèse d'amide à partir d'acide carboxylique a été réalisée selon la méthode classique.[63] Action de chlorure de thionyle sur l'acide pour avoir le chlorure d'acide suivie d'un traitement par la N,N-diethylamine dans le chlorure de méthylène à O°C fournit quantitativement la N-diethyl amide.

Nous avons choisi la N,N-diéthyl benzamide car les groupes éthyles sont nécessaires pour éviter l'attaque de la fonction carbonyle par la base. Ces groupements sont encombrants mais stables vis-à-vis des alkyllithiums; l'utilisation des groupements méthyles plus petits a été étudiée par différents groupes de chercheurs[64] montrant que la fonction carbonyle est attaquée même avec le tBuLi comme agent de métallation.

II-2-2-1 Préparation du composé 155

Cet intermédiaire a été préparé à partir de 3 produits commerciaux.

Voie1: *A partir de 3,4 méthylène dioxytoluène.*

Cette préparation est résumée sur le **schéma 47**.

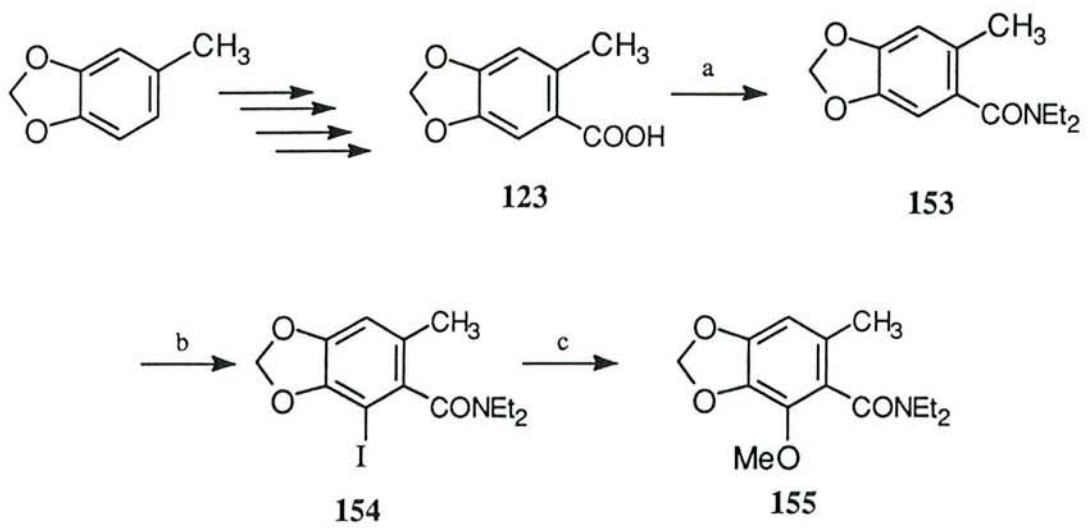


Schéma 47: a) $SOCl_2$, 25 °C; Et_2NH, CH_2Cl_2, 0 à 25 °C; b) n-BuLi, THF, I_2, -78 °C; c) MeONa, MeOH, CuI, reflux.

Les quatre premières étapes de cette synthèse pour préparer l'acide **123** ont été évoquées dans le premier chapitre de la première stratégie de synthèse. L'amide **153** a été préparé par action du chlorure de thionyle sur l'acide **123** suivie d'un traitement par La N, N-diethyl amine. La métallation de **153** est réalisée par le n-BuLi dans le THF à -78 °C suivie

d'action d'une solution d'iode dans le THF permettant d'avoir le dérivé iodé **154** avec un rendement de 85 %. Le changement d'alkyllithium (s-BuLi) ou l'utilisation des conditions de Beak et Brown ne modifie pas le rendement de la réaction. L'amide **155** est obtenu en utilisant la réaction d'Ulmann [65, 66, 67] pour la préparation d'éther à partir des dérivés halogénés catalysée par le Cu(I). L'action du méthylate de sodium en présence de CuI catalytique dans le méthanol à reflux permet d'obtenir le composé **155** avec un rendement de 80%.

Voie 2: *A partir du piperonal.*

Le composé **155** peut être également préparé à partir du piperonal selon le **schéma 48**:

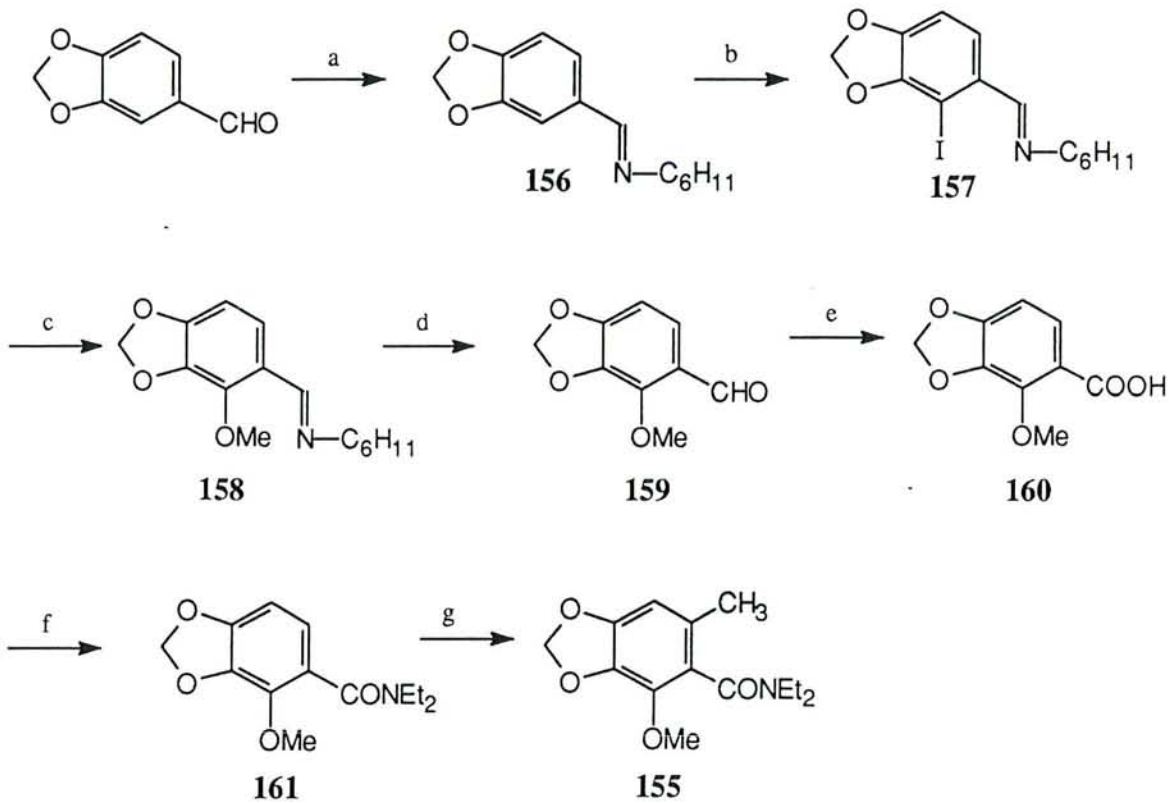


Schéma 48: a) benzène, $NH_2C_6H_{11}$, reflux azeotropique; b) n-BuLi, THF, I_2, -78 °C; c) MeONa, MeOH, CuI, reflux, d) THF, HCl 10 %, 25 °C; e) acétone, $KMnO_4$, reflux; f) $SOCl_2$, 25 °C; Et_2NH, CH_2Cl_2, 0 à 25 °C; g) s-BuLi, THF, CH_3I, -78 °C.

Le piperonal, traité par la cylcohexylamine dans le benzène à reflux azéotropique,[68, 69] donne l'imine **156** avec un rendement de 95 %. La métallation en position 2 de l'imine par le nBuLi à -78°C dans le THF, suivie de l'action de I_2 en solution dans le THF,[29] aboutit au dérivé iodé **157**. La préparation de l'éther **158** à partir du dérivé iodé est réalisée par la réaction

d'Ulmann utilisant la même méthode que précédemment. L'hydrolyse de **158** par l'acide chlorhydrique 10 % dans le THF donne l'aldéhyde **159** avec un rendement de 90%. L'oxydation du composé **159** par $KMnO_4$ dans l'acétone permet d'accéder à l'acide carboxylique **160** avec un rendement de 70 %, qui est ensuite transformé en l'amide **161**. Le groupement méthyle en ortho de l'amide est ensuite introduit par réaction du s-BuLi dans le THF à -78°C puis de l'iodure de méthyle avec un rendement de 90 %.

Voie 3: *A partir de l'acide piperonylique.*

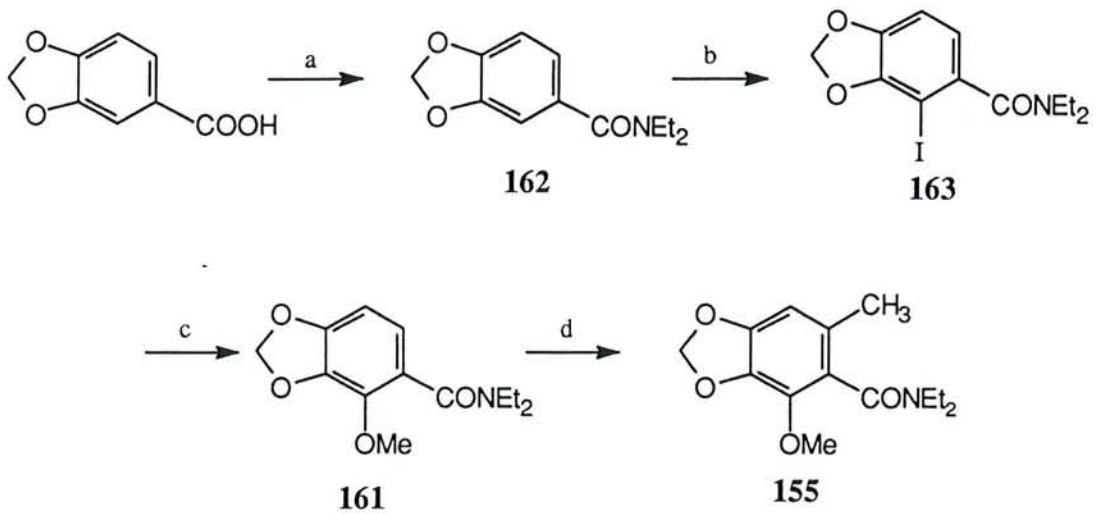
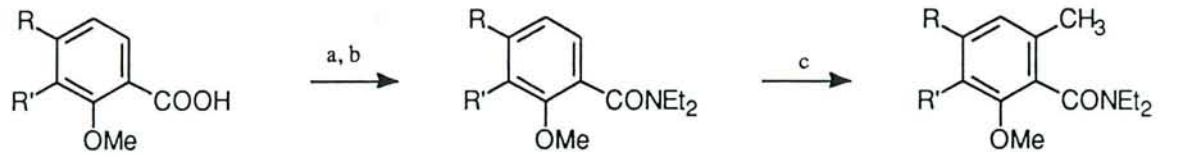


Schéma 49: a) $SOCl_2$, 25 °C; Et_2NH, CH_2Cl_2, 0 à 25 °C; b) s-BuLi ou n-BuLi, THF, I_2, -78 °C; c) MeONa, MeOH, CuI, reflux, d) s-BuLi, THF, CH_3I, -78 °C.

Cette synthèse en 4 étapes à partir d'un produit commercial présente de nombreux avantages. La formation à la première étapes de l'amide **162** permet en utilisant les propriétés ortho directrices du motif $CONEt_2$ de méthoxyler la position 2 par l'intermédiaire du dérivé iodé **163** puis d'introduire le groupement méthyle en position 6 pour aboutir rapidement au composé **155** avec un rendement de 61 % sur les 4 étapes.

II-2-2-2 Préparation des précurseurs benzyliques 164 *et* 165

Nous avons envisagé la synthèse de ces deux intermédiaires en utilisant la réaction de métallation à partir de l'amide selon le **schéma 50**.



R = R' = H
R = R' = OMe

164bis R = R' = H
180 R = R' = OMe

164 R = R' = H
165 R = R' = OMe

Schéma 50: a) $SOCl_2$, 25 °C; b) Et_2NH, CH_2Cl_2, 0 à 25 °C, c) s-BuLi, THF, CH_3I, -78 °C

Les amides **164bis** et **180** ont été préparé selon les conditions classiques que nous avons énoncées dans la méthode générale de préparation d'amides à partir des acides carboxyliques. L'introduction du motif méthyle est réalisée par action de s-BuLi dans le THF suivie d'iodure de méthyle en utilisant le pouvoir ortho directeur du motif $CONEt_2$. Le précurseur **164** est obtenu avec un rendement de 70%, le produit **165** est obtenu avec un rendement de 64 %.

II-2-2-3 Préparation du composé 171

Cet benzamide a été préparé selon deux méthodes:

Voie 1: *A partir du veratraldéhyde*

Selon une méthode de la littérature utilisant des réactions classiques de substitution électrophile aromatique et des réactions d'échange halogène-métal.

Cet amide a été synthétisé par Clark ,[70] nous en avons repris les grandes lignes.

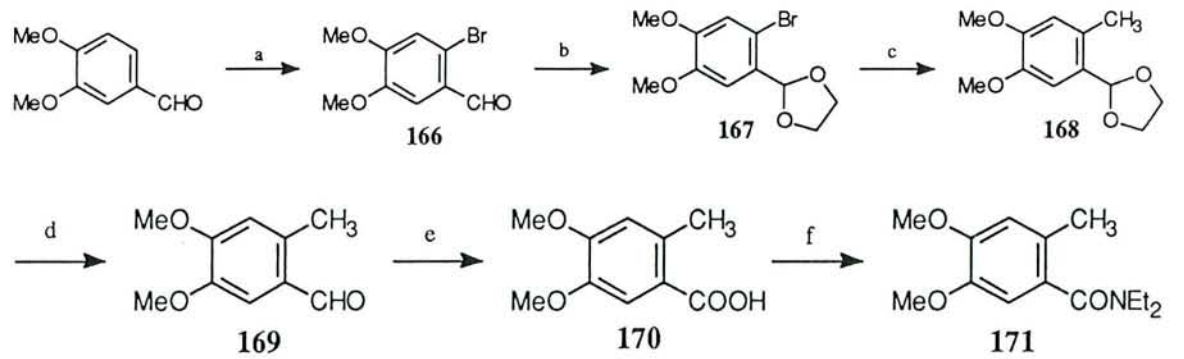


Schéma 51: a) AcOH, Br_2, 25 °C; b) benzène, APTs, ethylène glycol, reflux azeotropique, c) n-BuLi, THF, CH_3I, -78 °C, d) THF, HCl 10 %, 25 °C, e) Ag_2O, NaOH, EtOH, f) $SOCl_2$, 25 °C; Et_2NH, CH_2Cl_2, 0 à 25 °C.

La bromation du vératraldéhyde se fait par le brome dans l'acide acétique[71] avec un rendement de 80 %. La protection de l'aldéhyde de **166** sous forme d'acétal par l'éthylène glycol dans le benzène à reflux azéotropique donne l'acétal **167** avec un rendement de 81 %. L'échange halogène-métal par action de nBuli dans le THF à -78°C sur **167** suivie de l'action d'iodure de méthyle permet d'avoir **168** qui est utilisé sans purification dans l'étape suivante. L'aldéhyde **169** est obtenu par hydrolyse acide de l'acétal dans le THF avec HCl 10 % à la température ambiante. L'oxydation par l'oxyde d'argent Ag_2O en présence de NaOH dans l'éthanol permet d'obtenir l'acide **170** avec un rendement de 70%. L'amide **171** est obtenu quantitativement dans les conditions classiques de préparation d'amide.

Voie 1: *A partir de l'acide 3,4 diméthoxy benzoique*

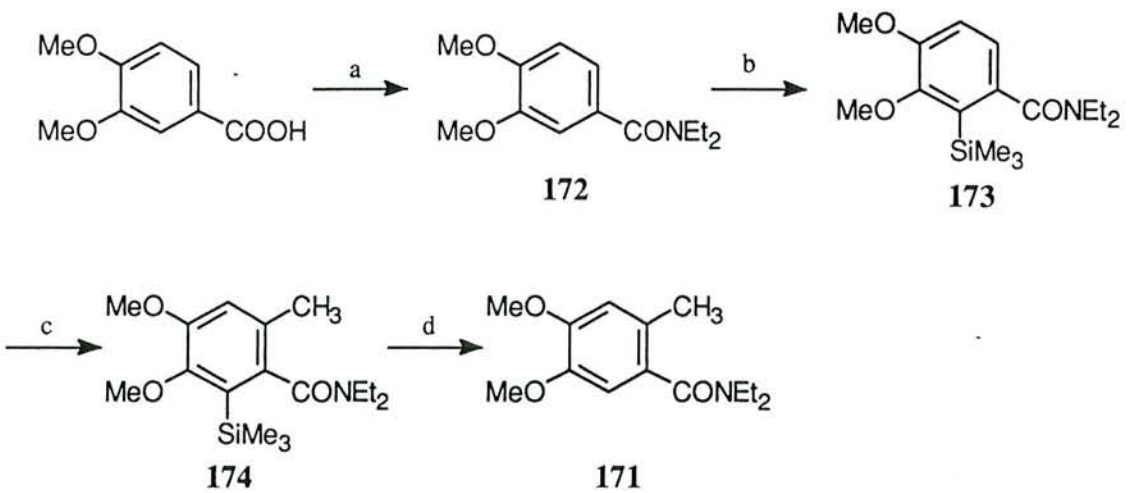


Schéma 52: a) $SOCl_2$, 25 °C; Et_2NH, CH_2Cl_2, 0 à 25 °C; b) s-BuLi, THF, $ClSi(Me)_3$, -78 °C; c) s-BuLi, THF, CH_3I, -78 °C, d) THF, tBu_4NF, 25 °C.

La synthèse de l'amide **172** a été réalisée à partir de l'acide carboxylique correspondant, La métallation de l'amide **172** en position 2 est réalisée par le s-BuLi dans le THF à -78 °C ou le n-BuLi, l'intermédiaire lithié, traité par le chlorure de triméthyle silane permet d'accèder à **173** avec un rendement de 93 %. La métallation, sous les mêmes conditions, de **173** suivie de l'action d'iodure de méthyle permet d'avoir le produit **174** avec un rendement de 90 %. Ce produit a été synthétisé récemment par Snieckus et ses collaborateurs.[72] La déprotection de la position 2 (ortho) de l'amide est réalisée dans le THF par action du fluorure de tetra butyl ammonium. Elle donne le composé **171** avec un rendement de 95 %. On remarque que la synthèse de **171** par la réaction de métallation est très avantageuse par rapport à la méthode

classique utilisée par Clark. Cette méthode permet d'obtenir le composé **171** avec des bons rendements, un nombre d'étapes inférieur et des conditions douces.

II-2-2-4 Préparation de 176 à partir de l'amide 162.

La préparation de cet amide d'aromatique pentasubstituté est réalisée par la réaction de métallation en deux étapes à partir de l'amide **162**. La synthèse est résumé sur le **schéma 53**:

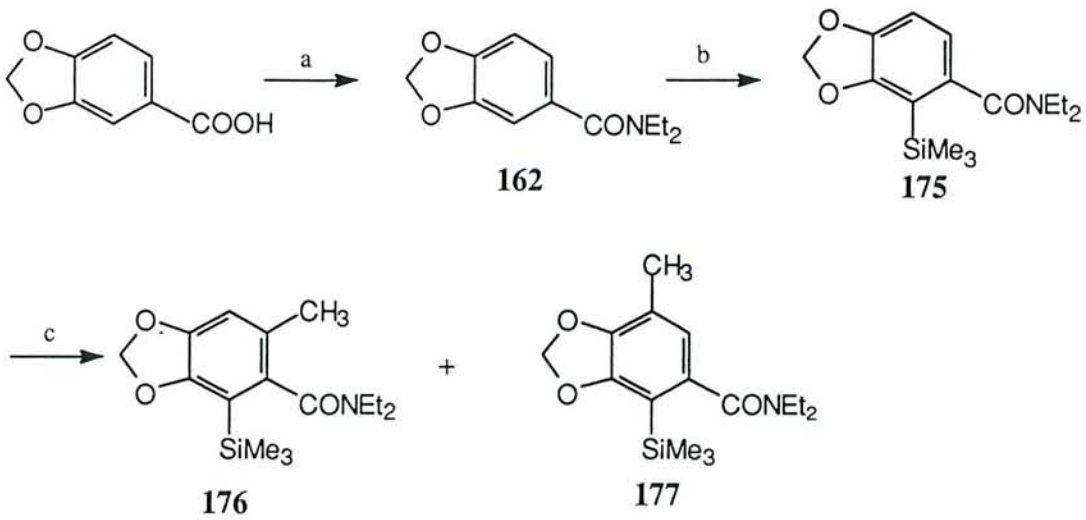


Schéma 53: a) $SOCl_2$, 25 °C; Et_2NH, CH_2Cl_2, 0 à 25 °C; b) s-BuLi ou n-BuLi, THF, $ClSiMe_3$, -78 °C; c) s-BuLi ou s-BuLi-TMEDA, THF, CH_3I, -78 °C.

La protection de la position 2 de l'amide **162** par un motif triméthylsilyle est réalisée par le sBuLi dans le THF à -78°C, pour fournir le composé **175**. Le motif méthyle est introduit par métallation au s-BuLi suivie d'une alkylation par l'iodure de méthyle. Dans ce cas, deux produits sont isolés avec un rendement de 80 % dans des proportions de 40/60. L'étude des spectres RMN du proton de ces deux composés révèle la présence des motifs méthyl, triméthylsilyle, methylènedioxy, N-diethyl et un proton aromatique. ces deux composés **176** et **177** sont donc les régioisomères.

Pour etablir sans ambiguité les structures de ces deux isomères de position, nous avons effectué la désilylation de **177** et **176** dans le THF par le fluorure de tetrabutylammonium. Le composé **176** donne le composé **153**, qui avait dèjà été préparé par une autre méthode (voir schéma **47**).

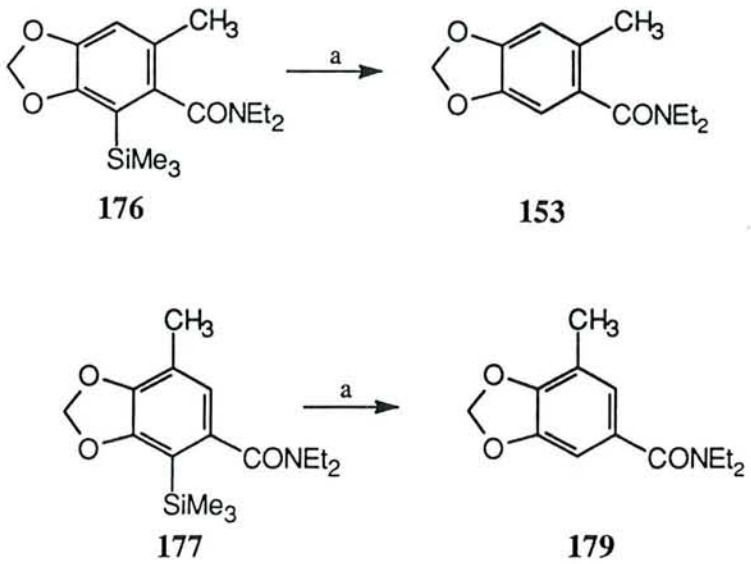
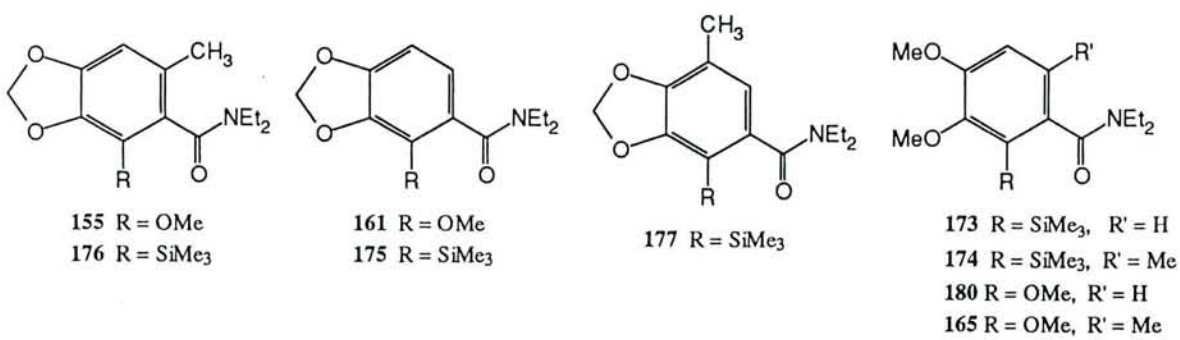


Schéma 54: a) tBu_4NF, THF, 25 °C.

Le composé **176** a été synthétisé à l'échelle de la millimole par Kallmerten,[11a] la présence de deux produits n'était pas mentionnée. La seule différence dans la préparation est l'utilisation d'un additif: le TMEDA. Nous avons réalisé la réaction de métallation en présence de cet additif et dans ce cas, nous avons isolé les deux composés **176** et **177** dans les proportions 85/15. Le même résultat est obtenu en changeant le solvant et en utilisant le mélange hexane-éther.

Devant ce problème du rôle du TMEDA dans la réaction de métallation,[73] nous avons examiné l'introduction régiosélective du groupe méthyle sur les aromatiques tétrasubstitués **161**, **175**, **173** et **180**. La métallation des composés **161**, **175**, **173** et **180** par le sBuli en présence ou non de TMEDA suivie d'une alkylation par l'iodure de méthyle a été étudiée.



155 R = OMe
176 R = $SiMe_3$

161 R = OMe
175 R = $SiMe_3$

177 R = $SiMe_3$

173 R = $SiMe_3$, R' = H
174 R = $SiMe_3$, R' = Me
180 R = OMe, R' = H
165 R = OMe, R' = Me

Schéma 55

Les résultats sont résumés dans le **tableau I**:

Essais	Composé	RLi-additif	Solvant	Rdt (%)	Proportion des produits	
					C-6	C-5
1	**161**	sBuLi ou sBuLi/TMEDA	THF	90	(100) **155**	_
2	**175**	sBuLi	THF	88	(40) **176**	(60) **177**
3	**175**	sBuLi	Hexane-Et_2O1/1	78	(30) **176**	(70) **177**
4	**175**	sBuLi/TMEDA[a]	THF	87	(40) **176**	(60) **177**
5	**175**	sBuLi/TMEDA[b]	THF	81	(83) **176**	(17) **177**
6	**175**	sBuLi/TMEDA[c]	THF	90	(85) **176**	(15) **177**
7	**173**	sBuLi/TMEDA	THF	90	(100) **174**	_
8	**173**	sBuLi	THF	90	(100) **174**	_
9	**180**	sBuLi ou sBuLi/TMEDA	THF	70	(100)**165**	_

a) sBuLi est additionné à la solution d'amide **175** dans le THF, puis TMEDA.

b) sBuLi est additionné à une solution d'amide **175** et TMEDA dans le THF

c) amide **175** est additionné à une solution de sBuLi et TMEDA dans le THF

Tableau I

La méthylation du composé **173** en utilisant le complexe sBuli/TMEDA a été récemment réalisée par Snieckus et ses collaborateurs.[74] Nous avons soumis le composé **173** à une ortho métallation en utilisant le s-BuLi. Dans ce cas, malgré la présence d'un groupement triméthylsilyle en position 2, la métallation n'a lieu qu'en position 6 quelle que soit la base utilisée, **174** est alors obtenu seul avec un rendement de 90 %. Enfin le dérivé triméthoxy **180** métallé par le sBuli et alkylé par MeI donne **165**. Les observations de régiosélectivité dans les réactions de métallation des substrats **161**, **175**, **173** et **180** par différentes bases sont résumées sur ce schéma **56**.

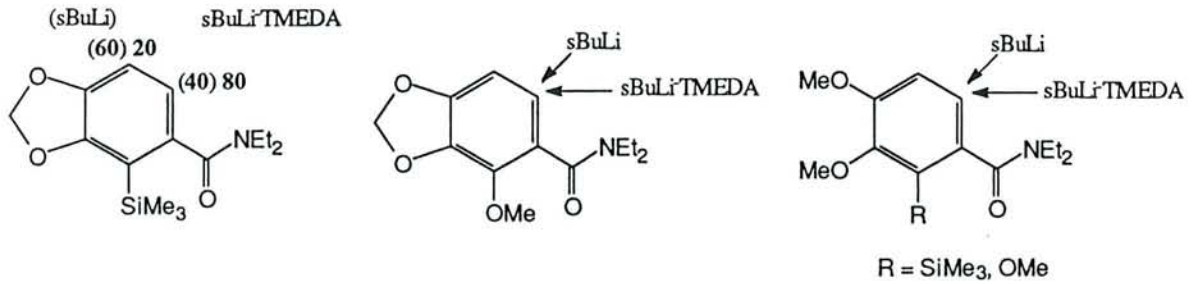
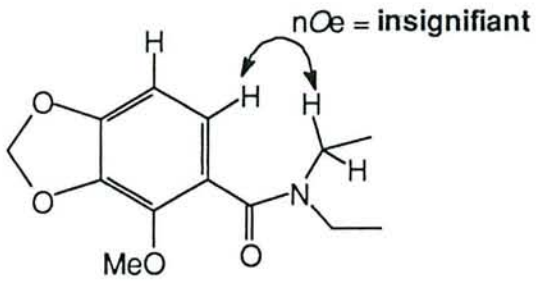
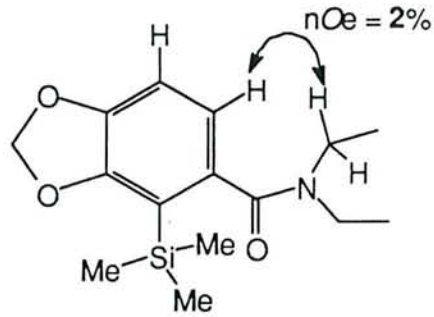


Schéma 56

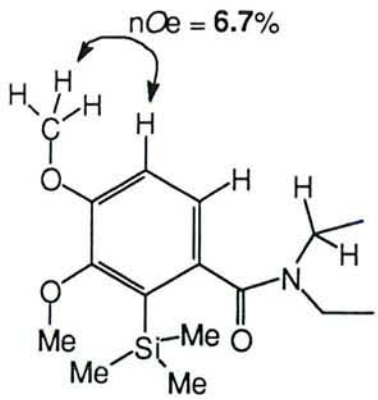
Nous avons supposé que la différence de comportement des différents aromatiques tetrasubstitutés n'est pas due seulement à la présence d'un groupement triméthylsilyle sur le cycle aromatique, mais aussi à l'additif TMEDA lors de la formation de l'anion. Il est probable que les protons H-5 et H6 ont approximativement la même acidité dans le composé **161** et **175**, l'encombrement stérique doit donc être pris en compte. Dans le composé **175**, la présence du groupe trimethylsilyl en C-2 induit probablement une gêne stérique du proton H-6 par modification de la conformation de l'amide. Cet effet conformationnel est confirmé par la mesure des effets nOe dans les composés **161** et **175**. Un effet nOe de 2 % est détecté pour un proton aromatique probablement H-6 et un CH_2 du groupement NEt_2 dans le composé **175**. Cette observation nous permet de conclure que le proton H-6 est relativement masqué par le groupe NEt_2, conséquence de l'enconbrement par ce substituant volumineux. La déprotonation cinétique se fait préférentiellement sur C-5. Une des conséquences est que le groupe carbonyle n'assume pas le rôle de groupe ortho directeur pour favoriser la complexation qui permet la métallation en ortho. C'est l'oxygène du groupe méthylène dioxy qui joue ce rôle, ce qui n'est pas le cas quand nous avons un groupe méthoxy en C-2, comme dans le composé **161** où la métallation se fait en ortho du groupe ortho directeur $CONEt_2$. Pour ce composé, nous n'avons pas détecté d'effet nOe notable entre le proton H-6 et NEt_2. Le résultat obtenu avec le composé **173** confirme ces effets stériques. Dans ce cas, le methoxy en C-4 adopte une conformation ou le methyl masque le proton H-5. Cette conformation est confirmée par RMN où nous obtenons un important effet nOe, 6,7 % entre H-5 et le groupe OMe en C-4.



161



175



173

Schéma 57

La déprotonation se fait plus facilement en C-6 qu'en C-5 quand le groupe ortho directeur joue son rôle. Cette explication est valable pour le composé **180**. Un très grand nombre d'exemples de métallation ont lieu en présence de TMEDA. Cependant le rôle de ce dernier n'est pas très bien défini et a été récemment discuté par Collum.[75]

Dans notre travail, les modifications observées quant à la déprotonation du proton encombré par le groupe ortho directeur peuvent s'expliquer de la façon suivante: quand le sBuLi est utilisé comme base sans additif, la déprotonation se fait préférentiellement sur le proton H-5 assisté par l'éther comme groupe ortho directeur, à cause de la structure encombrante du sBuli (tetra ou hexamerique)[76] .L'addition de TMEDA changerait la structure polymérique du sBuli en une structure dimérique[77]. Cette base est plus petite ce qui favorise donc la métallation du proton assisté par l'amide tertiaire comme groupe ortho directeur[78]

On peut conclure que le TMEDA joue un rôle important quand il y a un encombrement stérique autour du proton concerné. Le TMEDA jouerait un rôle de désagrégation de l'alkyllithium, même dans des solvants très coordinnants tel que le THF, augumentant ainsi l'efficacité de la base vis à vis des protons encombrés.[79, 80]

II-3 Formation de la liaison entre la partie aromatique et la partie chirale.

II-3-1 Essais préliminaires

Les essais de condensation des anions de l'orthotoluonitrile **182**, du 3,4 méthylène dioxy orthotoluonitrile **183** ou de l'ester méthylique **117** préparés soit par action de LDA dans le THF à -78°C, du n-BuLi dans le THF à -78°C ou du sBuLi dans le THF -78°C, ne nous ont pas permis d'obtenir le produit de condensation désiré, mais le produit **181**.

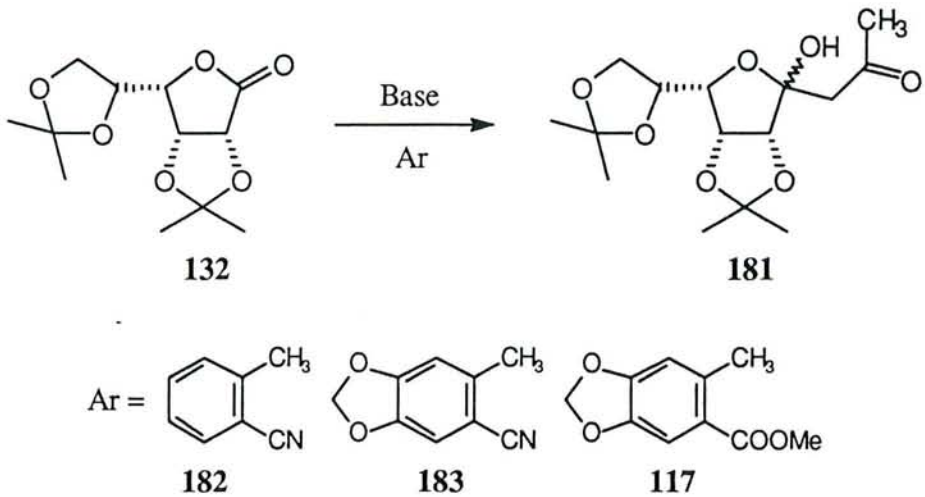


Schéma 58: Base: LDA; n-Buli; sBuli, THF, -78°C, Ar.

Ce composé **181**, isolé de la réaction avec un rendement de 20 % est le produit résultant de condensation de l'énolate de l'acétone sur le carbonyle de la lactone. L'acétone est libérée dans le milieu réactionnel après la déprotonation en C-2 de la gulonolactone selon le **schéma 59**.

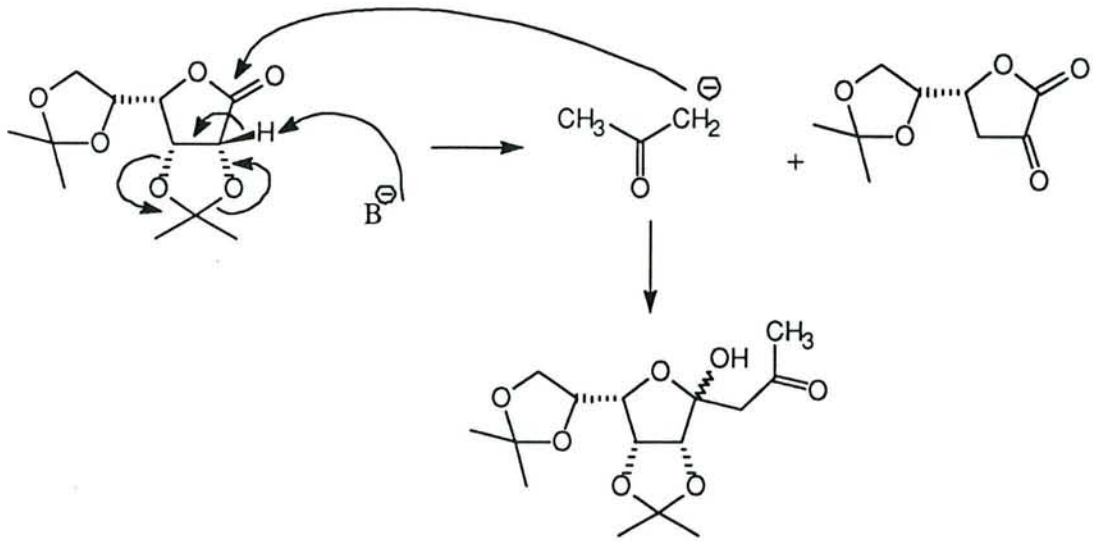


Schéma 59

Cet échec est probablement dû à la difficulté de formation de l'anion benzylique [81] de ces substrats ou à leur faible stabilité. L'anion benzylique est d'autant plus stable que la fonction en ortho participe à la conjugaison. Ceci diminue le caractère basique et augmente le caractère nucléophile.[82] Il semble que dans ce cas les anions, s'ils se forment, agissent plutôt comme base que comme nucléophiles.

II-3-2 Condensation d'anions benzyliques issus d'amides tertiaires

Plusieurs bases ont été testées pour former l'anion benzylique. La base que nous avons retenu est le s-BuLi qui a donné les meilleurs résultats. La condensation sur le diisopropylidène gulonolactone **132** de différents anions benzyliques [83, 84] obtenus par action du sBuLi dans le THF anhydre, à -78°C sous argon, sur des orthotoluamides, différemment substitués fournissent les alcools correspondants **184,** avec des rendements variant entre 65 et 80 % (voir tableau CI). Le **schéma 60** résume cette condensation:

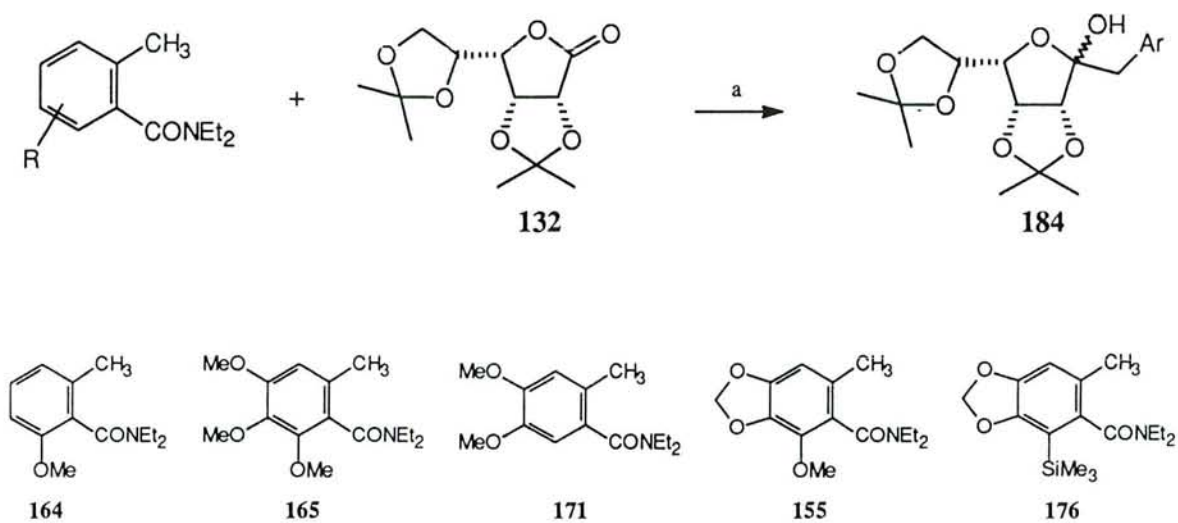


Schéma 60: s-BuLi, THF, -78 °C

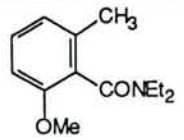
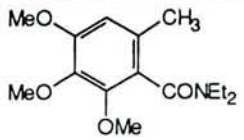
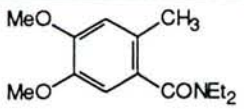
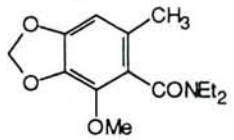
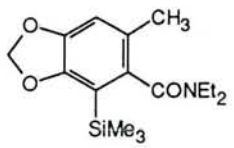
Essai	Précurseur d'anion	Produits	Rdt (%)
1	 **164**	**184a**	80
2	 **165**	**184b**	65
3	 **171**	**184c**	75
4	 **155**	**184d**	68
5	 **176**	**184e**	80

Tableau II

Il faut cependant noter que, dans le cas des substrats **184a**, **184b**, **184d** et **184e** possédant un substituant en ortho de l'amide (méthoxy, $SiMe_3$), (essais 1, 2, 4 et 5) on obtient un mélange d'anomère.

Pour que l'anion se fasse en position benzylique, il faut impérativement que la position en α de la fonction ortho-directrice (amide) soit bloquée. Si tel n'est pas le cas, c'est cette

position qui est déprotonée en premier, par exemple la condensation de **153** conduit au produit **185**:

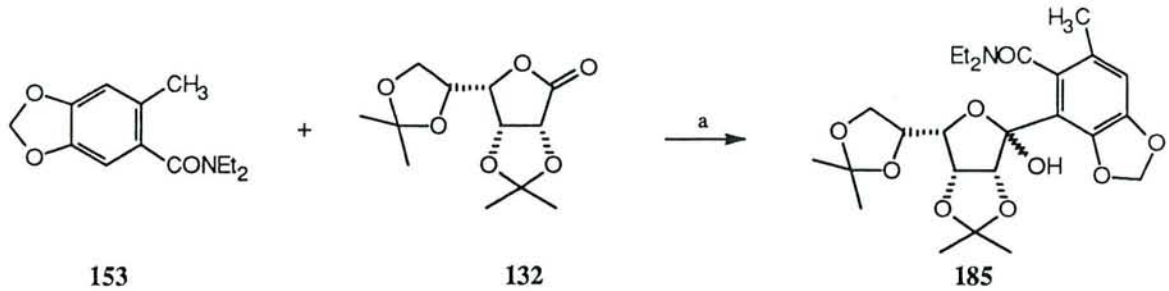


Schéma 61: a) Base (s-BuLi, n-BuLi ou LDA), THF, -78 °C

La condensation de l'amide **153** sur la lactone **132** donne l'alcool **185** car la déprotonation se fait en ortho de la fonction amide ortho directrice. Par contre, dans le cas de l'amide **171** la déprotonation se fait en position benzylique car le proton en C-2 de l'amide est masqué par le groupe méthoxy. (Voir explication chapitre II orthométallation).

II-3-3 Hydrolyse sélective de l'acétal en C-5 C-6.

L'hydrolyse ménagée des produits de condensation conduit à la déprotection sélective du groupe isopropylidène en 5,6 de la partie sucre pour donner les diols **186**.[85] Les rendements sont excellents, supérieurs à 80 %.

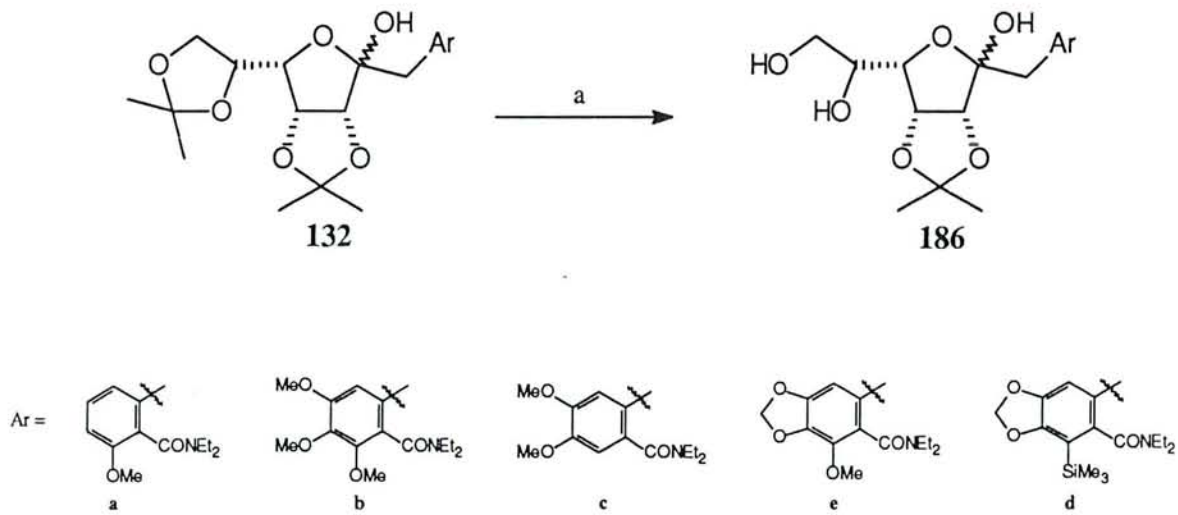


Schéma 62 a) AcOH 95% dans l'eau, reflux

Cette déprotection sélective se fait à 60-70 °C dans le THF comme solvant et un mélange 20/80 d'acide acétique-eau.

Le **tableau III** résume les résultats d'hydrolyse des différents alcools **186**.

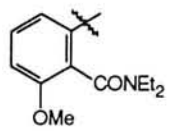
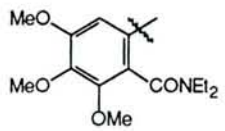
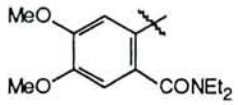
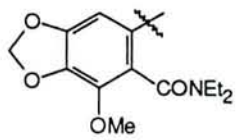
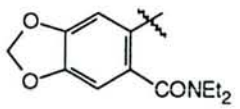
Essai	AR	Produits	Rdt (%)
1		**186a**	90
2		**186b**	95
3		**186c**	92
4		**186d**	90
5		**186e**	83

Tableau III

Dans l'essai 5, l'hydrolyse est réalisée après une désilylation de la position C-7 par le fluorure de tétrabutyl ammonium dans du THF.

II-3-4 Cyclisation intramoléculaire

II-34-1 Principe

Une des réactions de la chimie des dérivés carbonylés est la réaction d'aldolisation en général ou la condensation de Knoevenagel [86] en particulier. Cette réaction peut avoir lieu en

milieu acide ou en milieu basique en passant par un équilibre énolique en milieu basique, selon le **Schéma 63**:

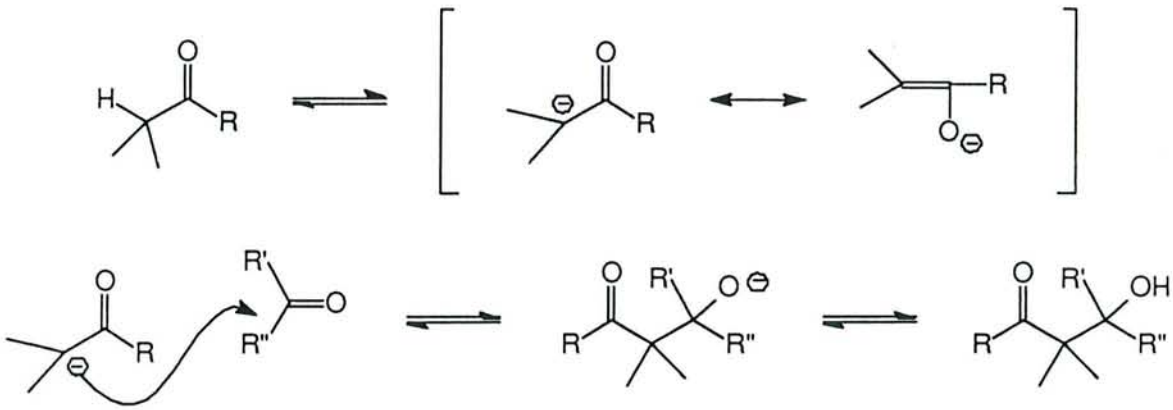


Schéma 63

Le produit obtenu est un β-hydroxy aldéhyde ou cétone, qui peut être déshydraté au cours de la réaction. Cette déshydratation n'est pas spontanée. Mais cette déshydratation devient facile si la réaction d'aldolisation est réalisée par catalyse acide.[87] Elle fournit une double liaison conjuguée avec le C=O.

II-3-4-2 Application

Les triols **186** possèdent une fonction cétone masquée sous forme hémiacétalique qui servira de groupe activant de la fonction méthylène en α et une fonction aldéhyde qui peut être générée par une coupure oxydante du diol en C5-C6 de la partie sucre.

Les aldéhydes sont préparés à partir des diols **186** par une coupure oxydante en utilisant la réaction de Malaprade[88]. Cet aldéhyde est obtenu quantitativement et utilisé dans l'étape suivante sans purification pour éviter la dégradation.

Cette méthode nous permet d'avoir l'aldéhyde **187** dans un temps très court, d'environ 30 mn avec un bon rendement.

Afin de trouver les conditions optimales de la réaction d'aldolisation, nous avons réalisé une étude préliminaire. Nous avons donc fait varier deux facteurs, le solvant et la base. Cette étude a été réalisée sur l'aldéhyde issu des diols **186a**, **186c** et **186d** selon le schéma général suivant :

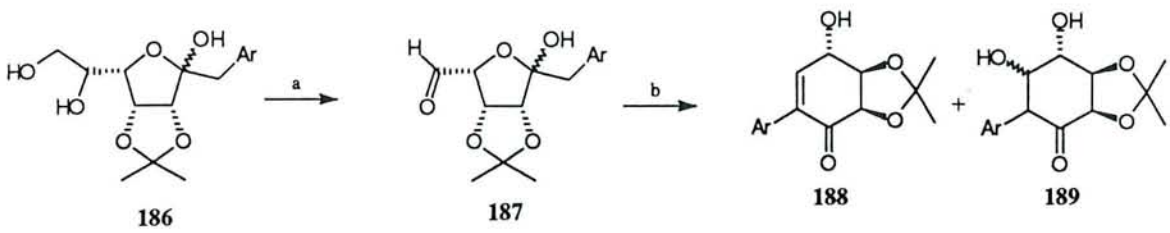


Schéma 64 a) $NaIO_4$, MeOH, H_2O; b) Base, solvant.

II-3-4-3 Choix de la base et du solvant

L'action du LDA dans le THF à -78°C, -30°C et 0°C, ne fournit aucun des deux produits attendus, mais des composés divers qui n'ont pas été identifiés. De même l'action de NaOH dans l'éthanol anhydre ou additionné de quelques gouttes d'eau donne un mélange inséparable complexe que nous n'avons pas pu identifier. Le même résultat est obtenu par action de DBU en quantité stoéchiométrique. Par contre l'action de 0,5 équivalent de DBU 0,1 M dans le THF, donne plusieurs produits dont l'un correspond à la structure de **188** mais avec un rendement très faible d'environ 10%. L'action de Na_2CO_3 dans le méthanol anhydre fournit le produit **188** avec un rendement de 50 %. Ce rendement modeste peut s'expliquer par la dégradation de l'aldéhyde dû au temps de réaction très long de 24 à 36 heures. L'utilisation de Na_2CO_3 dans le THF anhydre, reste sans effet mais l'addition d'une quantité catalytique de DBU diminue le temps de réaction et nous permet d'obtenir le carbocycle type **188** avec un rendement de 70%.

Une étude comparative entre la méthode utilisant Na_2CO_3 dans le méthanol et Na_2CO_3 dans le THF additionné d'une quantité catalytique de DBU pour trois aldéhydes est résumée dans le **tableau IV**:

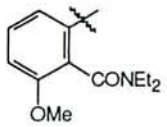
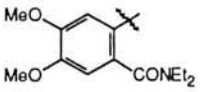
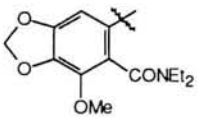
Aldéhyde de type	Méthode [a]	Temps	produit **188** (%)	Produits **189** (%)	Rdt (%)[b]global
	A	24	56	43	70
	B	3	100		75
	A	24	78	22	77
	B	1,5	100		80
	A	24	100		52
	B	3	70	30	70

Tableau IV

[a] Méthode A : **187**, Na_2CO_3, 3eq dans MeOH température ambiante

Méthode B : **187**, Na_2CO_3, 3eq, DBU, 0,1 eq, THF

[b] Rendement global sur les deux étapes après purification sur colonne silice

Après l'étude détaillée des différentes conditions expérimentales, nous avons trouvé que la cyclisation intramoléculaire de l'aldéhyde **187** était réalisée le plus efficacement en utilisant du carbonate de sodium en présence d'une quantité catalytique de DBU (0,1 eq) dans le THF, pour donner la cyclohexanone **188** accompagnée dans quelques cas du produit de condensation aldol **189**. Le composé **189** étant ensuite intégralement transformé en cyclohexanone **190** par simple acétylation.

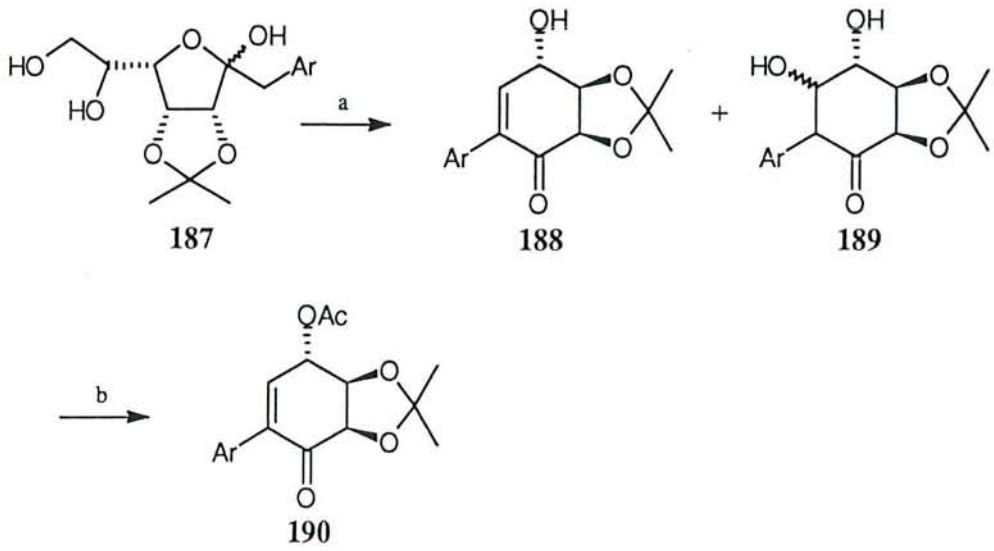


Schéma 65: a) MeOH-H_2O, $NaIO_4$; THF, Na_2CO_3, DBU (cat); b) py, Ac_2O, DMAP (cat)

L'acétylation du mélange **188** et **189** ou du **188** est réalisée dans la pyridine en présence d'une quantité catalytique de DMAP par l'anhydre acétique. Le **tableau V** résume les cyclohexenones préparés de type **188** et **190**.

Essai		R = H (%) **188**	R = Ac (%) **190**
1	**188a**	70	84
2	**188b**	80	86
3	**188c**	76	94
4	**188d**	70	92
5	**188e**	83	87

Tableau V

Remarque I

Nous avons constaté que le produit **188e** est accompagné d'un produit secondaire **191** dans le cas où on dépasse 1.2 eq de $NaIO_4$. Ce produit a été identifié pour la carbocyclisation de l'essai 4 **schéma 66**:

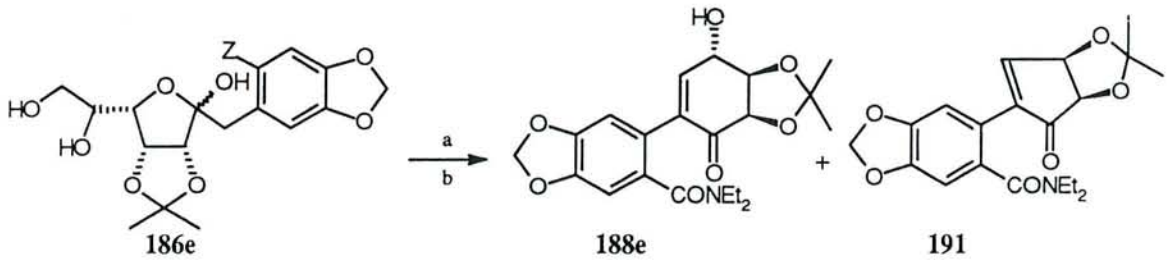


Schéma 66: a) MeOH-H_2O, $NaIO_4$; b) THF, Na_2CO_3, DBU (cat)

La formation de ce produit peut être expliquée par: l'ouverture du lactone après la première coupure par $NaIO_4$ conduisant à l'intermédiaire **192**, puis par une deuxième coupure oxydante qui fournit l'aldéhyde **193**. Celui-ci, sous l'action de la base, donne la cyclopentanone **191**. Le mécanisme suivant peut expliquer la formation du composé **191 Schéma 67**.

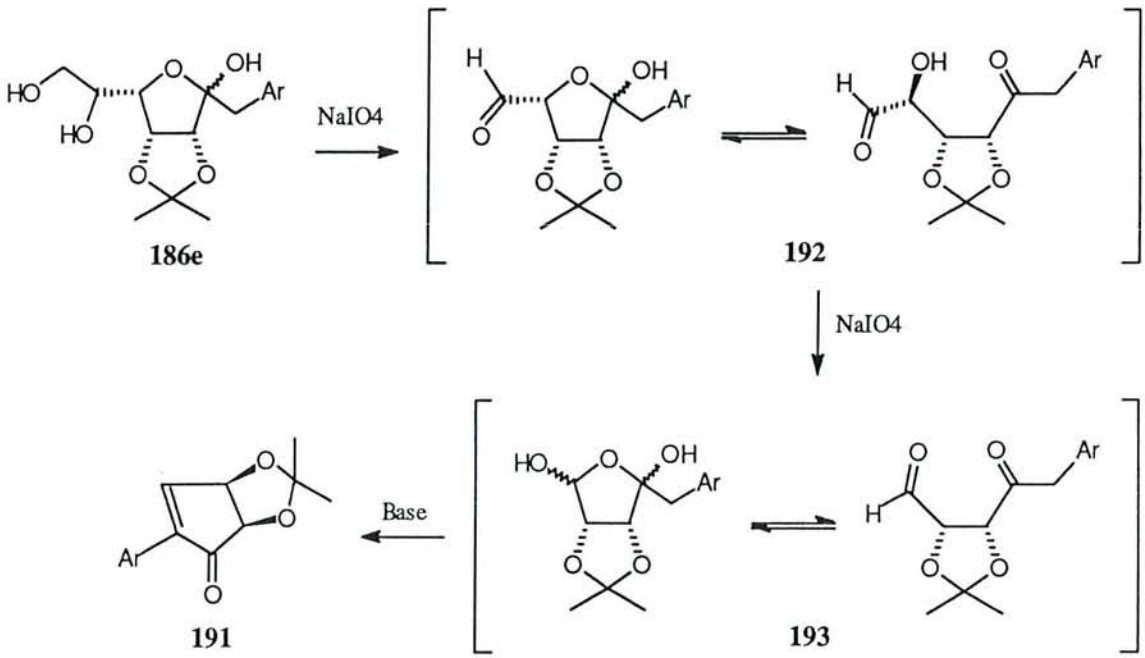


Schéma 67

Remarque II

Nous avons remarqué en RMN du proton, la présence à température ambiante d'un mélange de deux rotamères (atropoisomères) pour les composés **188a, 188b, 188d, 190a, 190b** et **190d**. Ce mélange est observé seulement pour les composés ayant un substituant en ortho de l'amide (position C-7 numérotation alcaloïdes).

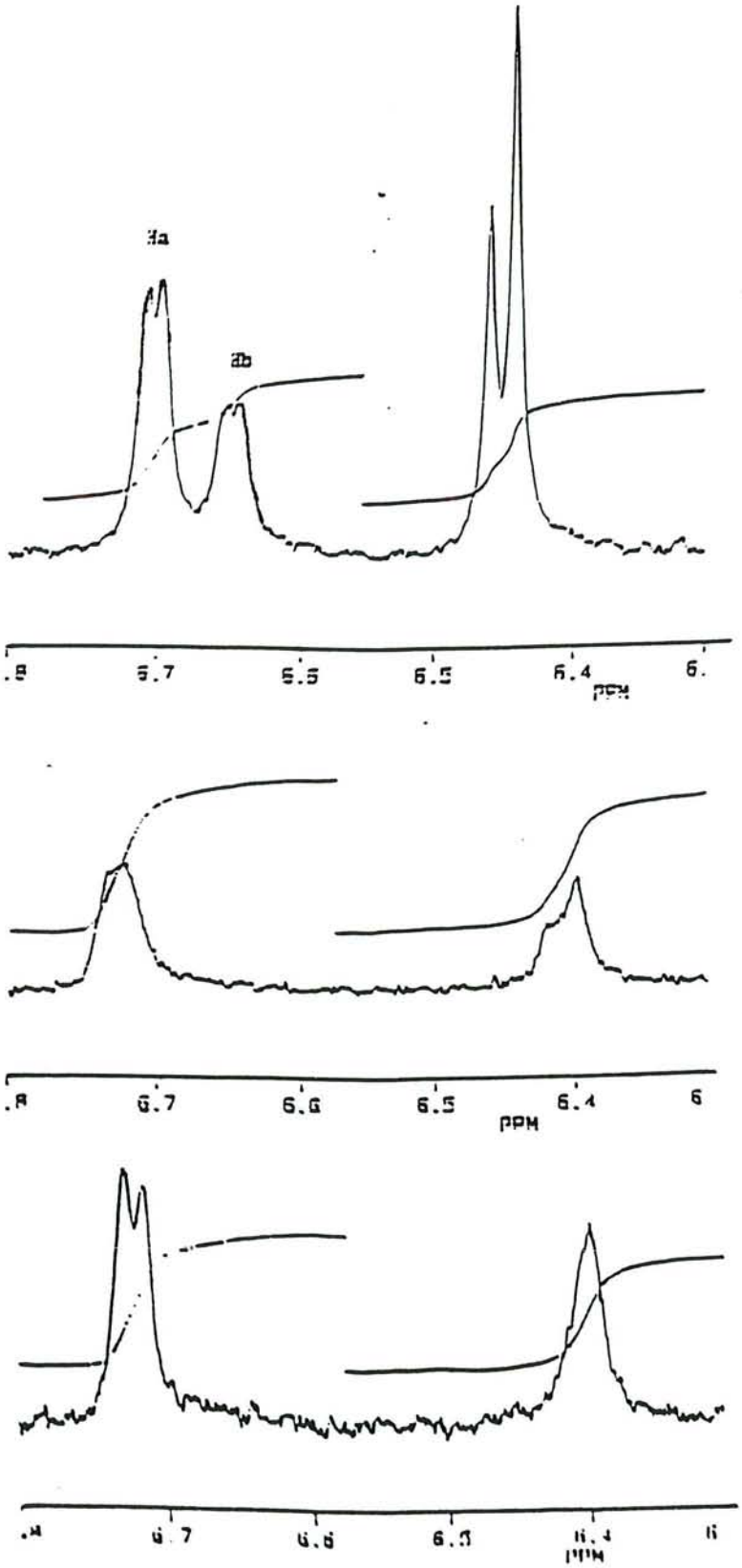
Ces deux isomères observés par RMN à température ambiante résultent probablement d'une rotation empêchée autour de la liaison amide due à la présence du groupe méthoxy en ortho.

Dans la littérature,[89,90] différents types de ces isomères ont été étudiés par RMN. Ces études montrent que le spectre de certaines molécules se modifie en fonction de la température. C'est le cas pour le diméthylformamide dont le spectre présente, pour la résonance des protons des groupes méthyles, un doublet à 40 °C et un singulet à 160 °C. Ce comportement est dû à la présence d'un empêchement à la libre rotation autour de la liaison CO-N de 88 $KJmole^{-1}$. Les groupes méthyles s'échangent plus lentement à basse température et ont alors un temps de vie suffisamment grand en positions cis ou trans par rapport au carbonyle pour pouvoir être distingués en RMN. Par élévation de la température, on augmente la vitesse de rotation autour de cette liaison; les groupes méthyles s'échangeant plus rapidement ne peuvent plus être différenciés, on obtient un seul signal (singulet).

Une étude RMN de l'arylpyridyl a été effectuée par Naomidri et Furukawa[91]. Nous l'avons pris comme exemple pour calculer la température de coalescence de nos substrats. Pour mettre en évidence, l'atropoisomérie de nos substrats, nous avons étudié l'influence de la température sur le déplacement chimique des protons des deux atropoisomères. Nous avons surtout observé la variation de déplacement chimique du proton H-1 des deux isomères, qui donne deux signaux séparés à température ambiante. La différence de déplacement chimique du proton H-1 des deux atropoisomères à 25 °C nous permet de déterminer le rapport d'équilibre $K_{25\,°C} = 0.5$.

L'étude RMN du déplacement chimique de H-1 du composé **190e** en fonction de la température dans le toluène D8, (voir tableau) nous permet de déterminer la température de coalescence qui est de 112 °C.

Les transformations des spectres RMN du proton les plus significatives en fonction de la température sont résumées ci-dessous.



Lorsqu'on augmente la température, les deux signaux (les deux doublets) de H-1 s'élargissent et se confondent finalement au-dessus de 112°C en un pic large, au-delà de cette température, vers 125°C, on obtient un doublet qui ne change plus, même si on continue l'élévation de la température. La spectromètrie RMN perd alors la faculté de distinguer la différence entre les deux rotamères.

Température °C	a	b
25	6,707	6,6976
35	6,7083	6,6966
45	6,7103	6,7005
55	6,7132	6,7120
65	6,7112	6,7986
75	6,7112	6,6839
85	6,6976	6,6956
95	6,7103	6,6956-
105	6,7100	6,6937
107	6,7080	6,6936
112	6,6937	6,6937
117	6,723	
125	6,7034	
130	6,951	
135	6,951	
140	6,951	
145	6,951	

Tableau VI

La variation d'énergie $DG^{\#}$ est calculée en utilisant la relation générale suivante

$$DG^{\#}/RTc = 22,96 + \log (T_C/\delta\upsilon)$$

T_C : température de coalescence

$\delta\upsilon$: différence de déplacement chimique de H-1 dans les deux isomères

D'après cette relation l'énergie de rotation de **190e** est de 21 KCal/mol à 112°C. Cette étude n'a pas été étendue aux autres cas, mais on peut supposer que la température de coalescence ainsi que la barrière énergétique doivent être à peu près les mêmes.

II-4 Essais de formation du squelette tétrahydroisoquinoline.

Ayant facilement accès aux composés **190**, il nous faut maintenant introduire une fonction amine en position C-4a. Pour cela, le motif qui nous paraissait le plus adapté est le groupe N_3. Nous avons essayé d'introduire ce motif après réduction de la fonction cétone en alcool secondaire puis substitution nucléophile après activation de cet alcool.

II-4-1 Réduction de la fonction cétone α,β-éthylénique

Pour cette réduction, nous avons utilisé le borohydrure de sodium dans le méthanol à température ambiante. L'utilisation d'un sel de cérium $CeCl_3$, $6H_2O$ [92 93] permet la protection de la double liaison. La réaction conduit à deux isomères dont le rapport dépend de la cétone α,β-éthylénique. Ce rapport est toujours en faveur de l'isomère où la fonction hydroxyle est *cis* par rapport au groupe éthéré en position C-4. La réduction a lieu par la face la moins encombrée, *trans* par rapport aux groupes éthers en C-3 et C-4. L'étude des constantes de couplage du spectre RMN ^1H, des deux isomères, nous permet d'attribuer ces deux structures sans ambiguïté. Ces deux isomères sont séparés par HPLC et permettent d'avoir un rendement de l'ordre de 70% (voir **Tableau VII**).

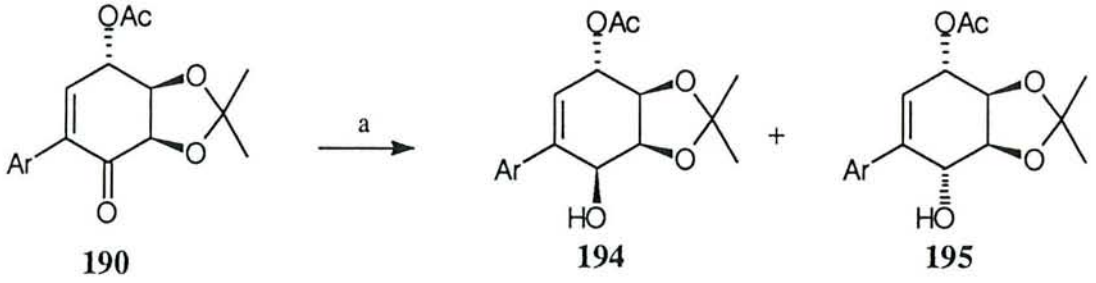
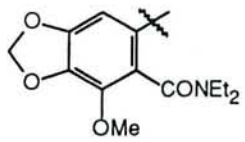
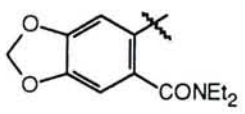
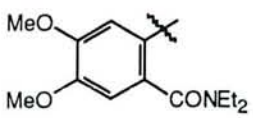
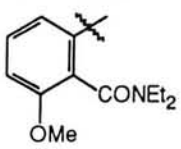


Schéma 68: a) MeOH, $NaBH_4$, $CeCl_3$

Les résultats de cette réduction sont résumés dans **tableau VII**:

Ar	Proportion de **194** (%)	Proportion de **195** %	Rendement global %
 **a**	**194a** (66)	**195a** (33)	70
 **b**	**194b** (66)	**195b** (33)	80
 **c**	**194c** (75)	**195c** (25)	83
 **d**	**194d** (66)[a]	**195d** (33)[a]	76

a) rapport déterminé par RMN 250MHz

Tableau VII

II-4-2 Essais d'amination en position C-4a.

L'amination des alcools allyliques peut être réalisée de plusieurs façons. Certains utilisent des composés phosphorés pour activer la fonction alcool, notamment la triphénylphosphine,[94] d'autres utilisent les métaux, en particulier le palladium.[95]

Pour introduire ce motif nous avons exploité les deux méthodes. L'azide peut être préparée directement à partir de l'alcool allylique après activation de ce dernier ou bien à partir de l'ester de cet alcool comme le montrent les deux exemples suivants:[96a, 96b, 14]

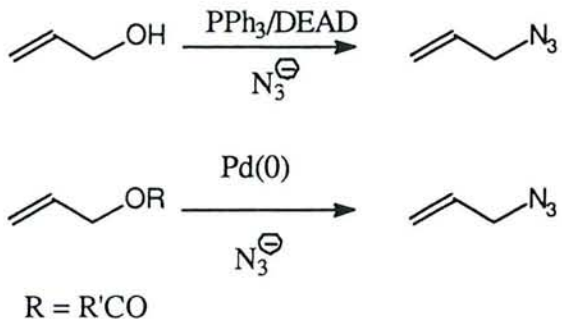


Schéma 69

Plusieurs essais ont été réalisés pour introduire un groupement azide en position C-4a, sur le composé majoritaire de type **194** afin d'avoir la stéréochimie des produits naturels en C-4a de leurs analogues, la réaction se faisant avec inversion de configuration.

II-4-2-1 Activation par PPh3/DEAD.

La fonction alcool est traitée par le couple triphénylphosphine-diazodicarboxylate d'éthyle en présence du réactif de Yamada [$(PhO)_2PON_3$] dans le THF. Quelles que soient les conditions utilisées nous n'avons jamais pu obtenir le dérivé azido attendu et dans tous les cas le produit de départ a été récupéré. Cette méthode a été appliquée sans succès à tous les alcools allyliques préparés.

II-4-2-2 Activation sous forme de triflate

Devant les difficultés rencontrées pour introduire le motif N_3 en une seule étape, nous avons donc essayé de réaliser cette transformation en deux étapes. La fonction alcool est transformée en triflate, par action de l'anhydride triflique dans le chlorure de méthylène en présence de pyridine à -30 °C . Le triflate intermédiaire est ensuite traité par l'azidure de sodium dans le DMF.

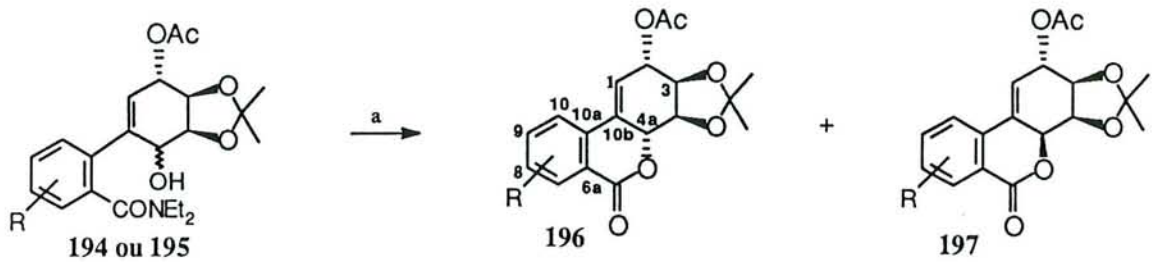


Schéma 70: a) Tf_2O, CH_2Cl_2, pyridine, puis NaN_3, DMF.

Après traitement et purification, deux produits ont été isolés. Aucun de ces produits ne contenait de fonction azide en infra rouge et l'étude de leurs spectres de RMN, révélait l'absence de motifs éthyles. Le composé type **196** présente des constantes de couplage, $J_{1\text{-}2}$ 2.5Hz, $J_{4\text{-}4a}$ 4.5Hz, $J_{2\text{-}3}$ 6Hz. Des constantes plus petites, entre H-1 et H-4a due à l'effet W $J_{1\text{-}4a}$ 2.5Hz et une homoallylique entre H-2 et H-4a $J_{2\text{-}4a}$.2.5Hz sont observées. Le composé **197** a des constantes de couplage, $J_{1\text{-}2}$ 6.5, $J_{4\text{-}4a}$ 3Hz $J_{2\text{-}3}$.1.5Hz. Ces données sont en faveur de structures lactoniques pour **196** et **197**.

La formation de ces deux lactones peut s'expliquer par une attaque nucléophile de l'atome d'oxygène de la fonction amide due à une participation du groupe acétoxy en C-2 qui peut former un ion acétoxonium intermédiaire. L'attaque du doublet de l'oxygène, peut avoir lieu par les deux faces du système allylique, ce qui se traduit par la formation des deux isomères en C-4a, conduisant ainsi aux deux lactones (**schéma 71**).

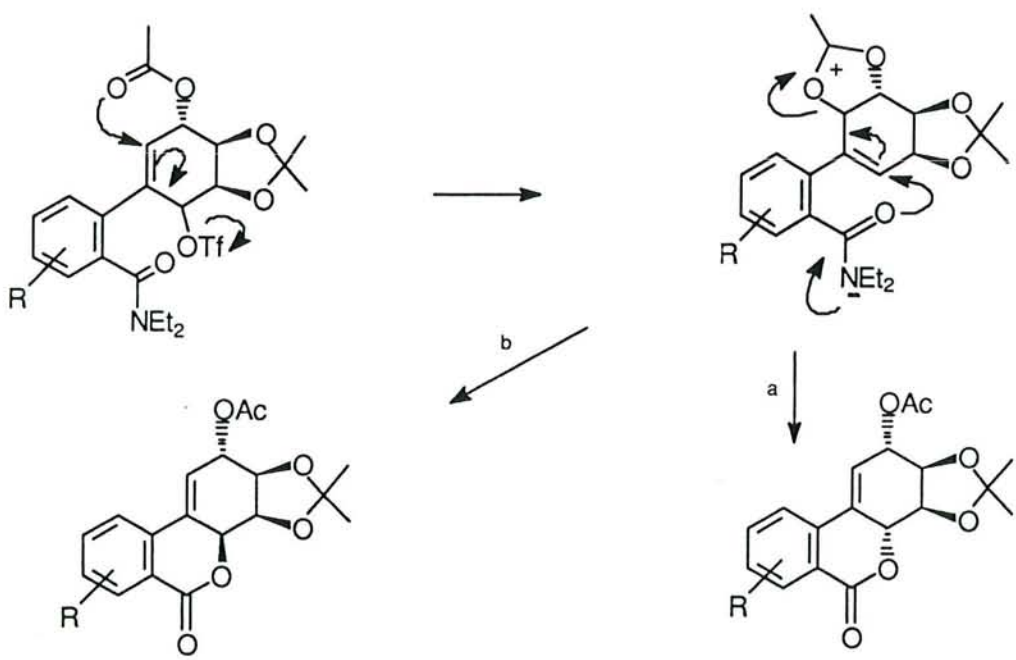


Schéma 71

Nous avons réalisé cette réaction sur trois alcools type **194** et les résultats sont rassemblés sur le **tableau VIII**:

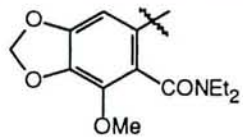
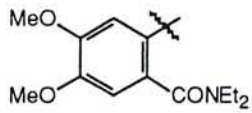
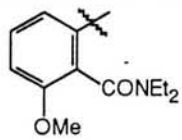
Ar	Proportion de **196** (%)	Proportion de **197** (%)	Rendement globale %
	**196a** (50)	**197a** (50)	54
	**196b** (95)	**197b** (5)	30
	**196c** (95)	**197c** (5)	40

Tableau VIII

Afin d'éviter la participation du groupe protecteur en C-2 et la formation des lactones, nous avons protégé l'hydroxyle en C-2 des énones de type **190** avec des groupements non participants. Nous avons tenté, sans succès, la protection par les groupes MOM, MEM et BOM.

Néanmoins, l'alcool, en C-2 de l'énone **190** a pu être transformé en éther hydropyranique **198** avec un rendement de 90%, par action du dihydropyrane en présence d'une quantité catalytique de l'acide paratoluène sulfonique dans le chlorure de méthylène. Nous avons ensuite réduit sélectivement la fonction cétone de cette énone dans les conditions de Luche ($NaBH_4$ / $CeCl_3$ / MeOH). La réaction fournit deux épimères **199** et **200** dans une proportion 2:1 avec un rendement de 79%. Les deux isomères ont été séparés par HPLC. La présence du motif tetrahydropyranyle compliquant l'interprétation des spectres RMN, la stéréochimie du carbone asymétrique créé, a été établie après déprotection de la fonction hydroxyle en C-2 sur les produits **201** et **202** à partir des spectres RMN du proton à 250 MHz. L'alcool majoritaire **199** est celui issu de la réduction trans par rapport à l'éther en C-4.

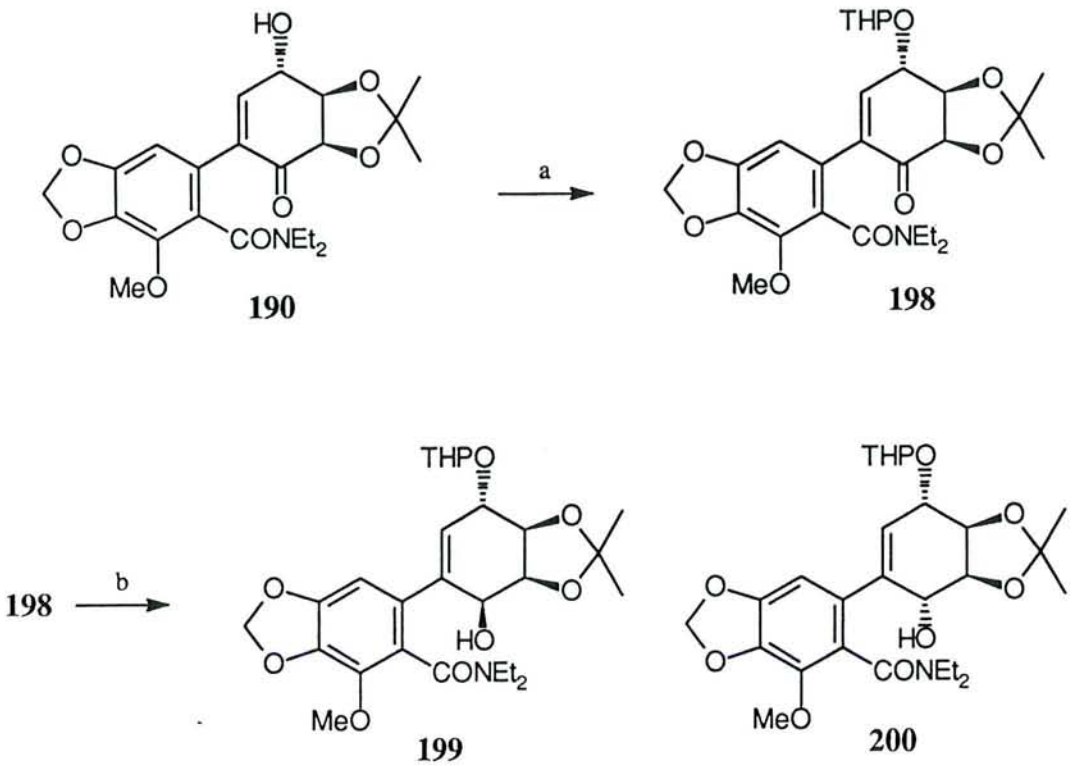


Schéma 72: a) CH_2Cl_2, DHP et APTS; b) MeOH, $NaBH_4$ et $CeCl_3$

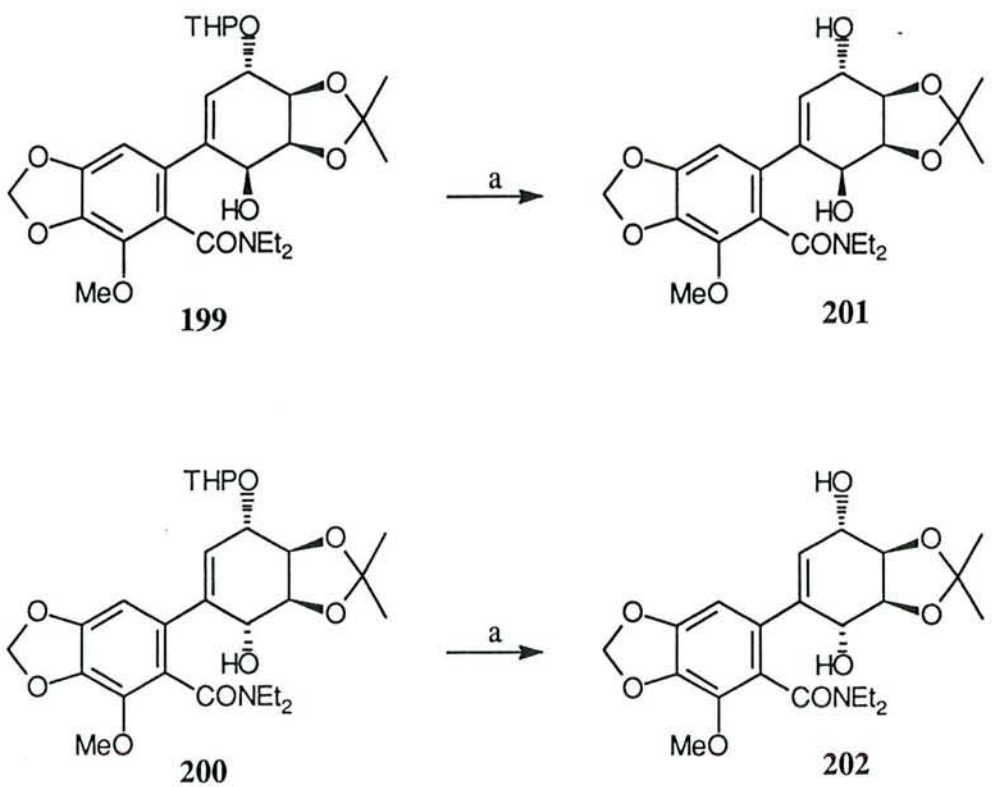


Schéma 73: a) THF anhydre, résine H+

Sur l'isomère majoritaire **199** nous avons tenté le même type de réaction que précédemment, pour introduire la fonction amine en C-4a en espérant former la liaison carbone-azote. L'action de l'anhydride triflique dans le chlorure de méthylène en présence de pyridine à -30°C conduit à un triflate intermédiaire qui est ensuite traité par l'azidure de sodium dans le DMF. Mais là encore, les seuls produits isolés, avec de très faibles rendements sont les produits issus de la lactonisation. Dans ce cas également, il pourrait y avoir la participation du doublet de l'oxygène du tetrahydropyranyle.

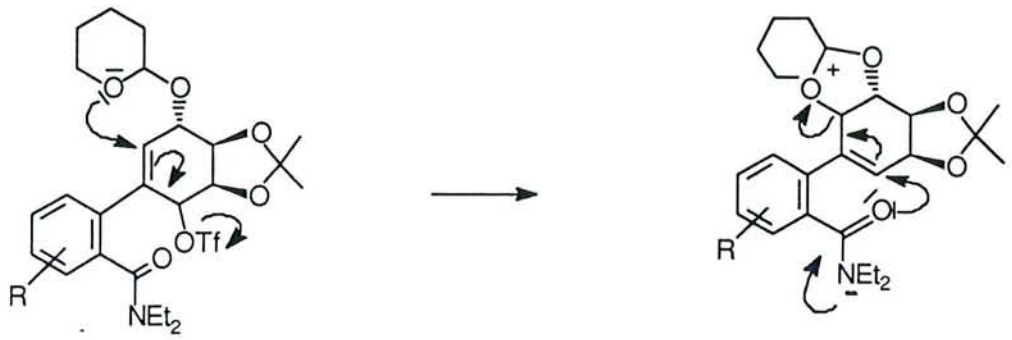


Schéma 74

Afin d'éviter cette réaction nous avons réalisé la transformation à basse température sans isoler le triflate. L'addition directe de l'azidure de sodium en solution dans le DMF sur le mélange réactionnel à -30°C, fournit un seul produit avec un rendement de 70%. Ce produit qui ne présente pas en infra-rouge d'absorption caractéristique du motif N_3 vers 2100 cm^{-1}, mais une bande carbonyle à 1720 cm^{-1} ainsi qu'un singulet à 8.2ppm en RMN du proton, est en fait le formiate **203**.

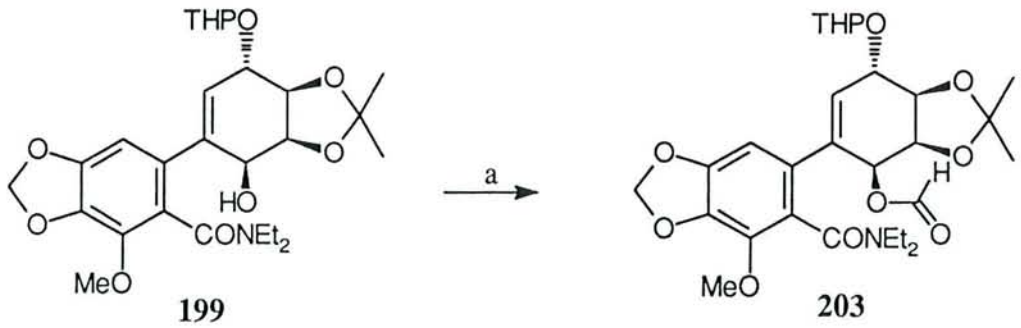


Schéma 75: i) Tf_2O, CH_2Cl_2, pyridine; NaN_3, DMF -30 °C

Ce type de réactivité avait déjà été observée par Boeckman et Ganem,[97,98] lors de la bromation d'alcools secondaires par le couple PPh_3/Br_2 lorsque celle-ci est réalisée dans le DMF.

II-4-2-3 Activation par le palladium

Murahashi[99] a mis au point une méthode permettant la préparation d'azides allyliques à partir d'acétates allyliques en utilisant des complexes du palladium(0). Cette azidation se fait dans des conditions douces pour fournir les azides allyliques avec rétention de configuration.

L'acétylation des alcools **199** et **200**, effectuée à 70°C par l'anhydride acétique dans la pyridine en présence d'une quantité catalytique de DMAP (20%), fournit **204** et **205** avec un bon rendement.

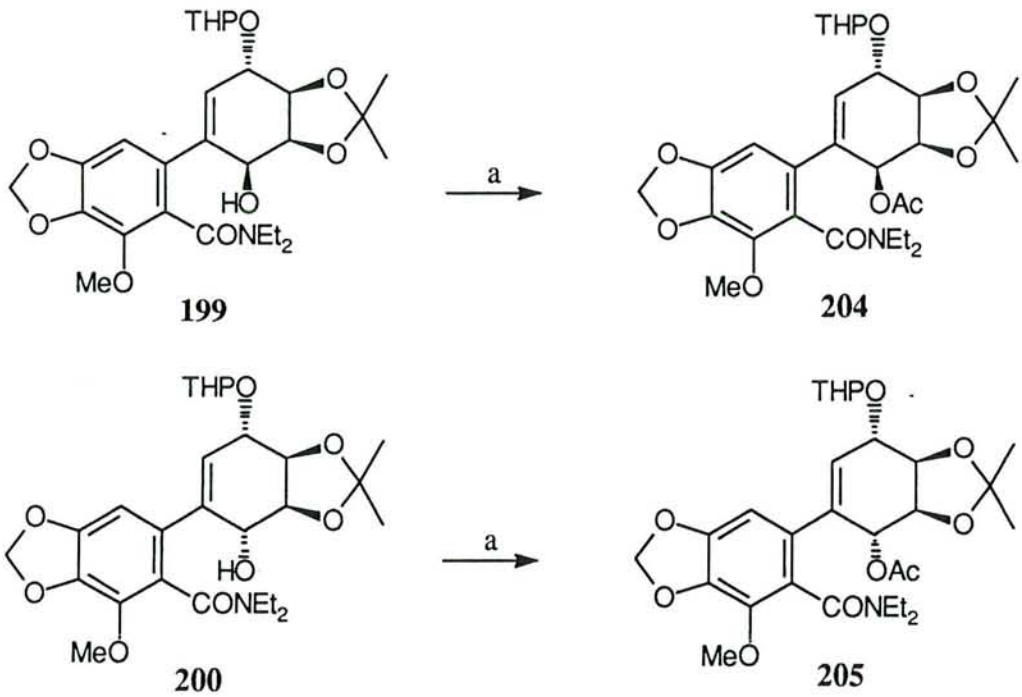


Schéma 76: a) pyridine, Ac_2O, DMAP, 40°C

Les deux esters allyliques **204** et **205** ont été traités à 50°C par le $Pd(dba)_2$-$CHCl_3$ en présence de dppb (Bis-[2-(diphenylphosphino) éthyl]-phénylphosphine) et d'azidure de sodium dans un mélange THF-eau. Dans les deux cas, aucune réaction n'a été observée, les produits de départ étant intégralement récupérés.

Les résultats décevants obtenus lors des essais réalisés pour introduire un motif N_3 nous permettent de dire qu'il est très difficile d'activer la fonction alcool que se soit à l'aide de

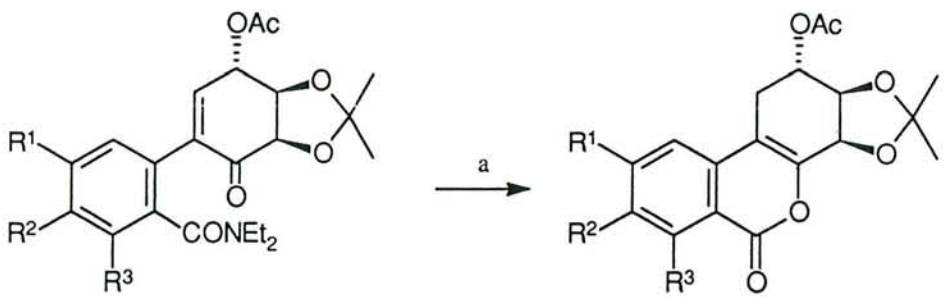
réactifs phosphorés ou des composés du palladium. Une des hypothèses les plus vraisemblable, est que la fonction alcool est très encombrée, en particulier par le motif NEt_2, rendant difficile voir impossible l'accès des réactifs. En outre, la présence d'un système aromatique en α de la position à substituer peut également rendre cet alcool allylique moins réactif.

II-5 Réduction de la double liaison de l'énone.

II-5-1 Réduction de l'énone.

Différentes méthodes de réduction ont été essayées. L'hydrogénation catalytique par le Pd/charbon, $NaBH_4$ dans le méthanol, $AlLiH_4$ dans l'ether. Ces essais de réduction nous ont donné un mélange complexe d'isomères difficilement exploitable.

Par contre le traitement des énones de type **190** par le L-sélectride[100] permet d'avoir accès, bien qu'en faible quantité, aux isocoumarines attendues **206**. Les resultats sont résumés dans le **tableau IX** :



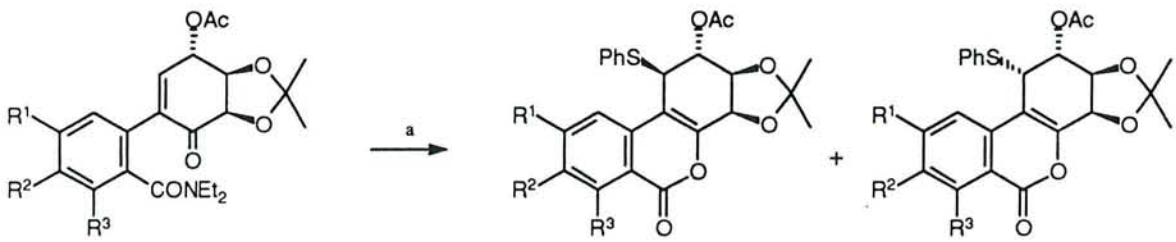
190 **206**

Schéma 77: a) L-selectride, THF, -30°C

R^1, R^2, R^3	**Produit 206**	**Rendement %**
$R^1 = R^2 = OMe$, $R^3 = H$	**206a**	18%
R^1, $R^2 = OCH_2$, $R^3 = OMe$	**206b**	20%

Tableau IX

A la suite de ces résultats, nous avons porté notre attention vers l'addition, sur la double liaison d'une entité pouvant ultérieurement, par élimination, reformer l'insaturation en C-10b-C-1. Le thiophénol en présence de triéthylamine[101] s'additionne très bien en 1,4 pour fournir avec un rendement de 80 % un mélange 4/1 des isomères **207** et **208**. L'étude des constantes de couplage par RMN 250Mz et 400Mz entre les protons H-1 et H-2 (J_{1-2} 4Hz pour **207**, J_{1-2} 2.5Hz pour **208**) nous permettent d'attribuer ces deux structures. Le composé majoritaire **207** résulte d'une attaque trans diaxiale. Les résultats obtenus avec les différentes énones sont rassemblés sur le **Tableau X**.



190 **207** **208**

Schéma 78: a) THF, NEt_3, PhSH, reflux

R^1, R^2, R^3	**207** (%)	**208** (%)	rendement global %
R^1 =R^2=H, R^3= OMe **a**	**207a** (86)	**208a** (14)	70
R^1 = R^2 = R^3 = OMe **b**	**207b** (89)	**208b** (11)	76
R^1=R^2=OCH_2, R^3=H **c**	**207c** (95)	**208c** (5)	70
R^1 = R^2 = OCH_2, R^3 = OMe **d**	**207d** (80)	**208d** (20)	86

Tableau X

Les isocoumarines obtenues soit par réduction au L-sélectride soit par traitement des cétones α-β insaturées par le thiophénol présentent une analogie structurale avec l'isocoumarine intermédiaire de la synthèse de la tetrabenzyl lycoricidine par Kallmerten [11a] (schéma **79**)

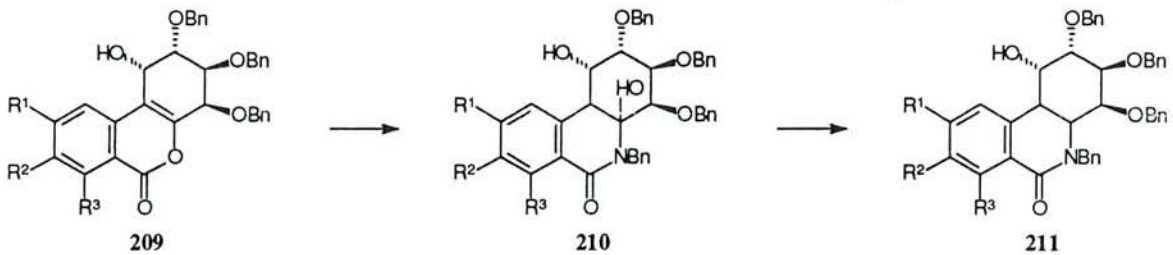


Schéma 79

Nous avons traité les isocoumarines **206**, **207** et **208** préparées précédemment par action de la benzylamine en présence d'une quantité catalytique d'APTS dans le THF. L'hémiaminal de type **210** n'a jamais pu être isolé. on obtient un mélange de différents produits que nous n'avons pas pu identifier. Nous avons également essayé de réaliser la réaction sans isoler l'intermédiaire. Les composés **206**, **207** et **208** ont été chauffés dans la benzylamine en présence de paratoluène sulfonate de pyridinium pendant 2 à 3 heures. Le mélange est ensuite traité par le cyanoborohydrure de sodium dans du méthanol contenant de l'acide chlorhydrique à 10 %. Dans ces conditions une multitude de produits sont formés que nous n'avons pas réussi à identifier.

II-6 Essais de préparation des imines ou des oximes à partir de l'énone 190

Nous avons cherché à introduire l'atome d'azote par le biais d'imine ou d'oxime dérivées de l'énone **190** qui seraient transformées en amine par réduction. Les essais de préparation d'imine à partir de l'énone **190** par action de la benzylamine dans le benzène à reflux azéotropique, en présence ou non d'APTS ou de PPTS n'ont pas donné de résultats probants.

L'essai de préparation de l'oxime par CH_3ONH_2-HCl dans la pyridine à température ambiante, n'a pas permis d'isoler l'oxime attendue. Par contre, l'augmentation de la température nous permet d'isoler un mélange de deux produits isomères **212**, **213** (60%/40%) de structure isocoumarine avec un rendement de l'ordre de 40 %. L'étude de leurs spectres RMN montre

une analogie avec les isocoumarines soufrées (**207** et **208**), la présence d'un groupe méthoxy à 3.7ppm et un large doublet à 6.16ppm. Les constantes de couplage entre le proton H-1 et H-2 sont $J_{1\text{-}2}$. 6Hz pour le composé **212** et $J_{1\text{-}2}$. 2Hz pour **213**.

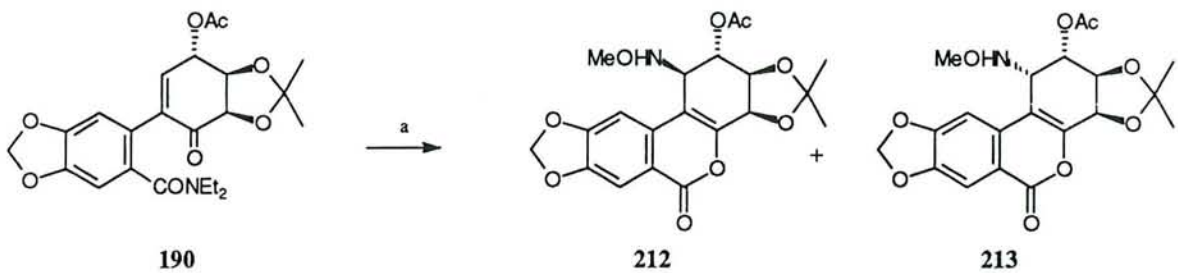


Schéma 80: i) Pyridine, CH_3ONH_2-HCl, reflux

II-7 Préparation des intermédiaires carboxyliques ayant un amide secondaire

Devant la difficulté de substituer l'alcool secondaire en C-4 par une fonction aminée en utilisant des réactions intermoléculaires, nous avons envisagé d'utiliser une réaction d'amination intramoléculaire pour aboutir au lactame désiré.

Notre but étant d'accéder à des lactames au lieu des lactones, nous avons pensé que si l'on remplaçait l'amide tertiaire par un amide secondaire ou primaire, le doublet de l'azote serait plus disponible et rentrerait en compétition avec le doublet de l'oxygène du motif carbonyle lors de la réaction sur les triflates. On pouvait ainsi aboutir au lactame, soit par substitution directe du triflate, soit en passant par le même intermédiaire que précédemment selon le schéma **81**:

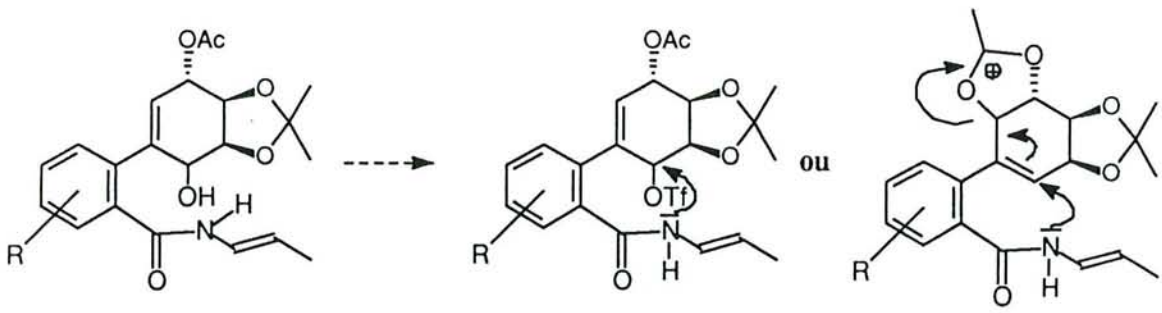


Schéma 81

Nous avons souhaité adopter la même stratégie que pour la préparation des amides tertiaires. Notre choix s'est porté sur les amides secondaires ayant comme substituant un motif propènyle.

Le groupement propènyle présente l'avantage de s'hydrolyser facilement, en milieu acide et de résister aux conditions qui vont être utilisées.

II-7-1 Préparation des amides secondaires

Les amides suivants ont été préparés:

Schéma 82

II-7-1-1 Préparation de 217

La synthèse de **217** est réalisée à partir d'un acide commercial: l'acide 2-méthoxy benzoïque, selon la méthode utilisée par Clark et ses collaborateurs.[102] Nous en avons repris les grandes lignes.

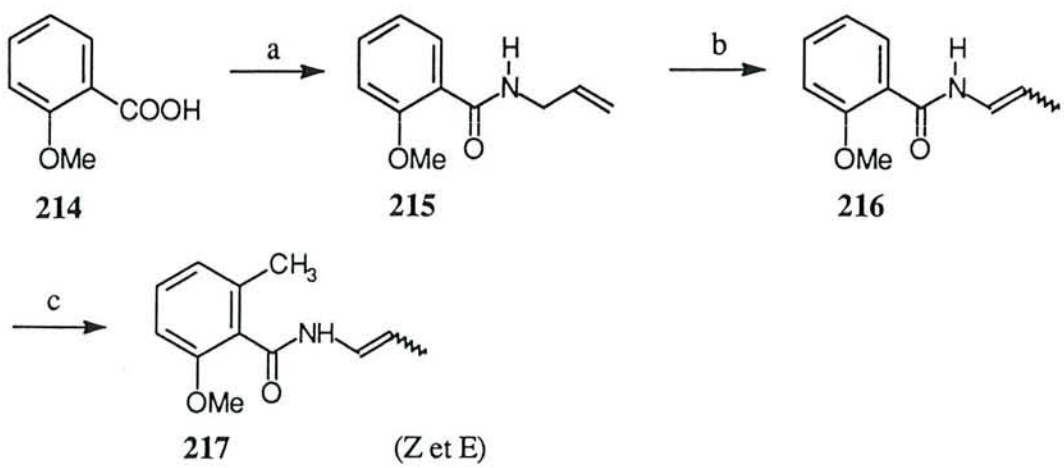


Schéma 83: a) $SOCl_2$; CH_2Cl_2, allylamine 0 °C; b) THF, LDA, -78 °C =>0°C ou DMSO, TBuOK 50°C; c) THF, t-BuLi, CH_3I

L'amide **215** a été préparé selon la méthode utilisée pour préparer les amides tertiaires (chapitre II), par action de l'allyle amine sur le chlorure d'acide de **214**.

Le propènylamide **216** est obtenu par isomérisation du N-allylamide **215** par le LDA dans le THF dans les conditions cinétiques. Cette isomérisation passe par un dianion qui se protone en position γ en récupérant un proton de la diisopropylamine d'une manière irréversible fournissant ainsi le monoanion. L'augmentation de la température et l'hydrolyse acide fournissent le composé **216**. Ce type de réactivité a déjà été raporté par Tischler.[103] Cette méthode nous a fourni quantitativement un mélange Z et E dans les proportions 3/2. Par contre, l'isomérisation réalisée dans les conditions thermodynamiques par action de t-BuOK dans le DMSO à reflux,[104,105] permet d'améliorer faiblement la proportion de l'isomère Z qui devient 7/3.

Le toluamide **217** est obtenu par action du tBuLi (2,2 eq) dans le THF suivi d'une addition d'iodure de méthyle selon le même mode opératoire que dans le chapitre III (conditions identiques de la réaction de métallation ortho dirigée). Le rendement est de 80 %.

II-7-1-2 Préparation de 222

L'amide **221** est obtenu facilement en trois étapes à partir de l'acide piperonylique. Par contre, l'introduction du groupement méthyle en position 6 est plus délicate. Le traitement de **221** par le t-BuLi suivi de l'addition d'iodure de méthyle fournit le composé **222** avec un rendement moyen de 46 %.

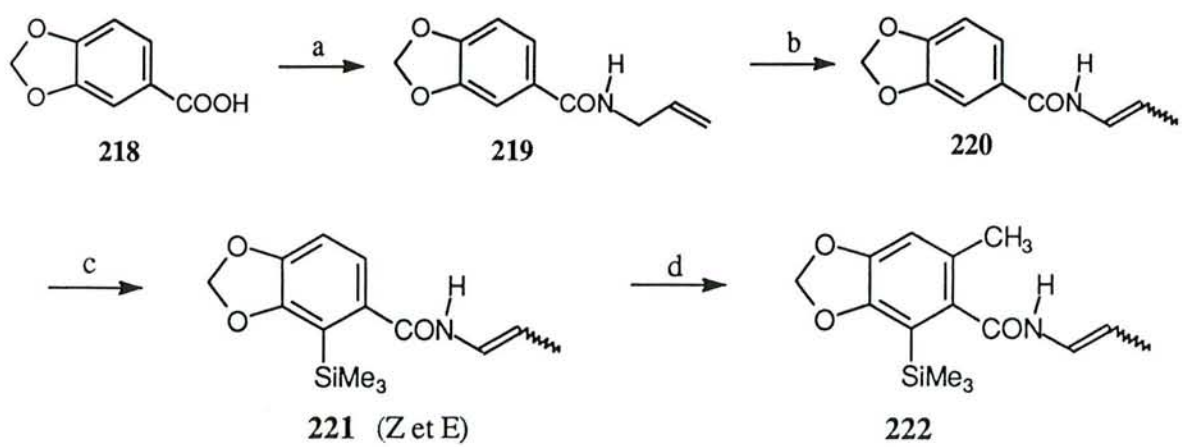


Schéma 84: a) $SOCl_2$; CH_2Cl_2, allylamine 0°C; b) THF, LDA, -78 °C =>0 °C ou DMSO, tBuOK 50°C; c) THF, s-BuLi, $Si(CH_3)_3$; d)THF, t-BuLi, CH_3I.

II-7-1-3 Prépartion de 222

L'acide **160** est facilement transformé en allylamide **223**. L'isomérisation du motif N-allyl en N-propenyl en utilisant le LDA aboutit à une dégradation totale. Par contre, sous les conditions thermodynamiques, avec le système tBuOK/DMSO, on isole **224** avec un bon rendement à condition d'ajouter la base au fur et à mesure de l'avancement de la réaction. La métallation pour préparer **225** se fait aussi très mal, et ne fournit ce produit qu'avec un rendement de 40 %.

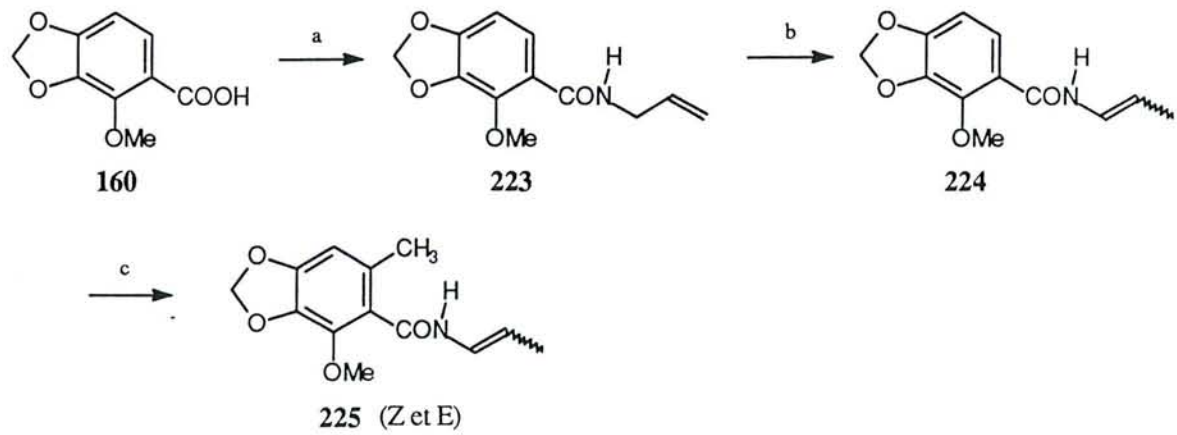


Schéma 85: a) $SOCl_2$; CH_2Cl_2, allylamine 0°C; b) DMSO, tBuOK 50°C; c) THF, s-BuLi, CH_3I.

II-7-2 Condensation de l'amide secondaire.

Nous avons utilisé les amides **217**, **222** et **225** dans la réaction de condensation sur la gulono-γ-lactone **132**. Cette condensation est effectuée dans les mêmes conditions que celle des amides tertiaires (chapitre II).

Dans le cas de la condensation de l'amide **225**, plusieurs produits ont été détectés par ccm. Ils n'ont pas pu être identifiés par RMN du proton. Le changement de la base (utilisation de tBuLi au lieu de sBuLi), ou l'ajout d'additif comme le TMEDA n'ont pas apporté de changement. Mais par contre la condensation de **217** et **222** fournissent les produits souhaités avec des rendements modestes de l'ordre de 40 %.

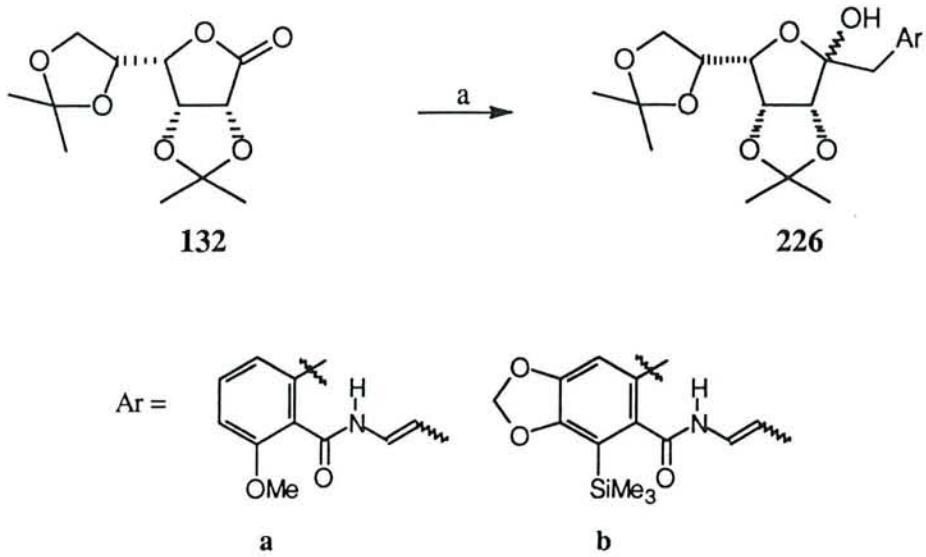


Schéma 86: a) THF, s-BuLi (avec ou sans TMEDA), **217** ou **222** .

Les résultats sont rassemblés dans le tableau **XI**:

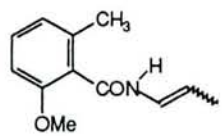
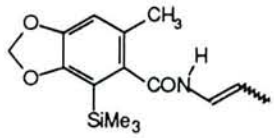
Ar	Condition	Produit **226**	rendement %
	THF, tBuLi, -78°C ou THF, sBuLi, -78°C	**226a**	45%
	THF, tBuLi, -78°C	**226b**	40%

Tableau XI

Le produit **226a** issu de la condensation de **217** s'accompagne d'un produit plus polaire, le composé **227** dont la structure a été déterminée par RMN.

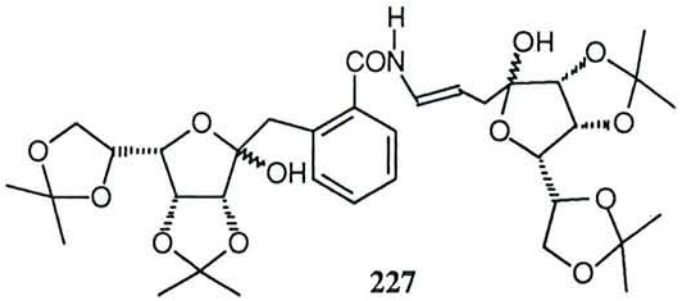


Schéma 87:

Les résultats modestes obtenus avec ces amides propenyliques secondaires peuvent s'expliquer par la conjugaison du dianion formé. Cette conjugaison augmente la stabilité de l'anion mais diminue son caractère nucléophile vis-à-vis de la lactone. De plus, il y a compétition entre l'anion en position benzylique et l'anion en position terminale du propenyle. La formation de **227** est en faveur de cette hypothèse.

II-7-3 Hydrolyse de l'acétal terminal

L'hydrolyse de l'acétal du produit issu de la condensation **226a** et du produit **228** obtenu après une désilylation du composé **226b** s'accompagne de l'hydrolyse du groupe propènyle de l'amide.

Lors de l'hydrolyse de **226a**, nous avons isolé, le produit de déprotection attendu **229** ainsi qu'un produit, ayant une fonction amide primaire **230**. Le composé **229** est obtenu avec un rendement de 35 % et le composé **230** avec un rendement de 15 %.

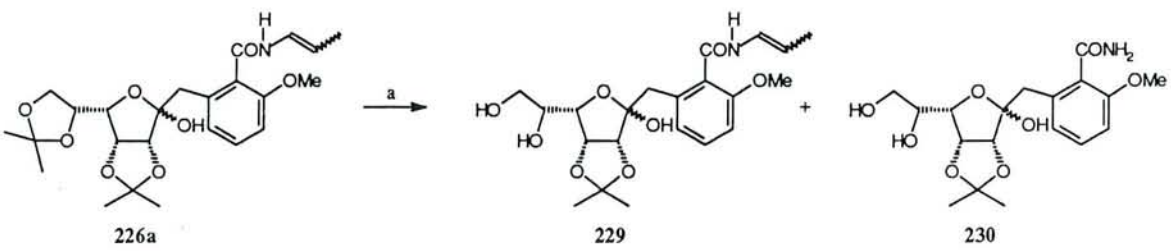


Schéma 88: a) THF, AcOH-eau 20 % 60-70°C.

La déprotection du composé **226c** est encore plus délicate. Nous avons obtenu le diol attendu **231** qu'avec un faible rendement de 20 %.

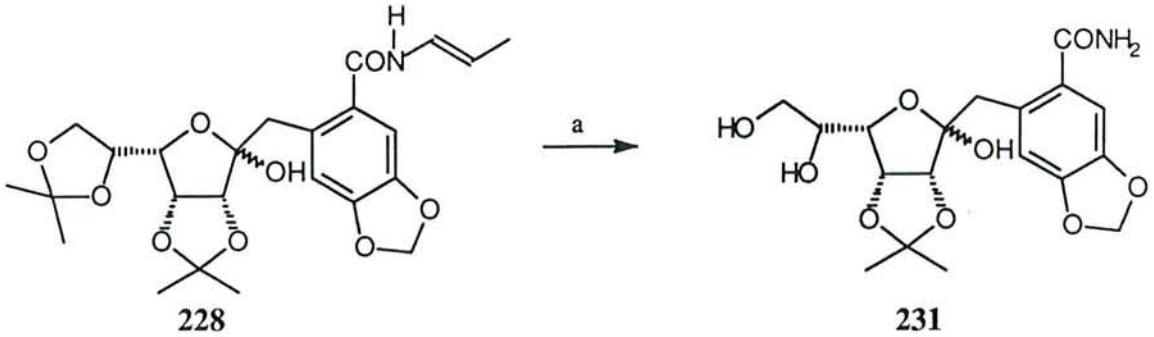


Schéma 89: a) THF, AcOH-eau 20 % 60-70°C.

II-7-4 Essai de carbocyclisation

La carbocyclisation est réalisée selon la méthode utilisée au début de ce travail. Les produits **230** et **231** n'ont pas pu être transformés en carbocycles désirés. Par contre, le composé **229** traité dans les mêmes conditions, fournit le carbocycle **232** avec un rendement de 80 %.

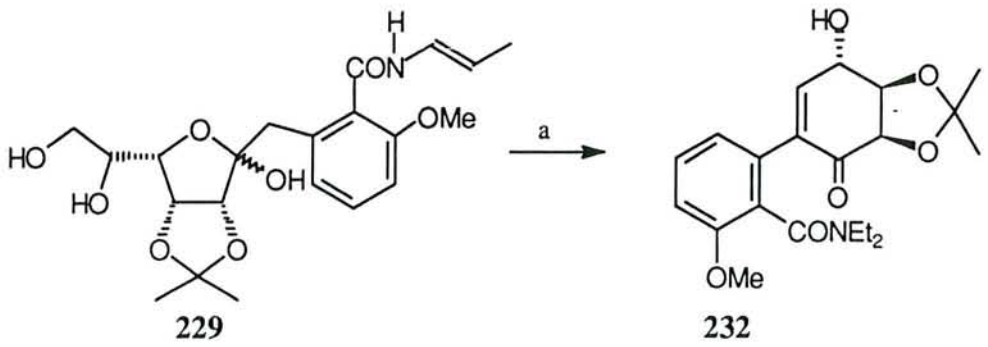


Schéma 90: a) MeOH, $NaIO_4$, eau; THF, Na_2CO_3, DBU (cat);

II-7 5-Essai de fermeture du cycle B

Ayant le carbocycle **232**, nous avons essayé de fermer le cycle B afin d'accéder au lactame, en espérant que le doublet de l'azote de l'amide réagirait plus vite que le motif carbonyle. L'acétylation de **232** fournit **233** avec un rendement de 70 %. La réduction de **233** dans les conditions de Luche, nous fournit deux isomères difficilement séparables **234**. Lorsque l'on traite ce mélange par l'anhydride triflique dans le chlorure de méthylène, en présence de pyridine, seules les lactones correspondantes sont isolées.

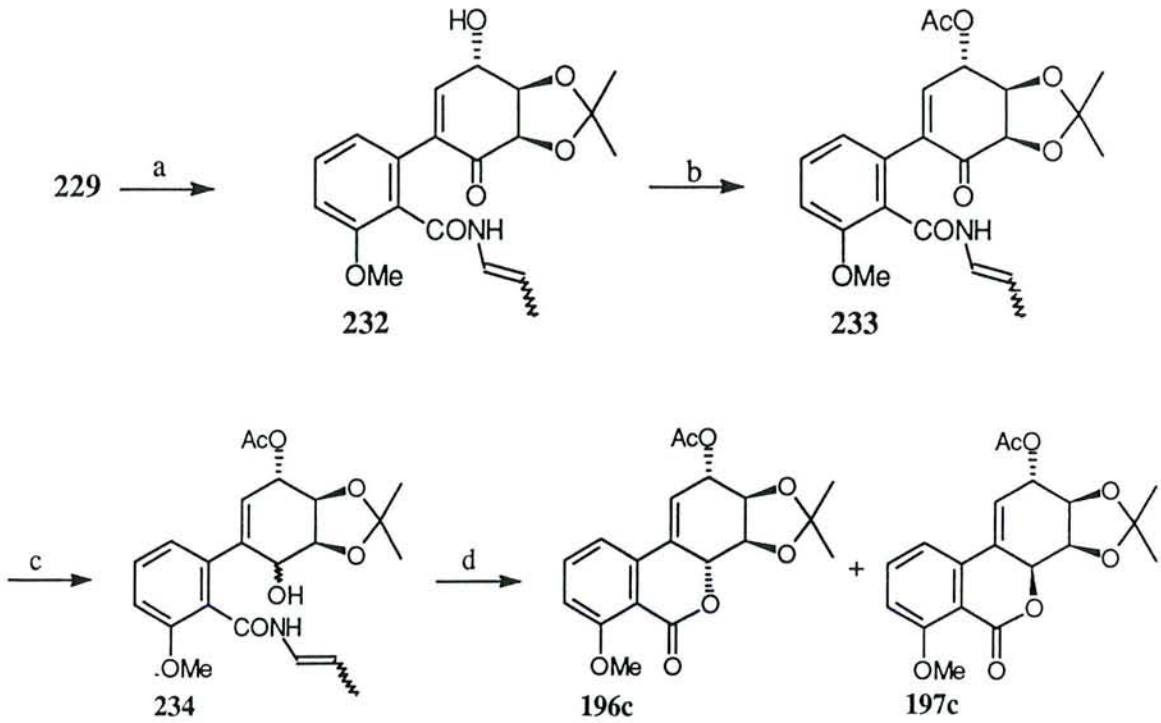


Schéma 91: a) MeOH, $NaIO_4$, eau; THF, Na_2CO_3, DBU (cat); b) .pyridine, Ac_2O; c) MeOH, $NaBH_4$,$CeCl_3$-$7H_2O$; d) CH_2Cl_2, pyridine, anhydride triflique -30-25°

Nous constatons que les amides secondaires ne permettent pas non plus d'aboutir aux lactames mais bien aux lactones. On peut remarquer que cette dernière synthèse à partir des amides secondaires est moins concluante vue la difficulté rencontrée dans différentes étapes de cette séquence. En revanche la synthèse des intermédiaires carbocycliques à partir des amides tertiaires reste une méthode de choix.

III- Préparation des analogues oxo de la narciclasine et de la lycoricidine

Comme nous l'avons vu au début du chapitre 1, les alcaloïdes que nous avons pris comme modèle présentent une activité antitumorale notable. C'est donc cette activité qui a été recherchée. Nous avons envisagé la synthèse de ces analogues oxo afin d'étudier leur activité biologique.

III-1 Déprotection de la lactone 196

Dans le but d'évaluer l'activité biologique de quelques intermédiaires de synthèse nous avons effectué la déprotection de la lactone **196**.

Le traitement de la lactone **196** par le TFA à 0 °C dans le THF conduit au diol **235** avec un rendement de 85%. Ces conditions sont suffisamment douces pour ne pas endommager la lactone. **Schéma 92**:

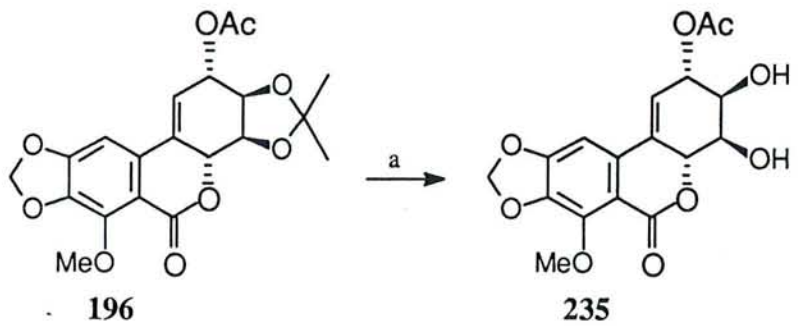


Schéma 92: a) THF, TFA, 0 °C

La déprotection de l'ester, par action de l'ammoniac dans le méthanol à 0°C s'accompagne d'une ouverture de la lactone pour donner l'amide **236** avec un rendement de 80%

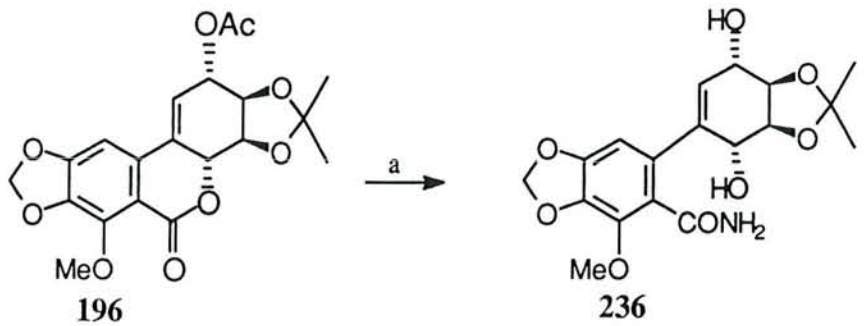


Schéma 93: a) MeOH, NH_3 gazeux

Etant dans l'impossibilité de déprotéger à la fois le motif isopropylidène et l'ester, sans ouvrir le cycle lactonique, nous avons envisagé de préparer ces lactones par une autre voie.

III-2 Préparation des lactones non protégés

Les alcools allyliques **194a** et **195a** ont été utilisés comme produits de départ pour la préparation d'analogues oxo de la lycoricidine et de la narciclasine. La synthèse de ces lactones

a été envisagée en deux étapes à partir des alcools allyliques **194a** et **195a**. La déprotection de la fonction hydroxyle en C-2 est effectuée par MeONa dans le méthanol ou par NH_3 dans le méthanol, suivie d'une hydrolyse par l'acide acétique à 95%. Cette hydrolyse permet de débloquer les fonctions hydroxyles en C-3 et C-4 et de lactoniser par élimination du motif N,N-diéthyle. La formation de ces lactones est favorisée par une assistance anchimérique de l'aromatique.

Cette synthèse peut se faire aussi directement en une seule étape à partir des alcools allyliques **199** et **200** par hydrolyse dans l'acide acétique 95 %.[106]

Ces deux méthodes nous permettent d'obtenir les analogues oxo avec de bons rendements.

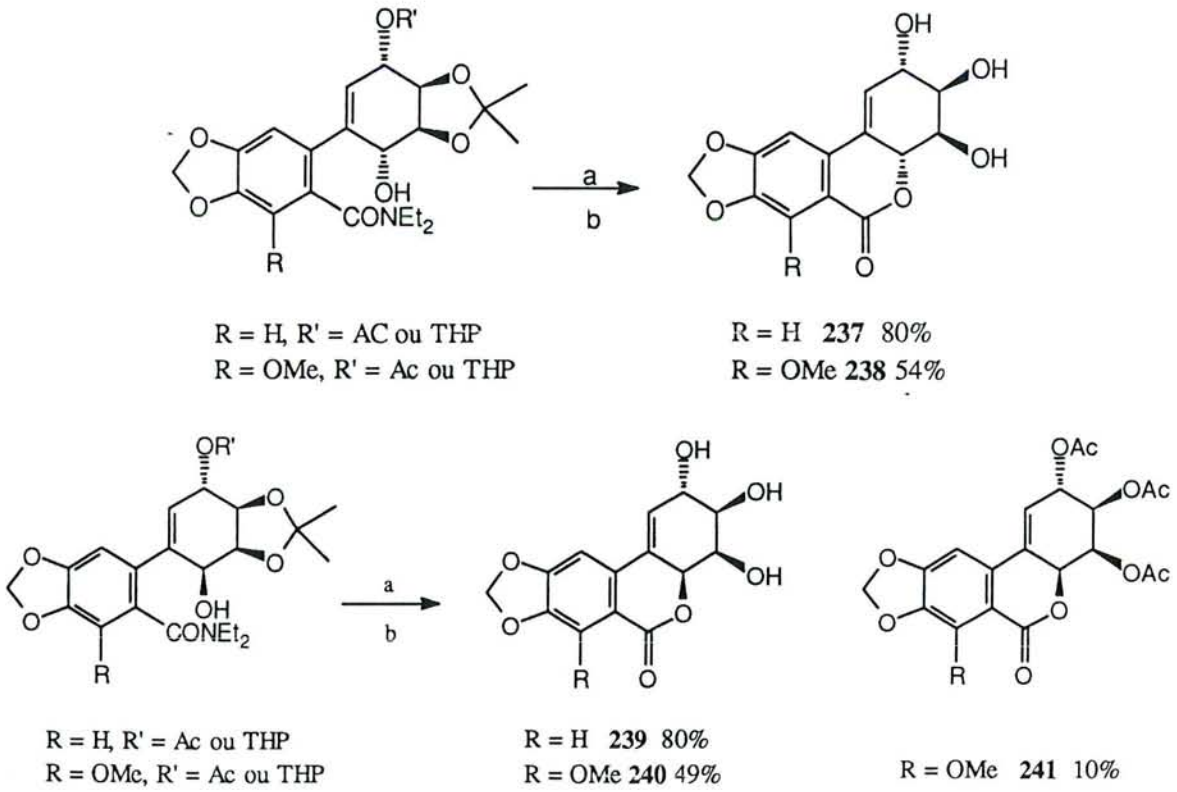


Schéma 94: a) MeOH, NaOMe; b) AcOH 95%, reflux

Dans le cas où R = H, l'hydrolyse à reflux dans l'acide acétique 95 % est totale en 8 heures, avec un très bon rendement de 80 %. Par contre pour R = OMe, l'hydrolyse est très difficile. Elle demande un reflux d'acide acétique 95 % pendant 48 heures pour obtenir **239**. Les deux lactones **239** et **240** sont obtenues avec des rendements respectifs de 54 % et 49 %.

Le rendement moyen de formation des lactones **239** et **240** est probablement dû à la présence de la fonction méthoxy en C-7. Cette fonction adopte peut être une conformation empêchant la lactonisation. Ceci pourrait expliquer la cinétique lente de la réaction. Le composé **240** s'accompagne de 10 % de la lactone **241** où les fonctions hydroxyles sont acétylées par l'acide acétique par simple estérification.

Les structures de **237** et **238** ont été déterminées par RMN du proton et comparées avec les données RMN de la lycoricidine et de la narciclasine. En utilisant différentes techniques de RMN du proton et du carbone 13, leurs structures ont été attribuées sans ambiguïté. Ces lactones présentent les mêmes constantes de couplage que les produits naturels. L'attribution de ces structures **237** et **238** nous permet de confirmer la structure des alcools de départ ainsi que leurs isomères.

IV- Synthèse de la 4a-*epi*-narciclasine de l'*iso* narciclasine

IV-1 Amination Réductrice

Ayant facilement accès aux isocoumarines **207** et **208** à partir de l'énone **190** (voir paragraphe réduction d'énone), nous avons envisagé d'ouvrir le cycle lactonique par action du méthylate de sodium dans le méthanol. L'ester méthylique **242** résultant peut ensuite être transformé en amide. Une amination réductrice devrait permettre la formation du lactame. La réaction d'amination réductrice a été utilisée en série glucidique par différents auteurs, pour réaliser la synthèse de lactames à partir de lactones glucidiques. Pandit[107] et Vasella[108] ont en effet réalisé la synthèse de lactames glucidiques en ce fondant sur cette méthode originale pour réaliser la synthèse du tétra-O-benzyl-gluconolactame.[109]

IV-1-1 Action de méthylate de sodium

Le traitement de l'isocoumarine **207** par le méthylate de sodium, fournit un seul composé avec un rendement de 80%. Le spectre infra rouge de ce composé ne présente qu'une absorption dans la région des groupements carbonyles à 1729 cm^{-1} correspondant à une lactone plutôt qu'a un ester. L'analyse du spectre de RMN du proton, révèle la présence d'un singulet intégrant pour 3 protons, à 3.59 ppm, correspondant à un éther méthylique et non pas à un ester méthylique. D'autre part, il n'y a plus qu'un singulet dans la région des aromatiques. Le motif SPh n'est donc plus présent. On ne détecte pas non plus de proton vinylique.

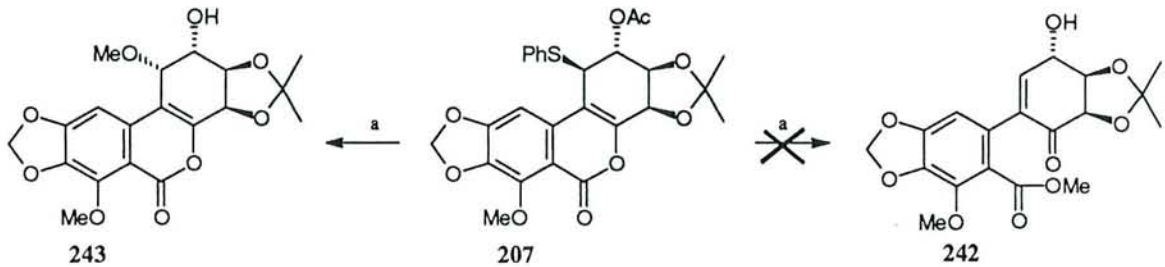


Schéma 95: a) MeONa, MeOH ambiante

Le composé formé lors de cette réaction est l'isocoumarine méthoxylée **243**. La constante de couplage $J_{1\text{-}2}$ de 3Hz indique que le groupement OMe est cis par rapport au motif hydroxyle. Dans cette réaction, seule la substitution du groupement SPh par le méthylate de sodium à lieu. Cette réaction se fait avec inversion de la configuration.

Nous avons également réalisé cette réaction sur l'isomère **208**. Là encore, le seul produit de la réaction **244** résulte de la substitution de SPh par le motif OMe. La constante de couplage entre le proton H-1 et H-2 de 5Hz prouve bien une position trans de ces deux protons.

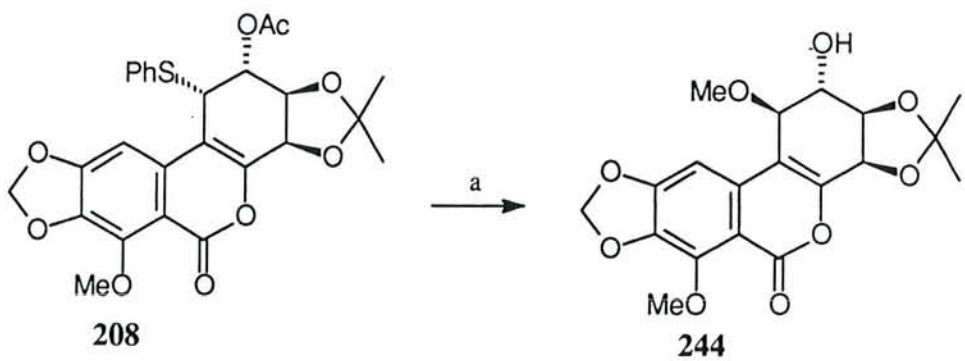


Schéma 96: a) MeONa, MeOH ambiante

IV-1-2 Action de l'ammoniac

Le traitement de **207** ou de **208** par l'ammoniac dans le méthanol fournit l'amide primaire **245.** Ce composé n'est pas très stable, il se dégrade très rapidement lors de l'étape de purification. L'amide primaire **245** traité, sans purification par le cyanoborohydrure de sodium fournit un mélange complexe dont certains produits contiennent encore du soufre. Par contre, lorsque **245** est traité par le cyanoborohydrure de sodium en présence d'acide formique, on constate la formation de 4 produits dont 2 majoritaires. Une purification sur colonne de silice

nous a permis d'isoler pur, un des produits majoritaires **247** et un des produits minoritaires **248**. L'autre produit majoritaire étant contaminé par le deuxième produit minoritaire.

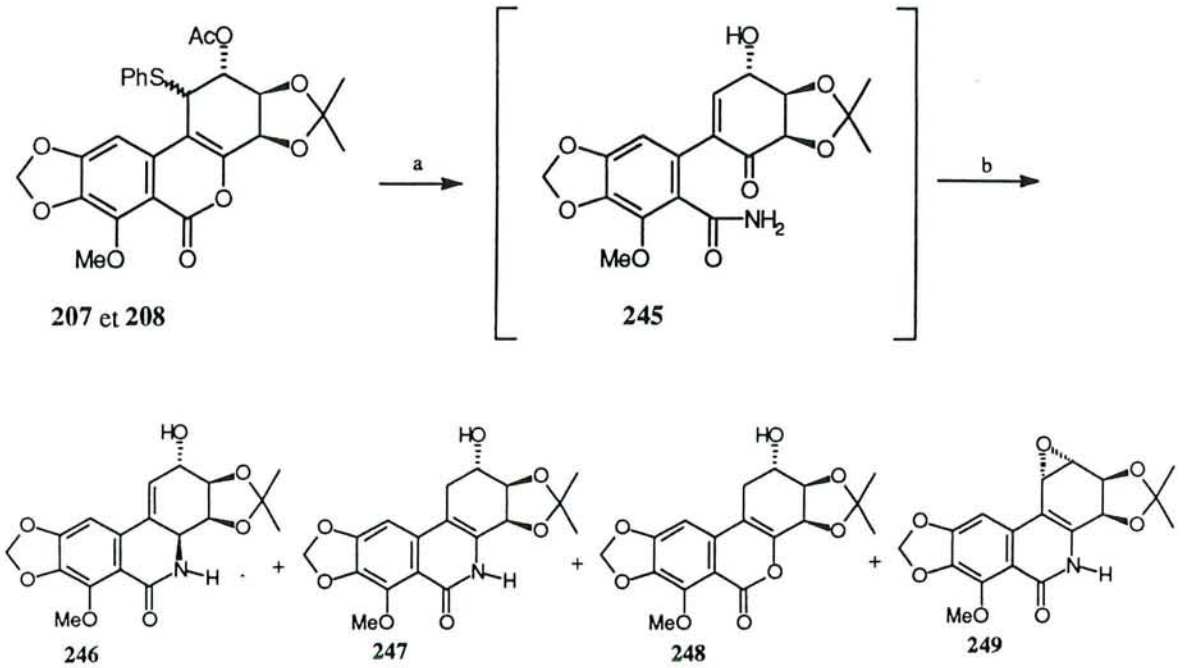


Schéma 97: a) MeOH, NH_3 (gaz); b) CH_3CN, $NaBH_3CN$, HCOOH.

Du mélange obtenu après chromatographie, il a été possible d'isoler par cristallisation le deuxième produit minoritaire. La structure de ce composé, présent en faible quantité a pu être identifié, le spectre infra rouge de ce composé présente une absorption dans la région des groupements carbonyles à 1650. L'analyse du spectre RMN du proton, révèle la présence de 4 protons H-1, H-2, H-3 et H-4, la constante de couplage entre H-1 et H-2 de 4.5 Hz et entre H-2 et H-3 de 10 Hz prouve bien une position cis pour les premiers et trans pour les deuxièmes. On ne détecte pas non plus de proton vinylique. Le spectre de masse confirme cette structure. La structure du deuxième produit **246** majoritaire a été établie après acétylation.

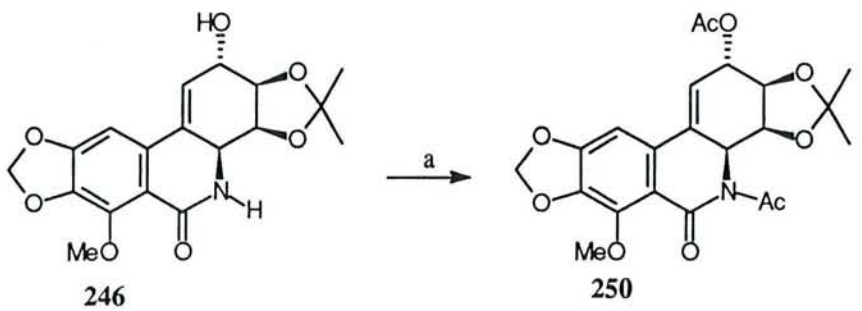


Schéma 98: a)pyridine, Ac_2O

Les 2 produits principaux de cette réaction sont donc l'acétonide de la *O*-méthyl iso narciclasine **247** et l'acétonide de la *O*-méthyl 4a-*epi*-narciclasine **246.**

Nous avons mis au point une séquence efficace pour accéder à un précurseur de type cyclohexènone **188** en 5 étapes à partir d'une lactone de sucre commerciale. Cette séquence n'utilise que des réactifs courants et devrait être réalisable sur une grande échelle. La synthèse totale stéréospécifique des acétonides de la O-méthyl 4a-*epi*-narciclasine **246** ainsi que la O-méthyl iso narciclasine **247** se fait en 8 étapes à partir de la D-gulono-γ-lactone avec un rendement global de 20 %.

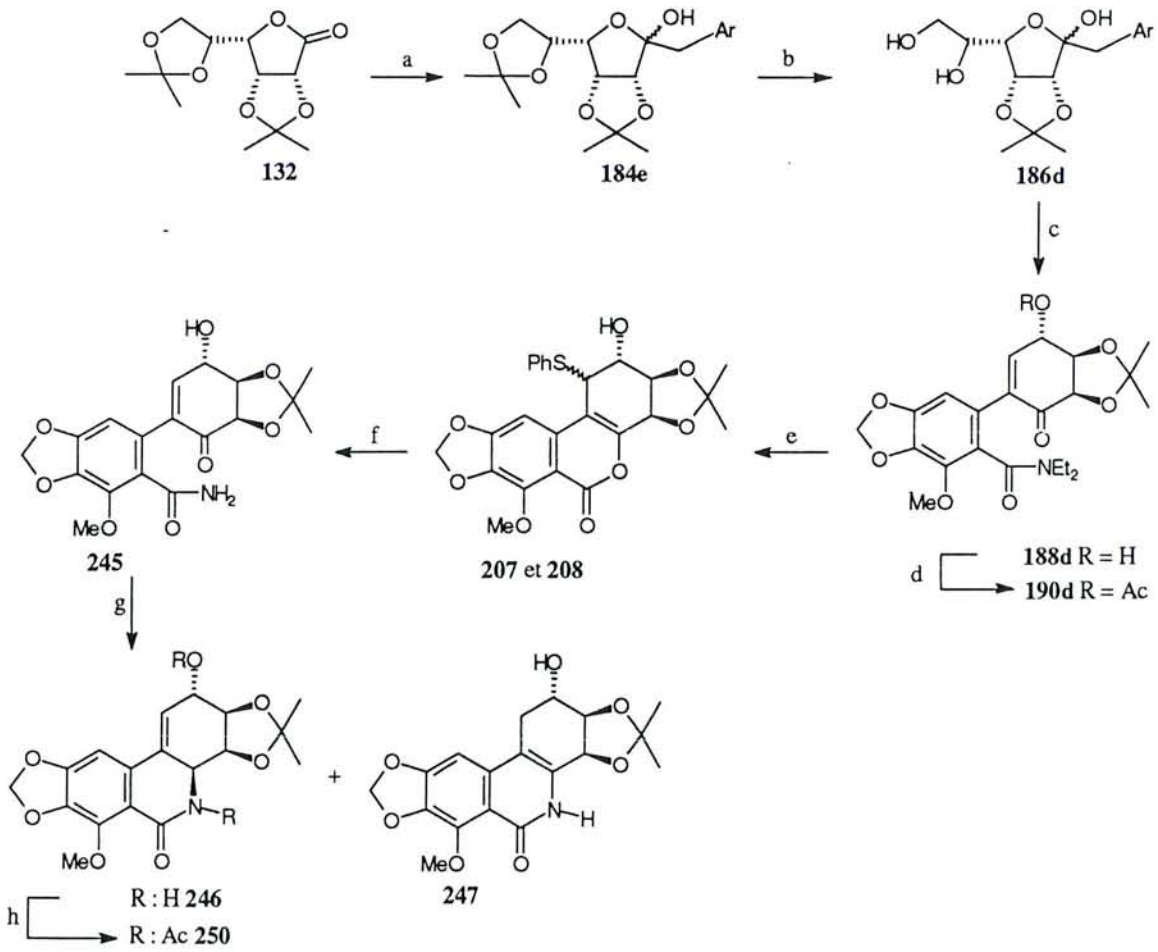


Schéma 99: : a) THF, sBuLi, -78°C, Ar; b) THF, AcOH-eau (20%), reflux; c) MeOH, $NaIO_4$ dans l'eau; THF, Na_2CO_3, DBU (cat); d) pyridine Ac_2O; e) THF, PhSH, NEt_3, reflux; f) MeOH, NH_3 (gaz); g) CH_3CN, $NaBH_3CN$, HCOOH; h) pyridine, DMAP, Ac_2O

IV- CONCLUSION GENERALE

En conclusion, notre travail a permis d'ouvrir une nouvelle voie d'accès particulièrement rapide à des structures proches de celles des alcaloïdes à squelette phénanthridinique des Amaryllidacées. Cette voie utilise largement le concept d'orthométallation pour la préparation de la partie aromatique. Ceci nous a amené à nous intéresser à ce procédé et à mettre en évidence un rôle possible pour l'additif TMEDA très souvent utilisé dans ce type de réaction. La partie chirale de nos structures provient de la gulonolactone. L'utilisation de lactone issue de sucres comme produit de départ, relativement rare en chimie de synthèse, s'est révélée très fructueuse en fournissant le nombre voulu de carbones asymétriques.

Nous avons pu atteindre les structures *iso* narciclasine et 4a-*épi* narciclasine. Ceci constitue la première synthèse énantiospécifique dans la série narciclasine. De nombreux intermédiaires de synthèse tricycliques ont été préparés pendant ce travail. Les propriétés biologiques de ces composés sont en cours d'évaluation. Ces résultats devraient fournir de nouvelles informations sur la relation structure-activité dans cette série et compléter les résultats obtenus par Mondon et Krohn et ceux obtenus plus récemment au laboratoire.

La méthodologie que nous avons mise au point pour préparer des cyclohéxénones chirales doit pouvoir être adaptée pour la préparation de pseudohexoses et pseudopentoses. Elle constituera sans aucun doute une voie d'accès très efficace à ces structures qui font l'objet actuellement de très nombreuses études.

PARTIE EXPERIMENTALE

V PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales

Les solvants ont été distillés avant usage : l'éther et le chlorure de méthylène sur P_2O_5, le méthanol sur Mg, le THF sur sodium en présence de benzophénone.

Les spectres Infrarouge ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin Elmer 1600 I.R.F.T en film ou en pastille KBr. Les fréquences indiquées correspondent à des maxima d'absorption et sont donnés en cm^{-1}.

Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés à 25 °C à l'aide d'un appareil Perkin Elmer automatique modèle 141 dans une cuve de 10 cm de longueur.

Les points de fusion ont été pris en tube capillaire sur un appareil Tottoli et ne sont pas corrigés.

Les spectres de masse ont été effectués au laboratoire de spectrométrie de masse de l'Université de nancy I.

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur des plaques de silice Kieselgel 60F 254 prêtes à l'emploi (Merck). La visualisation des plaques est faite sous lumière UV et par pulvérisation de H_2SO_4 18N suivie d'un chauffage à 270 °C.

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées avec du gel de silice Kieselgel (Merck) ou sur HPLC préparative avec du gel de silice Kieselgel 60 F mesh Merck.

L'évaporation des solvants a été effectuée sous vide, sauf indication particulière, à des températures inférieures à 40 °C, à l'aide d'un évaporateur rotatif.

Les éluants sont des mélanges hexane(H)/ Acétate d'éthyle(A) dont les proportions sont indiquées dans le texte.

Les spectres **RMN ^{1}H** ont été enregistrés sur un appareil Bruker Aspect 3000 à 400 MHz ou AC 25O à 250 MHz. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm.

Les cartes **COSY** ont été réalisées en utilisant la séquence classique décrite par Nagayam.[110] Les spectres ont été réalisés avec une fenêtre spectrale de 4000 Hz, une capacité mémoire de 1K et un temps d'attente de 1seconde entre chaque impulsion pour l'obtention de 256 expériences. Les données ont été traitées par l'application d'une mutiplication préalable de type "sine-bell".

Spectroscopie NOE differntielle, les spectres ont été réalisés avec une fenêtre spectrale de 4000 Hz, une capacité mémoire de 16K et un temps d'attente de 5 secondes entre chaque impulsion pour l'obtention de 256 x 4 expériences pour chaque ^{1}H étudié et à une température constante de 25 °C. Pour ce faire, on recueille alternativement les signaux temporels d'expériences conduites tour à tour avec et sans irradiation de la résonance ^{1}H

étudiée dans deux blocs de mémoires séparés de l'ordinateur, et l'on établit la différence avant la transformation de Fourrier.

Les spectres **RMN ^{13}C** ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 250 à 62.9 MHz. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm.

Les signaux des carbones quaternaires, CH, CH_2 et CH_3 ont été obtenu par sélection de multiplicité au moyen de la séquence DEPT. Les carbones quaternaires sont marqué par un "S", les CH par un "D", les CH_2 par "T" et les CH_3 par "Q".

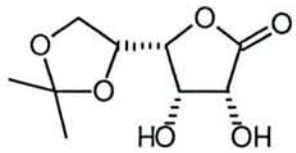
Les cartes de **corrélation ^{13}C-^{1}H** ont été réalisées en utilisant la séquence classique décrite par Bax et Morris.[111] Les spectres ont été enregistrés avec une capacité mémoire de 4096 x 512 blocs de données et une multiplication sinusoïdale a été appliquée dans chaque dimension. Les domaines de fréquence étaient de 4000 Hz et 9000 Hz pour les dimensions du proton et du carbone-13.

La carte 2 D **INADEQUATE** a été réalisée à partir de la séquence de Mareci et Freeman[112] sur un spectromètre Bruker AC 250 à 62.9 MHz. Un délai de 7 ms a été utilisé pour cette séquence avec une fenêtre spectrale de 11900 Hz; 256 accumulations ont été enregistrées pour chacun des 512 interférogrammes avec une capacité mémoire de 2 K. Une multiplication de type "squared sine-bell" a été appliquée dans les deux dimensions avant les transformées de Fourrier.

Chapitre 2 : Première stratégie de synthèse

Synthèse de la chaîne chirale 116

5,6-0-isopropylidène D-gulono 1,4-lactone 119



A une solution de 10.8 g (60 mmol) de D-gulono 1,4-lactone dans 160 ml de DMF anhydre à 0 °C, sont ajoutés 4.4 g (60 mmol) d'isopropénylméthyléther et une quantité catalytique d'APTS. La réaction est suivie par c.c.m. Au bout de 5 heures, on neutralise le mélange par addition de résine sous forme OH^-, puis on filtre et on évapore le solvant. La phase organique est extraite au Soxhlet par l'acétate d'éthyle. (11.2g, 80%).

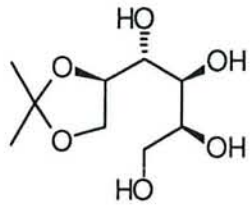
Constantes physiques :

P.F : 160-162 °C

Rf : 0.7 (AcOEt / MeOH 1 : 9)

ir ν_{max} 3400-3500 (OH), 1770 (CO lactone), 1370-1390 (CH_3 isopropylidène).

2(S), 3(S), 4(R), 5(S), 5,6-O-isopropylidène gulitol 120



A une solution de 11 g (50 mmol) du composé **119** dans 150 ml d'éthanol sont ajoutés 2 g de borohydrure de sodium par petites quantités. Le mélange est agité à température ambiante pendant 3 heures, neutralisé par HCl 3N. La phase organique est concentrée sous vide. Le produit est utilisé sans purification dans l'étape suivante.

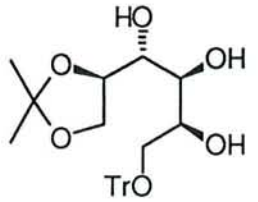
Constantes physiques :

ir ν_{max} 3220 (OH), 1370-1390 (CH_3 isopropylidène)

^{1}H RMN 400 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.2 (s, 3H, CH_3 isopropylidène), 1.25 (s, 3H, CH_3 isopropylidène), 2.5 (large s, 4H, *OH*), 3.16 (dd, 1H, J_{5-6} 3.5, $J_{6-6'}$ 9.5 Hz, *H*-6), 3.40 (dd, 1H,

$J_{5-6'}$ 6.5 Hz, *H*-6'), 3.54 (dd, 1H, $J_{1-1'}$ 13, J_{1-2} 3 Hz, *H*-1), 3.6 (t, 1H, J_{2-3} 3, J_{3-4} 3 Hz, *H*-3), 3.80 (d, 1H, $J_{1'-2}$ 9 Hz, *H*-1'), 3.95 (m, 3H, H-2, *H*-4 et *H*-5).

2(S), 3(S), 4(R), 5(S), 5,6-O-isopropylidène, 1-O-trityl gulitol 121



A 11 g de **120** dans 150 ml de pyridine sont ajoutés 20 g de chlorure de trityle. Le mélange est agité pendant 3 jours à température ambiante. La pyridine est évaporée, le résidu est extrait au CH_2Cl_2, les phases organiques sont rassemblées, lavées en milieu acide (HCl 3N), à l'eau, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous vide. La purification se fait sur colonne de silice (AcOEt / Hexane 2 : 3). (17g 60%).

Constantes physiques :

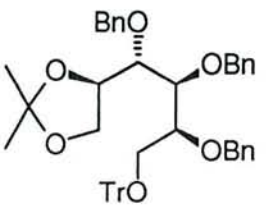
P.F : 60-62 °C

Rf : 0.5 (AcOEt / Hexane 2 : 3)

ir ν_{max} 3220 (OH), 1370-1390 (*CH3* isopropylidène).

^{1}H RMN 400 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.34 (s, 3H, C*H*3 isopropylidène), 1.40 (s, 3H, C*H*3 isopropylidène), 2.80 (large s, 4H, O*H*), 3.34 (d, 2H, $J_{1-2} = J_{1'-2}$ 5.5 Hz, *H*-1 et *H*-1'), 3.67 (d, 1H, J_{5-6} 7 Hz, *H*-6), 3.77 (d, 1H, $J_{5-6'}$ 5 Hz, *H*-6'), 3.85 (t, 1H, J_{2-3} 7, J_{3-4} 7.5 Hz, *H*-3), 3.92 (ddd, 1H, *H*-2), 4.03 (t, 1H, J_{4-5} 6.5 Hz, *H*-4), 4.23 (dt, 1H, *H*-5), 7.20-7.40 (m, 15H, *H*Tr).

2(S), 3(S), 4(R), 5(S), 2, 3, 4-tri-O-benzyl, 5,6-O-isopropylidène, 1-O-trityl gulitol 122



3,6 g de NaH à 50 % sont lavés avec du THF fraîchement distillé. Une solution de **121** (14 g, 28 mmol) dans 300 ml de DMF est ajoutée lentement. Le mélange est amené à 0 °C et 11,2 ml (90 mmol) de bromure de benzyle sont ajoutés sous atmosphère inerte. Le mélange est agité 24 heures à température ambiante. La réaction est suivie par c.c.m. A la fin de la réaction,

50 ml de méthanol sont ajoutés puis la DMF est évaporée. Le résidu est dissous dans 200 ml de CH_2Cl_2 puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. La purification est effectuée sur colonne de silice. (14g, 78 %)

Constantes physiques :

P.F : 60-62 °C

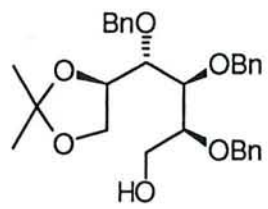
Rf : 0.72(AcOEt / Hexane 1 : 4)

$[\alpha]_D$: + 17° (c 1.16, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 1375-1380 (*CH_3* isopropylidène).

^{1}H RMN 400 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.30 (s, 3H, *CH_3* isopropylidène), 1.45 (s, 3H, *CH_3* isopropylidène), 3.37 (dd, 1H, J_{5-6} 3, $J_{6-6'}$ 10.5 Hz, *H*-6), 3.51 (dd, 1H, $J_{5-6'}$ 5.5 Hz, *H*-6'), 3.56-3.67 (m, 4H, *H*-1, *H*-1', *H*-2 et *H*-3), 3.73 (dd, 1H, J_{3-4} 4, J_{4-5} 5.5 Hz, *H*-4), 3.88 (m, 1H, *H*-5), 4.20-4.80 (m, 6H, *CH_2*Ph), 7.20-7.40 (m, 30H, *H*Tr et *CH*Ph).

2(S), 3(S), 4(R), 5(S), 2, 3, 4-tri-O-benzyl-5,6-O-isopropylidène gulitol 116



13 g de **122** (17 mmol) sont mis en solution dans 200 ml de méthanol contenant 20 ml de CH_2Cl_2. Une quantité catalytique d'APTS est ajoutée. La réaction se déroule à température ambiante pendant 24 heures. La neutralisation est effectuée par de la résine sous forme OH^-. La resine est filtrée et le méthanol est évaporé sous vide. La purification est effectuée sur colonne de silice. Deux produits sont isolés le **116** avec un rendement de 60% et un deuxième produit le **116a** avec rendement de 20%. (voir ci-dessous)

Constantes physiques :

Rf : 0.62 (AcOEt / Hexane 2 : 3)

$[\alpha]_D$: + 29.8° (c 1.13, $CHCl_3$)

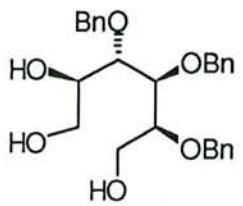
ir ν_{max} 3500 (OH), 1380-1390 (*CH_3* isopropylidène).

^{1}H RMN 400 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.30 (s, 3H, *CH_3* isopropylidène), 1.45 (s, 3H, *CH_3* isopropylidène), 3.57 (dd, 1H, J_{1-2} 7, J_{2-3} 4 Hz, *H*-2), 3.60 (d, 2H, *H*-1 et *H*-1'), 3.72 (ddd, 1H,

J_{4-5} 7.5, J_{5-6} 3.5, $J_{5-6'}$ 4 Hz, *H*-5), 3.78 (dd, 1H, $J_{6-6'}$ 12 Hz, *H*-6), 3.86 (dd, 1H, *H*-6'), 4.35 (m, 2H, J_{3-4} 7 Hz, *H*-3 et *H*-4), 4.54 (dd, 2H, CH_2Ph), 4.70 (dd, 2H, CH_2Ph), 4.84 (dd, 2H, CH_2Ph), 7.25-7.40 (m, 15H, *CH*Ph).

2(S), 3(S), 4(R), 5(S), 2, 3, 4-tri-O-benzyl gulitol 116a

Produit secondaire de la réaction



Constantes physiques :

Rf : 0.2 (AcOEt)

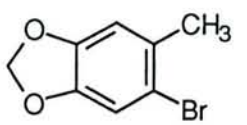
$[\alpha]_D$: - 6° (c 1.54, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 3500 (OH), 1380-1390 (CH_3 isopropylidène).

^{1}H RMN 400 MHz dans $CDCl_3$ δ : 2.4 (large s, 3H, 3O*H*), 3.51 (dd, 1H, $J_{1-1'}$ 11, J_{1-2} 5 Hz, *H*-1), 3.59 (t, 2H, *H*-1'), 3.63 (dd, 1H, J_{2-3} 4.5, J_{3-4} 7 Hz, *H*-3), 3.78 (dd, 1H, J_{4-5} 9, J_{5-6} 4.5 Hz, *H*-5), 3.84 (dd, 2H, $J_{6-6'}$ 10 Hz, *H*-6 et *H*-6'), 3.88 (d, 1H, *H*-2), 3.92 (t, 1H, *H*-4), 4.50-4.80 (massif, 6H, CH_2Ph), 7.30 (m, 15H, *CH*Ph).

Synthèse de la partie aromatique

1-bromo-2-méthyl-4,5-méthylènedioxy benzène 123



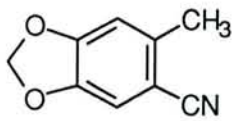
40.8 g (0.3 mole) de 3,4-(méthylènedioxy)toluène sont dissous dans 100 ml d'acide acétique. 20 ml (0.40 mole) de Br_2 sont ajoutés lentement pendant une heure, la température ne doit pas dépasser 30 °C pendant l'addition. Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 heures. L'acide acétique est évaporé, le résidu est repris à l'éther, neutralisé par 20 ml de $NaHCO_3$, lavé à l'eau, séché sur $MgSO_4$ et concentré sous vide. 63.8 g du 1-bromo-2-

méthyl-4,5-méthylènedioxy benzène sont obtenus avec un rendement de 97% après purification par chromatographie sur colone de silice avec un mélange d'éluant (AcOEt / Hexane 1 : 20).

Constantes physiques :

Rf = 0.7 (Hexane)

1-cyano-2-méthyl-4,5-méthylènedioxy benzène 124



A une solution de 63.7 g (0.3 mole) de 1-bromo-2-méthyl-4,5-méthylènedioxy benzène **123** dans 45 ml de DMF, sont ajoutés 30.7 g (1.15 eq) de cyanure de sodium. Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 4 heures. Une solution de 120 g de $FeCl_3$ dans 10 ml de HCl et 180 ml d'eau est ajoutée puis on laisse à reflux pendant 20 mn. Le mélange est extrait au toluène (2 x 100 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 75 ml de HCl à 50%, 100 ml d'eau, 75 ml NaOH à 10%, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous vide. 24 g de 1-cyano-2-méthyl-4,5-méthylènedioxy benzène sont obtenus avec un rendement de 58% après purification par chromatographie sur colone de silice avec un mélange d'éluant (AcOEt / Hexane 1 : 9).

Constantes physiques :

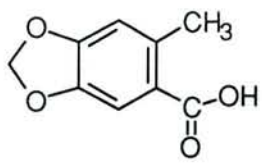
Pf : 90-92 °C

Rf : 0.3 (AcOEt / Hexane 1 : 9)

ir ν_{max} 2220

^{1}H RMN 400 MHz dans $CDCl_3$ δ : 2.50 (s, 3H, CH_3 benzylique), 6.05 (s, 2H, CH_2 méthylènedioxy), 6.75 (s, 1H, *H-2 ou H-5* aromatique), 6.98 (s, 1H, *H-2 ou H-5* aromatique).

Acide 2-méthyl pipéronylique 125



A une solution de 8 g (48 mmol) de **124** dans 130 ml d'éthanol sont ajouté 130 ml de NaOH 10N. Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 12 heures. L'éthanol est évaporé, le résidu est repris à l'éther 100 ml, extrait à l'eau. Les phases aqueuses sont

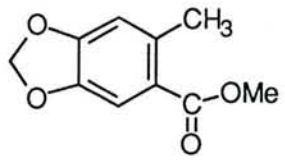
rassemblées puis acidifiées avec HCl 12 N. Le pricipité obtenu est filtré et recristallisé dans l'acétate d'éthyle. 6g d'acide 2-méthyl pipéronylique **125** sontyst obtenu soit un rendement de 70%.

Constantes physiques :

Pf : 190-192 °C

ir ν_{max} 2550

Méthyl 2-méthyl-4,5-méthylènedioxybenzoate 117



A 2.78g (15 mmol) de **125** dans 100 ml de méthanol, sont ajoutés 80 ml de CH_3COCl. Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 7 heures. Le méthanol est évaporés, le résidu est repris à l'éther, lavé à l'eau, séché sur $MgSO_4$ et concentré sous vide. 3g de méthyl 2-méthyl-4,5-méthylènedioxy benzoate **117** sont obtenus avec un rendement de 90%.

Constantes physiques :

Pf : 98-90 °C

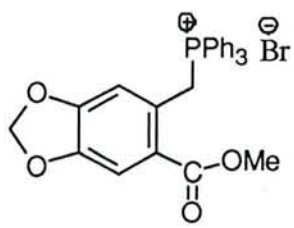
Rf : 0.66 (AcOEt / Hexane 2 : 3)

ir ν_{max} 1730

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 2.53 (s, 3H, CH_3 benzylique), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 5.97 (s, 2H, CH_2 méthylènedioxy), 6.66 (s, 1H, *H-2 ou H-5* aromatique), 7.39 (s, 1H, *H-2 ou H-5* aromatique).

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 13.58, (CH_3 benzylique), 13.75 (OCH_3), 101.46 (CH_2 méthylènedioxy), 110.17, 111.30 (*C-3 et C-6* aromatique), 122.02, 136.74 (*C-1 et C-2* aromatique), 145.42, 150.42 (*C-4 et C-5* aromatique), 166.99 (*CO* esther).

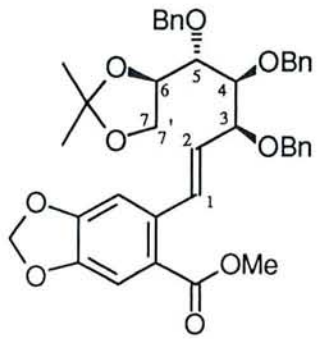
PRODUIT 127



A 1,88 g (9,7 mmol) de **117** dans 100 ml de CCl_4 sont ajoutés 1,78 g (10 mmol) de NBS et un grain de péroxyde de benzoyle. Le mélange est agité à reflux pendant 4 heures. Le CCl4 est évaporé puis le résidu est coévaporé 3 fois par CH_3CN. Le résidu est mis en solution dans CH_3CN (100 ml) puis on ajoute 2,7 g (10 mmol) de PPh_3. Le mélange est maintenu à reflux pendant une heure. Après refroidissement, 200 ml d'éther sont ajoutés. Le précipité blanc est filtré puis séché. (3,89 g, 70 %).

Couplage de la partie aromatique et de la chaîne chirale

PRODUIT 118



A une solution de chlorure d'oxalyle 0,2 ml (2,2 mmol) dans 2 ml de CH_2Cl_2 sont ajoutés 0.5 ml (4,4 mmol) de diméthylsulfoxyde dissous dans 4 ml de CH_2Cl_2. 5 mn après l'addition du DMSO, une solution de 984 mg (2 mmol) de **116** dans 10 ml de CH_2Cl_2 est ajoutée goutte à goutte à -60 °C. Le mélange est maintenu à -60 °C pendant 30 minutes puis ramené à température ambiante. 1,4 ml de NEt_3 sont alors ajoutés. Le mélange est extrait au CH_2Cl_2, puis lavé par une solution de NaCl saturée. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. L'aldéhyde **128** obtenu est utilisé rapidement dans l'étape suivante (réaction de Wittig). 1,65 g (3.18 mmol) de sel de phosphonium **127** sont dissous dans 10 ml de DMF et 358 mg (3.2 mmol) de tBuOK sont ajoutés à 0 °C sous atmosphère inerte. Après 40 mn l'aldéhyde **128** en solution dans 6 ml de CH_2Cl_2 est ajouté goutte à goutte à 0 °C. Ala fin de la réaction, le mélange est ramené à température ambiante. L'extraction est effectuée au CH_2Cl_2. Les phases organiques sont lavées à l'eau, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous vide. La purification est effectuée sur colonne de silice. (920 mg, 70 %).

Constantes physiques :

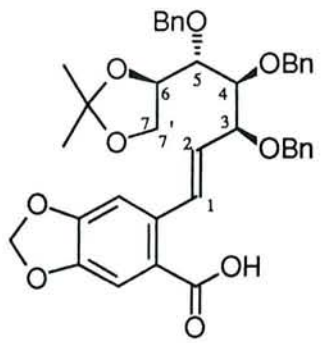
Rf : 0.33 (AcOEt / Hexane 1 : 4)

$[\alpha]_D$: +19.6° (c 1.55, $CHCl_3$)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.25 (s, 3H, CH_3 isopropylidène), 1.42 (s, 3H, H_3 isopropylidène), 3.45 (m, 2H, *H*-4 et *H*-7), 3.55 (dd, 1H, $J_{6-7} = J_{7-7'}$ 7.5 Hz, *H*-7), 3.65 (dd, 1H, J_{4-5} 2.5, J_{5-6} 8 Hz, *H*-5), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (d, 1H, CH_2Ph), 4.26 (ddd, 1H, $J_{6-7'}$ 6.5 Hz, *H*-6), 4.41 (dd, 2H, CH_2Ph), 4.54 (m, 2H, J_{2-3} 10, J_{3-4} 10.5 Hz, *H*-3 et CH_2Ph), 4.78 (dd, 2H, CH_2Ph), 5.78 (dd, 1H, J_{1-2} 10 Hz, *H*-2), 5.87 (s, 1H, CH_2 méthylènedioxy), 5.94 (s, 1H, CH_2 méthylènedioxy), 7.15-7.50 (m, 18H, *CH*Ph et *H*-1).

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 25.50, 26.92 (CH_3 isopropylidène), 52.05 (CH_3 méthoxy), 66.03 (*C-7*), 69.75 (CH_2 benzyl), 73.64 (*C-3*), 74.31, 74.37 (CH_2 benzyl), 77.53 (*C-6*), 79.59, 80.42, (*C-4* et *C-5*), 96.34 (*C* aromatique), 102.04 (OCH_2O), 109.13, (*C* aromatique), 110.24, 112.14 (2*C*H aromatique), 122.39 ($C(CH_3)_2$), 127.29, 127.71, 128.07, 128.12, 128.34, 128.54 (*C*H benzyl), 128.67 (*C-2*), 134.70 (*C* aromatique), 135.91 (*C-1*), 138.08, 138.31, 139.17 (*C* benzyl), 147.08, 150.80 (2*C* aromatique), 166.61 (*CO* ester).

PRODUIT 129



A 300 mg (0.45 mmol) de **118** dans 5 ml de méthanol, sont ajouté, 5 ml de NaOH 2N, 3 ml de THF pour dissoudre le précipité blanc formé puis le mélange est porté à reflux pendant une heure. La phase organique est extraite au chlorure de méthylène, lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. Le produit identifié par RMN ^{1}H est utilisé pour l'étape suivante.

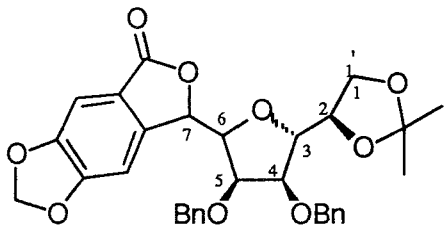
Constantes physiques :

ir ν_{max} : 3000 (COOH), 1380,1390 (CH_3 isopropylidène).

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.25 (s, 3H, CH_3 isopropylidène), 1.40 (s, 3H, CH_3 isopropylidène), 3.45 (m, 2H, *H*-4 et *H*-7), 3.55 (dd, 1H, J_{6-7} 7.5, $J_{7-7'}$ 8 Hz, *H*-7'), 3.65 (dd, 1H, J_{4-5} 2.5, J_{5-6} 8 Hz, *H*-5), 3.84 (d, 1H, CH_2Ph), 4.28 (ddd, 1H, J_{6-7} 6.5 Hz, *H*-6), 4.40 (dd, 1H, CH_2Ph), 4.41 m, 2H, J_{2-3} 10 Hz, J_{3-4} 10.5 Hz, *H*-3 et CH_2Ph), 4.76 (dd, 2H,

CH_2Ph), 5.78 (dd, 1H, J_{1-2} 10 Hz, *H*-2), 5.89 (d, 1H, J_{jem} 1.5 Hz, CH_2-méthylènedioxy), 5.96 (s, 1H, CH_2-méthylènedioxy), 7.15-7.50 (m, 18H, *CH*Ph et *H*-1).

PRODUIT 131



A 300 mg (0.45 mmol) de **129** dans 10 ml d'acétonitrile à 0 °C sont ajoutés 350 mg (3 éq.) de I_2. Le mélange est agité pendant 15 heures à température ambiante. L'excès d'iode est détruit par l'addition de $Na_2S_2O_3$ solide jusqu'à décoloration de la solution. Le produit est extrait à l'éther, lavé à l'eau puis à NaCl saturé. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, puis concentrées sous vide. La purification est effectuée par colonne de silice (AcOEt / Hexane 2 : 3), fournit **131** avec un rendement de 80%.

Constantes physiques :

Pf : 62-65 °C

Rf : 0.40 (2AcOEt/3Hexane)

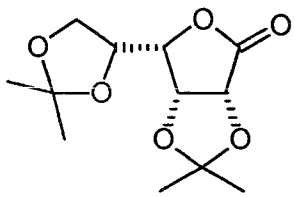
$[\alpha]_D$: - 3.44 (c = 1.3, $CHCl_3$).

ir ν_{max} : 1770 (CO $_{lactone}$)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 3.75 (dd, 1H, $J_{1-1'}$ 12, J_{1-2} 5 Hz, *H*-1), 3.86 (dd, 1H, $J_{1'-2}$ 6 Hz, *H*-1'), 4.03 (d, 1H, J_{2-3} 4 Hz, *H*-3), 4.17 (d, 1H, J_{4-5} 3.5 Hz, *H*-4), 4.41 (m, 2H, *H*-2 et CH_2Ph), 4.56 (m, 4H, J_{5-6} 10.5 Hz, J_{6-7} 3.5 Hz, *H*-6 et CH_2Ph), 4.74 (dd, 2H, *H*-5), 5.30 (d, 1H, *H*-7), 6.13, 6.15 (2d, 2H, J_{jem} 1.5 CH_2-méthylènedioxy), 7.20-7.60 (m, 10H, *CH*Ph).

Chapitre 2 : Deuxième stratégie de synthèse.

2, 3 : 5, 6-di-O-isopropylidène-D-gulono-1,4-lactone 132



15 g (84.2 mmol) de gulono-1, 4-lactone sont mis en suspension dans 400 ml d'acétone anhydre. La suspension est refroidie à 0 °C puis 10.5 ml d'acide sulfurique 36 N sont additionnés goutte à goutte. L'avencement de la réaction est suivie par ccm (AcOEt / Hexane 2 : 3). Le milieu réactionnel est soumis à une agitation vigoureuse pendant 3 heures. En fin de réaction, la solution jaune est neutralisée par un ajout lent de bicarbonate de sodium jusq'à décoloration totale de cette dernière. Celle-ci est ensuite filtrée puis évaporée sous pression réduite. Après concentration, le produit brut est recristallisé dans un mélange dichlorométhane-hexane. Le produit **232** est obtenu avec un rendement de 80 %.

Constantes physiques :

Pf : 152 °

Rf : 0.75 (AcOEt / Hexane 2 : 3)

$[\alpha]_D$: - 67.8° (c 0.5, $CHCl_3$).

ir ν_{max} : 17900 (CO lactone), 1378 (CH_3 isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.38 (s, 3H, CH_3 isopropylidène), 1.40(s, 13, CH_3 isopropylidène), 1.48 (s, 6H, CH_3 isopropylidène) 3.75 (m, 1H, *H*-6), 4.21 (m, 1H, $J_{6-6'}$ 8.5 Hz, *H*-6'), 4.48 (m, 2H, *H*-4 et *H*-5), 4.75 (dd, 1H, J_{3-4} 3.5, J_{2-3} 5.5 Hz, *H*-3), 4.85 (d, 1H, *H*-2)

Préparation des amides tertiaires de composés aromatiques différemment substitués

Procédure génerale de préparation des amides à partir des acides carboxyliques

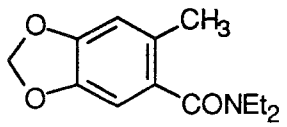
(10 mmol) de l'acide carboxylique sont mises en solution dans 5 ml (7,5 éq) de chlorure de thionyle à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à dissolution totale de l'acide. L'excè de chlorure de thionyle est évaporé, le résidu obtenu est coévaporé au chlorure de méthylène. Le chlorure d'acide obtenu est mis en solution dans 40 ml de chlorure de méthylène à 0° puis on additionne 5 ml (3éq) lentement de diéthyl amine à cette température (la réaction est exothermique). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant au moins 3 heures. La réaction est suivie par c.c.m. La solution est diluée

avec 40 ml chlorure de méthylène et 6 ml d'acide chlorhydrique 3N. La phase organique est décantée, lavée, à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous vide.

Préparation du composé 155

Voie a : A partir de l'acide 125

N,N-diéthyl (6-méthyl-3,4-méthylènedioxy)benzamide 153



Ce composé est obtenu quantitativement à partir de l'acide carboxylique **125** : se référer au mode opératoire précédent (Procédure géneral de préparation d'amide à partir d'acide carboxylique)

Constantes physiques :

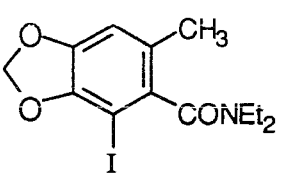
Rf : 0.44 (AcOEt/Hexane 2 : 3)

ir ν_{max} 1660

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.05 (t, 3H, CH_3 amide), 1.22 (t, 3H, CH_3 amide), 2.20 (s, 3H, CH_3 benzylique), 3.15 q, 2H, CH_2 amide), 3.51 (large s, 2H, CH_2 amide), 5.91 (s, 2H, CH_2 méthylènedioxy), 6.60, 6.70 (2s, 2H, *H-2 et H-5* aromatique)

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 12.55, 13.76 (CH_3 amide), 18.33 (CH_3 benzylique), 38.53, 42.40 (CH_3 amide), 100.84 (CH_2 méthylènedioxy), 105.64, 110.13 (*C-2 et C-5* aromatique), 127.40, 129.65 (*C-1 et C-6* aromatique), 145.33, 147.42 (*C-3 et C-4* aromatique), 170.11 (*CO* amide).

N,N-diéthyl (2-iodo-6-méthyl-3,4-méthylènedioxy)benzamide 154



A une solution de N,N-Diéthyl (6-méthyl-3,4-méthylènedioxy) benzamide 10.6 g (45 mmol) dans 300 ml de THF sous argon à -78 °C sont ajoutées 30 ml (1.3 éq) de n-BuLi (1.6 M), le mélange réactionnel devient rouge sang. Après agitation du mélange pendant 30 mn à -78 °C, une solution d'iode [15 g (1.3 eq) dans 120 ml de THF] est ajoutée goutte à goutte jusqu'à la décoloration totale de la solution et la persistance de la coloration d'iode. On laisse revenir à température ambiante puis la solution est hydrolysée par 20 ml d'une solution saturée

de NH_4Cl. Le mélange est extrait à l'ether (2 x 200 ml). La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous vide. 13.5 g de **154** sont obtenus après purification par chromatographie sur colone de silice avec un mélange d'éluant (AcOEt / Hexane 1 : 4) soit un rendement de 85%.

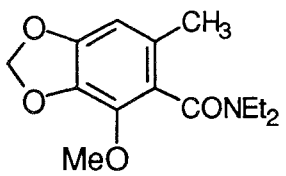
Constantes physiques :

Rf : 0.35 (AcOEt/Hexane 2 : 3)

ir ν_{max} 1663

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.10 (t, 3H, CH_3 amide), 1.30 (t, 3H, CH_3 amide), 2.24 (s, 3H, CH_3 benzylique), 3.18 (q, 2H, CH_2 amide), 3.52, 3.70 (2 m, 2H, CH_2 amide), 6.00 (d, 2H, CH_2 méthylènedioxy), 6.61 (s, 1H, *H-5* aromatique).

N,N-diéthyl (2-méthoxy-6-méthyl-3,4-méthylènedioxy) benzamide 155



A une solution de 13.5 g (38 mmol) de l'amide **154** dans 100ml de méthanol est ajoutée une solution de méthylate de sodium et une quantitée catalytique de CuI. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant une nuit. La réaction est suivie par c.c.m. On laisse revenir à température ambiante et le méthanol est évaporé. Le résidu est extrait au CH_2Cl_2 (2 x 200 ml). la phase organique est lavée avec HCl 3N, l'eau, séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous vide. 8 g de N,N-Diéthyl (2-méthoxy-6-méthyl-3,4-méthylènedioxy) benzamide **155** sont obtenus après purification par HPLC avec un mélange d'éluant (AcOEt / Hexane 2 : 3). soit un rendement de 80%

Constantes physiques :

Rf : 0.3 (AcOEt/Hexane 2 : 3)

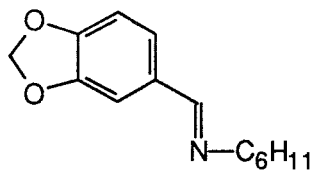
ir ν_{max} 1660

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.05 (t, 3H, CH_3 amide), 1.24 (t, 3H, CH_3 amide), 2.13 (s, 3H, CH_3 benzylique), 3.15 (q, 2H, CH_2 amide), 3.42, 3.70 (2 m, 2H, CH_2 amide), 3.95 (s, 3H, CH_3 méthoxy), 5.95 (AB, 2H, CH_2 méthylènedioxy), 6.40 (s, 1H, *H-5* aromatique).

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 12.76, 13.85 (CH_3 amide), 18.68 (CH_3 benzylique), 38.66, 42.56 (CH_2 amide), 59.85 (CH_3 méthoxy), 100.90 (CH_2 méthylènedioxy), 104.61 (*C-5* aromatique), 123.11 (*C-2* aromatique), 128.56 (*C-6* aromatique), 134.05 (*C-6* aromatique), 139.33, 149.09 (*C-3 et C-4* aromatique), 167.83 (*CO* amide).

Voie b : A partir du piperonaldéhyde

Piperonal cyclohexylimine 156



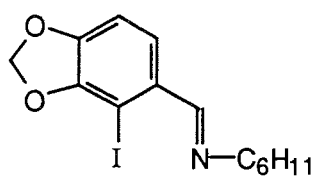
150 ml de benzène contenant 15 g (0.1 mol) de piperonal et 13.7 ml (0.14 mol) de cyclohyxyl amine sont chauffé à reflux azéotropique pendant une nuit. Le benzène est évaporé et les cristaux obtenus sont recristallisés dans l'éther. 22.8g de **156** sont obtenus soit un rendement de 95 %

Constantes physiques :

Pf : 63-64 °C (lit [68, 69].65-66 °C)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.25-1.70 (m, 10H, C*H* cyclohexane), 3.15 (m, 1H, NC*H* cyclohexane), 6.00 (s, 2H, CH_2 méthylènedioxy), 6.80 (d, 1H, J_{5-6} 8 Hz, Ph*H* (H-5) aromatique), 7.10 (dd, 1H, J_{2-6} 1.5 Hz, Ph*H* (H-6) aromatique), 7.35 (s, 1H, Ph*H* (H-2) aromatique), 8.20 (s, 1H, -C*H*=N-).

2-Iodopiperonal cyclohexylimine 157



Le composé **157** est obtenu avec un rendement de 75 % à partir de **156** selon le même mode opératoire que selui utilisé pour préparer le composé **154**.

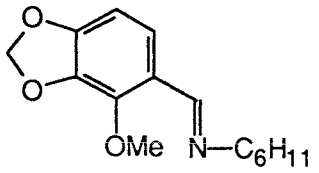
Constantes physiques :

Pf : 166.5-168 °C (lit [69].167-168.5 °C)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.25-1.75 (m, 10H, C*H* cyclohexane), 3.25 (m, 1H, NC*H* cyclohexane), 6.08 (s, 2H, CH_2 méthylènedioxy), 6.80 (d, 1H, J_{5-6} 8 Hz, Ph*H* (H-5) aromatique), 7.55 (d, 1H, Ph*H* (H-6) aromatique), 8.38 (s, 1H, -C*H*=N-).

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 24.73, 25.56, 34.34, 69.59, 101.23, 106.55, 107.84, 123.90, 131.39, 148.06, 149.42, 157.55.

2-Méthoxypiperonal cyclohexylimine 158



Le composé **158** est obtenu avec un rendement de 80 % à partir de **157** selon le même mode opératoire que celui utilisé pour préparer le composé **155**.

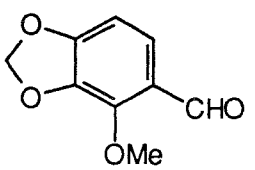
Constantes physiques :

Pf : 103.104 °C (lit [113] 102-104 °C)

ir ν_{max} 1608

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.3-180 (massif, 10H, C*H* cyclohexane), 3.25 (m, 1H, NC*H* cyclohexane), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 5.96 (s, 2H, CH_2 méthylènedioxy), 6.51 (d, 1H, J_{5-6} 8.5 Hz, *H*-5), 7.49 (d, 1H, *H*-6), 8.54 (s, 1H, -C*H*=N-).

2-Méthoxypiperonal 159



10.7 g (42 mmol) de 2-méthoxypiperonal cyclohexylimine **158** sont dissous dans 200ml de dichlorométhane puis 30 ml d'acide chlorhydrique 10 % sont additionnés. La réaction est suivie par RMN, elle est total après 48 heures d'agitation. Le produit est dilué avec du dichlorométhane et la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée. Le produit brut obtenu est filtré sur silice (AcOEt/hexane 1 : 4), pour fournir 7g de **159** soit un rendement 90 %.

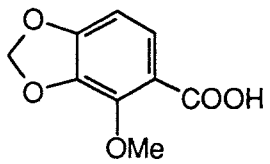
Constantes physiques :

Pf : 88-90 °C

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 4.15 (s, 3H, CH_3 méthoxy), 6.05 (s, 2H, CH_2 méthylènedioxy), 6.60 (d, 1H, J_{5-6} 8.5 Hz, Ph*H* (H-5) aromatique), 7.45 (d, 1H, Ph*H* (H-6) aromatique), 10.25 (s, 1H, C*H*O).

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 60.23 (*C*H_3 méthoxy), 102.01 (*C*H_2 méthylènedioxy), 103.28 (*C-5* aromatique), 122.79 (*C-6* aromatique), 124.26 (*C-2* aromatique), 135.05 (*C-1* aromatique), 146.21, 154.81 (*C-3 et C-4* aromatique), 188.16 (*CO* aldehyde).

Acide 2-méthoxy-pipéronilyque 160

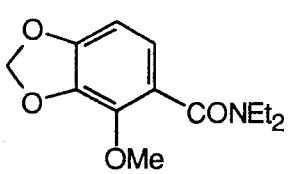


7 g (39 mmol) de l'adéhyde **159** sont dissous dans 200 ml d'acétone et on additionne une solution de 12 g de $KMnO_4$ dans 150 ml d'eau chaude. Le mélange est porté à reflux. La réaction suivie par c.c.m est totale après 24 heures d'agitation. Le mélange est filtré sur célite et l'acétone est évaporée. La phase aqueuse est additionée de NaOH 30 % et extraite à l'éther. La phase aqueuse est acidifié par de l'acide chlorhydrique 3N, le produit est extrait au dichlorométhane.La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée. Le produit brut obtenu, est utilisé dans l'étape suivante sans purification 5.7g de **160**, rendement 70 %.

Constantes physiques :

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 4.20 (s, 3H, *C*H_3 méthoxy), 6.10 (s, 2H, *C*H_2 méthylènedioxy), 6.70 (d, 1H, J_{5-6} 8 Hz, Ph*H* (H-5) aromatique), 7.75 (d, 1H, Ph*H* (H-6) aromatique), 10.80 (large s, 1H, COO*H*).

N,N-Diéthyl (2-methoxy-3,4méthylènedioxy)benzamide 161



Ce composé est obtenu quantitativement à partir de l'acide carboxylique **160** : se référer au mode opératoire précédent (Procédure génerale de préparation des amides à partir des acides carboxyliques).

Constantes physiques :

Rf : 0.26 (AcOEt / Hexane 2 : 3)

ir ν_{max} 1660

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.05 (t, 3H, CH_3 amide), 1.22 (t, 3H, CH_3 amide), 3.20 (q, 2H, CH_2 amide), 3.55 (large s, 2H, CH_2 amide), 3.98 (s, 3H, CH_3 méthoxy), 5.95 (s, 2H, CH_2 méthylènedioxy), 6.52 (d, 1H, *H-5* aromatique), 6.67 (d, 1H, *H-6* aromatique)

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 12.86, 13.99 (CH_3 amide), 38.96, 42.93 (CH_3 amide), 60.04 (CH_3 méthoxy), 101.16 (CH_2 méthylènedioxy), 103.05 (*C-5* aromatique), 120.46 (*C-6* aromatique), 136.39 (*C-1* aromatique), 139.81, 149.64 (*C-3 et C-4* aromatique), 168.13 (*CO* amide).

Procédure générale de métallation

Le s-BuLi commercial en solution dans l hexane est titré périodiquement avant l'utilisation. Le TMEDA commercial a été distillé sur CaH_2

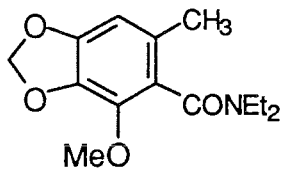
Méthode A :

A une solution de 1 mmole de N,NDiéthyl benzamide dans 10 ml de THF sous argon, à -78 °C, est additionné goutte à goutte à l'aide d'une seringue 1,2 mmoles de s-BuLi. Le milieu réactionnel devient rouge brun. La solution résultante est agité pendant 20 min à -78 °C. Sur cette solution, 1,2 mmoles d'électrophile sont ajoutées lentement au mélange qui vire au rouge orangé. En suite on laisse revenir à température ambiante. La réaction est suivie sur ccm. En fin de réaction, 5 ml d'une solution saturée de NH_4Cl est ajoutée. La phase organique est extraite à l'éther (2 x 20 ml), lavée à l'acide, à l'eau puis séchée sur $MgSO_4$ et concentrée. La purification est éffectuée sur colonne de silice avec un système d'élution approprié (mélange de AcOEt / Hexane).

Méthode B :

A 10 ml de THF à -78 °C sous argon on additionnée goutte à goutte à l'aide d'une seringue 1,2 mmoles de s-BuLi puis 1,2 mmoles de TMEDA. La solution est agitée pendant 15 min, puis une solution de N,NDiéthyl benzamide (1 mmoles) dans 3 ml de THF. Le milieu réactionnel devient rouge brun. Après 20 min d'agitation l'électrophile (1,2 mmoles) est ajouté lentement au mélange qui vire au rouge orangé. Après une heure d'agitation on laisse revenir à température ambiante. La réaction est suivie sur ccm. En fin de réaction, une solution saturée de NH_4Cl (5 ml) est ajoutée. La phase organique est extraite à l'éther (2 x 20 ml), lavée à l'acide (HCl 3N), à l'eau puis séchée sur $MgSO_4$ et concentrée. La purification est effectuée sur colonne de silice avec un système d'élution approprié (mélange de AcOEt / Hexane).

N,N-Diéthyl 2-méthoxy-6-méthyl-3,4-méthylènedioxybenzamide 155

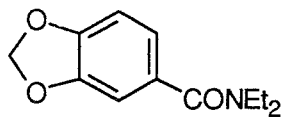


Le groupement méthyle a été introduit en ortho de l'amide par réaction du sBuli dans le THF à -78 °C (avec ou sans TMEDA) puis de l'iodure de méthyle avec un rendement de 90 % selon la **méthode A** ou **B**.

(Constante physique voir voie a)

voie c

N,N-Diéthyl 3,4-méthylènedioxybenzamide162



Ce composé est obtenu quantitativement à partir de l'acide pepironilique : se référer au mode opératoire précédent (Procédure géneral de préparation d'amide à partir d'acide carboxylique).

Constantes physiques :

Pf : 62-65 °C

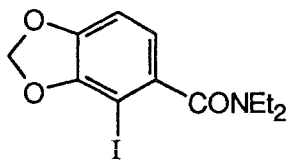
Rf : 0.35 (AcOEt/Hexane 2 : 3)

ir ν_{max} 1660

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : .1.5 (large s, 6H, CH_3 amide), 3.40 (large s, 4H, CH_2 amide), 5.98 (s, 2H, CH_2 méthylènedioxy), 6.80 (m, 3H, *H-2, H-5, H-6* aromatique).

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 13.35 (CH_3 amide), 101.13 (CH_2 méthylènedioxy), 107.20, 107.99 (*C-2, C-5* aromatique), 120.30 (*C-6* aromatique), 130.81 (*C-1* aromatique), 147.36 (*C-3* aromatique); 148.12 (*C-4* aromatique),

N,N-Diéthyl (2-iodo-3,4-méthylènedioxy)benzamide 163



A une solution de 10 g (45 mmol) de N,N-diéthyl (3,4-méthylènedioxy)benzamide **162** dans 300 ml de THF sous argon à -78 °C et sous agitation sont ajouté 30 ml (1.3 eq) de n-BuLi (1.6 M). Le mélange réactionnel devient rouge sang. Après agitation de ce mélange pendant 30 mn à -78 °C une solution de 15 g (1.3 éq) d'iode dans 120 ml de THF est ajoutée goutte à goutte jusqu'a la décoloration totale de la solution puis la persistance de la coloration d'iode. On laisse revenir à la température ambiante puis la solution est hydrolysée par 20 ml d'une solution saturée de NH_4Cl et extraite à l'ether (2 x 200 ml). La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous vide. 13.5 g de N,N-Diéthyl (2-iodo-3,4-méthylènedioxy)benzamide **163** sont obtenus soit un rendement de 85 % après purification par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange d'éluant (AcOEt / Hexane 1 : 4).

Constantes physiques :

Pf : 76-78 °C

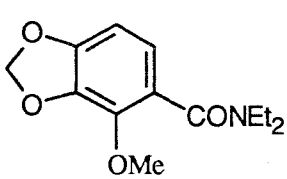
Rf : 0.3 (AcOEt/Hexane 2 : 3)

ir ν_{max} 1660

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.25 (t, 3H, CH_3 amide), 1.28 (t, 3H, CH_3 amide), 3.15 (q, 2H, CH_2 amide), 3.35 (large s, 2H, CH_2 amide), 6.05 (s, 2H, CH_2 méthylènedioxy), 6.70 (d, 1H, *H-5* aromatique), 6.80 (d, 1H, *H-6* aromatique)

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 12.67, 14.04 (CH_3 amide), 39.12, 42.97 (CH_3 amide), 70.49 (*C-2* aromatique), 100.89 (CH_2 méthylènedioxy), 108.46 (*C-5* aromatique), 120.38 (*C-6* aromatique), 135.98 (*C-1* aromatique), 145.99, 149.81 (*C-3 et C-4* aromatique), 170.51 (*CO* amide).

N,N-Diéthyl (2-methoxy-3,4méthylènedioxy)benzamide 161

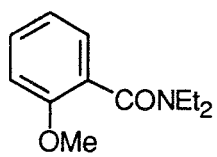


A une solution de 13.5 g (38 mmol) de N,N-diéthyl (2-iodo-3,4méthylènedioxy)benzamide **163** dans 100 ml de méthanol est ajouté une solution de

méthylate de sodium et une quantitée catalytique de CuI. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant une nuit. La réaction est suivie par c.c.m. Après retour à température ambiante, le méthanol est évaporé et le résidu est extrait au CH_2Cl_2 (2 x 200 ml). La phase organique est lavée avec HCl 3N, l'eau, séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous vide. 8 g N,N-diéthyl (2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)benzamide **161** est obtenu avec un rendement de 80% après purification par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange d'éluant (AcOEt / Hexane 1 : 4). Constante physique voir préparation **voie b**

Préparation des composés 164 et 165

N,N-Diéthyl 2-méthoxy-benzamide 163 bis



Ce composé est obtenu quantitativement à partir de l'acide 2-méthoxy benzoique : se référer au mode opératoire précédent (Procédure génerale de préparation des amides à partir des acides carboxyliques)

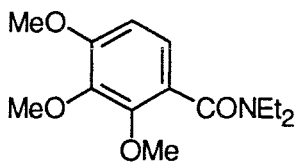
Constantes physiques :

Rf : 0.42 (AcOEt/Hexane 3 : 2)

ir ν_{max} 1665

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 0.98 (t, 3H, CH_3 amide), 1.25 (t, 3H, CH_3 amide), 3.13 (m, 2H, CH_2 amide), 3.52 (m, 2H, CH_2 amide), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 6.89-7.40 (m, 4H, Ph*H* aromatique).

N,N diéthyl-2,3,4-triméthoxybenzamide 180



Ce composé est obtenu quantitativement à partir de l'acide 2, 3, 4-triméthoxy benzoique : se référer au mode opératoire précédent (Procédure géneralee de préparation des amides à partir des acides carboxyliques). A partir de 24 g (112 mmoles) d'acide 2,3,4-

triméthoxybenzoique, il a été obtenu 26,3 g (88%) d'amide après purification sur colonne de silice (AcOEt / Hexane 2 : 3).

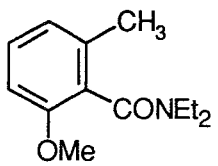
Constantes physiques :

Rf : 0.28 (AcOEt / Hexane 2 : 3)

ir ν_{max} : 1660cm^{-1} (C0)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.02 (t , 3H. C*H*$_3$ amide), 1.24 (t, 3H, C*H*$_3$ amide), .3.18 (m, 2H, C*H*$_2$ amide), 3.4 (m, 2H, C*H*$_2$ amide), 3.8-4.1(m, 9H, 3 C*H*$_3$ méthoxy), 6.7 (d, 1H. Ph*H* aromatique), 6.89 (d, 1H, Ph*H* aromatique).

N,N-Diéthyl (2-méthoxy-6-méthyl)benzamide 164



Ce composé est obtenu avec un rendement de 70 % à partir du N, N-Diéthyl (2-méthoxy)benzamide après purification par HPLC avec un mélange d'éluant (AcOEt / Hexane 1 : 4) : se référer au mode opératoire de métallation (Procédure générale de métallation **méthode A)**

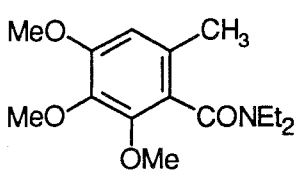
Constantes physiques :

Rf : 0.40 (AcOEt / Hexane 3 : 2)

ir ν_{max} 1665

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 0.96 (t, 3H, C*H*$_3$ amide), 1.23 (t, 3H, C*H*$_3$ amide), 2.22 (s, 2H, C*H3* benzylique), 3.10 (m, 2H, C*H*$_2$ amide), 3.40 (m, 1H, C*H*$_2$ amide), 3.80 (m, s, 4H, C*H*$_2$ amide et OC*H*$_3$), 6.75 (dd, 2H, *H-3* et *H-5* aromatique), 7.20 (t, 1H, *H-4* aromatique).

N, N Diéthyl (6-méthyl-2, 3, 4-triméthoxy)benzamide 165



Ce composé est obtenu avec un rendement de 64-70 % à partir du N, N-diéthyl (2, 3, 4-triméthoxy)benzamide après purification sur colonne de silice avec un mélange d'éluant (AcOEt / Hexane 2 : 3) : se référer au mode opératoire de métallation (Procédure générale de métallation **méthode A** ou **B)**

Constantes physiques :

Rf : 0.34 (AcOEt / Hexane 2 : 3)
ir ν_{max} : 1630 (C0)

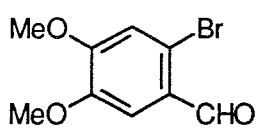
^{1}H RMN 400 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.05 (t , 3H. CH_3 amide), 1.26 (t, 3H, CH_3 amide), 2.2 (s, 3H, CH_3), 3.13 (m, 2H, CH_2 amide), 3.58 (m,2H, CH_2 amide),.3.87 (s, 6H, CH_3 méthoxy), 3.92 (s,3H, CH_3 méthoxy), 6.5 (s, 1H, Ph*H* aromatique).

Préparation du composé 171

Voie a : A partir du 3, 4 diméthoxy benzaldehyde

Le composé **171** a été préparé comme décrit dans la litterature[70] on passant par les intermédiaires suivants.

6-bromoveratraldehyde 166

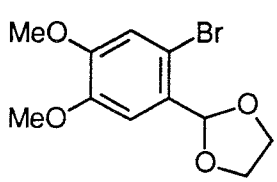


Le composé **166** est obtenu avec un rendement de 80 % à partir de vertraldéhyde selon le même mode opératoire que celui utilisé pour préparer le composé **123**.

Constantes physiques :

Pf : 149-150 °C (litt[70] 148-150 °C)

6-bromovératraldéhyde éthylène acétal glycol 167



150 ml de benzène contenant 12.4 g (5 mmol) de 6-bromo vératraldéhyde, 5.4 g (9 mmol) d'éthylène glycol et 100 mg d'APTS sont chauffés à reflux azéotropique pendant une

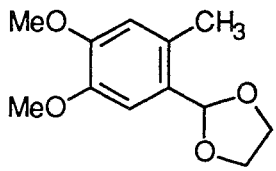
nuit. Le benzène est évaporé et le résidu est filtré sur colonne de silice en utilisant un mélange (AcOEt / Hexane 2 : 3) comme éluant. 11.5 g de **167** sont obtenus soit un rendement de 81 %

Constantes physiques :

Rf : 0.54 (AcOEt / Hexane 2 : 3)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 3.86 (s , 6H. OCH_3), 4.1 (m, 2H, CH_2), 4.3 (m, 2H, CH_2), 6.0 (s, 1H, OC*H*), 7.01 (s, 1H, *H-2*, 7.14 (s, 1H, *H-5*)).

6-méthylvératraldéhyde éthylène acétal glycol 168



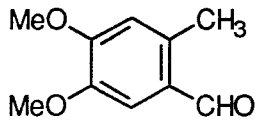
Le composé **168** est obtenu à partir de **167** selon la réaction de métallation par un échange halogène-métal. Le produit **168** est utilisé dans l'étape suivante sans purification.

Constantes physiques :

Rf : 0.54 (AcOEt / Hexane 2 : 3)

^{1}H RMN 400 MHz dans $CDCl_3$ δ : 2.4 (s, 3H, CH_3), 3.90 (s , 6H. OCH_3), 4.02 (m, 2H, CH_2), 4.19 (m, 2H, CH_2) 5.92 (s, 1H, OC*H*), 6.63 (s, 1H, *H-2*), 7.15 (s, 1H, *H-5*).

6-méthyvératraldéhyde 169



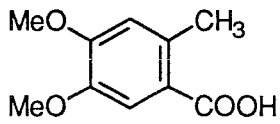
Le composé **169** est obtenu avec un rendement de 80 % à partir du vératraldéhyde selon le même mode opératoire que celui utilisé pour préparer le composé **159**.

Constantes physiques :

Rf : 0.6 (AcOEt / Hexane 2 : 3)

^{1}H RMN 400 MHz dans $CDCl_3$ δ : 2.62 (s, 3H, CH_3), 3.90 (s , 3H. OCH_3), 43.93 (s, 3H, OCH_3), 6.65 (s, 1H, *H-2*), 7.31 (s, 1H, *H-5*), 10.22 (s, 1H, C*H*O).

4,5-diméthoxy-2-méthylbenzoique 170

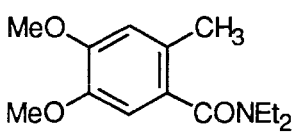


A une solution agitée contenant 15 g de nitrate d'argent dans 60 ml d'eau, on ajoute une solution de 3 g de soude dans 60 ml d'eau. Le mélange ainsi obtenu est agité pendant 15 minutes. L'oxyde d'argent ainsi formé est filtré puis lavé plusieurs fois à l'eau jusqu'à ce que les eaux de lavage ne contiennent plus d'ions nitrates. L'oxyde d'argent d'humide est ajouté à une solution de 12 g de soude dans 150 ml d'eau. Le mélange est agité à 50-60 °C pendant 15 minutes puis on additionne une solution de 11 g de **169** dans 100 ml d'éthanol. L'agitation est maintenue à cette température jusqu'à disparition totale de l'aldéhyde (1 à 2 h). Le mélange réactionnel est concentré à moitié de son volume puis lavé 2 fois à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique concentré et extraite au dichlorométhane. La phase organique est laveé avec une solution saturée de NaCl, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée pour donner 11.56 g (70 %) de **170.**

Constantes physiques :

Pf : 138-140 °C (litt[70] 1139-141 °C)

N,N-diéthyl-4,5-diméthoxy-2-méthylbenzamide 171



Constantes physiques :

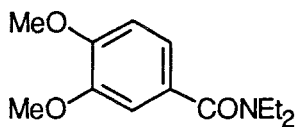
Rf : 0.40 (AcOEt / Hexane 1 : 3)

ir ν_{max} 1630

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1-1.50 (massif, 6H, CH_3 amide), 2.23 (s, 3H, CH_3 benzylique) 2.9-3.75 (m, 4H, CH_2 amide), 3.94 (s, 3H, CH_3 méthoxy), 3.97 (s, 3H, CH_3 méthoxy), 6.68 (s, 1H, *H-5* aromatique)

Voie b: A partir de l'acide 3, 4 diméthoxy benzoïque

N,N diéthyl-3,4-diméthoxybenzamide 172



Ce composé est obtenu quantitativement à partir de l'acide 3, 4 diméthoxy benzoique : se référer au mode opératoire précédent (Procédure génerale de préparation des amides à partir des acides carboxyliques)

Constantes physiques :

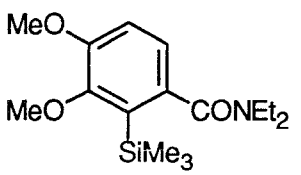
Pf : 130-132 °C (lit [24] 130-132)

Rf : 0.50 (AcOEt / Hexane 2 : 3)

ir ν_{max} 1610

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.25 (t, 6H, CH_3 amide), 3.47 (large s, 4H, CH_2 amide), 3.90 (s, 6H, CH_3 méthoxy), 6.86 (d, 1H, J_{5-6} 9 Hz *H-5* aromatique), 6.95 (s, 1H, *H-2* aromatique), 6.98 (d, 1H, *H-6* aromatique)

N,N-diéthyl-4,5-diméthoxy-2-triméthylsilylbenzamide 173



Ce composé est obtenu avec un rendement de 93 % à partir de **172** après purification sur colonne de silice avec un mélange d'éluant (AcOEt / Hexane 2 : 3) : se référer au mode opératoire de métallation (Procédure générale de métallation **méthode A** ou **B**). L'electrophile dans ce cas est le chlorure de triméthylsilane (TMSCl).

Constantes physiques :

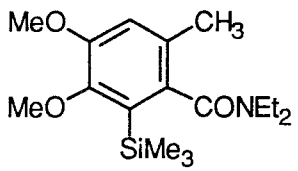
Pf 56.5-57 (lit [24] 57-58) recristalisation hexane-éther

Rf 0.70 (AcOEt/Hexane 1 : 3)

ir ν_{max} 1615

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 0.28 (s, 9H, SiCH_3), 1.08 (t, 3H, CH_3 amide), 1.25 (t, 3H, CH_3 amide), 3.21 (large s, 2H, CH_2 amide), 3.51 (large s, 2H, CH_2 amide), 3.90 (s, 6H, CH_3 méthoxy), 6.90 (dd, 2H, $J_{5,6}$ 8.5 Hz *H-5* et *H-6* aromatique)

N,N-diéthyl (4,5-diméthoxy-6-méthy-2-triméthylsilyl)benzamide 174



Ce composé est obtenu avec un rendement de 90 % à partir de **173** purification sur colonne de silice avec un mélange d'éluant (AcOEt / Hexane 2 : 3) : se référer au mode opératoire de métallation (Procédure générale de métallation **méthode A** ou **B**). L'electrophile dans ce cas est l 'iodure de méthyl (MeI)

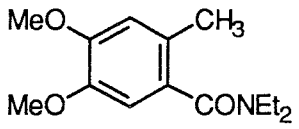
Constantes physiques :

Rf : 0.70 (AcOEt / Hexane 1 : 3)

ir ν_{max} 1617

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 0.24 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1.02 (t, 3H, CH_3 amide), 1.24 (t, 3H, CH_3 amide), 2.17 (s, 3H, CH_3 benzylique), 2.9-3.2 (m, 4H, CH_2 amide), 3.90 (s, 6H, CH_3 méthoxy), 6.72 (s, 1H, *H-5* aromatique)

N,N-diéthyl (4,5-diméthoxy-2-méthyl) benzamide 171

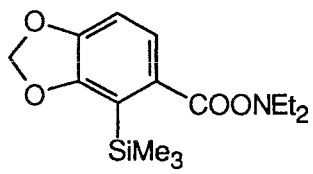


A 10 mmol de **173** en solution dans 50 ml de THF anhydre sont additionnés à température ambiante un excés de fluorure du tétrabuthylammonium (TBAF) (1M dans le THF). La réaction est laissée une nuit. Le THF est évaporé, le residu est repris à l'éther, lavé à l'eau. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, (éluant AcOEt/Hexane 2 : 3)

Constantes physiques : voir voie a

Préparation du composé 176

N,N-Diéthyl (2-triméthylsilyl-3,4-méthylènedioxy)benzamide 175



Ce composé est obtenu avec un rendement de 96 % à partir de **162** après purification sur colonne de silice avec un mélange d'éluant (AcOEt/Hexane 2 : 3) se référer au mode opératoire de metallation (par la méthode **A** ou **B**). L'électrophile dans ce cas est le chlorure de triméthylsilane (TMSCl).

Constantes physiques :

Rf : 0.7 (AcOEt/Hexane 3 : 2)

ir ν_{max} 1660

^{1}**H RMN** 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 0.25 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1.05 (t, 3H, CH_3 amide), 1.20 (t, 3H, CH_3 amide), 3.20 (q, 2H, CH_2 amide), 3.45 (q, 2H, CH_2 amide), 5.89 (s, 2H, CH_2 méthylènedioxy), 6.61 (d, 1H, $J_{5,6}$ 7 Hz, *H-5* aromatique), 6.73 (d, 1H, *H-6* aromatique)

^{13}**C RMN** 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : -0.01 ($Si(CH_3)_3$), 12.88, 13.89 (CH_3 amide), 39.28, 43.69 (CH_3 amide), 100.38 (CH_2 méthylènedioxy), 108.54 (*C-5* aromatique), 117.37 (*C-2* aromatique), 120.01 (*C-6* aromatique), 136.13 (*C-1* aromatique), 146.21, 153.19 (*C-3 et C-4* aromatique), 171.94 (*CO* amide).

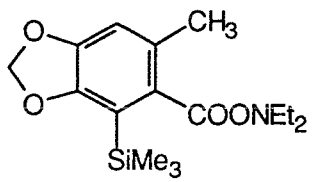
N,N-Diéthyl (3, 4-méthylènedioxy-6-méthyl-2-triméthylsilyl)benzamide 176

($C_{16}H_{25}NO_3Si$) et N,N-Diéthyl(3,4-méthylènedioxy-5-méthyl-2-triméthylsilyl)benzamide 177 ($C_{16}H_{25}NO_3Si$)

Méthode A : ces deux produits sont obtenus dans des proportions **2 : 3** avec un rendement global de 88%. La séparation des produits **176** et **177** est effectuées par HPLC avec un mélange d'éluant (AcOEt / Hexane 1 : 4).

Méthode B : Ces deux produits sont obtenus dans les proportions **8 : 2** avec un rendement global de 90%

N,N-Diéthyl (3,4-méthylènedioxy-6-méthyl 2-triméthylsilyl) benzamide 176



Constantes physiques :

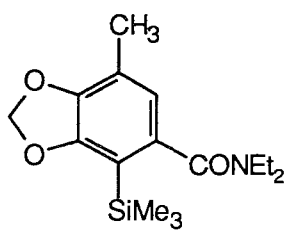
Rf : 0.30 (AcOEt/Hexane 2 : 3)

ir ν_{max} 1660

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 0.25 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1.00 (t, 3H, CH_3 amide), 1.22 (t, 3H, CH_3 amide), 2.12 (s, 3H, CH_3 benzylique), 3.12 (m, 3H, CH_2 amide), 3.90 (m, 1H, CH_2 amide), 5.75 (d, 2H, CH_2 méthylènedioxy), 6.60 (s, 1H, *H-5* aromatique)

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : -0.17 ($Si(CH_3)_3$), 12.69, 13.58 (CH_3 amide), 19.04 (CH_3 benzylique), 38.99, 43.03 (CH_3 amide), 100.23 (CH_2 méthylènedioxy), 111.16 (*C-5* aromatique), 116.16 (*C-2* aromatique), 127.21 (*C-6* aromatique), 134.19 (*C-1* aromatique), 145.89, 151.27 (*C-3 et C-4* aromatique), 170.99 (*CO* amide).

N,N-Diéthyl (3,4-méthylènedioxy-5-méthyl 2-triméthylsilyl) benzamide 177



Constantes physiques :

Rf : 0.26 (AcOEt/Hexane 2 : 3)

Pf : 70-72 °C

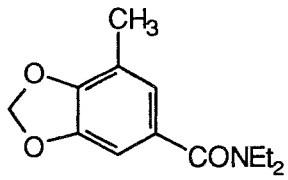
ir ν_{max} 1660

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 0.25 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 1.06 (t, 3H, CH_3 amide), 1.21 (t, 3H, CH_3 amide), 2.16 (s, 3H, CH_3 benzylique), 3.21 (q, 2H, CH_2 amide), 3.60 (q, 2H, CH_2 amide), 5.90 (s, 2H, CH_2 méthylènedioxy), 6.49 (s, 1H, *H-6* aromatique)

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 0.64, 0.41, 0.21 ($Si(CH_3)_3$), 12.42, 12.64 (CH_3 amide), 14.35 (CH_3 benzylique), 38.99, 43.44 (CH_2 amide), 99.97 (CH_2 méthylènedioxy), 113.93 (*C-5*

aromatique), 119.02 (*C-2* aromatique), 121.60 (*C-6* aromatique), 135.68 (*C-1* aromatique), 144.39, 152.48 (*C-3 et C-4* aromatique), 171.74 (*CO* amide).

N,N-Diéthyl (5-méthyl-3,4-méthylènedioxy)benzamide 179



Le composé **179** est obtenu après une désilylation de **177** par action du fluorure de tetrabutylammonium (TBAF) dans le THF.(voir préparation du composé **171**)

Constantes physiques :

Rf : 0.40 (AcOEt / Hexane 2 : 3)

ir ν_{max} 1660

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.15 (t, 6H, CH_3 amide), 2.20 (s, 3H, CH_3 benzylique), 3.38 (large s, 4H, CH_2 amide), 5.95 (s, 2H, CH_2 méthylènedioxy), 6.65 (d, 1H, J 1.5Hz, *H-2* ou *H-6* aromatique), 6.70 (d, 1H, *H-2* ou *H-6* aromatique)

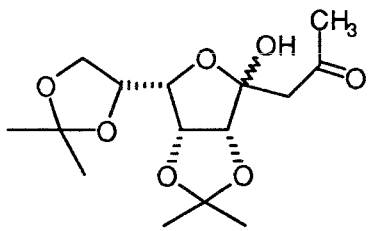
^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 14.68, (CH_3 benzylique), 100.83 (CH_2 méthylènedioxy), 104.55 (*C-2* aromatique), 118.79 (*C-5* aromatique), 122.11 (*C-6* aromatique), 130.40 (*C-1* aromatique), 146.32, 146.60 (*C-3 et C-4* aromatique), 170.73 (*CO* amide).

Procédure générale de condensation de l'anion benzylique sur le sucre

1 mmoles (1 éq) de l'amide sont mis en solution dans 10 ml de THF anhydre à -78 °C, sous atmosphère inerte. L'addition progressive de 1,2 mmoles (1,2 éq) de sBuLi en solution dans cyclohexane provoque une coloration rouge brûnatre du milieu. Après 30 min, 1.3 mmoles (1.3 eq) de 2,3,5,6-di-O-isopropylidène D-gulono 1,4 lactone sont ajoutés. La réaction est suivie sur plaque c.c.m et le mélange est maintenu à -78 °C pendant 1 heure. A la fin de la réaction, 5 ml d'une solution saturée de NH_4Cl est ajoutée. L'extraction se fait au CH_2CL_2, après évaporation du solvant. La phase organique est lavée à l'acide, à l'eau , séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide.

Description des produits

PRODUIT 181



Le composé **181** est obtenu avec 20 % de rendement lors des essais de condensation des anions du l'orthotoluonitrile, du 3,4 méthylène dioxy orthotoluonitrile **124** ou de l'ester méthylique **117.**

Constantes physiques :

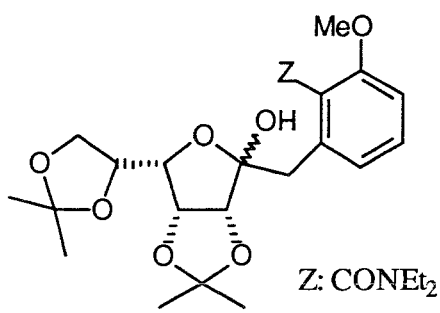
gomme jaune

Rf : 0.68 (AcOEt / Hexane 3 : 2)

ir ν_{max} 3340 (OH), 1605 (CO amide), 1375-1390 (*CH_3* isopropylidène)

^{1}H RMN 400 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.40(st, 6H, *CH_3* isopropylidène), 1.5, 1.58 (2s, 6H, *CH_3* isopropylidène), 2.35 (s, 3H, *CH3* α-CO), 3.12 (ABq, 2H, J_{gem} 18 Hz, *CH_2* méthylène α-CO), 3.85 (dd, 1H, $J_{6,6'}$ 7, $J_{5,6}$ 7.5 Hz, *H*-6), 4.21 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 4, $J_{4,5}$ 8 Hz, *H*-4), 4.31 (dd, 1H, $J_{5,6'}$ 7.5 Hz, *H*-6'), 4.43 (dd, $J_{5,4}$ 8 Hz, *H*-5), 4.61 (d, 1H, $J_{2,3}$ 6 Hz *H-2*), 4.83 (dd, 1H, *H*-3), 4.90 (large s, 1H, O*H*)

PRODUIT 184a



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 1 : 4). Rendement : 80%

Constantes physiques :

gomme jaune

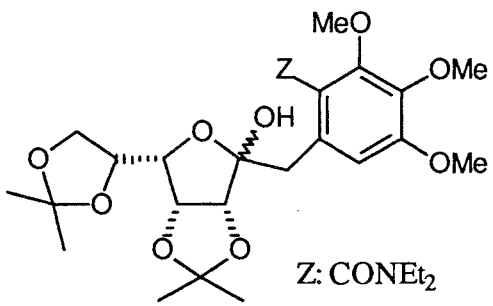
Rf : 0.68 (AcOEt/Hexane 3 : 2)

$[\alpha]_D$: + 16.90 (c 1.272, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 3340 (OH), 1605 (CO amide), 1375-1390 (*CH3* isopropylidène)

^{1}H RMN 400 MHz dans $CDCl_3$ δ : 0.95, 1.30 (2t, 6H, CH_3 amide), 1.35, 1.40, 1.45, 1.52 (4s, 12H, CH_3 isopropylidène), 2.90 (d, 1H, J_{gem} 14.5 Hz, PhCH_2), 3.10-3.30 (massif, 3H, CH_2 amide), 3.45 (d, 1H, PhCH_2), 3.69 (t, 1H, $J_{6,6'}$ 8.5, $J_{5,6}$ 7.5 Hz, *H*-6), 3.80 (s, 3H, OCH_3 méthoxy), 3.98 (massif, 1H, CH_2 amide), 4.11 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 4.5, $J_{4,5}$ 8.5 Hz, *H*-4), 4.21 (dd, 1H, $J_{5,6'}$ 6.5 Hz, *H*-6'), 4.29 (d, $J_{2,3}$ 6 Hz, *H*-2), 4.34 (m, 1H, *H-5*), 4.70 (dd, 1H, *H*-3), 6.70 (d, 1H, Ph*H*), 6.73 (massif, 2H, Ph*H*)

PRODUIT 184b



La purification sur colonne de silice (AcOEt / Hexane 1 : 4) donne un produit qui cristallisé. (1,3g, 65%)

Constantes physiques :

P.F : 108 -110 °C

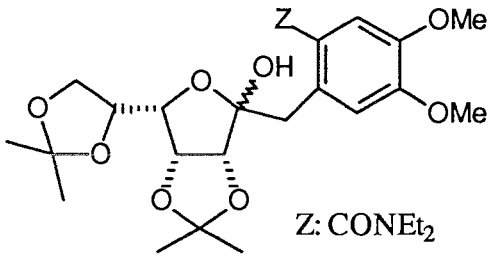
Rf : 4 (AcOEt / Hexane 3 : 2)

$[\alpha]_D$: + 4.66° (c 1.31, $CHCl_3$)

ir ν_{max} : 32O0 (OH), 1620 (CO), 1380 (isopropylidène)

^{1}H RMN 400 MHz dans $CDCl_3$ δ : 0.96, 1.25 (2t, 6H, CH_3 amide), 1.31, 1.39, 1.46, 1.53 (4s, 12H, CH_3 isopropylidène), 2.89 (d, 1H, J_{gem} 14 Hz, PhCH_2), 2.98-3.15 (massif, 2H, CH_2 amide), 3.34 (d, 1H, PhCH_2), 3.45 (massif, 1H, CH_2 amide), 3.70 (t, 1H, $J_{6,6'}$ 8.5, $J_{5,6}$ 8 Hz, *H*-6), 3.82-3.86 (massif, 6H, OCH_3 méthoxy), 3.89 (s, 3H, OCH_3 méthoxy), 4.07 (massif, 1H, CH_2 amide), 4.14 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 4.5 Hz, $J_{4,5}$ 8.5 Hz, *H*-4), 4.21 (dd, 1H, $J_{5,6'}$ 6.5 Hz, *H*-6'), 4.32 (massif, 1H, *H*-5), 4.34 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 6 Hz, *H*-2), 4.73 (dd, 1H, *H*-3), 7.02, 7.05 (2s, 1H, *H* aromatique). deux anomères.

PRODUIT 184c



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 1 : 4). Rendement : 75%,

Constantes physiques :

P.F : 135-138 °C

Rf : 0.44 (AcOEt / Hexane 3 : 2)

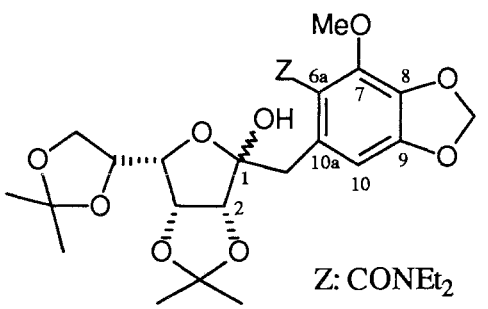
$[\alpha]_D$: - 25.07° (c 1.265, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 3220 (OH), 1600 (CO amide), 1370-1390 (*CH_3* isopropylidène)

^{1}H RMN 400 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.05, 1.25 (2t, 6H, *CH_3* amide), 1.30, 1.40, 1.45, 1.55 (4s, 12H, *CH_3* isopropylidène), 2.98 (d, 1H, J_{gem} 14.5 Hz, Ph*CH_2*), 3.19 (m, 1H, *CH_2* amide), 3.34 (massif, 3H, Ph*CH_2* et *CH_2* amide), 3.70 (t, 1H, $J_{6,6'}$ 8.5, $J_{5,6}$ 7.5 Hz, *H*-6), 3.75 (m, 1H, *CH_2* amide), 3.84, 3.85 (2s, 6H, O*CH_3* méthoxy), 4.13 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 4.5, $J_{4,5}$ 8.5 Hz, *H*-4), 4.21 (dd, 1H, $J_{5,6'}$ 6.5 Hz, *H*-6'), 4.33 (massif, 2H, $J_{2,3}$ 5.5 Hz, *H*-2 et *H-5*), 4.76 (dd, 1H, *H*-3), 6.65 (s, 1H, *H* aromatique), 6.85 (s, H, *H* aromatique).

Anal. Calc pour $C_{26}H_{38}NO_9$: C, 61.29, H, 7.46, N, 2.75. Trouvé : C, 61.28, H, 7.46, N, 2.75 %.

PRODUIT 184d



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 2 : 8). Rendement : 68% deux anomères.

Constantes physiques :

P.F : 150-152 °C

Rf : 0.22 et 0.44 2AcOEt/3Hexane)

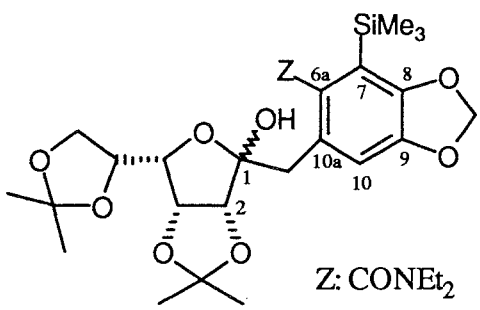
ir ν_{max} 3220 (OH), 1605-1650 (CO amide), 1370-1390 (*CH3* isopropylidène)

^{1}H RMN 400 MHz dans $CDCl_3$ δ : 0.98, 1.24 (2t, 6H, CH_3 amide), 1.33, 1.40, 1.45, 1.5 (4s, 12H, CH_3 isopropylidène), 2.82 (d, 1H, J_{gem} 14.5 Hz, PhCH_2), 3.12 (m, 3H, CH_2 amide), 3.30 (d, 1H, PhCH_2), 3.69 (m, 1H, $J_{6,6'}$ 8.5, $J_{5,6}$ 7.5 Hz, *H*-6), 3.98 (m, 4H, CH_2 amide et OCH_3), 4.11 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 4.5, $J_{4,5}$ 8.5 Hz, *H*-4), 4.20 (dd, 1H, $J_{5,6'}$ 6.5 Hz, *H*-6'), 4.31 (m, 2H, $J_{2,3}$ 5.5 Hz, *H*-2 et *H*-5), 4.71 (dd, 1H, *H*-3), 5.90 (d, 1H, OCH_2O), 5.96 (d, 1H, OCH_2O), 6.90 (s, H, Ph*H*).

^{13}C RMN δ : 12.42, 13.92 (CH_3 amide), 24.99, 25.12, 26.16, 26.69 (CH_3 isopropylidène), 36.42 (CH_2 benzylique), 39.80, 42.70 (CH_2 amide), 59.75 (CH_3 méthoxy), 60.03 (*C-6*), 76.10 (*C-2*ou *C-5*), 80.59 (*C-4*), 80.84 (*C-3*), 83.92 (*C-2*ou *C-5*), 101.27 (OCH_2O), 104.93, (*C-10*), 106.17 ($C(CH_3)_2$), 109.65 (C, *C-6a*), 112.59 (*C-1*), 123.03 ($C(CH_3)_2$), 129.30 (*C-10a* aromatique), 138.87, (*C-7* aromatique), 150.01 (*C-8 et C-9*), 169.26 (*CO* amide).

Anal. Calc pour $C_{26}H_{37}NO_{10}$: C, 59.66, H, 7.00, N, 2.68. Trouvé : C, 59.85, H, 7.00, N, 2.78 %.

PRODUIT 184e



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 1 : 4). Rendement : 80% deux anomères.

Constantes physiques :

huile jaune

Rf : 0.50 et 0.70 (AcOEt / Hexane 2 : 3)

$[\alpha]_D$: - 6.38 (c 1.645, $CHCl_3$)

irν_{max} 3220 (OH), 1605-1650 (CO amide), 1370-1390 (*CH3* isopropylidène)

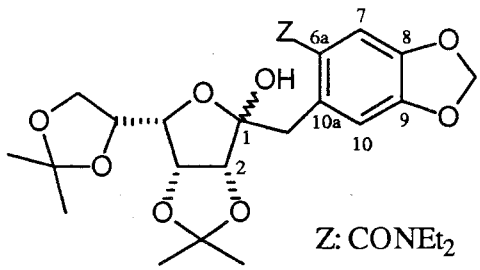
^{1}H RMN 400 MHz dans $CDCl_3$ δ : 0.13 (t, 9H, $Si(CH_3)_3$), 0.90, 1.02 (2t, 6H, CH_3 amide), 1.33, 1.40, 1.45, 1.50 (4s, 12H, CH_3 isopropylidène), 2.75 (d, 1H, J_{gem} 14.5 Hz, PhCH_2), 2.98,

3.25 (2q, 2H, CH_2 amide), 3.29 (d, 1H, PhCH_2), 3.45 (q, 1H, CH_2 amide), 3.69 (massif, 2H, $J_{6,6'}$ 8.5, $J_{5,6}$ 7.5 Hz, *H*-6 et CH_2 amide), 4.11 (massif, 1H, $J_{3,4}$ 4.5, $J_{4,5}$ 8.5 Hz, *H*-4), 4.20 (dd, 1H, $J_{5,6'}$ 6.5 Hz, *H*-6'), 4.26 (d, 1H, $J_{2,3}$ 5.5 Hz, *H*-2), 4.33 (dd, 1H, *H-5*), 4.68 (dd, 1H, *H*-3), 5.98 (s, 1H, OCH_2O), 6.00 (s, 1H, OCH_2O), 7.15 (s, H, *H* aromatique).

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : -0.86, 0.00, 0.34 ($Si(CH_3)_3$), 12.94, 13.85 (CH_3 amide), 25.15, 25.59, 26.26, 26.80 (CH_3 isopropylidène), 36.82 (CH_2 benzylique), 40.04, 43.71 (CH_2 amide), 66.27 (*C-6*), 76.05(*C-5*), 80.62 (*C-4*), 80.74 (*C-3*), 83.75 (*C-2*), 100.53 (OCH_2O), 106.11 ($C(CH_3)_2$), 109.64 (*C-6a*), 111.25 (*C-10*), 112.56 (*C-1*), 115.31 ($C(CH_3)_2$), 127.57 (*C-10a* aromatique), 134.36, (*C-7* aromatique), 146.38, 151.68 (*C-8, C-10a et C-9* aromatique), 173.23 (*CO* amide).

Anal. Calc pour $C_{28}H_{43}O_9NSi$: C, 59.45, H, 7.66, N, 2.48. Trouvé : C, 53.59, H, 6.68, N, 2.33 %.

PRODUIT 184e bis



4.3 ml (1.2 eq) de fluorure de tétrabutylamonium 1M dans le THF sont additionés à 2.05 g (3.63 mmol) de **184e** en solution dans 20 ml de THF. Le mélange est agité à température ambiante, la réaction est suivie par c.c.m (AcOEt / Hexane 2 : 3) est totale après 3 heures. Après évaporation du solvant et extraction au dichlorométhane, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$.et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice avec un mélange d'éluant (AcOEt / Hexane 1 : 4). 1.3 g du produit **184e bis** sont obtenu soit un rendement de 80%.

Constantes physiques :

gomme jaune

Rf : 0.33 (AcOEt / Hexane 2 : 3)

$[\alpha]_D$: - 8.35 (c 1.88, $CHCl_3$)

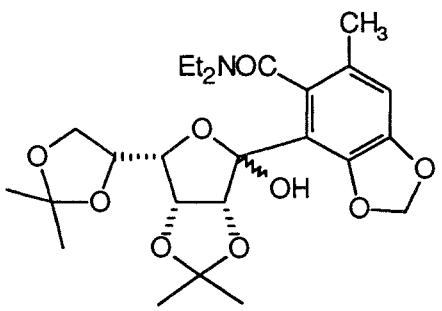
ir ν_{max} 3300 (OH), 1630 (CO amide), 1375-1390 (CH_3 isopropylidène)

^{1}H RMN 400 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.02, 1.22 (2t, 6H, CH_3 amide), 1.30, 1.40, 1.45, 1.50 (4s, 12H, CH_3 isopropylidène), 2.93 (d, 1H, J_{gem} 14 Hz, PhCH_2), 3.17 (massif, 1H, CH_2 amide), 3.30

(massif, 3H, CH_2 amide et PhCH_2), 3.68 (t, 1H, $J_{6,6'}$ 8, $J_{5,6}$ 7.5 Hz, *H*-6), 3.80 (m, 1H, CH_2 amide), 4.10 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 4, $J_{4,5}$ 8 Hz, *H*-4), 4.20 (t, 1H, $J_{5,6'}$ 6 Hz, *H*-6'), 4.33 (massif, 2H, $J_{2,3}$ 5 Hz, *H*-2 et *H*-5), 4.71 (t, 1H, *H*-3), 5.95 (d,21H, OCH_2O), 6.60 (s, H, Ph*H H-10*), 7.18 (s, H, Ph*H H-7*)

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 13.05, 14.32 (CH_3 amide), 25.24, 25.61, 26.30, 26.81 (CH_3 isopropylidène), 36.69 (CH_2 benzylique), 39.76, 43.72 (CH_2 amide), 66.24 (*C-6*), 76.10(*C-5*), 80.60 (*C-4*), 80.90 (*C-3*), 84.01 (*C-2*), 96.21 ($C(CH_3)_2$), 101.50 (OCH_2O), 105.96 (*C-10*), 109.68 (*C-6a*), 111.00 (*C-7*), 112.68 (*C-1*), 129.22 ($C(CH_3)_2$), 129.60 (*C-10a*), 146.00, 148.60 (*C-8 et C-9*), 171.98 (*CO* amide).

PRODUIT 185



Ce composé a été obtenu selon le mode opératoire classique de condition utiliser pour les autres substrats, le changement de la base donne le même produit. (n-BuLiou LDA)

La purification sur colonne de silice (AcOEt/Hexane 1 : 1) donne un mélange d'anomères avec un rendement de 72 %.

Constantes physiques :

P.F : 79-80 °C

Rf : 0.26-.22 (AcOEt / Hexane 3 : 2)

ir ν_{max} : 1660 (CO) et 1380 (isopropylidène)

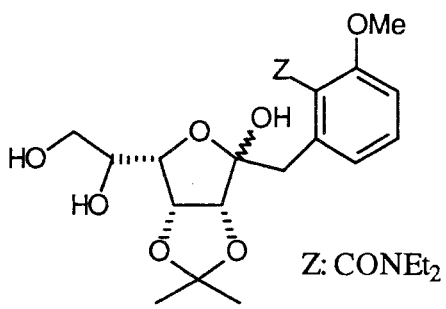
^{1}H RMN 400 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.13, 1.28 (2t, 6H, CH_3 amide), 1.31, 1.35, 1.42, 1.45 (4s, 12H, CH_3 isopropylidène), 2.18 (s, 3H, PhCH_3), 2.98-3.70 (massif, 4H, CH_2 amide), 4.15 (massif, 2H, *H*-4 et *H*-5), 4.20 (massif, 2H, $J_{6,6'}$ 8, $J_{5,6}$ 8 Hz, *H*-6 et *H*-6'), 4.75 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 4.5 Hz, *H*-3), 4.98 (d, 1H, $J_{2,3}$ 5.50 Hz, *H*-2), 5.97 (m, 1H, CH_2 méthylènedioxy), 6.80 (2s, 1H, *H* aromatique). deux anomères

Procédure générale de déprotection sélective

A 1 mmoles de composé composé protégé en solution dans 20 ml THF sont additionné 20 ml d'un mélange AcOH/H_2O (3 : 7). Le mélange réactionnel est maintenu à une température de 60°-65 °C. La réaction est suivie sur ccm. A la fin de la réaction (temps variable selon le produit), le solvant est évaporé et une coévaporation au toluène (3 fois) est effectuée pour éliminer les traces d'eau-acide.

Description des produits

PRODUIT 186a



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 4/1). Rendement : 90% deux anomères.

Constantes physiques :

P.F : 136-138 °C

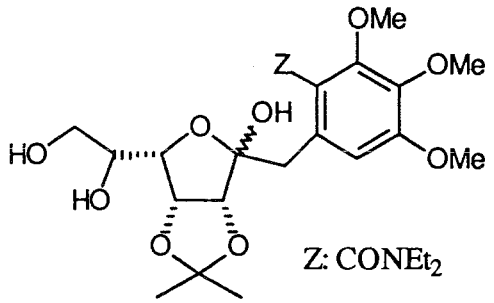
Rf : 0.4 (AcOEt)

$[\alpha]_D$: + 0.76, (c 1.723, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 3424, 2990, 2936, 1715, 1595, 1481, 1380

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.00, 1.26 (2t, 6H, CH_3 amide), 1.33, 1.55 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2.30 (large s, 1H, O*H*) 2.76 (d, 1H, J_{gem} 14.5 Hz, PhCH_2), 3.14 (massif, 3H, CH_2 amide), 3.48 (d et t, 2H, *H*-6' et PhCH_2) 3.70 (massif, 2H, CH_2 amide et *H*-6), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.10 (massif, 2H, *H*-4 et *H*-5), 4.31 (d, 1H, $J_{2,3}$ 6 Hz, *H*-2), 4.81 (dd, $J_{3,4}$ 4 Hz, 1H, *H*-3), 6.79 (m, 2H, *H* aromatique et O*H*), 7.20 (d, 1H, *H* aromatique), 7.30 (s et dd, 2H, *H* aromatique et O*H*)

PRODUIT 186b



La purification est faite sur une colonne de silice (AcOEt/Hexane 3 : 2). **186b** est obtenu avec un rendement de 95%

Constantes physiques :

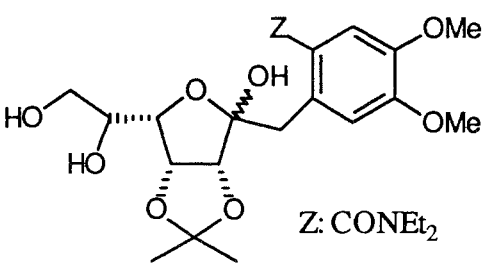
Rf : 0.37 (AcOEt)

$[\alpha]_D$: - 3.89, (c 1.59, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 3420-3.250, 2990, 2936, 1715, 1600, 1481, 1380

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.04, 1.29 (2t, 6H, CH_3 amide), 1.36, 1.60 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2.32 (large s, 1H, O*H*), 2.76 (d, 1H, J_{gem} 14 Hz, PhCH_2), 3-3.18 (massif, 2H, CH_2 amide), 3.21-3.33 (massif, 2H, CH_2 amide), 3.37 (d , 1H, PhCH_2) 3.69-3.83 (massif, 2H, *H*-6 et *H*-6'), 3.85-3.90 (m, 9H, OCH_3), 4.16 (massif, 1H, *H*-5), 4.17 (t, 1H, $J_{3,4}$ 4, $J_{4,5}$ 5 Hz, *H*-4) 4.28 (d, 1H, $J_{2,3}$ 5.5 Hz, *H*-2), 4.82 (dd, 1H, *H*-3), 7.00 (s, 1H, *H-10*).

PRODUIT 186c



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 4 : 1). le composé **186c** est obtenu avec un rendement : 92%.

Constantes physiques :

Rf : 0.44 (AcOEt)

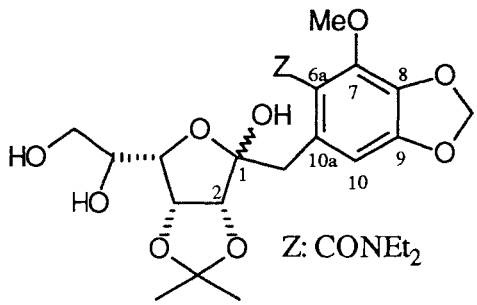
$[\alpha]_D$: - 40.40° (c 1.04, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 3420, 2984, 2934, 1710, 1594, 1480, 1378

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.10, 1.25 (2t, 6H, CH_3 amide), 1.32, 1.35 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2.78-2.83 (massif, 4H, O*H* et PhCH_2), 3.2-3.4 (massif, 4H, CH_2 amide), 3.56-3.58 (massif, 2H, *H*-6 et *H*-6'), 3.85-3.90 (massif, 8H, OCH_3, *H*-5 et *H*-4), 4.10 (m, 2H, *H*-2 et *H*-3), 4.40 (large s, 1H, O*H*), 6.65 (s, 1H, *H*aromatique), 7.30 (s, 1H, *H*aromatique)

Masse EI (m/z) 469 (M+), 408, 351, 251, 179

PRODUIT 186d



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 4/1). Rendement : 90% un mélange de deux anomères.

Constantes physiques :

P.F : 153-156 °C

Rf : 0.4 (AcOEt)

$[\alpha]_D$: + 3.17° (c 1.76, $CHCl_3$)

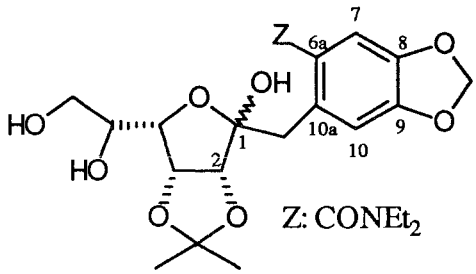
ir ν_{max} 3334-2980 (OH), 1650-1605 (CO amide), 1449-11375 (*CH_3* isopropylidène)

^{1}H RMN 400 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.40, 1.29 (2t, 6H, CH_3 amide), 1.37, 1.55 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2.45 (large s, 1H, O*H*) 2.67 (d, 1H, J_{gem} 14.5 Hz, PhCH_2), 3.32 (massif, 4H, CH_2 amide et PhCH_2), 3.75 (massif, 3H, CH_2 amide et *H*-6 et *H*-6'), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 4.10 (massif, 2H, $J_{3,4}$ 4 Hz, *H*-4 et *H*-5), 4.35 (d, 1H, $J_{2,3}$ 6 Hz, *H*-2), 4.85 (dd, 1H, *H*-3), 5.95 (s et dd, 3H, OCH_2O et O*H*), 6.80 (2s, 2H, *H* aromatique et O*H*)

^{13}C RMN δ : 12.69, 14.04 (CH_3 amide), 24.54, 26.01, (CH_3 isopropylidène), 36.46 (CH_2 benzylique), 39.79, 43.26 (CH_2 amide), 60.10 (CH_3 méthoxy), 64.14 (*C-6*), 70.79 (*C-4*), 77.19 (*C-5*), 81.45 (*C-3*), 84.22 (*C-2*), 101.47 (OCH_2O), 104.66, (*C-10*), 104.86 (*C-6a*), 112.68 (*C-1*), 123.03 ($C(CH_3)_2$),, 129.04 (*C-10a* aromatique), 134.57, (*C-7* aromatique), 150.03 (*C-8 et C-9*), 169.43 (*CO* amide).

Anal. Calc pour $C_{23}H_{33}NO_{10}$: C, 57.13, H, 6.88, N, 2.95. Trouvé : C, 57.12, H, 6.86, N, 2.90 %.

PRODUIT 186e



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 1 : 4). Rendement : 83% deux anomères.

Constantes physiques :

P.F : 165-168 °C

Rf : 0.30 (AcOEt)

$[\alpha]_D$: - 26.90 (c 1.152, $CHCl_3$)

ir ν_{max} : 3419, 2980, 17722, 1599, 1477, 1377

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.05, 1.25 (2t, 6H, CH_3 amide), 1.35, 1.50 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2.80 (d, 2H, J_{gem} 14 Hz, $PhCH_2$), 2.90-3.50 (massif, 5H, 2 *OH* et CH_2 amide), 3.60 (massif, 3H, CH_2 amide, *H*-6 et *H*-6'), 4.05 (m, 1H, *H*-4), 4.12 (m, 1H, *H*-5), 4.34 (m, 1H, *H*-2), 4.82 (t, 1H, $J_{2,3}$ 3, $J_{3,4}$ 6 Hz, *H*-3), 5.98 (d,2H, J_{gem} 8.5 Hz, OCH_2O), 6.62 (s, H, *H* aromatique), 6.98 (large s, 1H, *OH*), 7.13 (s, H, *H* aromatique)

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 12.92, 14.25 (CH_3 amide), 24.73, 26.15 (CH_3 isopropylidène), 34.80 (CH_2 benzylique), 39.93, 43.80 (CH_2 amide), 63.79 (*C-6*), 71.03 (*C-4*), 77.63 (*C-5*), 81.34 (*C-3*), 84.40 (*C-2*), 101.53 (OCH_2O), 105.42 (*C-10*), 105.89 (*C-6a*), 110.98 (*C-7*), 112.60 (*C-1*), 128.96 ($C(CH_3)_2$), 129.48 (*C-10a*), 146.01, 148.57 (*C-8 et C-9*), 172.07 (*CO* amide).

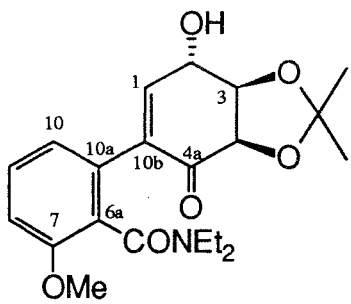
Procédure générale de carbocyclisation

A 1 mmole de diol en solution dans 20 ml de méthanol sont additionné à température ambiante 1,3 mmoles de $NaIO_4$. Il se forme un précipité blanc. La réaction est suivie sur ccm (AcOEt). A la fin de la réaction, le solvant est évaporé (pas à sec) puis l'extraction se fait au CH_2Cl_2. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous vide. Le résidu obtenu est ensuite mis en solution dans du 20 ml de THF anhydre auquel on ajoute 3

mmoles (3 éq) de Na_2CO_3. Il y a formation d'une suspension. A ce mélange, on additionne une quantité catalytique de DBU (1 à 2 gouttes). Le milieu réactionnel devient légèrement rouge au fur et à mesure de l'avancement de la réaction. Après 3 à 6 heures, la neutralisation est faite délicatement avec une solution de HCl 3N. L'extraction est effectuée à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. La purification est effectuée sur une colonne de silice.

Description des produits

PRODUIT 188a



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 4/1). Rendement : 70%, deux rotamères (rotamère A 33 %, rotamère B 66%)

Constantes physiques :

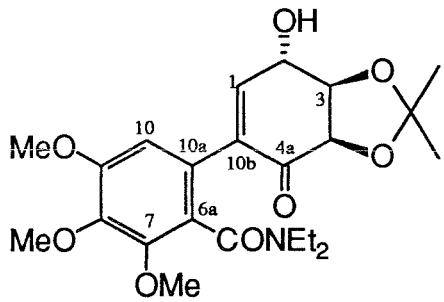
Rf : 0.32-0.20 (AcOEt)

$[\alpha]_D$: - 129.63, (c 0.270, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 3390 (*OH*), 1780 (*CO* énone), 1705 (*CO* acétate), 1600 (*CO* amide), 1390 (CH_3 isopropylidène)

^{1}H RMN 400 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 0.90 (t, 2H, CH_3 amide), 1.20 (massif, 4H, CH_3 amide), 1.40 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 3.30-3.60 (massif, 4H, CH_2 amide), 3.80 (s, 0.99 H, OCH_3, rotamère A), 3.85 (s, 1,98H, OCH_3, rotamère B), 4.48 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 4, $J_{3,4}$ 7 Hz, *H*-3), 4.55 (massif, 3H, $J_{1,2}$ 3 Hz, *H-2* et *H*-4), 6.90 (massif, 3H, Ph*H* et *H-1*), 7.11 (massif, 1H, Ph*H*)

PRODUIT 188b



La purification est effectuée sur colonne de silice (AcOEt/Hexane 3 : 2). Rendement : 80%, deux rotamères (Rotamère A 7O%, Rotamère B 30%)

Constantes physiques :

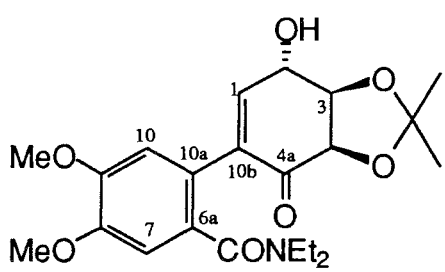
Rf : 0.38 (AcOEt)

$[\alpha]_D$: - 34.79 °, (c 1.69, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 3400 (*OH*); 1700 (*CO* énone), 1600 (*CO* amide), 1390 (CH_3 isopropylidène)

^{1}H RMN 400 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.00 (t, 3H, CH_3 amide), 1.15 (massif, 3H, CH_3 amide), 1.42 (s, 3H, CH_3 isopropylidène), 1.46 (s, 3H, CH_3 isopropylidène), 2.3 (large s, 1H, *OH*), 3.10-3.45 (massif, 2H, CH_2 amide), 3.45-3.55 (massif, 2H, CH_2 amide), 3.80-4.00 (massif, 9H, OCH_3 méthoxy), 4.45-4.75 (m, 3H, *H*-2, *H*-3 et *H*-4), 6.51 (s, 0.7H, *H* aromatique, rotamère A), 6.54 (s, 0.3H, *H* aromatique, rotamère B), 6.85 (s, 0.7H, *H*-1 rotamère A), 7.00 (s, 0.3H, *H*-1 rotamère B).

PRODUIT 188c



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 4/1). Rendement : 76%

Constantes physiques :

P.F : 203-204 °C

Rf : 0.37 (AcOEt)

$[\alpha]_D$: - 17.8 °, (c 0.588, $CHCl_3$)

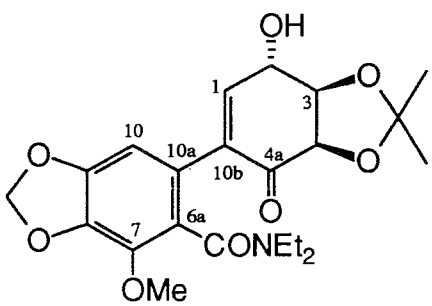
ir ν_{max} 3500 (*OH*), 1780 (*CO* énone), 1600 (*CO* amide), 1390 (CH_3 isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.10 (massif, 6H, CH_3 amide), 1.40 (s, 6H, CH_3 isopropylidène), 3.20-3.40 (massif, 4H, CH_2 amide), 3.90, 3.95 (2s, 6H, OCH_3 méthoxy), 4.55 (massif, 2H, $J_{2,3}$ 4 Hz, *H*-2, *H*-3), 6.63 (d, 1H, $J_{3,4}$ 6 Hz, *H*-4), 6.75 (s, 1H, *H-10*), 6.78 (s, 1H, *H-7*), 6.80 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3 Hz, *H-1*)

Anal. Calc pour $C_{22}H_{27}NO_8$: C, 62.98, H, 6.97, N, 3.34 Trouvé : C, 62.44, H, 6.04, N, 4.73. %.

Masse EI (m/z) 419 (M+), 304, 246, 100, 72, 43,

PRODUIT 188d



La purification est effectuée sur colonne de silice (AcOEt/Hexane 3 : 2). deux rotamères (Rotamère A 34%, Rotamère B 66%) soit un rendement de 70 %

Constantes physiques :

Pf : 198-200 °C

Rf : 0.51 (AcOEt)

$[\alpha]_D$: - 39.34° (c 0.98, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 3350 (OH), 1740 (CO Cétone α β insaturé), 1600 (CO amide), 1380-1390 (CH_3 isopropylidène)

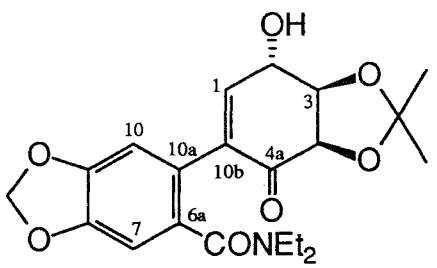
^{1}H RMN 400 MHz dans $CDCl_3$ δ 0.90 (t, 3H, CH_3 amide), 1.30 (t, 3H, CH_3 amide), 1.40, 1.42 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2.80-3.80 (m, 4H, CH_2 amide), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.54 (m, 2H, $J_{3,4}$ 7 Hz, *H*-3 et *H*-4), 4.57(d, 1H, $J_{1,2}$ 3, $J_{2,3}$ 4 Hz, *H*-2), 5.98 (dd, 2H, OCH_2O), 6.28 (s, 0.33H, *H* aromatique, rotamère A), 6.45 (s, 0.66H, *H* aromatique rotamère B), 6.81 (d, 0.33H, *H*-1 rotamère A), 6.93 (d, 0.66H, *H*-1 rotamère B).

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 12.56, 13.53 (*C*H_3 amide), 25.61, 27.33, (*C*H_3 isopropylidène), 38.59, 43.33 (*C*H_3 amide), 59.87 (*C*H_3 méthoxy), 66.40 (*C-2*), 75.43, 78.95 (*C-3* et *C-4*), 101.52 (O*C*H_2O), 105.02 (*C-10*), 110.20 (*C-6a*), 126.34 (*C*$(CH_3)_2$), 128.35, 136.18 (*C-10a* et *C-10b*), 137.57, 139.44 (*C-8 et C-9*), 145.94 (*C-1*), 149.56 (*C-7*), 166.99, (*CO* amide), 193.75 (*C-4a*).

Anal. Calc pour $C_{23}H_{33}NO_8$: C, 60.95, H, 6.28, N, 3.23. Trouvé : C, 59.98, H, 6.33, N, 3.41 %.

Masse EI (m/z) 433 (M+), 418, 305, 273, 260, 72, 43

PRODUIT 188e



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 4/1). Rendement : 83%

Constantes physiques :

Rf : 0.47 (AcOEt)

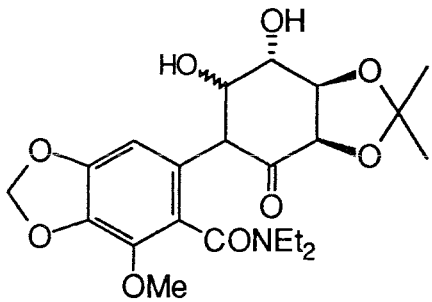
$[\alpha]_D$: - 41.02, (c 1.365, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 1770 (CO énone), 1625 (CO amide), 1380 (*CH3* isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.10 (2t, 6H, C*H*$_3$ amide), 1.40 (s, 6H, C*H*$_3$ isopropylidène), 3.30 (massif, 4H, C*H*$_2$ amide), 4.52 (massif, 3H, *H*-2, *H*-3 et *H*-4), 5.00 (large s, 1H, O*H*), 6.00 (s,2H, OC*H*$_2$O), 6.66 (s, 1H, *H-10*), 6.70 (s, 1H, *H-7*), 6.73 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 2, $J_{1,3}$ 1.5 Hz, *H-1*)

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 12.37,13.65 (*C*H_3 amide), 25.48, 27.17, (*C*H_3 isopropylidène), 39.06, 43.28 (*C*H_2 amide), 66.33 (*C-2*), 75.41, 78.94 (*C-3* et *C-4*), 101.71 (O*C*H_2O), 106.35 (*C-10*), 109.85 (*C-6a*), 110.34 (*C-7*), 127.83 (*C*$(CH_3)_2$), 129.40, 137.14 (*C-10a* et *C-10b*), 145.22 (*C-1*), 147.22, 148.18 (*C-8 et C-9*), 170.29 (*CO* amide), 194.09 (*C-4a*).

PRODUIT 189d



Ce produit est formé en même temps que **188d** avec un rendement de 18 %.

Constantes physiques

Rf : 0.38 (AcOEt)

$[\alpha]_D$: - 29.1° (c 0.955, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 3400 (OH), 1740 (CO), 1600 (CO amide), 1380-1390 (*CH3* isopropylidène)

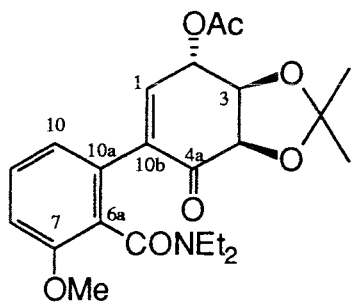
^{1}H RMN 400 MHz dans $CDCl_3$ δ : 0.80, 1.20 (2t, 6H, CH_3 amide), 1.35, 1.50 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 3.1-3.70 (massif, 4H, CH_2 amide), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 4.20 (m, 1H, $J_{3,4}$ 3.5 Hz, *H*-4), 4.40(d, 1H, $J_{1,10b}$ 6 Hz, *H*-10b), 4.50 (t, 1H, $J_{1,2}$ 6 Hz, $J_{2,3}$ 6 Hz, *H*-2), 4.73 (m, 2H, *H*-1 et *H*-3), 5.98 (d, 2H, J_{gem} 2 Hz, OCH_2O), 6.04 (s, 1H, *H* aromatique).

Procédure générale d'acétylation

A 1 mmole d'énone en solution dans 5 ml de pyridine est ajouté à température ambiante 0.3 ml d'anhydride acétique. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et l'extraction est effectuée au CH_2Cl_2. La phase organique est lavée à HCl 3N, à NaOH 3N et à l'eau puis séchée sur $MgSO_4$. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice.

Description des produits

PRODUIT 190a



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 4/1). Rendement : 84%, rotamères (rotamère A 34 %, rotamère B 66 %)

Constantes physiques :

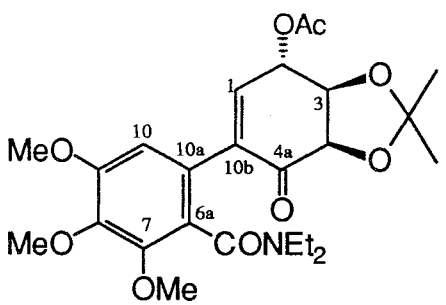
Rf : 0.55 (AcOEt)

$[\alpha]_D$: + 14.6°, (c 0.984, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 1765 (*CO* énone), 1715 (*CO* acétate), 1630 (*CO* amide), 1395 (CH_3 isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 0.90, 1.30 (2t, 6H, CH_3 amide), 1.40, 1.50 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2.13 (s, 0.99H, CH_3 acétate rotamère A), 2.14 (s, 1.11H, CH_3 acétate rotamère B), 2.90-3.70 (massif, 4H, CH_2 amide), 3.80 (s, 0.99H, OCH_3 acétate rotamère A), 3.82 (s, 2.1H, OCH_3 rotamère B), 4.53 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 4, $J_{3,4}$ 7 Hz, *H*-3), 4.62 (d, 1H, *H*-4), 5.66 (m, 1H, $J_{1,2}$ 3 Hz, *H-2*), 6.72 (d, 0.34H, *H*-1 rotamère A), 6.87 (d, 1H, *H*-1 rotamère B), 6.90-7.30 (massif, 3H, *H* aromatique)

PRODUIT 190b



La purification est effectuée sur une colonne de silice (AcOEt/Hexane 3 : 2). Rendement : 86% rotamères (rotamère A 30 %, rotamère B 70 %)

Constantes physiques :

Rf : 0.33 (AcOEt/hexane 3 : 2)

$[\alpha]_D$: + 24.11° (c 1.8, $CHCl_3$)

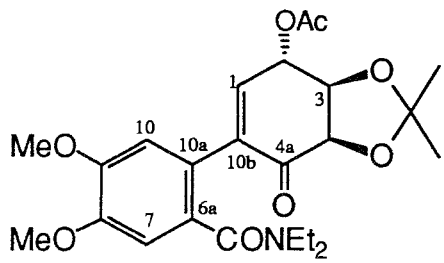
ir ν_{max} 1740 (*CO* énone), 1695 (*CO* acétate), 1630 (*CO* amide), 1395 (CH_3 isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 0.98, 1.15 (2t, 6H, CH_3 amide), 1.40, 1.48 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2.10 (s, 0.99H, CH_3 acétate rotamère A), 2.12 (s, 2.1H, CH_3 acétate rotamère B), 2.90-3.50 (massif, 4H, CH_2 amide), 3.75-4 (m, 9H, OCH_3 méthoxy), 4.65-4.68 (massif, 2H, *H*-3 et *H*-4), 5.62 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 2.5, $J_{2,3}$ 6.5 Hz, *H*-2), 6.40 (s, 0.7H, *H*-10 rotamère A), 6.60 (s, 0.3H, *H*-10 rotamère B), 6.65 (d, 0.7H, *H*-1 rotamère A), 6.86 (d, 0.3H, *H*-1 rotamère B).

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 12.61,13.93 (CH_3 amide), 20.81 (CH_3 acétate), 25.57, 26.91, (CH_3 isopropylidène), 38.72, 42.73 (CH_3 amide), 56.06, 60.61 (CH_3 méthoxy), 69.90 (*C-2*), 74.98 (*C-3*), 76.42 (*C-4*), 104.91 (*C-10*), 110.72 (*C-6a*), 132.65 ($C(CH_3)_2$), 141.24(*C-1*),

141.69 (*C-10a* ou *C-10b*), 154.41 (*C-8 et C-9*), 168.97, 169.69 (*CO* acétate et *CO* amide), 193.17 (*C-4a*).

PRODUIT 190c



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 4/1). Rendement : 94%

Constantes physiques :

Rf : 0.51 (AcOEt)

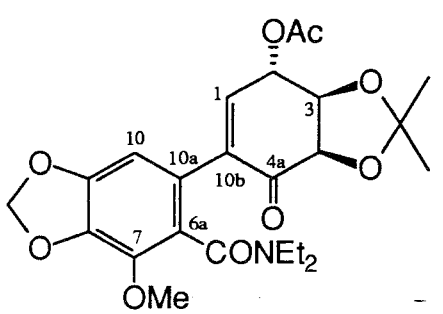
$[\alpha]_D$: + 29.2°, (c 1.07, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 1770 (*CO* énone), 1710 (*CO* acétate), 1640 (*CO* amide), 1395 (*CH3* isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.20 (t, 6H, CH_3 amide), 1.43, 1.50 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2.18 (s, 3H, CH_3 acétate), 3.20-3.40 (massif, 4H, CH_2 amide), 3.89, 3.91 (2s, 6H, OCH_3 méthoxy), 5.64 (massif, 2H, $J_{3,4}$ 7 Hz, *H*-3 et *H*-4), 5.68 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 4.5, $J_{1,2}$ 3 Hz, *H-2*), 6.66 (d, 1H, *H-1*), 6.78 (s, 1H, *H*-10), 6.80 (s, 1H, *H*-7)

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 12.81,14.15 (CH_3 amide), 21.13 (CH_3 acétate), 25.71, 27.21, (CH_3 isopropylidène), 39.30, 43.48 (CH_3 amide), 56.24 (CH_3 méthoxy), 69.85 (*C-2*), 75.89 (*C-3*), 76.44 (*C-4*), 109.68 (*C-10*), 111.05 (*C-6a*), 113.07 (*C-7*), 126.10 ($C(CH_3)_2$), 128.61 (*C-10a* ou *C-10b*), 139.42 (*C-1*), 139.81, (*C-10a* ou *C-10b*), 148.83, 149.60 (*C-8 et C-9*), 170.37, 170.71 (*CO* acétate et *CO* amide), 193.17 (*C-4a*).

PRODUIT 190d



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 4/1). Rendement : 92%

rptamères (rotamère A 34 %, rotamère B 66 %

Constantes physiques :

Rf : 0.48 (AcOEt)

$[\alpha]_D$: + 25.22, (c 1.025, $CHCl_3$)

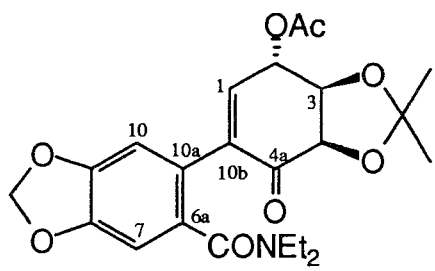
ir ν_{max} 1760 (CO énone), 1700 (CO acétate), 1630 (CO amide), 1380 (*CH_3* isopropylidène)

^{1}H RMN 400 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 0.98, 1.10 (2t, 6H, *CH_3* amide), 1.15, 1.20 (2s, 6H, *CH_3* isopropylidène), 2.10 (s, 0.99H, *CH_3* acétate rotamère A), 2.18 (s, 2.1H, *CH_3* acétate rotamère B), 2.95, 3.15, 3.25, 340, 3.75 (massif, 4H, *CH_2* amide), 3.98 (s, 0.99H, *OCH_3* rotamère A), 4 (s, 2.1H, *OCH_3* rotamère B), 4.52 (t, 1H, $J_{2,3}$ 4, $J_{3,4}$ 6 Hz, *H*-3), 4.60 (m, 1H, *H*-4), 5.63 (m, 1H, $J_{1,2}$ 3.5 Hz, *H*-2), 5.98 (s, 2H, *OCH_2O*), 6.31 (s, 0.34H, *H-10* rotamère A), 6.48 (s, 0.66H, *H-10* rotamère B), 6.68 (d, 0.34H, *H-1* rotamère A), 6.83 (d, 0.66H, *H-1* rotamère B).

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 12.48,13.42 (*CH_3* amide), 20.63 (*CH_3* acétate), 25.51, 26.94, (*CH_3* isopropylidène), 38.28, 42.95 (*CH_3* amide), 59.76 (*CH_3* méthoxy), 68.85 (*C-2*), 75.36, 76.44 (*C-3* et *C-4*), 101.37 (*OCH_2O*), 104.78 (*C-10*), 100.80 (*C-6a*), 122.81 (*$C(CH_3)_2$*), 125.32, 127.15 (*C-10a* et *C-10b*), 137.52, 139.38 (*C-8 et C-9*), 142.41 (*C-1*), 148.80 (*C-7*), 166.08, 169.81 (*CO* acétate et *CO* amide), 192.64 (*C-4a*).

Anal. Calc pour $C_{24}H_{29}NO_9$: C, 60.61, H, 6.15, N, 2.95. Trouvé : C, 59.30, H, 6.28, N, 2.69 %.

PRODUIT 190e



la purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 4/1). Rendement : 87%

Constantes physiques :

Rf : 0.64 (AcOEt)

$[\alpha]_D$: + 26° (c 1.22, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 1746 (CO énone), 1700 (CO acétate), 1621 (CO amide), 1374 (*CH_3* isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.20 (t, 6H, *CH_3* amide), 1.45, 1.55 (2s, 6H, *CH_3* isopropylidène), 2.66 (s, 3H, *CH_3* acétate), 3.40 (massif, 4H, *CH_2* amide), 4.58 (massif, 2H, $J_{3,4}$ 7

Hz, *H*-3 et *H*-4), 5.58 (t, 1H, $J_{1,2}$ 3, $J_{2,3}$ 4 Hz, *H-2*), 5.96 (s, 2H, OCH_2O), 6.59 (d, 1H, *H-1*), 6.70 (2s, 2H, *H*-7 et *H*-10)

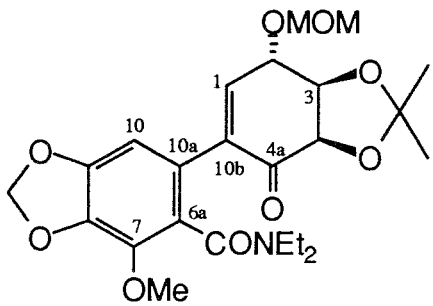
^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 12.75, 13.95 (CH_3 amide), 21.03 (CH_3 acétate), 25.67, 27.18, (CH_3 isopropylidène), 39.19, 43.43 (CH_2 amide), 69.64 (*C-2*), 75.36, 76.36 (*C-3* et *C-4*), 101.92 (OCH_2O), 106.82 (*C-10*), 110.49 (*C-7*), 110.98 (*C-6a*), 117.40 ($C(CH_3)_2$), 127.47, 130.14 (*C-10a* et *C-10b*), 139.75 (*C-1*), 147.73, 148.40 (*C-8 et C-9*), 170.15 (*CO* amide et *CO* acétate), 194.09 (*C-4a*).

Anal. Calc pour $C_{23}H_{28}NO_8$: C, 61.86, H, 6.32, N, 3.14. Trouvé : C, 60.28, H, 6.36, N, 3.05 %.

PRODUIT 190f

A une solution dans CH_3CN contenant 433 mg (1mmol) **188d**, 438 mg (1.5eq) de tBuNBr et 214 mg (1eq) de "proton sponge" sont ajoutés, goutte à goutte, 0.11 ml (1.1eq) de MOMCl. La réaction est portée à 50 °C pendant 24h. la réaction n'etant pas totale, une quantité équivalente des réactifs est ajoutée chauffage est maintenu pendant encore 24 heures. Le CH_3CN est évaporé,le residu est extrait au dichlorométhane, la phase organique est lavée à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, flitrée, et concentrée sous vide. Le produit brut est purifié par HPLC (éluant AcOEt/Hexane 2 : 3). 116 mg du produit

190f sont obtenu soit un rendement de 24 %.



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 2 : 3). Rendement : 24% .

Constantes physiques :

Rf : 0.64 (AcOEt)

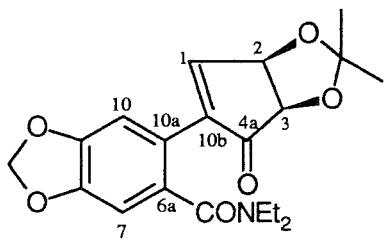
$[\alpha]_D$: + 2.36, (c 1.263, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 1755 (CO énone), 1620 (CO amide), 1370-1390 (CH_3 isopropylidène)

^1H RMN 400 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.00, 1.10, (2t, 1,98H, CH_3 amide rotamère A), 1.15, 1.25 (2t, 4,02H, CH_3 amide rotamère B) , 1.15-1.40 (4s, 6H, CH_3 isopropylidène rotamère A et rotamère B), 2.94-3.40 (massif, 3H, CH_2 amide), 3.43 (s, 0.99H, CH_3 MOM rotamère A), 3.46 (s, 2.1H, CH_3 MOM rotamère B), 3.45-3.78 (massif, 1H, CH_2 amide), 3.87 (s, 0.99H, OCH_3

rotamère A), 4.00 (s, 2.1H, OCH_3 rotamère B), 4.10 (d, 0.33H, $J_{3,4}$ 6 Hz, *H*-4 rotamère A), 4.14 (d, 0.66H, *H*-4 rotamère B), 4.28 (d, 1H, $J_{2,3}$ 2 Hz, *H*-3 rotamère A), 4.36 (d, 1H, $J_{2,3}$ 2 Hz, *H*-3 rotamère B), 4.55-4.58 (m, 1H, *H*-2 rotamèreA et rotamère B), 4.79 (dd, 1H, J 7 Hz, $CH_{2\ MOM}$), 4.83 (d, 1H, $CH_{2\ MOM}$), 5.97 (d, 2H, J_{gem} 2.5 Hz, OCH_2O), 6.47 (s, 0.33H, *H*-10 rotamèreA), 6.56 (s, 1H, *H*-2 Arotamère B), 6.87 (d, 0.33H, $J_{1,2}$ 3.5 Hz, *H*-1 rotamère A), 6.98 (d, 0.66H, *H*-1 rotamère B).

PRODUIT 191



Ce produit est formé en même temps que **188e** avec un rendement de 10 %.

Constantes physiques :

Rf : 0.70 (AcOEt)

$[\alpha]_D$ 1.26° (c 1.58, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 1725 (CO énone), 1623 (CO amide), 1375 (*CH_3* isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.05, 1.17 (2t, 6H, CH_3 amide), 1.40 (s, 6H, CH_3 isopropylidène), 3.12 (q, 2H, CH_2 amide), 3.45 (large s, 2H, CH_2 amide), 4.58 (d, 1H, $J_{2,3}$ 6 Hz, *H*-3), 5.25 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 3 Hz, *H*-2), 6.10 (s, 2H, OCH_2O), 6.76 (s, 1H, *H-10*), 6.94 (s, 1H, *H-7*), 7.62 (d, 1H, *H-1*)

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 12.34,13.72 (*C*H_3 amide), 25.87, 27.31, (*C*H_3 isopropylidène), 38.92, 42.99 (*C*H_2 amide), 76.22 (*C-2*), 77.33 (*C-3*), 95.97 (*C-6a*), 101.69 (O*C*H_2O), 106.74 (*C-10*), 109.43 (*C-7*), 121.40 (*C*(CH_3)$_2$), 130.77 (*C-10a* ou *C-10b*), 142.40 (*C-10a* ou *C-10b*), 147.76, 147.96 (*C-8 et C-9*), 154.27 (*C-1*), 169.23 (*CO* amide), 200.85 (*C-4a*).

Procédure générale de réduction sous les conditions de Luche

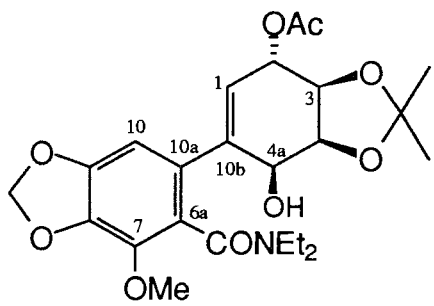
A une solution de 1 mmole d'énone dans 5 ml d'éthanol à 0 °C sont additionné 1,2 mmol (1,2 éq) de chlorure de cérium ($CeCl_3$, 7 H_2O) puis 1,2 mmol de $NaBH_4$. La réaction suivie par c.c.m est totale au bout de 15 minutes. Après addition de quelques gouttes d'acide

chlorhydrique 3N et évaporation du solvant, le résidu obtenu est extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée. La séparation des deux isomères est s'effectuée par HPLC. Deux isomères **194** et **195** sont obtenus.

Description des produits

PRODUIT 194a

La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 2/3). Rendement : 35%.



Constantes physiques :

Rf : 0.52 (AcOEt)

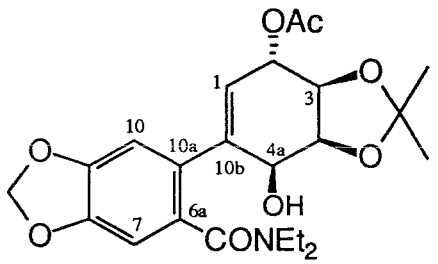
$[\alpha]_D$: + 106.5° (c 0.8, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 3419 (OH), 1737 (CO acétate), 1609 (CO amide), 1471-1373 (*CH_3* isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.02, 1.21 (2t, 6H, CH_3 amide), 1.35, 1.48 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2.00, (s, 3H, CH_3 acétate), 3.10, 3.40, 3.60 (massif, 4H, CH_2 amide), 3.98 (s, 0.99H, OCH_3 rotamère A), 4 (s, 2.1H, OCH_3 rotamère B) , 4.44 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 2, $J_{3,4}$ 7 Hz, *H*-3), 4.56 (dd, 1H, $J_{1,4a}$ 1.5 Hz, $J_{4,4a}$ 3.5 Hz, *H-4a*), 4.77 (dd, 1H, *H*-4), 5.05 (large s, 1H, O*H*), 5.19 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 6 Hz, *H*-2), 5.89 (dd, 1H, *H-1*), 5.94 (d, 1H, J_{gem} 2 Hz, OCH_2O), 5.98 (d, 1H, OCH_2O), 6.40 (s, 1H, *H-10*),

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 12.73, 13.51 (CH_3 amide), 20.83 (CH_3 acétate), 24.39, 25.36, (CH_3 isopropylidène), 39.26, 43.17 (CH_3 isopropylidène), 59.95 (CH_3 méthoxy), 67.55 (*C-4a*), 68.48 (*C-2*), 76.10 (*C-3*), 77.23 (*C-4*), 101.38 (OCH_2O), 104.89 (*C-10*), 109.50 (*C-6a*), 120.84 ($C(CH_3)_2$), 123.21 (*C-1*), 131.40, 135.46 (*C-10a* et *C-10b*), 138.71 (*C-7*), 149.31, 149.75 (*C-8 et C-9*), 168.71, 169.77 (*CO* acétate et *CO* amide).

PRODUIT 194b



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 2 : 3). Rendement : 56%.

Constantes physiques :

Rf : 0.44 (AcOEt/hexane 3 : 2)

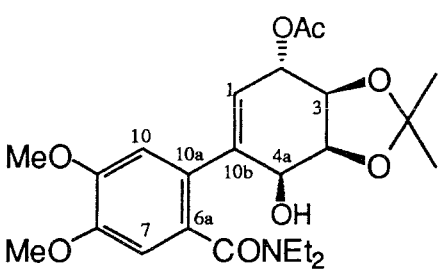
$[\alpha]_D$: + 78° (c 0.77, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 3424 (OH), 1735 (CO acétate), 1613 (CO amide), 1473, 1373 (*CH_3* isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.03, 1.18 (2t, 6H, *CH_3* amide), 1.36, 1.48 (2s, 6H, *CH_3* isopropylidène), 2.00, (s, 3H, *CH_3* acétate), 3.12 (q, 2H, *CH_2* amide), 3.35, 3.58 (2 large s, 2H, *CH_2* amide), 4.43(m, 2H, *H-3* et *OH*), 4.55 (dd, 1H, $J_{4,4a}$ 2.5 Hz, *H*-4a), 4.69 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 7.5 Hz,*H*-4), 5.30 (dd s, 1H, $J_{1,2}$ 5, $J_{2,3}$ 3 Hz, *H*-2), 5.83 (dd, 1H, $J_{1,4a}$ 1 Hz, *H*-1), 5.98 (AB, 2H, OCH_2O), 6.63 (s, 1H, *H*-10), 6.72 (s, 1H, *H*-7).

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 12.46, 13.82 (*CH_3* amide), 20.87 (*CH_3* acétate), 24.43, 26.38 (*CH_3* isopropylidène), 39.22, 43.17 (*CH_2* amide), 67.83 (*C-4a*), 69.93 (*C-2*), 76.19 (*C-3*), 77.56 (*C-4*), 101.56 (OCH_2O), 105.56 (*C-10*), 109.79 (*C-7*), 110.16 (*C-6a*), 111.89 (*C*$(CH_3)_2$), 124.79 (*C-1*), 128.38, 130.97 (*C-10a* et *C-10b*), 146.99, 148.10 (*C-8 et C-9*), 169.84, 170.88 (*CO* acétate et *CO* amide).

PRODUIT 194c



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 2/3). Rendement : 65%

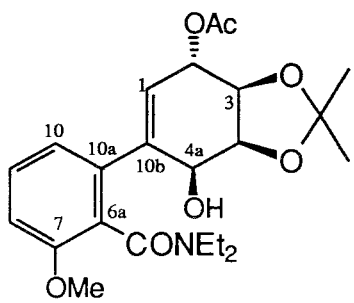
Constantes physiques :

Rf : 0.33 (AcOEt)

$[\alpha]_D$: + 80.16° (c 0.978, $CHCl_3$)

^{1}H RMN 400 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.05, 1.20 (2t, 6H, CH_3 amide), 1.40, 1.55 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2.05, (s, 3H, CH_3 acétate), 3.15-3.65 (massif, 4H, CH_2 amide), 3.90 (2s, 3H, OCH_3), 4.45 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 3, $J_{3,4}$ 7.5 Hz, *H*-3), 4.59 (t, 1H, *H-4a*), 4.69 (dd, 1H, *H*-4), 5.37 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 4.5 Hz, *H*-2), 5.86 (dd, 1H, *H-1*), 6.70 (s, 1H, *H-10*), 6.80 (s, 1H, *H-7*),

PRODUIT 194d



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 2/3).deux rotamères (rotamère A 35 %, rotamère B 65 %)

Constantes physiques :

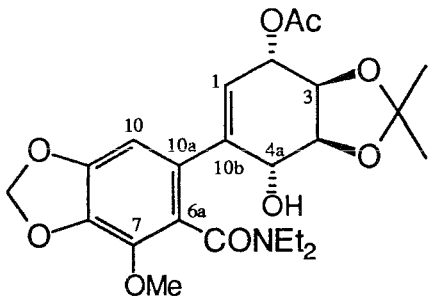
Rf : 0.48 (AcOEt)

$[\alpha]_D$: + 102.13° (c 0.75, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 3419 (OH), 1738 (CO acétate), 1612 (CO amide), 1472-1374 (CH_3 isopropylidène)

^{1}H RMN 400 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 0.95, 1.20 (2t, 6H, CH_3 amide), 1.33, 1.37(2s, 2.1H, CH_3 isopropylidène rotamère A), 1.48, 1.51 (2s, 3.9H, CH_3 isopropylidène rotamère B), 2.05 (s, 1.05H, CH_3 acétate rotamère A), 2.07 (s, 1.95H, CH_3 acétate rotamère B), 3.03, 3.35, 3.68 (massif, 4H, CH_2 amide), 3.78 (s, 1.05H, OCH_3 rotamère A), 3.79 (s, 1.95H, OCH_3 rotamère B), 4.44 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 2.5, $J_{3,4}$ 7.5 Hz, *H*-3), 4.59 (dd, 1H, $J_{1,4a}$ 1.5, $J_{4,4a}$ 3.5 Hz, *H-4a*), 4.77 (dd, 1H, *H*-4), 5.21 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 6 Hz, *H*-2), 5.89 (dd, 1H, *H-1*), 6.83 (dd, 2H, Ph*H*), 6.80 (dt, 1H, Ph*H*)

PRODUIT 195a



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt / Hexane 2 : 3). Rendement : 19%.

Constantes physiques :

Rf : 0.73 (AcOEt)

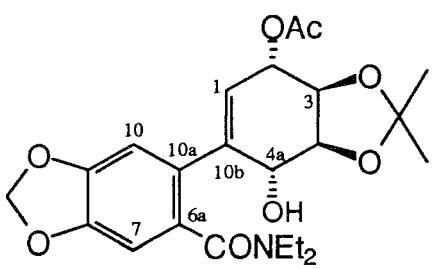
$[\alpha]_D$: + 15.05° (c 1.13, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 3450 (OH), 1750 (CO acétate), 1630 (CO amide), 1380 (*CH_3* isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.05, 1.10 (2t, 6H, *CH_3* amide), 1.40, 1.50 (2s, 6H, *CH_3* isopropylidène), 2.10, (s, 3H, *CH_3* acétate), 3.05, 3.20, (2q, 2H, *CH_2* amide), 3.50-3.60 (massif, 2H, *CH_2* amide), 3.98, (s, 2.1H, O*CH_3* rotamère A), 4 (s, 0.99H, O*CH_3* rotamère B), 4.19 (dd, 1H, $J_{1,4a}$ 2.5 Hz, $J_{4,4a}$ 4.5 Hz, *H-4a*), 4.23 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 5.5, $J_{3,4}$ 7.5 Hz, *H*-3), 4.39 (dd, 1H, *H*-4), 5.21 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 2.5 Hz, *H*-2), 5.30 (large s, 1H, O*H*), 5.48 (dd, 1H, *H-1*), 5.98 (d, 1.32H, O*CH_2*O rotamère A), 6 (d, 0.68H, O*CH_2*O rotamère B), 6.30 (s, 0.66H, *H-10* rotamère A), 6.40 (s, 0.34H, *H-10* rotamère B).

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 12.52, 13.68 (*CH_3* amide), 21.24 (*CH_3* acétate), 24.92, 27.18, (*CH_3* isopropylidène), 39.09, 43.23 (*CH_3* isopropylidène), 59.96 (*CH_3* méthoxy), 72.07 (*C-4a*), 73.72 (*C-2*), 75.97 (*C-3*), 78.99 (*C-4*), 101.52 (O*CH_2*O), 104.79 (*C-10*), 110.55 (*C-6a*), 121.92, (*C*$(CH_3)_2$), 124.99 (*C-1*), 131.96, 135.58 (*C-10a* et *C-10b*), 138.91 (*C-7*), 144.38, 149.91 (*C-8 et C-9*), 168.77, 170.58 (*CO* acétate et *CO* amide)

PRODUIT 195b



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 1 : 4). Rendement : 24%

Constantes physiques :

Rf : 0.60 (AcOEt)

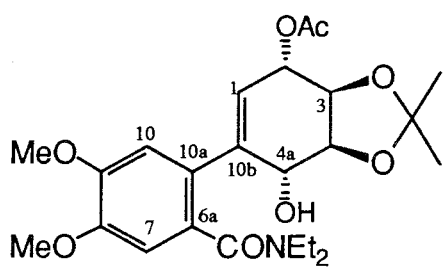
$[\alpha]_D$: + 31.6° (c 0.76, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 3361 (OH), 1741 (CO acétate), 1609 (CO amide), 1473, 1374 (*CH_3* isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.10, 1.16 (2t, 6H, CH_3 amide), 1.34, 1.49 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2.10, (s, 3H, CH_3 acétate), 3.20 (large s, 2H, CH_2 amide), 3.49 (large s, 2H, CH_2 amide), 4.28-4.34(massif, 4H, *H-3*, *H-4*, *H-4a* et *OH*), 5.19 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 3, $J_{2,3}$ 4.5 Hz, *H*-2), 5.50 (dd, 1H, $J_{1,4a}$ 1.5 Hz, *H*-1), 5.99 (AB, 2H, J_{gem} 1.5H, OCH_2O), 6.61, 6.63 (2s, 2H, *H-7* et *H-10*).

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 12.58, 13.86 (CH_3 amide), 21.11 (CH_3 acétate), 24.73, 27.03, (CH_3 isopropylidène), 39.23, 43.31 (CH_2 amide), 72.52 (*C-4a*), 76.22 (*C-2*, 77.53 (*C-3*), 78.43 (*C-4*), 101.68 (OCH_2O), 105.56 (*C-1*), 109.97 (*C-10* et *C-7*), 128.79 ($C(CH_3)_2$), 143.76 (*C-10a* et *C-10b*), 146.90, 148.25 (*C-8 et C-9*), 170.15, 171.15 (*CO* acétate et *CO* amide).

PRODUIT 195c



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt). Rendement : 18%

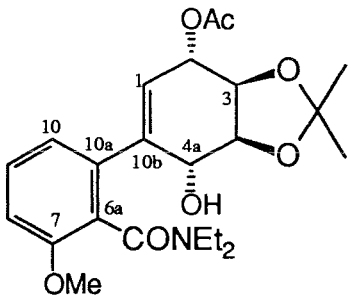
Constantes physiques :

Rf : 0.50 (AcOEt)

$[\alpha]_D$: + 11.8° (c 0.86, $CHCl_3$)

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.09, 1.20 (2t, 6H, CH_3 amide), 1.40, 1.50 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2.03 (s, 3H, CH_3 acétate), 3.15-3.60 (massif, 4H, CH_2 amide), 3.88, 3.89 (2s, 6H, OCH_3), 4.30 (m, 2H, *H-3* et *H-4a*), 4.37 (m, 1H, *H*-4), 5.23 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 2.5, $J_{2,3}$ 5.5 Hz, *H*-2), 5.51 (dd, 1H, $J_{1,4a}$ 1.5 Hz, *H-1*), 6.70 (s, 2H, *H-7* et *H-10*)

PRODUIT 195d



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt).Rendement 54%. Deux rotamères (rotamère A 30 %, rotamère B 70 %)

Constantes physiques :

Rf : 0.64 (AcOEt)

$[\alpha]_D$: + 21.23° (c 2.025, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 3440 (OH), 1745 (CO acétate), 1616 (CO amide), 1474, 1372 (CH_3 isopropylidène)

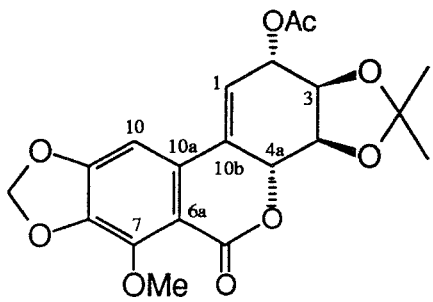
^{1}H RMN 400 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 0.80, 1.02, (2t, 1.8H, CH_3 amide rotamère A) 1.10, 1.25 (2t, 4.2H, CH_3 amide rotamère B) 1.52, 1.70 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2.12 (s, 0.9H, CH_3 acétate rotamère A), 2.13 (s, 2.1H, CH_3 acétate rotamère B) 2.90-375 (massif, 4H, CH_2 amide), 3.90 (s, 0.9H, OCH_3 rotamère A), 4 90 (s, 2.1H, OCH_3 rotamère A), 4.30 (m, 2H, $J_{3,4}$ 7.5 Hz, *H-3* et *H-4*), 4.44 (dd 1H, $J_{4,4a}$ 4.5 Hz, *H*-4a), 5.13 (large s, 0.33H, $J_{1,2}$ 2.5 Hz, *H*-1 rotamère A), 5.19 (dt, 0.33H, $J_{2,3}$ 6 Hz, *H*-2 rotamère A), 5.30 (dt, 0.67H, *H*-2 rotamère B), 5.55 (dd, .067H, *H-1* rotamère B), 6.85 (m, 2H, Ph*H*), 7.27 (m, 1H, Ph*H*).

Préparation des lactones

A1 mmol d'alcool allylique de type **194** en solution dans le dichlorométhane anhydre 10 ml à -30 °C, sont ajoutés 0.6 ml de pyridine puis 0.4 ml d'anhydride triflique goutte à goutte. Après 30 mn à -30 °C la réaction est mise à température ambiante pendant 2 heures. Sous agitation le mileu réactionnel est versé sur un mélange glace-$NaHCO_3$. La solution est extraite au dichlorométhane, la phase organique est lavée rapidement à l'eau, séchée sur le sulfate de sodium et concentrée sous vide. Les deux lactones isomères obtenues **196** et **197** sont séparées par HPLC.

Description des produits

PRODUIT 196a



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 1/3). Rendement : 27 %.

Constantes physiques :

P.F : 198-120 °C

Rf : 0.53 (AcOEt / Hexane 3 : 2)

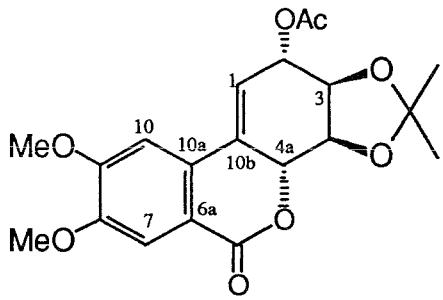
$[\alpha]_D$: + 222.15° (c 0.718, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 1715 (CO acétate), 1709 (CO lactone), 1472-1374 (*CH_3* isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.45, 1.53 (2s, 6H, *CH_3* isopropylidène), 2.18, (s, 3H, *CH_3* acétate), 4.10 (s, 3H, *OCH_3*), 4.30 (t, 1H, $J_{2,3}$ 6, $J_{3,4}$ 7 Hz, *H*-3), 4.62 (dd, 1H, $J_{4,4a}$ 3.5 Hz, *H-4*), 5.03 (t, 1H, $J_{2,4a}$ 2 Hz, $J_{1,4a}$ 2 Hz, *H-4a*), 5.50 (dt, 1H, $J_{1,2}$ 2.5 Hz, *H-2*), 6.08 (d, 2H, *OCH_2O*), 6.12 (dd, 1H, *H-1*), 6.75 (s, 1H, *H-10*)

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 21.13 (*CH_3* acétate), 25.60, 27.45, (*CH_3* isopropylidène), 60.75 (*OCH_3* méthoxy), 71.96 (*C-2*), 73.86 (*C-3*), 75.50 (*C-4a*), 76.55 (*C-4*), 98.23 (*C-10*), 102.29 (*OCH_2O*), 109.55 (*C-6a*), 110.25 (*$C(CH_3)_2$*), 123.02 (*C-1*), 129.90, 132.90 (*C-10a* et *C-10b*), 138.72 (*C-7*), 145.32, 153.78 (*C-8 et C-9*), 159.98, 170.55 (*CO* acétate et *CO* amide)

PRODUIT 196b



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt / Hexane 2 : 3). Rendement : 25%

Constantes physiques :

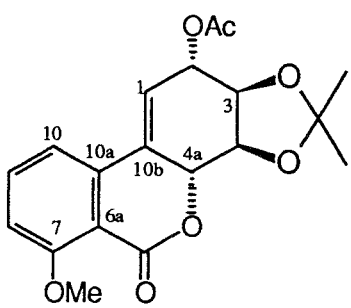
Rf : 0.74 (AcOEt/Hexane 3 : 2)

$[\alpha]_D$: + 60.40° (c 1.417, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 1750 (CO acétate), 1710 (CO lactone), 1480 (*CH_3* isopropylidène)

^{1}H RMN 400 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.42, 1.52 (2s, 6H, C*H*$_3$ isopropylidène), 2.22, (s, 3H, C*H*$_3$ acétate), 3.98, 4.02 (2s, 6H, OC*H*$_3$), 4.34 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 6, $J_{3,4}$ 7.5 Hz, *H*-3), 4.60 (dd, 1H, $J_{4,4a}$ 4.5 Hz, *H-4*), 5.19 (dt, 1H, $J_{2,4a}$ 2.5, $J_{1,4a}$ 2.5 Hz, *H-4a*), 5.46 (dt, 1H, $J_{1,2}$ 2.5 Hz, *H-2*), 6.14 (t, 1H, *H-1*), 6.98 (s, 1H, *H-10*), 7.58 (s, 1H, *H-7*)

PRODUIT 196c

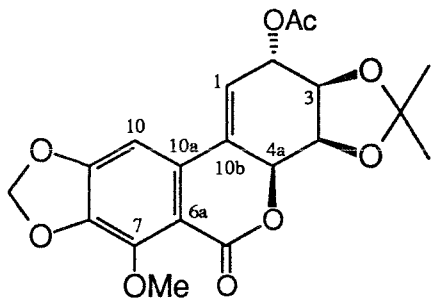


La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt / Hexane 2 : 3). Rendement : 23%

Constantes physiques :

^{1}H RMN 400 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.42, 1.50 (2s, 6H, C*H*$_3$ isopropylidène), 2.20, (s, 3H, C*H*$_3$ acétate), 3.96, (s, 3H, OC*H*$_3$), 4.27 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 6, $J_{3,4}$ 6.5 Hz, *H*-3), 4.61 (dd, 1H, $J_{4,4a}$ 3 Hz, *H-4*), 5.64 (dd, 1H, $J_{1,4a}$ 2, $J_{2,4a}$ 2.5 Hz, *H-4a*), 5.48 (m, 1H, *H-2*), 6.34 (t, 1H, $J_{1,2}$ 2.5 Hz, *H-1*), 7.0 (d, 1H, Ph*H H-10*), 7.25 (d, 1H, Ph*H H-8*), 7.5 (t, 1H, Ph*H H-9*)

PRODUIT 197a



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 2/3). Rendement : 27 %

Constantes physiques :

P.F : 154-156 °C

Rf : 0.38 (AcOEt / Hexane 3 : 2)

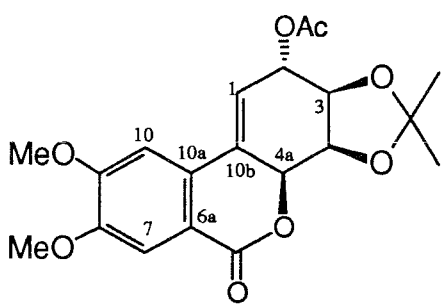
$[\alpha]_D$: + 3.69° (c 0.542, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 1725 (CO acétate), 1708 (CO lactone), 1483-1373 (*CH_3* isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.28, 1.39 (2s, 6H, *CH_3* isopropylidène), 2.05, (s, 3H, *CH_3* acétate), 4.10 (s, 3H, O*CH_3*), 4.53 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 1.5, $J_{3,4}$ 6.5 Hz, *H*-3), 4.95 (dd, 1H, $J_{4,4a}$ 3.5 Hz, *H-4*), 5.33 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 6.5 Hz, *H-2*), 5.38 (dd, 1H, $J_{1,4a}$ 3 Hz, *H-4a*), 6.04 (d, 2H, O*CH_2*O), 6.55 (dd, 1H, *H-1*), 6.92 (s, 1H, *H-10*)

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 20.83 (*CH_3* acétate), 24.76, 26.09, (*CH_3* isopropylidène), 60.92 (O*CH_3* méthoxy), 67.79 (*C-2*), 73.90 (*C-4a*), 74.46 (*C-3*), 75.70 (*C-4*), 97.39 (*C-10*), 102.32 (O*CH_2*O), 110.21 (*C-6a*), 110.47 (*C*$(CH_3)_2$), 118.05 (*C-1*), 131.79, 133.07 (*C-10a* et *C-10b*), 139.50 (*C-7*), 145.49, 153.66 (*C-8 et C-9*), 159.11, 169.86 (*CO* acétate et *CO* amide)

PRODUIT 197b



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt / Hexane 2 : 3) avec un rendement de 5%

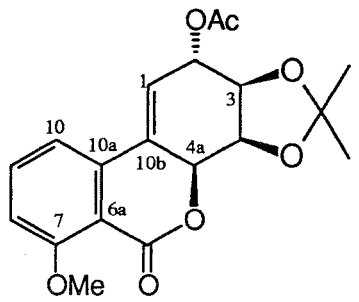
Constantes physiques :

Rf : 0.58 (AcOEt / Hexane 3 : 2)

ir ν_{max} 1745 (CO acétate), 17080 (CO lactone), 1480 (*CH3* isopropylidène)

^{1}H RMN 400 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.40, 1.50 (2s, 6H, C*H*$_3$ isopropylidène), 2.15, (s, 3H, C*H*$_3$ acétate), 3.98, 4.00 (2s, 6H, OC*H*$_3$), 4.30 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 1.5, $J_{3,4}$ 6.5 Hz, *H*-3), 5.25 (dd, 1H, $J_{4,4a}$ 3.5 Hz, *H-4*), 5.45 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 6.6 Hz, *H-2*), 5.52 (dd, 1H, $J_{1,4a}$ 3.5 Hz, *H-4a*), 5.83 (dd, 1H, *H-1*), 6.98 (s, 1H, *H-10*), 7.60 (s, 1H, *H-7*)

PRODUIT 197c



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 2/3). Rendement : 7%.

Constantes physiques :

Rf : 0.44 (AcOEt / Hexane 4 : 1)

$[\alpha]_D$: + 6.8° (c 0.50, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 1720 (CO acétate), 1710 (CO lactone), 1484-1375 (*CH3* isopropylidène

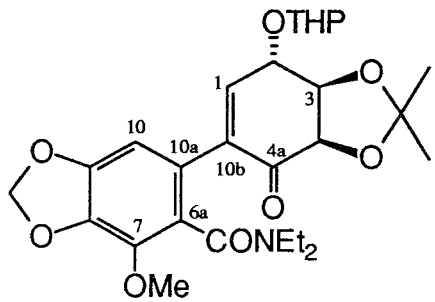
^{1}H RMN 400 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.30, 1.35, (2s, 6H, C*H*$_3$ isopropylidène), 2.05, (s, 3H, C*H*$_3$ acétate), 4.00 (s, 3H, OC*H*$_3$), 4.56 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 2, $J_{3,4}$ 7 Hz, *H*-3), 4.98 (dd, 1H, $J_{4,4a}$ 3 Hz, *H-4*), 5.36 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 6.5 Hz, *H*-2), 5.45 (dd, 1H, $J_{1,4a}$ 3 Hz, *H*-4a), 6.73 (dd, 1H, *H-1*), 7.03 (d, 1H, Ph*H*), 7.35 (d, 1H, Ph*H*), 7.55 (t, 1H, Ph*H*)

Protection sous forme de THP

1g (2.5 mmol) de l'énone **188d** solubilisés dans 60 ml de dichlorométhane anhydre. Sont ajoutés à 0 °C 0.75 ml (7.5 mmol, 3éq) de DHP et 50 mg d'APTS. La réaction est agitée à température ambiante durant 4 heures et est suivie par c.c.m (éluant AcOEt/ hexane 3 : 2). Le mélange est délué avec du dichlorométhane, on ajoute 5 ml d'une solution saturée de $NaHCO_3$, la phase organique est décantée, lavée à l'eau, puis avec une solution de NH_4Cl saturée, à l'eau, et séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant AcOEt/Hexane 2 : 3). 1.1 g de

produit sont obtenus. Ce produit est un mélange de 2 isomères du à la présence du motif THP. Chaque isomère ayant en outre 2 rotamères. **198** est obtenu avec un rendement de 90%

PRODUIT 198



Constantes physiques :

Rf : 0.45 (AcOEt/Hexane 3 : 2)

ir ν_{max} 1760 (CO énone), 1630 (CO amide), 1380 (*CH_3* isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.02, 1.14 (2t, 6H, *CH_3* amide), 1.42-1.78 (massif, 14 H, *CH_3* isopropylidène et *CH_2* THP), 2.95, 3.91 (massif, 4H, *CH_2* amide), 3.98, 4.00 (2s, 3H, OCH_3), 4.55-464 (massif, 3H, *H*-2, *H*-3 et *H*-4), 4.86, 5.01 (2t, 1H, *CH* THP), 5.96 (s, 2H, OCH_2O), 6.30, 6.32, 6.42, 6.49 (4s, 1H, *H-10*), 6.83, 6.95, 7.02 (3d, 1H, *H-1*).

Déprotection de la fonction hydroxyle des alcools 199 et 200

Afin de de prouver la structure de **199** et **200** nous avons déprotégé la fonction hydroxyle en C-2.

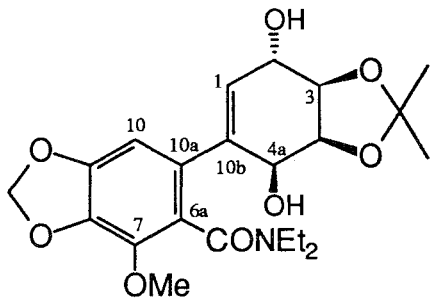
***A partir de* 199 *et* 200**

30 mg de resine H^+ sont ajouté à 25 mg (0.05 mmol) de **199** ou **200** en solution dans 5 ml de THF anhydre. Le mélange est agité à température ambiante pendant 4 heures, la résine est filtrée et le solvant évaporé sous vide, pour fournir 20 mg de **201**.ou **202**.

201 et **202** sont aussi obtenu à partir des alcools **195a** et **194a** par désacétylation selon en utilisant l'ammoniac dans le méthanol.

Description de 201 et 202.

PRODUIT 201



Deux rotamères (rotamère A 25 %, rotamère B 75%). Rendement : 85%

Constantes physiques :

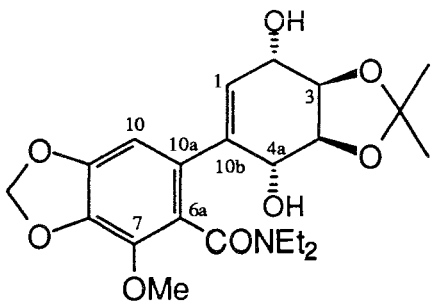
Rf : 0.40 (AcOEt)

$[\alpha]_D$: + 23.5° (c 0.52 ,$CHCl_3$)

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.07, 1.16 (2t, 6H, CH_3 amide), 1.36, 1.46 (2s, 4.5H, CH_3 isopropylidène rotamère A) 1.37 , 1.51 (2s, 1.5H, CH_3 isopropylidène rotamère B), 3.15, 3.30 (massifs, 3H, CH_2 amide), 3.66, 3.66 (massifs, 3H, O*H* et CH_2 amide), 3.96, (s, 3H, OCH_3), 4.27-4.35 (m, 2H, $J_{1,2}$ 4 Hz, *H*-2 et *H*-4a), 4.45(dd, 1H, *H-4*), 4.57 (massif, 1H, *H*-3), 5.85, 5.94 (m, 3H, *H*-1 et OCH_2O), 6.45 (s, 0.75H, *H-10* rotamère A), 6.47 (s, 0.25H, *H-10* rotamère B)),

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 12.39, 12.45 (CH_3 amide), 24.31, 26.45, (CH_3 isopropylidène), 38.85, 43.06 (CH_3 amide), 59.87 (CH_3 méthoxy), 68.21 (*C-4*), 69.18 (*C-3*), 76.21, 79.20 (*C-2* et *C-4a*), 101.30 (OCH_2O), 104.00 (*C-10*), 109.86 (*C-6a*), 121.65, ($C(CH_3)_2$), 133.99 (*C-1*), 131.96, 135.37 (*C-10a* et *C-10b*), 138.95 (*C-7*), 142.81, 149.46 (*C-8 et C-9*), 168.17(*C-6 CO* amide)

PRODUIT 202



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 3/2). Rendement : 87%

Constantes physiques :

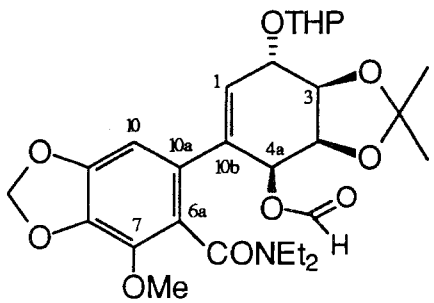
Rf : 0.24 (AcOEt)

$[\alpha]_D$: - 16.3° (c 0.72 ,$CHCl_3$)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.05 (t, 1H, CH_3 amide), 1.19 (massif, 5H, CH_3 amide), 1.36, 1.45 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 3.13, 3.29, 3.42, 3.62 (massifs, 4H, CH_2 amide), 3.99, (s, 3H, OCH_3), 4.15-4.30 (massif, 4H, *H*-2, *H*-4a et 2O*H*), 4.50 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 7.5, $J_{3,4}$ 3 Hz, *H-3*), 4.64 (dd, 1H, $J_{4,4a}$ 7.5 Hz, *H*-4), 5.85, 5.95 (m, 3H, *H*-1 et OCH_2O), 6.38 (s, 1H, *H-10*),

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 12.62, 13.59 (CH_3 amide), 24.40, 26.73, (CH_3 isopropylidène), 39.11, 43.42 (CH_3 amide), 59.88 (CH_3 méthoxy), 66.21, 69.84 (*C-2* et *C-4a*), 77.74 (*C-3*), 79.01 (*C-4*), 101.38 (OCH_2O), 104.48 (*C-10*), 109.64 (*C-6a*), 121.79, ($C(CH_3)_2$), 130.32 (*C-1*), 133.96, 134.89 (*C-10a* et *C-10b*), 138.81 (*C-7*), 143.80, 149.76 (*C-8 et C-9*), 168.69(*C-6 CO* amide)

PRODUIT 203



Ce produit est un mélange de 2 isomères du à la présence du motif THP. Chaque isomère ayant en outre 2 rotamères. **203** est isolé avec un rendement de 70 %

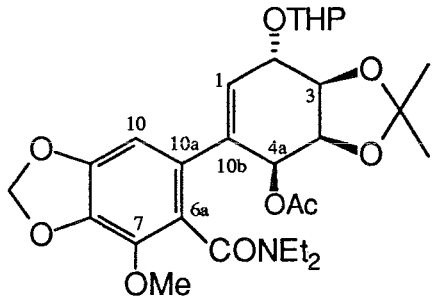
Constantes physiques :

Rf : 0.51 (AcOEt/Hexane 3 : 2)

ir ν_{max} 1772 (CO adéhyde), 1605 (CO amide), 1380 (CH_3 isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.10-1.14 (massif, 6H, CH_3 amide), 1.35-1.45 (massif, 14 H, CH_3 isopropylidène et CH_2 THP), 3.10 (m, 2H, CH_2 amide), 3.50 (m, 2H, CH_2 amide), 3.98, 4.00 (2s, 3H, OCH_3), 4.25-4.64 (massif, 3H, *H*-2, *H*-3 et *H*-4), 4.75 (m, 0.5H, *CH* THP isomère A), 4.95 (large s, 0.5H, *CH* THP isomère B), 5.7 (large s, 0.5H, *H*-4a isomère A), 5.8 (m, 0.5H, *H*-4a), 5.96 (2s, 1H, OCH_2O isomère A), 6.0 (2s, 1H, OCH_2O isomère B), 6.05, 6.10 (2d, 0.5H, *H-1* isomère A), 6.25, 6.30 (2d, 0.5H, *H-1* isomère B), 6.4 (s, 0.5H, *H-10* isomère A), 6.45, 6.48 (2s, 0.5H, *H-10* isomère B), 8.15 (m, 1H, *CH*O).

PRODUIT 204



Ce produit est un mélange de 2 isomères du à la présence du motif THP. Chaque isomère ayant en outre 2 rotamères. Rendement de 80 %

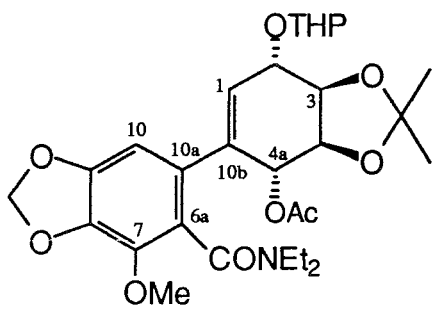
Constantes physiques :

Rf : 0.62 (AcOEt/Hexane 3 : 2)

ir ν_{max} 1745 (CO acétate), 1605 (CO amide), 1380 (*CH_3* isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.050-1.2 (massif, 6H, CH_3 amide), 1.38-1.70 (massif, 14 H, CH_3 isopropylidène et CH_2 THP), 1.9 (2s, 1.2H, CH_3 acétate isomère A), 2.05 (2s, 1.8H, CH_3 acétate isomère B), 3.10 (m, 2H, CH_2 amide), 3.50 (m, 2H, CH_2 amide), 3.98-4.00 (m, 3H, OCH_3), 4.15 (m, 1H, *H*-3), 4.35 (m, 1H, *H*-4), 4.80 (large s, 0.4H, *CH* THP isomère A), 5.0 (large s, 0.6H, *CH* THP isomère B), 5.53 (m, 1H, *H*-2), 5.8 (large s, 1H, *H*-4a), 5.95 (m, 2H, OCH_2O), 6.05 (m, 0.4H, *H-1* isomère A), 6.15 (m, 0.6H, *H-1* isomère B), 6.45 (m, 1H, *H-10*).

PRODUIT 205



Ce produit est un mélange de 2 isomères du à la présence du motif THP. Chaque isomère ayant en outre 2 rotamères. Rendement de 85 %

Constantes physiques :

Rf : 0.70 (AcOEt/Hexane 3 : 2)

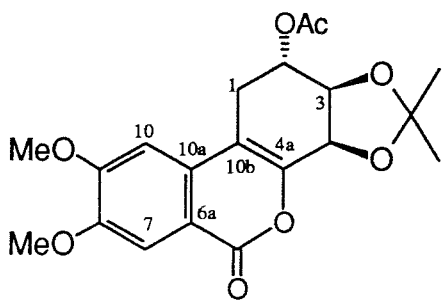
ir ν_{max} 1740 (CO acétate), 1600 (CO amide), 1375 (*CH_3* isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1-1.2 (massif, 6H, CH_3 amide), 1.38-1.90 (massif, 14 H, CH_3 isopropylidène et CH_2 THP), 2.10 (m, 3H, CH_3 acétate), 2.90-3.4 (massif, 2H, CH_2 amide), 3.50-3.75 (massif, 2H, CH_2 amide), 3.98-4.00 (4s, 3H, OCH_3), 4.30 (m, 1H, *H*-3), 4.45 (m, 1H, *H*-4), 4.65 (m, 1H, *H*-2), 4.8 (large s, 0.5H, *CH* THP isomère A), 5.0 (large s, 0.5H, *CH* THP isomère B), 5.78 (m, 1H, *H*-4a), 5.98 (m, 2H, OCH_2O), 6.10 (m, 0.5H, *H-1* isomère A), 6.35 (m, 0.5H, *H-1* isomère B), 6.50 (m, 1H, *H-10*).

Réduction par le L-selectride

A 1mmoles d'énone **190** en solution dans 10 ml de THF à -30 °C est ajouté 2 ml (3,3 mmoles, 3,3 éq) de L-sélectride. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation, sous atmosphère inerte à -30 °C pendant 15 minutes. La réaction est suivie par ccm. A la fin de la réaction, on additionne quelques gouttes d'acide chlorhydrique 3N pour neutraliser le mileu puis on extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée. Le résidu obtenu est purifié par HPLC

PRODUIT 206a



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 2/3). Rendement : 20 %

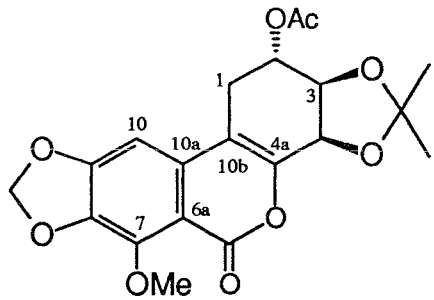
Constantes physiques :

Rf : 0.73 (AcOEt)

$[\alpha]_D$: - 18.03° (c 0.707, $CHCl_3$)

^{1}H RMN 400 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.42, 1.44 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2.10, (s, 3H, CH_3 acétate), 2.71 (dd, 1H, $J_{1,1'}$ 16, $J_{1,2}$ 6.5 Hz, *H-1*), 3.11 (dd, 1H, $J_{1',2}$ 5 Hz, *H-1'*), 4.00, 4.01 (2s, 6H, OCH_3), 4.44 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 6 Hz, *H*-3), 5.01 (d, 1H, *H-4*), 5.38 (m, 1H, *H-2*), 6.80 (s, 1H, *H-10*), 7.72 (s, 1H, *H-7*)

PRODUIT 206b



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt / Hexane 2 : 3). Rendement : 18 %

Constantes physiques :

Rf : 0.78 (AcOEt)

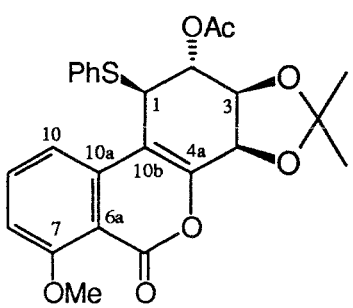
$[\alpha]_D$: + 1.87° (c 1.71, $CHCl_3$)

^{1}H RMN 400 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.20, 1.24 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2.10, (s, 3H, CH_3 acétate), 2.58 (dd, 1H, $J_{1,1'}$ 16.5, $J_{1,2}$ 6 Hz, *H*-1), 2.98 (dd, 1H, $J_{1',2}$ 4.5 Hz, *H*-1'), 4.14 (s, 3H, OCH_3), 4.41 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 6.5, $J_{3,4}$ 6 Hz, *H*-3), 4.95 (d, 1H, *H-4*), 5.33 (ddd, 1H, *H-2*), 6.10 (s, 2H, OCH_2O), 6.60 (s, 1H, *H-10*)

Réduction 1, 4 par le thiophénol

A 1mmoles d'enone **190** en solution dans 20 ml de THF est ajouté 1.2 ml (12 mmol, 12 éq) de PhSH et 0.32 ml (2.4 mmol, 2.4 éq) de Et_3N. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation, sous atmosphère inerte et à reflux pendant 15 heures. La réaction est suivie sur ccm. A la fin de la réaction, une coévaporation avec du toluène (3 fois) est éffectuée. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice.

PRODUIT 207a



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 2/3). Rendement : 40%.

Constantes physiques :

Rf : 0.65 (AcOEt/Hexane 3 : 2)

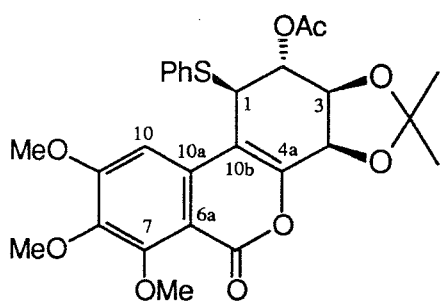
$[\alpha]_D$: + 125.54° (c 1, $CHCl_3$)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.40, 1.50, (2s, 6H, C*H*$_3$ isopropylidène), 1.65 (1s, 3H, C*H*$_3$ acétate), 4.00 (1s, 3H, OC*H*$_3$), 4.95 (massif, 3H, *H*-1, *H-3* et *H*-4), 5.20 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 4, $J_{2,3}$ 8.5 Hz, *H*-2), 7.05 (d, 1H, Ph*H*), 7.30 (massif, 5H, Ph*H*), 7.48 (d, 1H, Ph*H*), 7.78 (t, 1H, Ph*H*)

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 20.32 (*C*H$_3$ acétate), 25.58, 27.64, (*C*H$_3$ isopropylidène), 44.25 (*C-1*), 56.46 (O*C*H$_3$ méthoxy), 71.96, 73.65, 73.71 (*C-2, C-3* et *C-4*), 109.90 (*C-6a*), 110.05 (*C*SPh), 111.39 (*C*(CH$_3$)$_2$), 111.47 (*C-10*), 114.83 (*C-8*), 128.10 (*CH*SPh), 129. 21 (*CH*SPh), 132.89 (*CH*SPh), 134.06 (*C-7*), 136.06 (*C-9*), 136.85, 148.28 (*C-10a* et *C-10b*), 157.17 (*C-4a*), 162.24 (*C-6*), 170.91 (*CO* acétate)

Anal. Calc pour $C_{25}H_{24}O_7S$: C, 64.11, H, 5.13, S, 6.84. Trouvé : C, 63.67, H, 5.23, S, 6.52 %.

PRODUIT 207b



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 2/3). Rendement : 50%.

Constantes physiques :

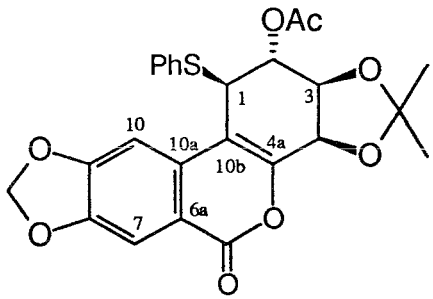
Rf : 0.7 (AcOEt/Hexane 1 : 1)

$[\alpha]_D$: + 107.56° (c 0.82, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 1740 (CO acétate),1660 (CO lactone)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.47, 1.55, (2s, 6H, C*H*$_3$ isopropylidène), 1.80 (s, 3H, C*H*$_3$ acétate), 3.86 (s, 3H, OC*H*$_3$), 3.96 (s, 3H, OC*H*$_3$), 4.00, (s, 3H, OC*H*$_3$), 4.86 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4 Hz, *H*-1,), 4.89 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9 Hz, $J_{3,4}$ 6.5 Hz, *H*-3), 4.96 (d, 1H, *H*-4), 5.25 (dd, 1H, *H*-2), 6.82 (s, 1H, *H*-10), 7.26-7.42 (massif, 3H, SPh*H*), 7.49 (massif, 2H, SPh*H*).

PRODUIT 207c



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt / Hexane 3 : 2). Rendement 64%

Constantes physiques :

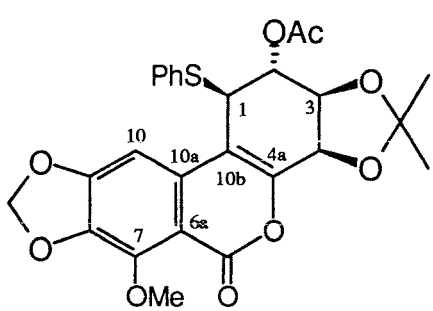
Rf : 0.66 (AcOEt/Hexane 2 : 3)

$[\alpha]_D$: + 101° (c 0.57 , $CHCl_3$)

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.40, 1.50 (2s, 6H, C*H*$_3$ isopropylidène), 1.61, (s, 3H, C*H*$_3$ acétate), 4.82 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4 Hz, *H*-1), 4.90 (massif, 2H, *H-3* et *H-4*), 5.15 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 8.5 Hz, *H-2*), 6.15 (d, 2H, OC*H*$_2$O), 7.10 (s, 1H, *H-10*), 7.30 (m, 3H, SPh*H*), 7.50 (m, 2H, SPh*H*), 7.68 (s, 1H, *H*-5).

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 20.34 (*C*H$_3$ acétate), 25.63, 27.66, (*C*H$_3$ isopropylidène), 44.22 (*C-1*), 72.00, 73.60, 73.80 (*C-2, C-3* et *C-4*), 102.36 (*C-10*), 102.68 (O*C*H$_2$O), 108.70 (S*CPh*), 109.92 (*C-6a*), 101.72 (*C*(CH$_3$)$_2$), 116.54 (C-*7*), 128.30 (*CH*SPh), 129.34 (*CH*SPh), 131.86 (*CH*SPh), 132.98, 133.80 (*C-10a* et *C-10b*), 146.68, 149.03 (*C-8 et C-9*), 154.12 (*C-6*), 156.80 (*C-4a*), 170.93 (*CO* acétate).

PRODUIT 207d



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 3/2). Rendement : 70%

Constantes physiques :

P.F : 205-208

Rf : 0.68 (AcCOEt / Hexane 3 : 2)

$[\alpha]_D$: + 118.1° (c 0.47, $CHCl_3$)

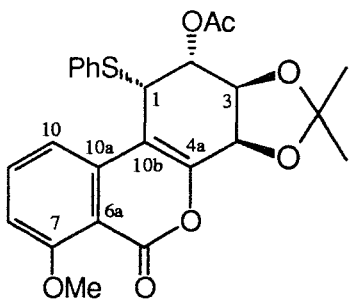
ir ν_{max} 1730 (CO acétate), 1720 (CO lactone), 1483 (*CH_3* isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.40, 1.50 (2s, 6H, *CH_3* isopropylidène), 1.65, (s, 3H, *CH_3* acétate), 4.15 (s, 3H, *OCH_3*), 4.75 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4 Hz, *H*-1), 4.90 (massif, 2H, *H-3* et *H-4*), 5.14 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 8.5 Hz, *H-2*), 6.11 (d, 2H, *OCH_2O*), 6.85 (s, 1H, *H-10*), 7.30 (m, 3H, SPh*H*), 7.50 (d, 2H, SPh*H*)

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 20.33 (*CH_3* acétate), 25.56, 27.59, (*CH_3* isopropylidène), 44.50 (*C-1*), 60.92 (*OCH_3* méthoxy), 61.91, 73.64, 73.80 (*C-2, C-3* et *C-4*), 97.53 (*C-10*), 102.51 (*OCH_2O*), 108.70 (*SCPh*), 109.92 (*C-6a*), 111.37 (*$C(CH_3)_2$*), 128.23 (*CH*SPh), 129.26 (*CH*SPh), 133.11 (*CH*SPh), 133.25, 133.85 (*C-10a* et *C-10b*), 137.86 (*C-7*), 145.44, 147.31 (*C-8 et C-9*), 154.85 (*C-6*), 156.88 (*C-4a*), 170.93 (*CO* acétate),

Anal.Calc pour $C_{26}H_{24}O_9S$: C, 60.93, H, 4.72, S, 6.25. Trouvé : C, 60.77, H, 4.98, S, 6.17 %.

PRODUIT 208a



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 2/3). Rendement : 7%.

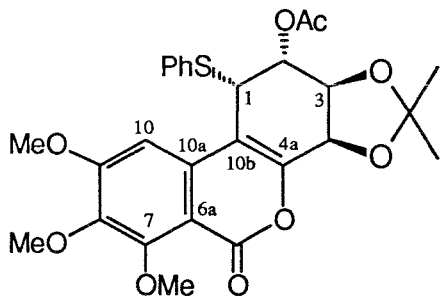
Constantes physiques :

Rf : (AcOEt/Hexane)

$[\alpha]_D$: - 126.8° (c 1.08, $CHCl_3$)

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.40, 1.50, (2s, 6H, *CH_3* isopropylidène), 2.00 (1s, 3H, *CH_3* acétate), 4.00 (1s, 3H, *OCH_3*), 4.39 (m, 1H, *H*-1), 4.61 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 3, $J_{3,4}$ 6.5 Hz, *H-3*), 5.60 (d, 1H, *H*-4), 5.86 (t, 1H, $J_{1,2}$ 2.5 Hz, *H*-2), 6.88 (d, 1H, Ph*H*), 7.00 (d, 1H, Ph*H*), 7.15 (m, 2H, Ph*H*), 7.20 (t, 2H, Ph*H*), 7.25 (t, 1H, Ph*H*), 7.30 (d, 1H, Ph*H*)

PRODUIT 208b



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 2/3). Rendement : 20%.

Constantes physiques :

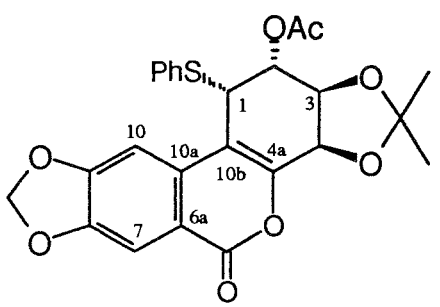
Rf : 0.6 (AcOEt/Hexane 1 : 1)

$[\alpha]_D$: - 98.28° (c 1.29, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 1740 (CO acétate),1620 cm^{-1}(CO lactone)

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.44, 1.50, (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2.07 (s, 3H, CH_3 acétate), 3.14 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.43 (d, 1H, $J_{1,2}$ 2.5 Hz, *H*-1,), 4.64 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 2.5, $J_{3,4}$ 6 Hz, *H*-3), 5.01 (d, 1H, *H*-4), 5.92 (dd, 1H, *H*-2), 6.25 (s, 1H, *H*-10), 7.39 (t, 3H, SPh*H*), 7.60 (massif, 2H, SPh*H*).

PRODUIT 208c



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 3/2). Rendement 6%

Constantes physiques :

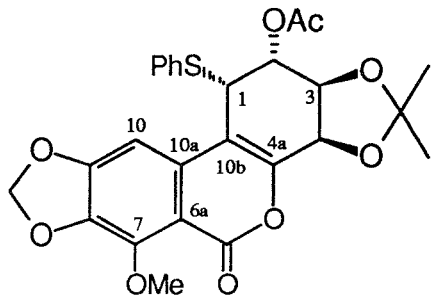
Rf : 0.56 (AcOEt/Hexane 2 : 3)

ir ν_{max} 1730 (CO acétate), 1720 (CO lactone).

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.35, 1.42 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 1.60, (s, 3H, CH_3 acétate), 4.3 0 (d, 1H, $J_{1,2}$ 2.5 Hz, *H*-1), 4.60 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 3, $J_{3,4}$ 5 Hz, *H-3*), 4.94 (d, 1H,

H-4), 5.80 (dd, 1H, *H-2*), 6.10 (d, 2H, OCH_2O), 7.05 (s, 1H, *H-10*), 7.27 (m, 3H, SPh*H*), 7.45 (m, 2H, SPh*H*), 7.60 (s, 1H, *H*-5).

PRODUIT 208d



La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 3/2). Rendement : 16%

Constantes physiques :

Rf : 0.58 (AcOEt/Hexane 3 : 2)

$[\alpha]_D$: - 138.3 ° (c 0.87 , $CHCl_3$)

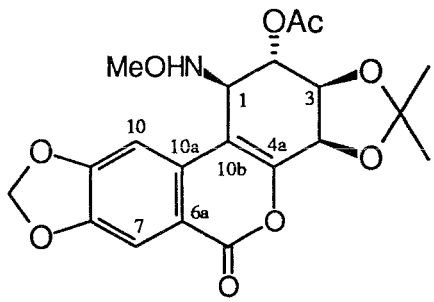
ir ν_{max} 1725 (CO acétate), 1600-1610 (CO lactone), 1480-1390 (*CH_3* isopropylidène

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.41, 1.51 (2s, 6H, *CH_3* isopropylidène), 2.00, (s, 3H, *CH_3* acétate), 4.05 (s, 3H, *OCH_3*), 4.25 (d, 1H, $J_{1,2}$ 2.5 Hz, *H*-1), 4.59 (ddd, 1H, $J_{2,3}$ 3 Hz, $J_{3,4}$ 6.5 Hz, *H-3*), 4.98 (d, 1H, *H-4*), 5.83 (dd, 1H, *H-2*), 6.016 (AB, 2H, *OCH_2O*), 6.34 (s, 1H, *H-10*), 7.30 (m, 3H, SPh*H*), 7.50 (d, 2H, SPh*H*)

Préparation des produits 212 et 213

A 100 mg (0.22mmoles) d'énone **194e** en solution dans 5 ml de THF est ajouté 22 mg (1.2 mmol, 12 éq) de CH_3ONH_2-HCl. Le mélange est agité pendant 1 jour sous argon à température ambiante. L'évolution de la réaction est suivie par RMN. Au bout de 24 heures, la réaction n'évolue plus une quantité équivalente de réactifs est ajoutée. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation, sous atmosphère inerte et à reflux pendant 15 heures. La solution refroidie est diluée à l'eau et extraite au dichlorométhane. La phase organique est séchés sur sulfate de sodium puis concentrée le residu brut est purifie par HPLC en utilisant un mélange (AcOEt / Hexane 3 : 2) comme éluant. Les produits **212** et **213** sont obtenus avec 15 % et 20 %.

PRODUIT 212



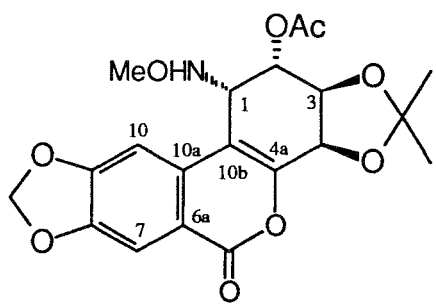
Constantes physiques :

Rf : 0.43 (AcOEt/Hexane 3 : 2)

$[\alpha]_D$: + 84.9° (c 0.4, $CHCl_3$)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.46, 1.55 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2.25, (s, 3H, CH_3 acétate), 3.70 (s, 3H, NCH_3), 4.08 (m, 1H,*H*-2), 4.70 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 8.5, $J_{3,4}$ 6.5 Hz, *H-3*), 5.09 (d, 1H, *H-4*), 5.97 (d, 1H, $J_{1,2}$ 6 Hz, *H-1*), 6.12 (d, 2H, OCH_2O), 7.05 (s, 1H, *H*-10), 7.65 (s, 1H, *H*-7)

PRODUIT 213



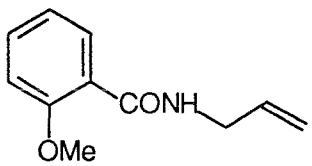
Constantes physiques :

Rf : 0.73 (AcOEt/Hexane 3 : 2)

$[\alpha]_D$: - 33° (c 0.53, $CHCl_3$)

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.38, 1.41 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2.05, (s, 3H, CH_3 acétate), 3.70 (s, 3H, NCH_3), 4.37 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 2, $J_{1,NH}$ 11 Hz, *H*-1), 4.84 (ddd, 1H, $J_{2,3}$ 3, $J_{3,4}$ 5.5, $J_{3,NH}$ 1.5 Hz, *H-3*), 4.93 (d, 1H, *H-4*), 6.03 (dd, 1H, *H-2*), 6.13 (d, 2H, OCH_2O), 6.16 (dd, 1H, N*H*), 7.20 (s, 1H, *H*-10), 7.65 (s, 1H, *H*-7)

N-Ally-2-methoxybenzamide 215



Ce composé est obtenu quantitativement à partir de l'acide 2-méthoxybenzoique : se référer à la procédure géneral de préparation des amides à partir des acides carboxyliques.

Constantes physiques :

Rf : 0.40 (AcOEt/Hexane 2 : 3)

ir ν_{max} 1660 (CO amide)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 3.95 (s, 1H, OCH_3 méthoxy), 5.10 (massif, 2H, CH-CH_2), 5.15 (m, 2H, CH=CH_2), 5.95 (m, 1H, CH2=*CH*), 6.94 (d, 1H, *CH* aromatique), 7.04 (dd, 1H, *CH* aromatique), 7.40 (ddd, 1H, *CH* aromatique), 8.00 (large s, 1H, N*H*), 8.20 (dd, 1H, *CH* aromatique).

Iomérisation de la N-allylbenzamide

Pour réaliser cette isomérisation deux méthode ont été utilisées.

Isomérisation par le LDA :

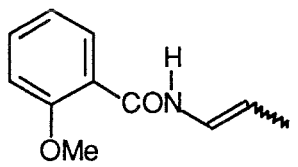
A une solution de 23 ml (164 mmol) de diisopropylamine dans 400 ml de THF à -20 °C, sont ajouté 144 ml de n-BuLi (1.9M dans hexane). Après 20 mn d'agitation à cette température, la solution est refroidie à -78 °C et une solution de 15.4 g (75 mmol) de l'amide **215** dans 120 ml de THF est additionnée goutte à goutte. La solution rouge obtenu est agitée pendant 20 mn à cette température puis en laisse revenir à la température ambiante, la coloration disparait légérement. La solution est hydrolysée avec 20 ml d'une solution de NH_4Cl saturé puis diluée à l'éther. La phase éthérée est lavée à l'eau, séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. La purification est éffectuée par HPLC (AcOEt/Hexane 1 : 9), le produit obtenu est un mélange d'isomère Z et E (rapport 3 : 2).

Isomérisation par tBuOK :

A une solution de 1.025g (5 mmol) de l'amide **215** dans 50 ml de DMSO, sont ajouttée 2.75 g (24 mmoll) de tBuOK. Le mélange est chauffé à reflux, l' avancement de la réaction est suivi par c.c.m (AcOEt/Hexane 2 : 3), la réaction est totale après 15 heures. Après retour à température ambiante, le mélange est adilué avec 50 ml d'eau, extrait à l'éther (2 x 100 ml),

lavé à l'eau, séché sur Na_2SO_4 et concentré. La purification est effectuée par HPLC (AcOEt / Hexane 1 : 9), le produit obtenu est un mélange d'isomère Z et E (rapport 4 : 1).

N-Propenyl-2-methoxybenzamide 216



Ce composé est obtenu avec un rendement de 91 % à partir de N-Ally-2-méthoxybenzamidel **215** : se référer au mode opératoire précédent (Procédure d'isomérisation par le LDA). **216** est un mélange E et Z avec un rapport 1 : 2

Constantes physiques :

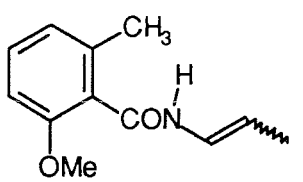
Pf : 42-45 °C

Rf : 0.50 (AcOEt/Hexane 2 : 3)

ir ν_{max} 1660

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.70 (dd, 0.6H, J 6.5, 1.5 Hz, CH-C*H*$_3$ propenyl isomère E), 1.78 (dd, 2.4H, J 7 Hz, 2 Hz, CH-C*H*$_3$ isomère Z), 4.98 (s, 0.6H, OC*H*$_3$ isomère E), 4.00 (s, 2.4H, OC*H*$_3$ isomère Z), 4.88 (m, 0.8H, J 10.3, 1.8, 0.5 Hz, CH=C*H* isomère Z), 5.27 (m, 0.2H, J 14.8 , 6.81, 0.5 Hz CH=C*H* isomère E), 7.02 (massif, 3H, NH-C*H*=CH et Ph*H*), 7.45 (massif, 1H, Ph*H*), 8.23 (massif, 1H, Ph*H*), 9.35 (d, 0.8H, N*H* isomère Z), 9.70 (d, 0.2H, N*H* isomère E)).

N-Propenyl-2-méthoxy-6-méthyl-benzamidel 217



Ce composé est obtenu avec un rendement global de 80 % à partir du composé **216**: en utilisant la méthode de métallation.

Le mélange Z et E a été séparé par HPLC avec un éluant (AcOEt/Hexane 1 : 7) donnant 45 % de l'isomère Z et 9 % de l'isomère E

Description de l'isomère Z

Constantes physiques :

Pf : 98-102 °C

Rf : 0.4 (AcOEt / Hexane 2 : 3)

ir ν_{max} 1656

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.61 (dd, 3H, J 6.5, 1.5 Hz, CH-C*H*$_3$ propenyl), 2.38 (s, 3H, C*H*$_3$ benzylique), 3.80 (s, 3H, OC*H*$_3$ méthoxy), 4.89 (m, 1H, J 10.5, 6.5, 1.5 Hz, CH=C*H* propenyl), 6.80 (m, 2H, *H-3* et *H-5*), 6.92 (m, 1H, NH-C*H*=CH propenyl), 7.25 (t, 1H, *H-4*), 7.45 (large s, 1H, N*H*).

Description de l'isomère E

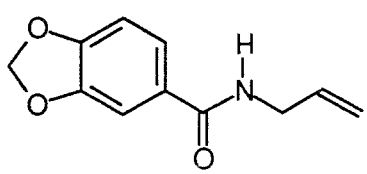
Constantes physiques :

Rf : 0.36(AcOEt/Hexane 2 : 3)

ir ν_{max} 1655

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.70 (dd, 3H, J 6.5, 1.0 Hz, CH-C*H*$_3$ propenyl), 2.35 (s, 3H, C*H*$_3$ benzylique), 3.78 (s, 3H, OC*H*$_3$ méthoxy), 5.15 (m, 1H, J 14.5, 6.5 Hz, CH=C*H* propenyl), 6.80 (m, 2H, *H-3* et *H-5*), 6.92 (m, 1H, NH-C*H*=CH propenyl), 7.25 (t, 1H, *H-4*), 7.45 (large s, 1H, N*H*).

N-Ally-3,4méthylènedioxybenzamidel 219



Ce composé est de quantitativement à partir de l'acide piperonilyque : se référer à la procédure génerale de préparation des amides à partir des acides carboxyliques.

Constantes physiques :

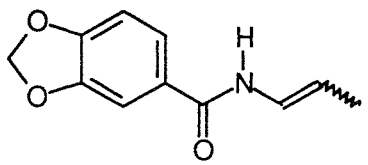
Rf : 0.40 (AcOEt/Hexane 2 : 3)

ir ν_{max} 1660 (CO amide)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 4.03, (dt, 2H, CH-C*H*$_2$), 5.20 (m, 2H, CH=C*H*$_2$), 5.91 (m, 1H, CH2=C*H*l), 6.00 (s, 2H, C*H*$_2$ méthylènedioxy), 6.32 (large s, 1H, N*H*), 6.80 (d, 1H, *H-6*), 7.32 (d+s, 2H, *H-2 et H-5*)

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 42.84 (CH-*C*H$_2$), 101.99 (*C*H$_2$ méthylènedioxy), 108.10, 108.23 (*C-2 et C-5*), 116.64 (CH=*C*H$_2$ allyl), 122.09 (*C-6*), 128.99 (*C-1*), 134.69 (CH$_2$=*CH* allyl), 148.19, 150.60 (*C-3 et C-4*), 167.22 (*CO* amide).

N-Propenyl-3,4-méthylènedioxybenzamide 220



Ce composé est obtenu avec un rendement de 90 % par isomérisation au LDA ou tBuOK de **219**. **220** est un mélange d'isomère Z et E (rapport 4:1)

Constantes physiques :

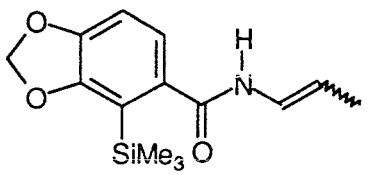
Pf : 86-88 °C

Rf : 0.45 (AcOEt/Hexane 2 : 3)

ir ν_{max} 1660

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.65 (massif, 3H, =CH-C*H*$_3$ propenyl), 4.9 (m, 0.8H, CH=C*H* isomère Z), 5.28 (m, 0.2H, CH=C*H* isomère E), 6.00 (2s, 2H, C*H*$_2$ méthylènedioxy), 6.85 (m, 2H, NH-C*H*=CH propenyl et *H*-6), 7.35 (massif, 2H, *H-2 et H-5*), 7.5 (large s, 1H, N*H*).

N-Propenyl-3,4-méthylènedioxy-2-triméthylsilane benzamidel 221



Ce composé est obtenu avec un rendement de 83 % à partir de **220** après purification sur colonne de silice avec un mélange d'éluant (AcOEt/Hexane 2 : 3) : se référer au mode opératoire de métallation (Procédure générale de métallation **méthode A** ou **B,** léctrophile utilisé est le TMSCl) **221** est un mélange d'isomère Z et E (rpport 4:1)

Constantes physiques :

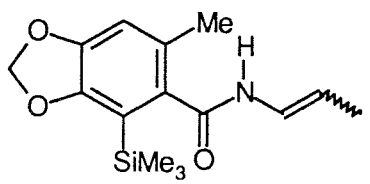
Pf : 95-98 °C

Rf : 0.70 (AcOEt/Hexane 2 : 3)

ir ν_{max} 1660 (CO amide)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 0.30 (massif, 9H, Si(CH_3)$_3$), 1.62 (dd, 2.4H, =CH-CH_3 propenyl isomère Z), 1.70 (dd, 0.6H, =CH-CH_3 propenyl isomère Z), 4.9 (m, 0.8H, CH=C*H* isomère Z), 5.20 (m, 0.2H, CH=C*H* propenyl isomère E), 5.96 (s, 2H, CH_2 méthylènedioxy), 6.75 (m, 2H, NH-C*H*=CH propenyl et *H*-6 aromatique), 6.95 (massif, 2H, *H-2 et H-5*), 7.30 (large d, 0.8H, N*H* isomère Z), 7.62 (large d, 00.2H, N*H* isomèreE).

.N-Propenyl-6-méthyl-3,4-méthylènedioxy-2-triméthylsilane-benzamidel 222



Ce composé est obtenu avec un rendement de 46 % à partir de **221** après purification sur colonne de silice avec un mélange d'éluant (AcOEt/Hexane 2 : 3) : se référer au mode opératoire de métallation (Procédure générale de métallation **méthode A** ou **B**, l'éléctrophile utilisé est l'iodure de méthyl) **222** est un mélange d'isomères Z et E (rapport 4 : 1)

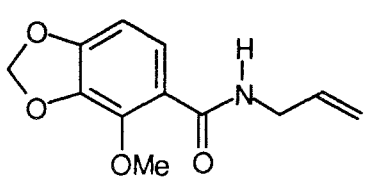
Constantes physiques :

Rf : 0.70 (AcOEt/Hexane 2 : 3)

ir ν_{max} 1660 (CO amide)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 0.30 (massif, 9H, SiCH_3)$_3$), 1.62 (massif, 3H, =CH-CH_3 propenyl), 2.30 (s, 0.20H, CH_3 benzylique isomère E), 2.40 (s, 0.8H, CH_3 benzylique isomère Z), 4.9 (m, 0.8H, CH=C*H* isomère Z), 5.20 (m, 0.2H, CH=C*H* isomère E), 5.98 (2s, 2H, CH_2 méthylènedioxy), 6.70 (s, 0.8H, *H*-5 isomère Z), 6.75 (s, 0.2H, *H*-5 isomère E), 6.90 (m, 1H, NH-C*H*=CH propenyl), 7.05 (large d, 1H, N*H*).

N-Ally-3,4méthylènedioxybenzamide 223



L'amide **223** est obtenu quantitativement à partir de l'acide 2-méthoxy piperonilyque par action de chlorure de thionyl puis de l 'allylamine.

Constantes physiques :

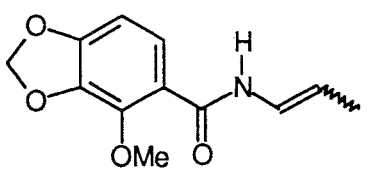
Rf = 0.36 (AcOEt/Hexane 2 : 3)

ir ν_{max} 1665 (CO amide)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 4.00 (s, 3H, CH_3 méthoxy), 4.1 (m, 2H, CH-CH_2 allyl), 5.20 (m, 2H, CH=CH_2 allyl), 5.90 (m, 1H, CH2=*CH* allyl), 5.98 (d, 2H, CH_2 méthylènedioxy), 6.55 (d, 1H, *H*-6), 7.70 (d, 1H, *H-5*), 7.90 (d, 1H, N*H*).

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 42.18 (CH-CH_2 allyl), 60.57 (CH_3 méthoxy), 102.11 (CH_2 méthylènedioxy), 103.42 (*C-5*), 115.69 (CH=CH_2 allyl), 118.83 (*C-6*), 126.38 (*C-1*), 134.87 (CH_2=*CH* allyl), 136 96 (*C-2*), 142.26, 152.07 (*C-3 et C-4*), 164.84 (*CO* amide).

N-Propenyl-(2-méthoxy-3,4-méthylènedioxy)benzamide 224



Ce composé est obtenu par isomérisation au tBuOK de **223** après purification sur colonne de silice avec un mélange d'éluant (AcOEt/Hexane 2 : 3). **224** est obtenu avec un rendement de 90 % sous forme d'un mélange d'isomère Z et E (rapport 7 : 3)

Constantes physiques :

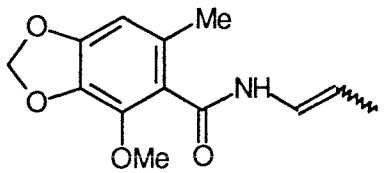
Pf : 90-94 °C

Rf : 0.65 (AcOEt/Hexane 2 : 3)

ir ν_{max} 1662 (CO amide)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.70 (dd, 2.1H, =CH-CH_3 isomère Z), 1.72 (dd, 0.93H, =CH-CH_3 isomère E), 4.10 (s, 2.1H, CH_3 méthoxy isomère Z), 4.20 (s, 0.9H, CH_3 méthoxy isomère E), 4.87 (m, 0.7H, CH=*CH* isomère Z), 5.25 (m, 30%H, CH=*CH* isomèreE), 6.02 (s, 1.4H, CH_2 méthylènedioxy isomère Z), 6.05 (s, 0.6H, CH_2 méthylènedioxy isomèreE), 6.65 (d, 0.7H, *H*-6 isomère Z), 6.85 (s, 0.3H, *H*-6 isomère E), 7.00 (massif, 1H, NH-*CH*=CH propenyl), 7.35 (d, 0.3H, *H*-5 isomère E), 7.85 (d, 0.7H, *H*-5 isomère Z), 9.50 (large d, 1H, N*H*).

N-Propenyl-2-méthoxy-3,4-méthylènedioxybenzamide 225



Ce composé est obtenu avec un rendement de 40 % à partir de **224** après purification sur colonne de silice avec un mélange d'éluant (AcOEt / Hexane 2 : 3) : référer au mode opératoire de métallation (Procédure générale de métallation **méthode A** ou **B** l'éléctrophile utilisé est l'iodure de méthyl). **225** est un mélange d'isomère Z et E (rapport 4 : 1)

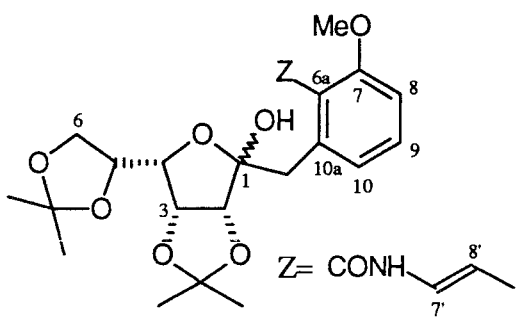
Constantes physiques :

Rf : 0.70 (AcOEt/Hexane 2 : 3)

ir ν_{max} 1663 (CO $_{amide}$)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.62 (massif, 3H, =CH-C*H*$_3$ propenyl), 2.30 (s, 0.20H, C*H*$_3$ benzylique isomère E), 2.35 (s, 0.8H, C*H*$_3$ benzylique isomère Z), 4.10 (s, 0.2H, C*H*$_3$ méthoxy isomère Z), 4.20 (s, 0.8H, C*H*$_3$ méthoxy isomère E), 4.85 (m, 0.8H, CH=C*H* isomère Z), 5.20 (m, 0.20H, CH=C*H* isomère E), 5.98 (d, 0.2H, C*H*$_2$ méthylènedioxy isomère E), 6.05 (d, 0.8H, C*H*$_2$ méthylènedioxy isomère Z), 6.73 (s, 0.8H, *H*-5 isomère Z), 6.75 (s, 0.20H, *H*-6 isomère E), 6.80-90 (m, 1H, NH-C*H*=CH), 7.25-7.4 (massif, 1H, N*H*)

PRODUIT 226a



Le composé **226a** est obtenu avec 45 % de rendement par condensation de **217** sur la gulono-1,4 lactone **132.** La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 2 : 8).

Constantes physiques :

Rf : 0.40 (2AcOEt/3Hexane)

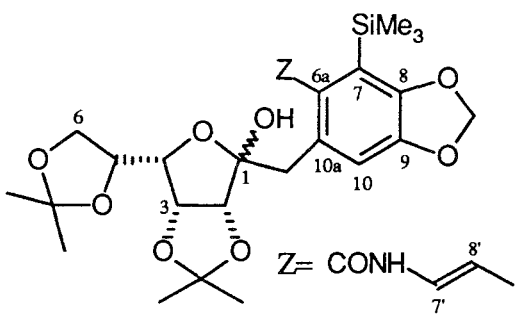
$[\alpha]_D$: + 48.5° (c 1.165, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 3240 (OH), 1660 (CO amide), 1520, 1380-1390 (*CH*$_3$ isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.32, 1.37, 1.42, 1.52 (4s, 12H, CH_3 isopropylidène), 1.64, (dd, 3H, J 7.5, J 1.5 Hz, CH_3 propenyl), 3.14 (d, 1H, J_{gem} 13.5 Hz, $PhCH_2$), 3.33 (d, 1H, $PhCH_2$), 3.64 (dd, 1H, $J_{6,6'}$ 8, $J_{5,6}$ 7 Hz, *H*-6), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.04 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 4, $J_{4,5}$ 8.5 Hz, *H*-4), 4.10 (d, 1H, $J_{2,3}$ 6 Hz, *H*-2), 4.17 (dd, 1H, $J_{5,6'}$ 8 Hz, *H*-6'), 4.30 (m, 1H, *H*-5), 4.62 (dd, 1H, *H*-3), 4.94 (m, 1H, $J_{7',8'}$ 9 Hz, *H*-8' *CH*), 6.75 (d, 1H, $J_{8,9}$ 7.5 Hz, *H*-8), 6.83 (dd, 1H, *H*-7'), 6.26 (m, 2H, *H*-9 et *H*-10), 8.03 (d, 1H, $J_{NH,7'}$ 10.5 Hz, N*H*)

^{13}C RMN 62.9 MHz δ : 11.02 (CH_3 propenyl), 25.21, 25.58, 26.27, 26.76 (CH_3 isopropylidène), 37.05 (CH_2 benzylique), 55.96 (CH_3 méthoxy), 66.22 (*C-6*), 76.14 (*C-2*), 80.64 (*C-4*), 80.83 (*C-3*), 84.08 (*C-5*), 106.16 ($C(CH_3)_2$), 107.38, (*C-8'*), 109.68 (*C-10*), 112.65 (*C-6a*), 121.87 (*C-7'*), 124.20, (*C-9*), 124.96 ($C(CH_3)_2$), 131.34 (*C-8*), 138.53 (*C-7*), 156.40 (*C-1*), 165.66 (*CO* amide).

PRODUIT 226b



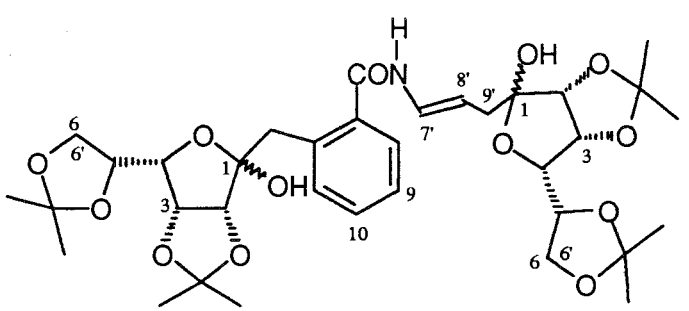
Le composé **226b** est obtenu avec un rendement de 40 % par condensation de **222** sur la gulono-1,4 lactone **132**.

Constantes physiques :

Rf : 0.25 (AcOEt/Hexane 1 : 4)

$[\alpha]_D$: - 4.1° (c 1.56, $CHCl_3$)

PRODUIT 227



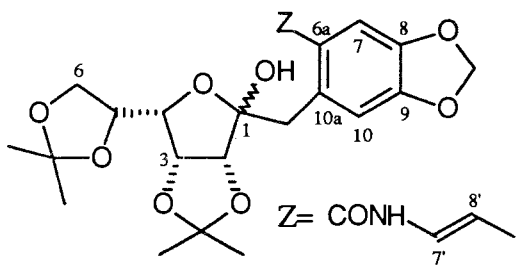
Constantes physiques :

Rf : 0.20 (2AcOEt/3Hexane)

ir ν_{max} 3240 (OH), 1660 (CO amide), 1520, 1380-1390 (*CH3* isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 0.85, 1.01 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 1.25-1.5 (6s, 18H, CH_3 isopropylidène), 2.45 (dd, 1H, J 7, J 14.5 Hz, CH_2 propenyl), 2.70 (dd, 1H, J 10 Hz, CH_2 propenyl), 3.15 (d, 1H, J_{gem} 13.5 Hz, PhCH_2), 3.35 (d, 1H, PhCH_2), 3.75 (m, 2H, *H*-6 et *H*-6'), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4-4.4 (massif, 8H, *H*-sucre), 4.65 (dd, 1H, J 6, J 4 Hz, *H*-3), 4.75 (dd, 1H, J 6, J 4 Hz, *H*-3), 6.82 (d, 1H, *H-8*), 6.95 (dd, 1H, *H*-7'), 7.30 (m, 2H, *H*-9 et *H*-10), 8.80 (d, 1H, $J_{NH,7'}$ 10.5 Hz, N*H*)

PRODUIT 228



Le composé **228** est obtenu avec 66 % de rendement après désilylation de **226b** par action du fluorure de tetreabuthylammonium dans le THF. La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 1 : 4)

Constantes physiques :

Rf : 0.33 (AcOEt/Hexane 2 : 3)

$[\alpha]_D$: - 7.47° (c 1.29, $CHCl_3$)

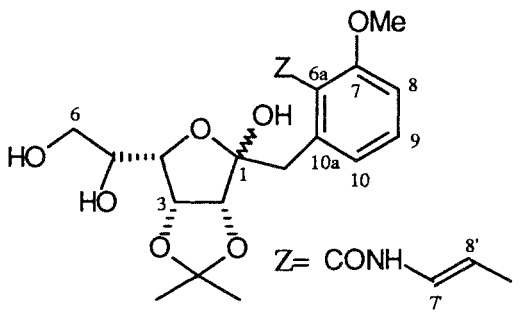
ir ν_{max} 3300 (OH), 1661 (CO amide), 1378-1390 (*CH3* isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.23, 1.25, 1.27, 1.40 (4s, 12H, CH_3 isopropylidène), 1.59, (dd, 3H, J 7.5, J 1.5 Hz, CH_3 propenyl), 3.09 (s, 2H, PhCH_2), 3.53 (dd, 1H, $J_{6,6'}$ 7.5 Hz, $J_{5,6}$ 7.5 Hz, *H*-6), 3.95 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 4 Hz, $J_{4,5}$ 8.5 Hz, *H*-4), 4.06 (dd, 1H, $J_{5,6'}$ 7.5 Hz, *H*-6'), 4.18 (massif, 2H, *H*-2 et *H*-5), 4.58 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 6 Hz, *H*-3), 4.86 (m, 1H, J 9 Hz, *H*-8'), 5.86 (d, 2H, CH_2 méthylènedioxy), 6.66 (dd, 1H, *H*-7'), 6.80 (s, 1H, Ph*H H*-10), 7.00 (s, 1H, Ph*H H*-7), 7.25 (s, 1H, O*H*), 7.82 (d, 1H, J 10 Hz, N*H*)

^{13}C RMN 62.9 MHz δ : 11.34 (CH_3 propenyl), 25.11, 25.55, 26.22, 26.66 (CH_3 isopropylidène), 36.76 (CH_2 benzylique), 66.14 (*C-6*), 75.96 (*C-2*), 80.68 (*C-4*), 80.82 (*C-3*), 84.22 *C-5*), 101.80

(CH_2 méthylènedioxy), 106.22 (*C-6a*), 107.36 (*C-10*), 108.20 (*C-8'*), 109.65 (*C-1*), 111.85 (*C-7*), 112.73 ($C(CH_3)_2$), 122.04 (*C-7'*), 129.06 ($C(CH_3)_2$), 131.51 (*C-10a*), 146.15, 149.70 (*C-8 et C-9*), 167.71 (*CO* amide).

PRODUIT 229



L'hydrolyse de l'acétal est effectue selon le même mode opératoire que précedement (voir procédure genérale d'hydrolyse). La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 2 : 8). Le produit **229** est obtenu avec un rendement de 35% .

Constantes physiques :

Rf : 0.44 (AcOEt)

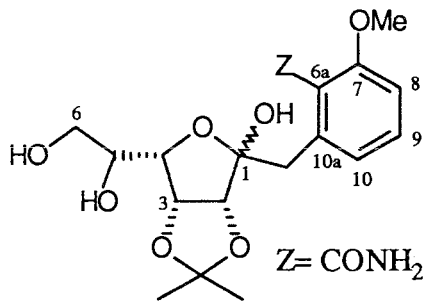
$[\alpha]_D$: + 17.48° (c 1.23, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 3260-3400 (OH), 1665 (CO amide), 1373-1390 (CH_3 isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.35, 1.53 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 1.65, (dd, 3H, J 7, J 1.5 Hz, CH_3 propenyl), 3.16 (d, 1H, J_{gem} 13.5 Hz, $PhCH_2$), 3.34 (d, 1H, $PhCH_2$), 3.73 (dd, 1H, $J_{6,6'}$ 4, $J_{5,6}$ 6 Hz, *H*-6), 3.83-3.87 (massif, 4H, OCH_3 et *H*-6'), 4.10 (massif, 2H, *H*-4 et *H*-5), 4.37 (d, 1H, $J_{2,3}$ 6 Hz, *H*-2), 4.83 (dd, $J_{3,4}$ 4 Hz,1H, *H*-3), 4.98 (m, 1H, $J_{7',8'}$ 8.5 Hz, *H*-8'), 6.88 (massif, 2H, $J_{8,9}$ 7.5 Hz,*H*-8 et *H*-7'), 7.12 (large s, 1H, O*H*), 7.28 (d, 2H, *H*-10), 7.38 (t, 1H, *H*-9), 7.96 (d, 1H, $J_{NH,7'}$ 11 Hz, N*H*)

^{13}C RMN 62.9 MHz δ : 10.86 (CH_3 propenyl), 23.78, 24.55 (CH_3 isopropylidène), 37.07 (CH_2 benzylique), 55.77 (CH_3 méthoxy), 63.32 (*C-6*), 70.81 (*C-5*), 77.77 (*C-4*), 80.76 (*C-3*), 84.81 (*C-2*), 105.03 ($C(CH_3)_2$), 107.57 (*C-8'*), 109.57 (*C-10*), 112.32 (*C-6a*), 121.58 (*C-7'*), 124.25 (*C-9*), 124.53 (), 131.43 (*C-8*), 137.84 (*C-7*), 156.32 (*C-6*), 165.5 (*CO* amide).

PRODUIT 230



Le composé **230** a été isolé en même temps que le produit **229**

Constantes physiques :

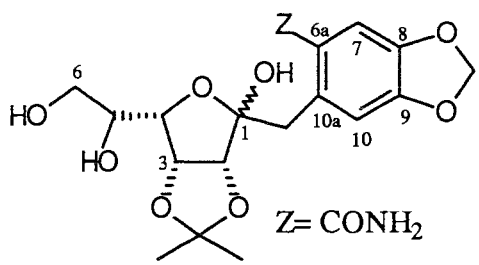
Rf : 0.22 (AcOEt)

$[\alpha]_D$: + 12.8° (c 0.82, MeOH)

ir ν_{max} 3260, 3400 (OH), 1640 (CO amide), 1380-1385 (*CH_3* isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz dans CD_3OD δ : 1.4, 1.55 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 3.10 (d, 1H, J_{gem} 14 Hz, $PhCH_2$), 3.3 (d, 1H, $PhCH_2$), 3.70 (m, 2H, $J_{6,6'}$ 4, $J_{5,6}$ 6 Hz, *H*-6 et *H*6'), 3.83-3.87 (massif, 4H, OCH_3 et *H*-5), 4.30 (dd, 2H, $J_{3,4}$ 3.5, $J_{4,5}$ 6.5 Hz,*H*-4), 4.75 (d, 1H, $J_{2,3}$ 6 Hz, *H*-2), 4.90 (dd, 1H, *H*-3), 6.88 (d, 1H, *H-8*), 7.3 (m, 2H, *H*-10 et *H*-9).

PRODUIT 231



Le composé **231** le seul produit iolé de l'hydrolyse de **228**

Constantes physiques :

Rf : 0.22 (AcOEt)

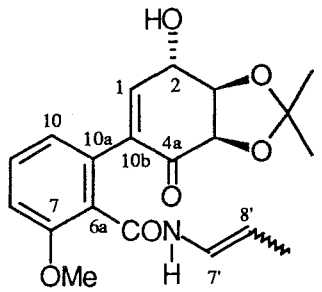
$[\alpha]_D$: +24.8° (c 1.2, MeOH)

ir ν_{max} 3260 (OH), 1645 (CO amide), 1375-1385 (*CH_3* isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz dans CD_3OD δ : 1.25, 1.3 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 3.20 (d, 1H, J_{gem} 13.5 Hz, $PhCH_2$), 3.40 (d, 1H, $PhCH_2$), 3.65 (m, 2H, $J_{6,6'}$ 4, $J_{5,6}$ 6 Hz, *H*-6 et *H*6'), 3.95-4.10

(massif, 4H, OCH_3 et *H*-5), 4.25 (dd, 2H, $J_{3,4}$ 4, $J_{4,5}$ 6.5 Hz,*H*-4), 4.70 (d, 1H, $J_{2,3}$ 6 Hz, *H*-2), 4.90 (dd, 1H, *H*-3), 6 (s, 2H, OCH_2O), 6.5 (s, 2H, *H*-10 et *H*-7).

PRODUIT 232



Le produit **232** est obtenu avec 80% de rendement par carbocyclisation de **229.** La purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 2 : 8).

Constantes physiques :

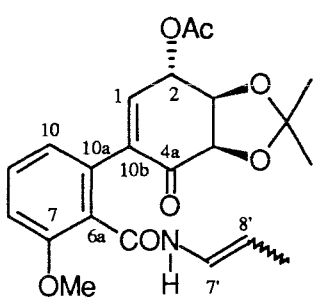
Rf= 0.40 (2AcOEt/3Hexane)

$[\alpha]_D$: - 156° (c 1.1, $CHCl_3$)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.45 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 1.65 (dd, 3H, J 8.5, J 2 Hz, CH_3 propenyl), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.59 (massif, 2H, $J_{2,3}$ 2.5 Hz, *H*-2 et *H*-3), 4.84 (d, 1H, $J_{3,4}$ 6.5 Hz, *H*-4), 4.87 (m, 1H, $J_{7',8'}$ 7.5 Hz, *H*-8'), 6.58 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 3 Hz, *H*-1), 6.74 (m, 1H, *H*-7'), 6.91 (d, 1H, $J_{9,10}$ 7.5 Hz, *H*-10), 7.03 (d, 1H, $J_{8,9}$ 7.5 Hz, *H*-8), 7.42 (t, 1H,*H*-9).

^{13}C RMN 62.9 MHz δ : 11.07 (*C*H_3 propenyl), 25.68, 27.26 (*C*H_3 isopropylidène), 56.36 (*C*H_3 méthoxy), 67.78 (*C-3*), 75.83 (*C-4*), 79.57 (*C-2*), 106.74 (*C-8'*), 110.38 (*C-6a*), 112.17 (*C-8*), 121.99 (*C-7'*), 124.32 (*C-10*), 128.38 (*C*(CH_3)$_2$), 132.09 (*C-9*), 138.63 (*C-10a* ou *C-10b*), 139.47 (*C-1*), 141.28 (*C-10a* ou *C-10b*), 157.03 (*C-7*), 163.08 (*C-5 C*O amide), 194.00 (*C-4a*).

PRODUIT 233



Le composé **233** est obtenu avec 70 % de rendement par acétylation de **232,** la purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 1 : 4).

Constantes physiques :

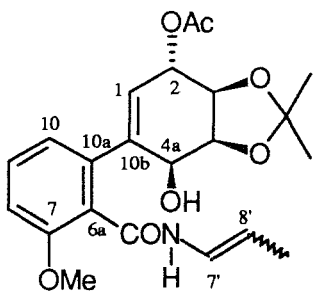
Rf : 0.60 (AcOEt/Hexane 2 : 3)

$[\alpha]_D$: -64.956° (c 1.11, $CHCl_3$)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.46, 1.49 (2s, 6H, C*H*$_3$ isopropylidène), 1.65 (dd, 3H, J 7, $J_{9',7'}$ 1.5 Hz, C*H*$_3$ apropenyl), 2.15 (s, 3H, C*H*$_3$ acétate), 3.95 (s, 3H, OC*H*$_3$), 4.73 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 5.5 Hz, $J_{3,4}$ 7 Hz, *H*-3), 4.88 (massif, 2H, *H*-4 et *H*-8'), 5.65 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 2.5 Hz, *H*-2), 6.38 (d, 1H, *H*-1), 6.78 (m, 1H, $J_{7',8'}$ 9 , $J_{7',NH}$ 11 Hz, *H*-7'),. 6.93 (d, 1H, $J_{9,10}$ 7.5 Hz,*H*-10), 7.04 (d, 1H, $J_{8,9}$ 7.5 Hz, *H*-8), 7.42 (t, 1H, *H*-9), 9.02 (d, 1H, N*H*).

^{13}C RMN 62.9 MHz δ : 10.94 (*C-9'* CH_3 propenyl), 20.88 (CH_3 acétate), 25.49, 26.96 (CH_3 isopropylidène), 56.30 (CH_3 méthoxy), 70.26 (*C-2*), 75.71 (*C-3*), 77.57 (*C-4*), 106.17 (*C-8'*), 110.66 (*C-6a*), 112.39 (*C-8*), 121.97 (*C-7'*), 124.12 (*C-10*), 132.02 (*C*(CH_3)$_2$), 134.40 (*C-9*), 138.28 (*C-1*), 143.02 (*C-10a* ou *C-10b*), 157.07 (*C-7*), 162.54 (*C-5* CO amide), 170.19 (*CO* acétate), 191.99 (*C-4a*).

PRODUIT 234



Le composé **234** est obtenu par réduction à $NaBH_4$-$CeCl_3$ de **233,** la purification est effectuée par H.P.L.C. (AcOEt/Hexane 2 : 8).

Constantes physiques :

Rf : 0.40 (AcOEt/Hexane 2 : 3)

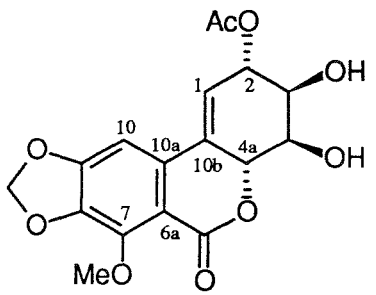
$[\alpha]_D$: + 111.06° (c 1.121, $CHCl_3$)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.45, 1.55 (2s, 6H, C*H*$_3$ isopropylidène), 1.20 (dd, 3H, J 7, J 1.5 Hz, C*H*$_3$ propenyl), 2.15 (s, 3H, C*H*$_3$ acétate), 3.98 (s, 3H, OC*H*$_3$), 4.40 (massif, 2H, *H*-3 et *H*-4a), 4.55 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 5.5 Hz, *H*-4), 4.78 (large s, 1H, $J_{4a,OH}$ 7.5 Hz, O*H*) 4.99 (massif, 1H *H*-8 C*H* amide), 5.28 (massif, 1H, $J_{2,3}$ 5.5 Hz, *H*-2), 5.57 (dd, 1H, $J_{1,4a}$ 2, $J_{1,2}$ 2.5 Hz, *H*-1), 6.86 (massif, 1H, $J_{7',8'}$ 9, $J_{7',NH}$ 11 Hz, *H*-7'),. 6.90 (d, 1H, $J_{9,10}$ 7.5 Hz, *H*-10), 6.99 (d, 1H, $J_{8,9}$ 7.5 Hz, *H*-8), 7.44 (t, 1H, *H*-9), 8.18 (d, 1H, N*H*).

^{13}C RMN 62.9 MHz δ : 11.43 (CH_3 propenyl), 21.59 (CH_3 acétate), 25.14, 27.40 (CH_3 isopropylidène), 56.52 (CH_3 méthoxy), 72.16 (*C-2*), 72.35 (*C-3*), 75.91 (*C-4a*), 79.16 (*C-4*),

107.32 (*C-8'*), 109.60 (*C-6a*), 111.15 (*C-8*), 122.16 (*C-7'*), 123.05 ($C(CH_3)_2$), 123.65 (*C-10*), 124.23 (*C-10a* ou *C-10b*), 131.83 (*C-9*), 141.46 (*C-1*), 144.75 (*C-10a* ou *C-10b*), 156.74 (*C-7*), 164.69 (*C-5 CO* amide), 170.81 (*CO* acétate).

PRODUIT 235



A une solution de 40 mg (0.1 mmol) de lactone **196a** dans 2 ml de THF à 0 °C sont ajouté 1.5 ml de TFA. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 mn puis 3 ml de MeOH sont additionné. Les solvants sont évaporés, le résidu obtenu est coévaporé trois fois au MeOH. Le produit brut obtenu est filtré sur une colonne de silice on obtient 30 mg soit un rendement de 85%

Constantes physiques :

Rf : 0.47 (AcOEt)

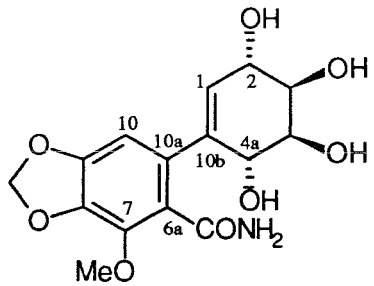
$[\alpha]_D$: + 205.2° (c 0.76, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 3395, 1715, 1607,

^{1}H RMN 250 MHz, dans CD_3OD δ : 2.05, (s, 3H, CH_3 acétate), 3.95 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 3.5 Hz, $J_{3,4}$ 5 Hz, *H-3*), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.05 (dd, 1H, $J_{4,4a}$ 6.5 Hz, *H-4*), 4.75 (large s, 2H, *OH*), 4.90 (d, 1H, *H-4a*), 5.35 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 4 Hz, *H-2*), 6.03 (d, 2H, OCH_2O), 6.25 (d, 1H, *H-1*), 6.80 (s, 1H, *H-10*)

^{13}C RMN 62.9 MHz dans CD_3OD δ : 19.10 (CH_3 acétate), 58.80 (OCH_3), 69.14 (*C-4*), 70.37 (*C-3*), 70.42 (*C-2*), 77.11 (*C-4a*), 98.18 (*C-10*), 102.32 (OCH_2O), 109.50 (*C-6a*), 120.27 (*C-1*), 128.41, 132.48 (*C-10a* et *C-10b*), 133.77 (*C-7*), 138.33, 144.48 (*C-8 et C-9*), 153.801, 170.10 (*CO* laclone et *CO* acétate).

PRODUIT 236



50 mg (0.12 mmol) de lactone **196a** dans 10 ml de MeOH à 0 °C sont traités par l'ammoniac. Le mélange réactionnel est agité pendant 6 heures. Les solvants sont évaporés, le résidu obtenu est coévaporé trois fois au MeOH. Le produit brut obtenu est filtré sur une colonne de silice on obtient 35 mg soit un rendement de 80%

Constantes physiques :

Rf : 0.24 (AcOEt)

ir ν_{max} 3348, 2927, 1717, 1658, 1612, 1379

^{1}H RMN 250 MHz, dans CD_3OD δ : 1.32, 1.38 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 4.20 (massif, 2H, *H*-2 et *H*-3), 4.45 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 2, $J_{4,4a}$ 7Hz, *H-4a*), 4.57 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3 Hz, *H-4*), 5.98 (massif, 3H, *H-1* et OCH_2O), 6.37 (s, 1H, *H-10*)

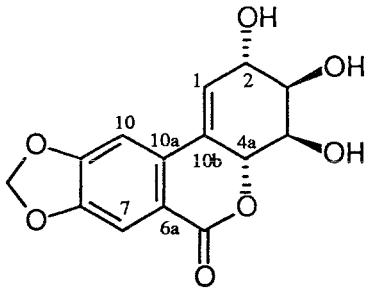
^{13}C RMN 62.9 MHz dans CD_3OD δ : 24.26, 26.46, (CH_3 isopropylidène), 60.40 (OCH_3 méthoxy), 66.59 (*C-4*), 70.33 (*C-3*), 77.75 (*C-2* et *C-4a*), 101.73 (OCH_2O), 104.37 (*C-10*), 108.26 (*C-6a*), 129.34 (*C-1*), 135.90, 136.28 (*C-10a* et *C-10b*), 140.41 (*C-7*), 144.43, 150.49 (*C-8 et C-9*), 169.59 (*CO* amide)

Préparation des analogues oxo de la narciclasine et la lycoricidine

Méthode A: 1 mmole d'alcool **194** ou **195** dissoute dans 10 ml de MeOH à 0 °C est traitée par le méthylate de sodium, le mélange réactionnel est agité jusqu à la disparition totale du produit de départ. 20 ml d'acide acétique à 95 % et 1 ml de TFA sont additionnés et le melange est chauffé à reflux pendant 8 heures. L'acide acétique est évaporé; le résidu obtenu est coévaporé trois fois au méthanol. Le produit brut obtenu est filtré sur une colonne de silice avec un mélange (MeOH / AcOEt.1 : 9)

Méthode B: 1 mmole d'alcool **199** ou **200** est dissoute dans 20 ml d'acide acétique à 95 % et 1 ml de TFA. La solution est chauffée à reflux pendant 8 heures. L'acide acétique est évaporé, le résidu obtenu est coévaporé trois fois au méthanol. Le produit brut obtenu est filtré sur une colonne de silice avec un mélange (MeOH / AcOEt.1 : 9)

PRODUIT 237



Le composé **237** est obtenu avec un rendement de 80 % en appliquant la méthode A sur le composé **195b** la purification est effectuée sur colonne de silice (MeOH / AcOEt 1: 9).

Constantes physiques :

Pf : 148-150 °C

Rf : 0.44 (MeOH / 10AcOEt 1 : 10)

$[\alpha]_D$: + 77.3° (c 0.55, MeOH)

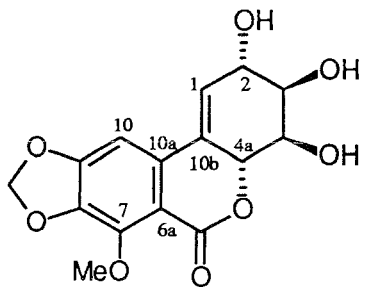
ir ν_{max} 3370 (OH), 2360, 1694 (CO lactone), 1483, 1270, 1033, 430, 412

^{1}H RMN 250 MHz dans CD_3OD δ : 3.96 (ddd, 1H, $J_{1,3}$ 1, $J_{2,3}$ 3, $J_{3,4}$ 2.6 Hz, *H-3*), 4.22 (dd, 1H, $J_{4,4a}$ 7.5 Hz, *H*-4), 4.31 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 4.5 Hz, *H-2*), 5.08 (dd, 1H, $J_{1,4a}$ 2 Hz, *H*-4a), 6.10 (d, 2H, OCH_2O), 6.33 (dt, 1H, *H-1*), 7.16 (s, 1H, *H*-10), 7.40 (s, 1H, *H*-7)

^{13}C RMN 62.9 MHz dans CD_3OD δ : 69.49 (*C-2*), 69.84 (*C-4*), 73.97 (*C-3*), 79.63 (*C-4a*), 103.24 (OCH_2O), 103.65 (*C-10*), 109.11 (*C-7*), 118.13 (*C-6a*), 125.18 (*C-1*), 130.17, 134.12 (*C-10a* et *C-10b*), 149.75, 154.11 (*C-8 et C-9*), 166.04 (*CO* lactone).

Anal.Calc pour $C_{14}H_{12}O_7$: C, 57.54, H, 4.14. Trouvé : C, 57.96, H, 4.08 %.

PRODUIT 238



Le composé **238** est obtenu avec 54 % de rendement soit à partir de l'alcool **195a** en appliquant la méthode A soit à partir de l'alcool **200** en utilisant la méthode B. La purification est effectuée sur colonne de silice (MeOH / AcOEt 1: 9).

Constantes physiques :

Pf : 116-118 °C

Rf : 0.30 (1MeOH/10AcOEt)

$[\alpha]_D$: + 102.12° (c 0.47, MeOH)

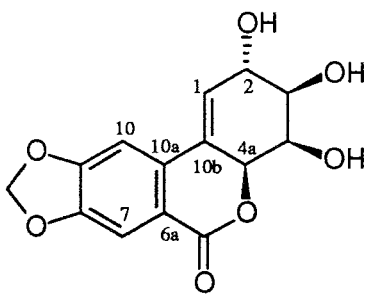
ir ν_{max} 3379 (*O*H), 2920, 1702 (*CO* lactone), 1606, 1480, 1368, 1254, 1090

^{1}H RMN 250 MHz, dans CD_3OD δ : 3.85 (t, 1H, $J_{1,3}$, 1 Hz $J_{3,4}$, 2 Hz $J_{2,3}$, 3.5 Hz, *H-3*), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 4.12 (dd, 1H, $J_{4,4a}$ 7.5 Hz, *H*-4), 4.24(dd, 1H, $J_{1,2}$ 4.5 Hz, *H-2*), 4.86 (dd, 1H, $J_{1,4a}$ 1.5 Hz, *H*-4a), 6.03 (d, 2H, OCH_2O), 6.29 (dt, 1H, *H-1*), 6.86 (s, 1H, *H-10*)

^{13}C RMN 62.9 MHz dans MeOH D-4 δ : 60.39 (CH_3 méthoxy), 70.02 (*C-3*), 70.43 (*C-4*), 74.40 (*C-2*), 79.24 (*C-4a*), 99.75 (*C-10*), 103.85 (OCH_2O), 110.89 (*C-6a*), 126.20 (*C-1*), 131.40, 136.12 (*C-10a* et *C-10b*), 139.10 (*C-7*), 146.84, 155.55 (*C-8 et C-9*), 165.00 (*CO* lactone)

Anal.Calc pour $C_{15}H_{14}O_8$: C, 55.90, H, 4.38. Trouvé : C, 55.98, H, 4.68 %.

PRODUIT 239



Le composé **239** est obtenu avec 60 % de rendement en appliquant la méthode A sur le composé **194b** la purification est effectuée sur colonne de silice (MeOH / AcOEt 1: 9).

Constantes physiques :

Rf : 0.35 (MeOH / AcOEt 1: 10)

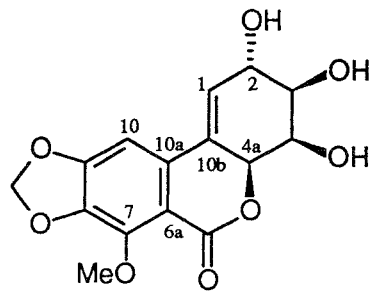
$[\alpha]_D$: - 54.86° (c 0.70, MeOH)

ir ν_{max} 3368 (OH), 2921, 1704 (CO lactone), 1613, 1121, 1038, 929, 855

^{1}H RMN 250 MHz, dans CD_3OD δ : 3.63 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 8, $J_{3,4}$ 2 Hz, *H-3*), 4.34 (dd, 1H, $J_{4,4a}$ 2 Hz, *H*-4), 4.54 (ddd, 1H, $J_{1,2}$ 2.5, $J_{2,4a}$ 3 Hz, *H-2*), 5.25 (ddd, 1H, $J_{1,4a}$ 2 Hz, *H*-4a), 6.09 (d, 2H, OCH_2O), 6.30 (dd, 1H, *H-1*), 7.16 (s, 1H, *H*-10), 7.38 (s, 1H, *H*-7)

^{13}C RMN 62.9 MHz dans CD_3OD δ : 69.28 (*C-2*), 70.73 (*C-4*), 73.39 (*C-3*), 76.90 (*C-4a*), 102.12 (OCH_2O), 102.19 (*C-10*), 108.11 (*C-7*), 116.86 (*C-6a*), 125.44 (*C-1*), 126.82, 132.54 (*C-10a* et *C-10b*), 148.55, 153.10 (*C-8 et C-9*), 164.61 (*CO* lactone).

PRODUIT 240



Le composé **240** est obtenu avec 49 % de rendement soit à partir de l'alcool **194a** en appliquant la méthode A soit à partir de l'alcool **199** en utilisant la méthode B. La purification est effectuée sur colonne de silice (MeOH / AcOEt 1: 9).

Anal.Calc pour $C_{15}H_{14}O_8$: C, 55.90, H, 4.38. Trouvé : C, 56.12, H, 4.34 %

Constantes physiques :

Pf : 136-138 °C

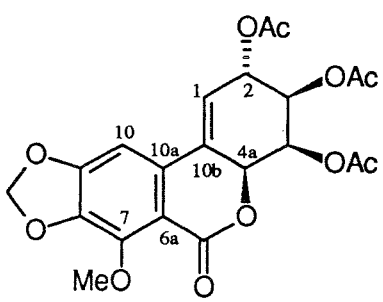
Rf : 0.30 (1MeOH/10AcOEt)

$[\alpha]_D$: + 15° (c 0.2, MeOH)

ir ν_{max} 3379 (*O*H), 2920, 1702 (*CO* lactone), 1606, 1480, 1368, 1254, 1090

^{1}H RMN 250 MHz, dans CD_3OD δ : 3.51 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 1.5, $J_{3,4}$ 8.5 Hz, *H-3*), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.23 (dd, 1H, $J_{4,4a}$ 3.5 Hz, *H-4*), 4.45 (ddd, 1H, $J_{1,2}$ 2, $J_{2,4a}$ 1 Hz, *H-2*), 5.05 (massif, 1H, *H*-4a), 6.00 (d, 2H, OCH_2O), 6.22 (dd, 1H, $J_{1,4a}$ 1.5 Hz, *H-1*), 6.85 (s, 1H, *H-10*)

PRODUIT 241



Ce composé est formé en même temps que **240** avec un rendement de 10 %

Constantes physiques :

Rf : (MeOH / AcOEt 1 : 10)

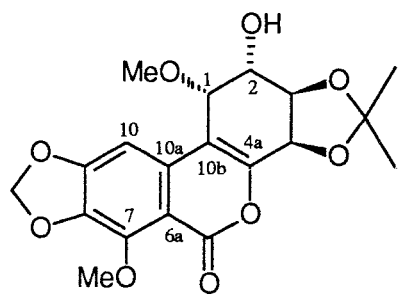
$[\alpha]_D$ 77.2° (c 0.92,CHCl3)

^{1}H RMN 250 MHz, dans CDCl3 δ : 2.05,2.10, 2.15 (3s, 9H, CH_3 aétatey), 4.05 (s, 3H, OCH_3), 5.08 (dd, 1H, $J_{4,4a}$, 7.5 Hz, $J_{1,4a}$ 1 Hz *H-4a*), 5.36 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 5 Hz, $J_{2,3}$ 3 Hz, *H-2)*, 5.47(dd, 1H, $J_{3,4}$ 2.50 Hz,, *H-3*), 5.52 (dd, 1H, *H*-4), 6.05 (d, 2H, OCH_2O), 6.27 (dd, 1H, *H-1*), 6.73 (s, 1H, *H-10*)

Anal.Calc pour $C_{21}H_{20}O_{11}$: C, 56.25, H, 4.50. Trouvé : C, 54.97, H, 4.30 %

Synthèse de la 4a-*epi*-narciclasine de l'*iso* narciclasine

PRODUIT 243



40 mg (0.08 mmol) de **207** dans 5 ml de MeOH à 0 °C sont traitées par 5 mg (1.1éq) le méthylate de sodium. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heures. Le solvant est évaporé, le résidu obtenu est extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous vide. Le produit brut obtenu est filtré sur une colonne de silice on obtient 26 mg soit un rendement de 80%

Constantes physiques :

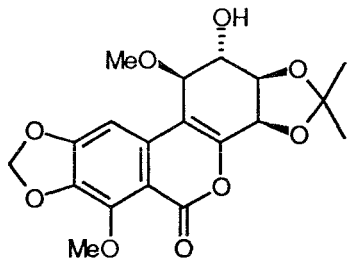
Rf : 0.7 (AcOEt / Hexane 3 : 2)

$[\alpha]_D$: -25° (c 0.2, CHCl3)

ir ν_{max} 3849, 2927, 1729, 1614, 1595, 1485, 1410

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.43, 1.50 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2.50 (d, 1H, $J_{2,OH}$ 5 Hz, *OH*), 3.59 (s, 3H, C-1-OCH_3), 3.96 (ddd, 1H, $J_{1,2}$ 3, $J_{2,3}$ 8.5, $J_{2,OH}$ 5 Hz, *H*-2), 4.13 (s, 3H, C-7-OCH_3), 4.56 (massif, 2H, *H-1* et *H-3*), 5.02 (d, 1H, $J_{3,4}$ 6.5 Hz, *H-4*), 6.10 (d, 2H, OCH_2O), 6.76 (s, 1H, *H-10*).

PRODUIT 244



Constantes physiques :

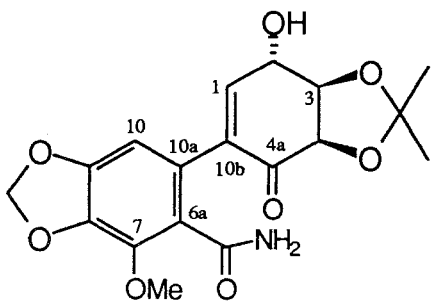
Rf : 0.6 (AcOEt / Hexane 3 : 2)

$[\alpha]_D$: -20.8° (c 0.69, CHCl3)

ir ν_{max} 3847, 2923, 1711, 1613, 1551, 1484, 1462, 1410

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.40, 1.50 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2.65 (d, 1H, $J_{2,OH}$ 5 Hz, O*H*), 3.40 (s, 3H, C-1-OCH_3), 4.10 (s, 3H, C-7-OCH_3), 4.36 (massif, 2H, *H*-2 et *H*-3), 4.53 (d, 1H, $J_{1,2}$ 5 Hz, *H-1*), 4.91 (d, 1H, $J_{3,4}$ 6 Hz, *H-4*), 6.10 (s, 2H, OCH_2O), 6.95 (s, 1H, *H-10*).

PRODUIT 245



Dans 20 ml de méthanol sont solubilisés 496 mg (1 mmole) de **207d**, le mélange est refroidi à 0 °C puis on sature la solution par un courant d'ammoniac.Le mélange est ramené à température ambiante pendant 4 heures, le courant d'ammoniac etant maintenu pendant toute la durée de la réaction. En fin de réaction, l'ammoniac en excès est éliminé et le solvant est évaporé sous vide. Le produit **245** brut est mis en réaction dans l'étape suivante sans purification.

Constantes physiques :

Rf : 0.3 (AcOEt)

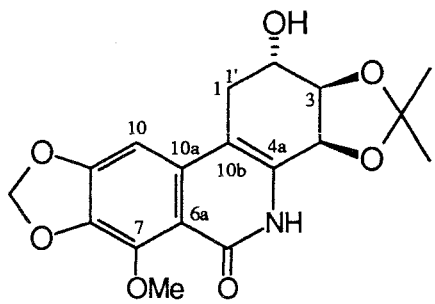
ir ν_{max} 3847, 1651

^{1}H RMN 250 MHz, dans $CDCl_3$ δ : 1.40, 1.60 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 4.05 (s, 3H, OCH_3), 4.29-4.31 (massif, 2H, *H-3* et *H-4*), 4.84 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 2, $J_{2,3}$ 5 Hz, *H-2*), 6.02 (s, 2H, OCH_2O), 6.4 (large s, 1H, *OH*), 6.50 (d, 1H, *H-1*), 6.88 (s, 1H, *H-10*), 7.5, 7.30 (2large d, 2H, NH_2), .

PRODUIT 246, 247, 248 et 249

A une solution de **245** dans l'acétonitrile, sont additionné 4 ml d'acide formique, puis 126 mg (2 mmol 2 éq) de cyanoborohydrure de sodium. Le mélange est chauffé 24 heures à reflux, puis ramené à température ambiante. A la fin de la réaction, on ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique 3N et 50 ml de dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée par 10 ml d'une solution saturé de $NaHCO_3$, à l'eau, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée sous vide. Le produit brut es purifié par HPLC (AcOEt / Hexane 2:3), 4 produits sont isolés **246**, **247**, **248** et **249**. Avec un rendement global de 60 % sur les deux étapes dans les proportion (**246** après acétilation de 20 % , **247** de 25 %, **248** de 5% et **249** de 10 %)

PRODUIT 247



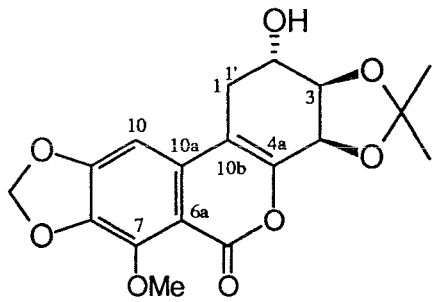
Constantes physiques :

ir ν_{max} 3849, 3741, 3212, 2922, 2359, 2339, 1644, 1480, 1434, 1383

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.40, 1.50 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2:60 (dd, 1H, $J_{1,1'}$ 15.5 , $J_{1,2}$ 7.5Hz, *H-1*), 2.96 (dd, 1H, $J_{1',2}$ 4.5Hz, *H-1'*), 3.98 (s, 3H,OCH_3), 4.17 (m, 1H, *H-2*) 4.33 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 7, $J_{3,4}$ 6Hz, *H*-3), 4.95 (d, 1H, *H-4*), 6.06 (d, 2H, OCH_2O), 6.75 (s, 1H, *H-10*).

Masse EI (m/z) 461 (M+), 360, 346, 303, 284, 71, 59, 45, 35

PRODUIT 248

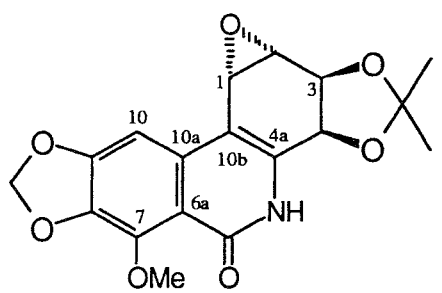


Constantes physiques :

ir ν_{max} 3403, 2922, 1650, 1481

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.35, 1.45 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2.68 (dd, 1H, $J_{1,1'}$ 11, $J_{1,2}$.6 Hz, *H-1*), 3 (dd, 1H, $J_{1',2}$ 4.5Hz, *H-1'*), 4.1 (s, 3H,OCH_3), 4.45 (dd, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 6 Hz, *H-3*) 4.96 (d, 1H, *H-4*), 5.39 (m, 1H, *H-2*), 6.10 (d, 2H, OCH_2O), 6.75 (s, 1H, *H-10*).

PRODUIT 249



Constantes physiques :

Pf : 258-260 °C

$[\alpha]_D$: + 22.8° (c 0.6, MeOH3)

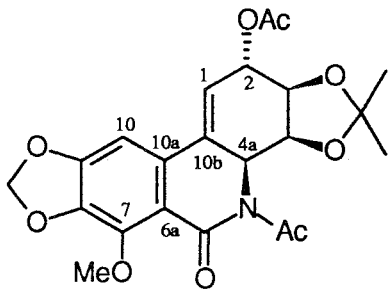
ir ν_{max} 3404, 1650, 1479

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.45, 1.50 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 3.85 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 4.5, $J_{2,3}$.10 Hz, *H-2*), 4.3 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 6.5 Hz, *H-3*), 4.05 (s, 3H,OCH_3), 5.05 (d, 1H, *H-4*), 5.75 (d, 1H, *H-1*), 6.0 (large s, 1H, N*H*),6.03 (d, 2H, OCH_2O), 6.92 (s, 1H, *H-10*).

^{13}C RMN 62.9 MHz dans CD_3OD δ : 24.06, 24.38 (CH_3 isopropylidène), 44.38 (*C-1*), 59.30 (OCH_3), 69.88 (*C-3*), 71.20 (*C-3*), 74.90 (*C-2*), 96.19 (*C-10*), 101.51 (OCH_2O), 109.28 (*C-6a*), 109.77 ($C(CH_3)_2$), 131.22 (*C-8*), 134.66 (*C-10a*), 136.68 (*C-10b*), 142.73 (*C-7*), 153.10 (*C-9*), 160 (*C-4a*), 171.47 (*CO* amide)

Masse EI (m/z) 375 (M+), 374, 3.60, 3.42, 148, 86, 46

PRODUIT 250



Constantes physiques :

Rf : 0.30 (AcOEt/MeOH 9 : 1)

$[\alpha]_D$: + 44.6° (c 1.37, $CHCl_3$)

ir ν_{max} 1722 (CO acétate), 1651 (CO lactame), 1485 (*CH_3* isopropylidène)

^{1}H RMN 250 MHz dans $CDCl_3$ δ : 1.38, 1.45 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène), 2.05, (s, 3H, CH_3 acétate), 2.15 (s, 3H, CH_3 acétate), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.62 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 1, $J_{4,4a}$ 6.5 Hz, *H*-4), 5.03 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 4.5 Hz, *H-3*), 5.17 (d, 1H, *H-4a*), 5.56 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 9 Hz, *H-2*), 6.0 (s, 1H, OCH_2O), 6.05 (s, 1H, OCH_2O), 6.62 (d, 1H, *H-1*), 6.65 (s, 1H, *H-10*)

^{13}C RMN 62.9 MHz dans $CDCl_3$ δ : 21.04, 22.98 (CH_3 acétate), 25.64, 27.66 (CH_3 isopropylidène), 44.31 (*C-2*), 61.31 (OCH_3), 71.84 (*C-4a*), 72.26 (*C-3*), 72.88 (*C-4*), 97.53 (*C-10*), 102.29 (OCH_2O), 109.76 (*C-6a*), 111.46 ($C(CH_3)_2$), 113.81 (*C-7*), 131.66 (*C-8*), 135.09 (*C-10a*), 137.74 (*C-10b*), 143.03 (*C-1*), 153.77 (*C-9*), 170.82, 170.85 (*CO* acétate), 171.04 (*CO* amide)

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. a) D. Guénard, F. Guéritte-Voegelein et P. Potier, *Acc. Chem.* **1993**, *26*, 160

   b) S. F. Martin, in "The Alkaloids", Academic Press, New York, **1987**, vol. *30*, 251

2. **Isolement de la Narciclasine :**

   (a) G. Ceriotti, *Nature,* **1967**, *213*, 595

   (b) C. Fuganti. R. Mondelli et G. Ceriotti, *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 1119

   Isolement de la lycoricidine

   T. Okamoto, Y. Torii et Y. Isogai, *Chem. Pharm. Bull.*, **1968**, *16I,* 1860

3. **Isolement de la Pancratistatine:**

   G. R. Pettit, V. Gaddamidi, G. M. Cragg, D. L. Herald et Y. Sagawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1693

4. (a) Y. Nakagawa et S. Uyeo, *J. Chem. Soc.,* **1959**, 3736

   (b) A. Evidente, M. R. Cicala, I. Giudicianni, G. Randazzo et R. Riccio, *Phytochemistry*, **1983**, *22*, 582

5 (a) C. Fuganti et M. Mazza, *J. Chem. Soc, Chem. Commun.*, **1972**, 239

   (b) A. Immirzi et C. Fuganti, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 240

   (c) A. Mondon et K. Krohn, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 2123-2126

6. (a) L. Carrasco, M. Fresno et D. Vasquez, *FEBS Lett.*, **1975**, *52*, 236

   (b) A. Jimenez, L. Sanchez et D. Vasquez, *FEBS Lett.*, **1975**, *55*, 53

   (c) A. Jimenez, A. Santos, G. Alonso et D. Vasquez, *Biochim. Biophys. Acta*, **1976**, *425*, 342

   (d) G. R. Pettit, V. Gaddamidi, D. L. Herald, G. M. Cragg, S. B. Singh, J. M. Schmidt, F. E. Boettner, M. Williams et Y. Sagawa, *J. Nat. Prod.,* **1986**, *49*, 995

7. B. G. Ugarkar, J. Dare et E. M. Schubert, *Synthesis*, **1987**, 715

8. A. Mondon et K. Krohn, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, *21*, 2085

9. (a) A. Mondon et K. Krohn, *Chem. Ber.*, **1975**, *108*, 445

   (b) A. Mondon et K. Krohn, *Chem. Ber.*, **1972**, *105*, 3726

10 A. Baez et D. Vasquez, *Biochim. Biophys. Acta*, **1978**, *518*, 95

11 B. Gabrielsen, T. P. Monath, J. W. Huggins, D. F. Kefauver, G. R. Pettit, G. Groszek, M. Hollingshead, J. J. Kirsi, W. M. Shannon, E. M. Schubert, J. Dare, B. Ugarkar, M. A. Ussery et M. J. Phelan, *J. Nat. Prod.*, **1992**, *55*, 1569

12 **Approches de synthèses de la lycoricidine.**

(a) R. C. Thompson et J. Kallmerten, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 6076

(b) G. E. Keck et S. A. Fleming, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4763

(c) G. E. Keck, E. Boden et U. Sonnewald, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 2615

(d) K. Isobe, J. I. Taga et Y. Tsuda, *Heterocycles*, **1978**, *09*, 625

(e) T. Weller et D. Seebach, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 935

(f) C. M. McIntosh et S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4823

13 R. F. Heck, *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 146

14 **Approches de synthèse de la pancratistatine.**

(a) R. D. Clark et M. Souchet, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 193

(b) S. F. Martin, M. Hartmann et J. A. Josey, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3583

(c) R. S. C. Lopes, C. C. Lopes et C. H. Heathcock, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6775

(d) S. R. Angele et M. S. Louie, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4751

15 **Synthèse totale de la (±) pancratistatine.**

S. Danishefsky et J. Y. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4829

16 **Synthèses totales de la lycoricidine:**

(a) S. Ohta et S. Kimoto, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *16*, 2279

(b) S. Ohta et S. Kimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **1976**, *24*, 2977

(c) B. G. Ugarkar, J. DaRe et E. M. Schubert, *Synthesis.*, **1987**, 715

(d) H. Paulsen et M. Stubbe, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 3171

(e) H. Paulsen et M. Stubbe, *Liebigs Ann.*, **1983**, 535

(f) N. Chida, M. Ohtsuka et S. Ogawa, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 4525

(g) T. Hudlicky et H. F. Olivo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 9694

(h) N. Chida, M. Ohtsuka et S. Ogawa, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4441

(i) S. Martin et H. H. Tso, *Heterocycles*, **1993**, *35*, 85-88

17 R. Grigg, V Sridharan, P. Stevenson et T. Worakun, *Tetrahedron,* **1990**, *46*, 4003

18 (a) F. Chrétien, S. Ibn Ahmed, A. Masion et Y. Chapleur, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 7463

(b) Y. Chapleur, F. Chrétien et M. Khaldi, Recent Developements in the Enantiospecific of Amaryllideacae Alkaloids In *Antibiotics and Compounds, Chemical Synthesis and Modification;* K. Krohn, E. Kirst, H. Maas, Eds., Verlag Chemie: Weinheim, **1993**, 380

(c) S. Ibn Ahmed, Une Approche à la Synthèse Enantiospécifique d'Alcaloides du Narcisse, *Thèse de l'Université de Nancy I*, **1988**

19 R. J. Ferrier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 1455

20 F. Chrétien et Y. Chapleur, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1268

21 R. Grigg, V. Loganathan, V. Santhadumar, V. Sridharan et A. Teasdale, *Tetrahedron lett.*, **1991**, *32*, 687

22 E. D. Edström et T. Livinghouse, *Tetrahedron lett.*, **1985**, *27*, 3483

23 E. D. Edström et T. Livinghouse, *J. Org. Chem.*, **1981**, *52*, 949

24 C. Copland et R. V. Stick, *Aust. J. Chem.*, **1978**, *31*, 1371

25 J. S. Brimacombe, *Methods in Carbohydrate Chem.*,**1972**, *VI*, 377

26 F. Dellacker, *Liebigs. Ann.*, **1960**. 633

27 A.M. Bleakly Orr, R. Robinson et M.M. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1917** 946

28 L. Friedman et H. Shechter, *J. Org. Chem.*, **1969**. *26*.

29 D. J. Byron, G. W. Gray et R. C. Wilson, *J. Chem. Soc.*, C, **1966**, 840.

30 A. Halberg et P. Pedaga, *Tetrahedron*, **1983**. *39*, 319

31 A. J. Manonso, D. S. Brauwn Farain et D. Swern, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4148

32 E. F. Kieffer et W. L. Waters, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**. *87*, 4401

33 H.C. Brown et P.J. Groghegan, *J. Org. Chem.*, **1970**, *38*, 844

34 J. Chatt et R. L. Duncanson, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2934

35 H. Heathcock, *Angew. Chem.*, **1969**, 81

36 F. W. Fowler, A. Hassner et L. A. Levy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 4203

37 F. W. Fowler, A. Hassner et L. A. Levy, *J. Am. Chem. Soc.*,**1967**. *89*, 2077

38 A. Homtsch, *Ber*, **1900**, *33*, 524

39 P. Herczegh, M. Zsely, I. Kowacs, G. Batta et F.T. Sctaricskai, *Tetrahedron Lett.*, **1990,** *31*, 1195

40 P. A Bartlet, D. P. Richardson et J. Myerson. *Tetrahedron.*, **1984**, *40*, 2117

41 P. A. Bartlett, *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 2

42 J. M. J. Tronchet et T. Nguyen Xuan, *Carbohydr. Res.*, **1978**, *67*, 469

43 H. Gilman, et J. W. Morton, *org. React.,* **1954**, *8*, 258

44 H.W. Gshwend et H.R. Rodriguez, *Org. React.*, **1979**. *26*

45 V. Snieckus, *Bull. Soc. Chem. Fr. (II).*, **1988**, 67

46 N. S. Narasimhan, *Top Curr. Chem.*, **1987,** *138*, 65

47 V. Snieckus, *Chem. Rev.,* **1990**, *90*, 879

48 J. T. B. H. Jastrzebski, G. Van Koten, M. Konijn. et C. H. Stam, *J. Am. Chem. Soc.,* **1982,** *104*, 5490

49 (a) M. Al-Aser, P. Beak, D. Hay, D. J. Kempf, S. Mills et S.G. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2080

(b) A. I. Meyers, W.F. Rieker et C.M. Fuentes, *J. Am. Chem. Soc.,* **1983**, *105*, 2082

50 M. Schlosser, *Structur and Reaktivital Polar Organometalle*: Springer-Verlag, Berlin, **1973**

51 P. West et R. Waack, *J. Am. Chem. Soc.,* **1967**, *89,* 4395

52 D. R. Hay, Z. Song, S. G. Smith et P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8145

53 R. R. Faser, M. Bresse et T. S. Mansour, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 7790

54 A. Pross, L. In. Pudom et R.W. Taft, *Ed. Prog. Physiorg. Chem.*, **1981**, 13

55 D. A. Shirley et J.P. Hendrix, *J. Organomet. Chem.*, **1974**, *69*, 327

56 (a) S. Harder, J. Boersma et L. Brandsma et J.A. Kanters, *J. Organomet. Chem.*, g, **1988**, *337*, 7

(b) J.T.B.H. Jastrzebski, G. van Koten, M. Konijn et C.J. Stam, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**. *104*, 5490

(c) S. Harder, J. Boersma, L. Brandsma, A. van Heteren, J.A. Kanters, W. Bauer et P. P. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7802

57 W. Bauer et P. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 7191

58 D. W. Slocum et C. A. Jennings, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3653

59 P. Beak et R. A. Brown, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4463

60 A. I. Meyers et K. Lutomski, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4464

61 R. J. Mills et V. Snieckus, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1565

62 E. G. Doadt et V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 1149

63 E. T. McCabe, W. F. Bathed, S. I. Gertler et S.A. Hall, *J. Org. Chem.*, **1954**, *19*, 493

64 M. R. Winkle et R. C. Ronald, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2101

65 H. Weingarten, *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 977

66 H. Kawasaki et Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1972**, *45*, 1499

67 G. M. Whitesides, J. S. Sadowski et J. Lilburn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 2829

68 F. G. Baddar, et Z. Iskander, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 211

69 F. E. Ziegler et K. W. Fowler, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 1564

70 R. D. Clark, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2378

71 A. M. Bleakly Orr, R. Robinson et M. M. Williams., *J. Chem. Soc., Perkin. trans. I*, **1917**, 946

72 R. J. Mills, N. J. Taylor et V. Sniekus, *J. Org. Chem.*, **1984**, *54*, 4372

73 M. Khaldi, F. Chrétien et Y. Chapleur, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 401

74 R. J. Mills, N. J. Taylor et V. Snieckus, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4372

75 D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.*, **1992**, *25*. 448

76 H. L. Lewis et T. L. Brown, *J.Am. Chem. Soc* **1970**, *92*, 4664

77 J. F. McGarrity, C. A. Ogle. Z. Brich et H. R Loosli, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *107*, 1810

78 T. E Harmon.et D. A. Shirley, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3164

79 D. W. Slocum et B. P. Koonsvitsky, *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 1675

80 (a) D.W. Slocum, R. Moon, J. Thompson, D. S. Coffey, J. D. Li et M. G. Slocum, *tetrahedron. lett.*, **1994**, *35*, 385

(b) D.W. Slocum et D. S. Coffey, *tetrahedron. lett.*, **1994**, *35*, 388-392.

81 M. P. Dillon, T. J. Simpson et J.B. Sweene, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 7569

82 E. Denmark, T. Weber, et D. W. Piotrowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7778

83 R. D. Clark et Jahangir, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1174

84 T. J. Brenstrum, M. A. Brimble et R. J. Stevenson, *Tetrahedron.*, **1994**, *50*, 4897

85 W. -L. Wu, et Y. -L. Wu, *Tetrahedron.*, **1993**, *49*, 4665

86 G. Jones, *Org. reactions*, **1967**, *15*, 204

87 J. D. Getter et L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.*, **1943**, *65*, 1824

88 a) L. Malaprade, *Bull. Sos.*, **1928**, *43*, 683

b) E. L. Jackson, *Org. Reactions*, **1944**, *2*, 341

89 Clough et J. D. Robert, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 1018

90 P. Amdriamodio, D. Nicole, A. Cartier, M. Wierzbicki et G. Kirsch, *J. Chim. Phys.*, **1991**, *88*, 689

91 T. Shibutani, H. Fujihara et N. Furukawa, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2943

92 J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *100*, 2226

93 A. L. Gemal et J.L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *130*, 5454

94 C. Y. Teng et B. Ganem, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 313

95 (a) K. E. Atkins, W. E. Walker et R. M. Manyik, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 3821

(b) B. M. Trost et E. Keinan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 7779

(c) Y. Tanigawa, K. Nishimura, A. Kawasaki et S-I. Murahashi, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 5549

(d) M. Safi, R. Fahrang et D. Sinou, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 527

96 (a) O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1

(b) P. Wipf et C. P. Miller, *Tetrahedron. lett.*, **1992**, *33*, 907

97 R. K. J. Boekman., B. Ganem., *Tetrahedron. lett.*, **1974**, *11*, 913

98 I. Fernandez, B. Garcia, S. Minoz, J. R. Pedro et R. De La Salud, *Synlett*, **1993**, 489

99 S. I. Murahashi, Y.Taniguchi, Y.Imada et Y.Tanigawa, *J.Org.Chem.* **1989**, *54*, 3292

100 K. Narasaka, M. Saitou, et N. Iwasawa, *Tetrahedron Asymmetry,* **1991**, *2*, 1305

101 J. Cristobal Lopez, A. M. Gomez et S. Valverde, *Synlett*, **1991**, 825

102 L. E. Fisher, J. M. Muchowski, et R. D. Clark, *J. Org. Chem,* **1992**, *57*, 2700

103 A. N. Tischler, M. H. Tischler, *Tetrahedron Lett*, **1978**, *19*, 3407

104 J. Gigg, et R. Gigg, *J. Chem. Soc., C,* **1966**, 82

105 D. Lampe, S. J. Mills et B. V. L. Potter, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I,* **1992**, 2899

106 V. Snieckus, Integrated Metalation-Cross Coupling Approaches to Bioactive Natural Products, In *Antibiotics and Compounds, Chemical Synthesis and Modification;* K. Krohn, E. Kirst, H. Maas, Eds., Verlag Chemie: Weinheim, **1993**, 380

107 U. K. Pandit et H. S. Overkleeft, J. V. Wiltenburg., *Tetrahedron Lett*, **1993**, *34*, 2527

108 A. Vasella, R. Hoos et A. B. Naughton, *Helv. Chem. Acta,* **1992**, *75*, 1802

109 M-P. Heck, *Synthèse d'amidines d'intéret thérapeutique, inhibiteurs potentiels de glycosidases à visée anti VIH., Thèse de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg,* **1994**

110 K. Nagayama, A. Kumar, K. Wüthrich et R. R. Ernst, *J. Mag. Res.* **1980**, *40*, 321

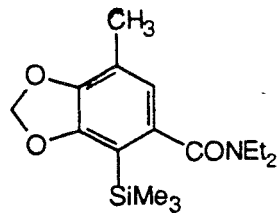
111 A. Bax et G. Morris, *J. Mag. Res.* **1981**, *42*, 501

112 T. H. Mareci et R. Freeman, *J. Mag. Res.* **1982**, *48*, 158

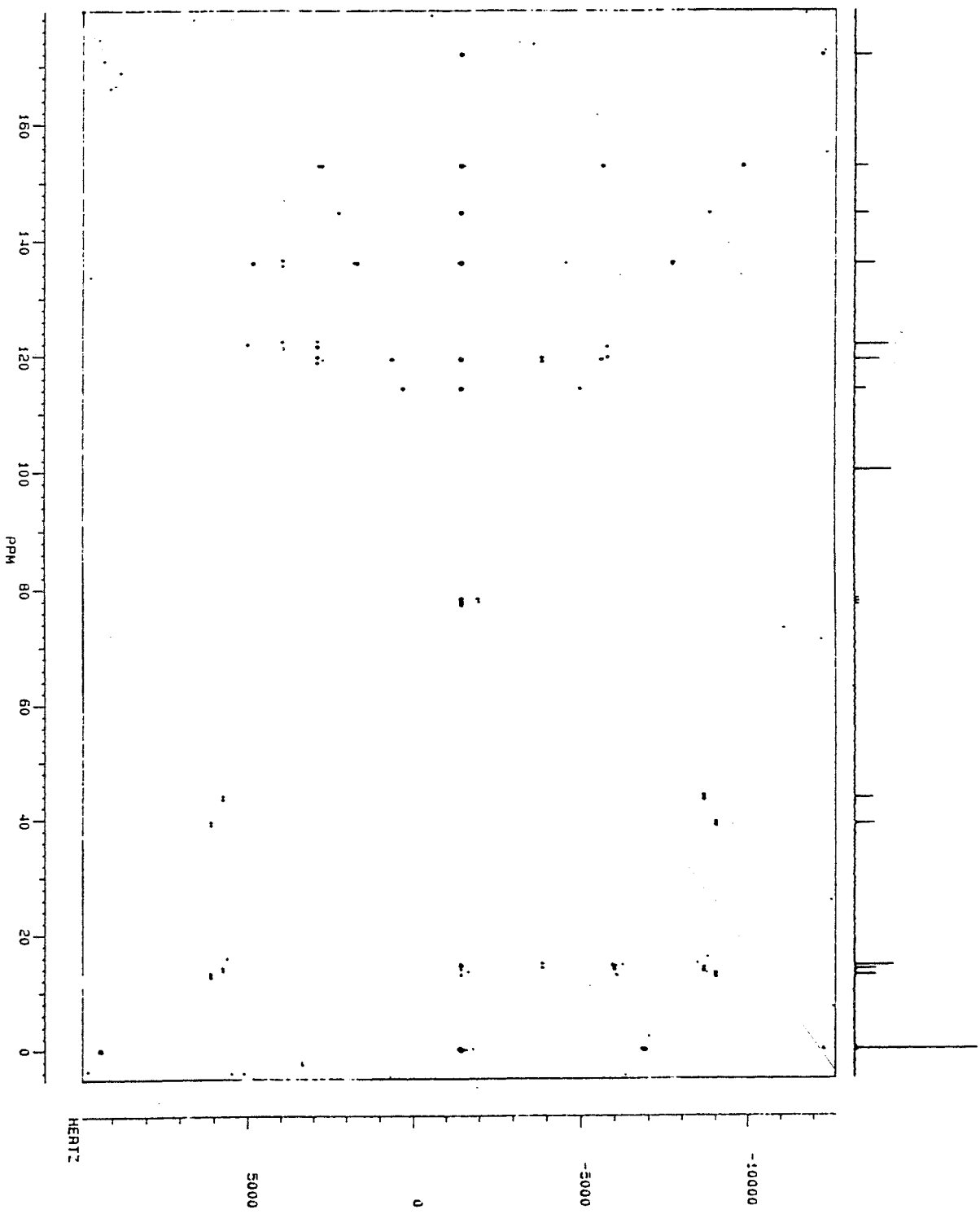
113 A. A. Adesomoju, A. W. Davis, R. Rajaraman, J. C. Pellitier et M. P. Cava, *J. Org. Chem.,* **1984**, *49*, 3220

ANNEXES

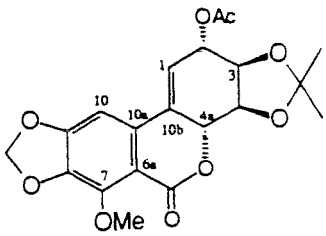
Carte INADEQUATE-2D



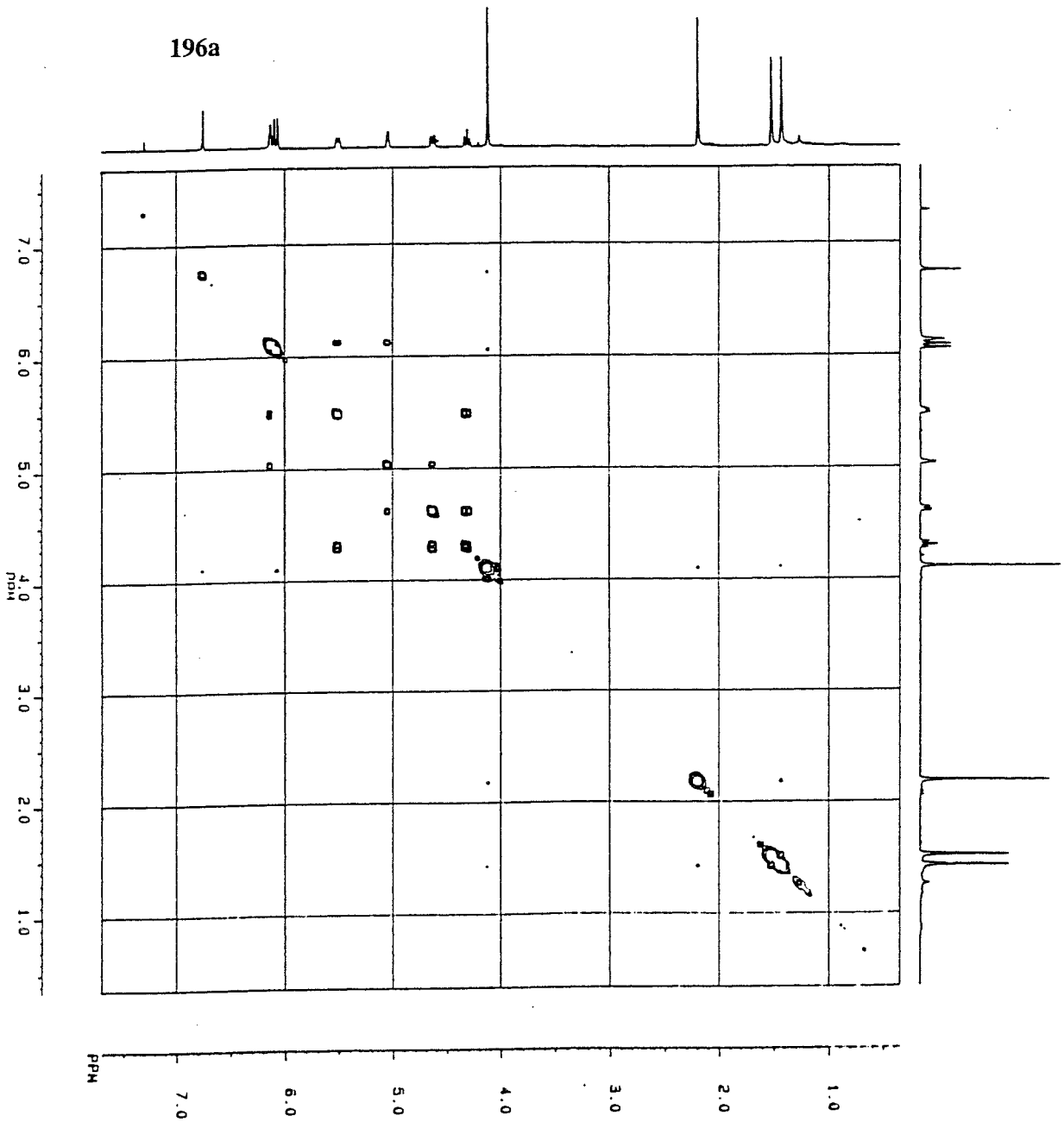
177



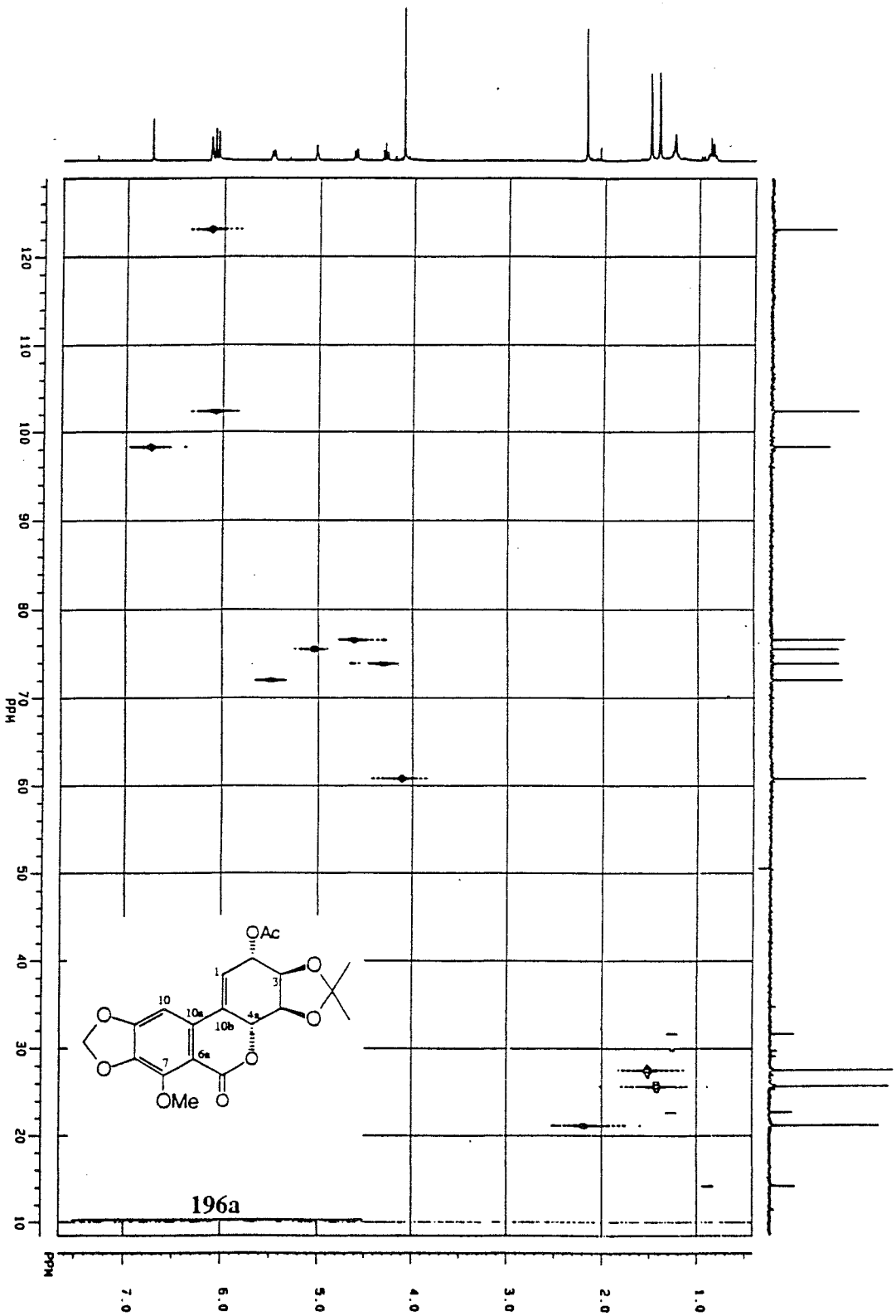
Carte COSY 45



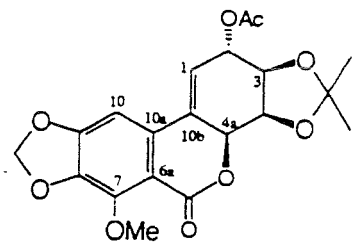
196a



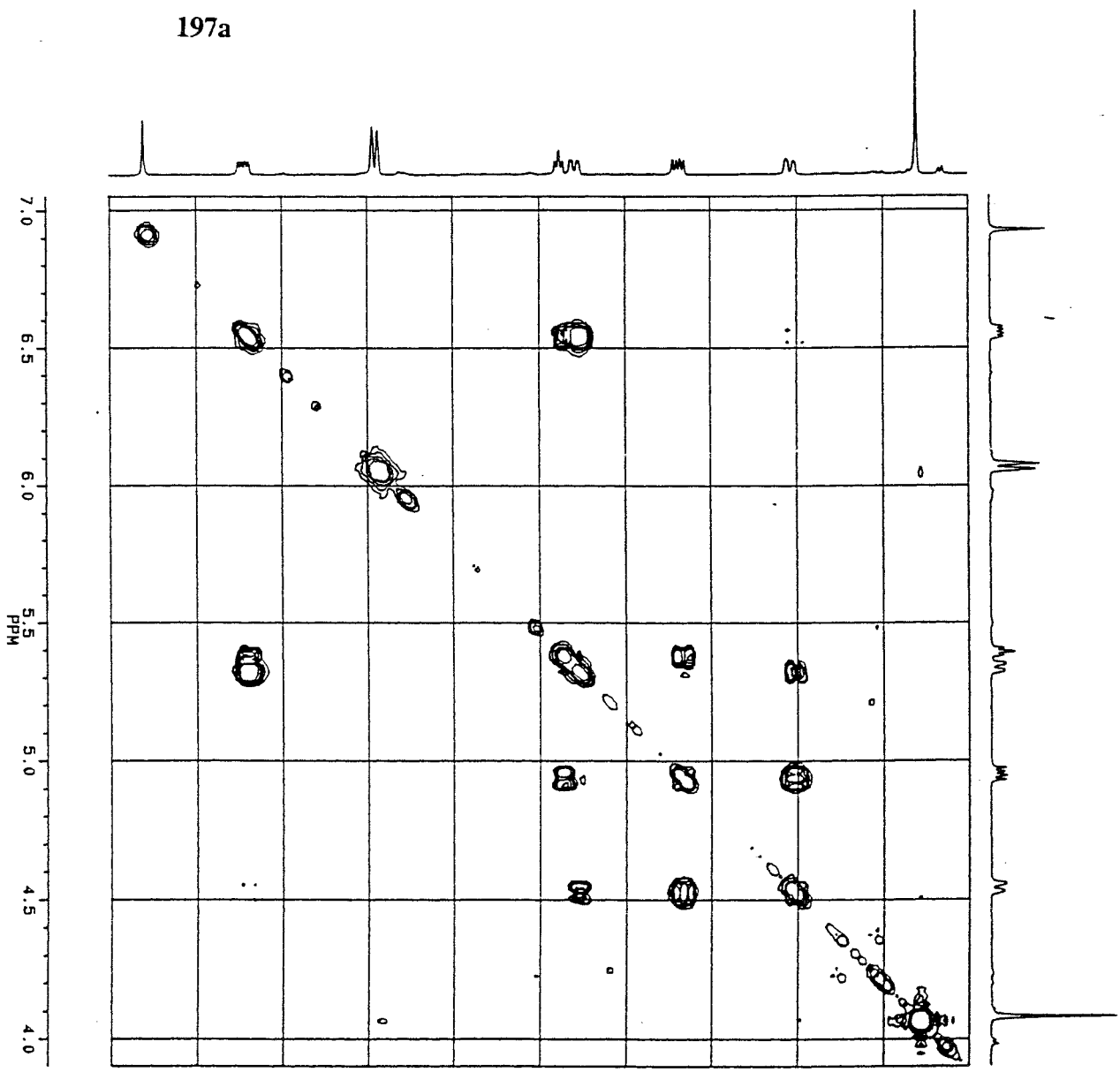
Carte Corrélation ^{1}H-^{13}C (HSC)



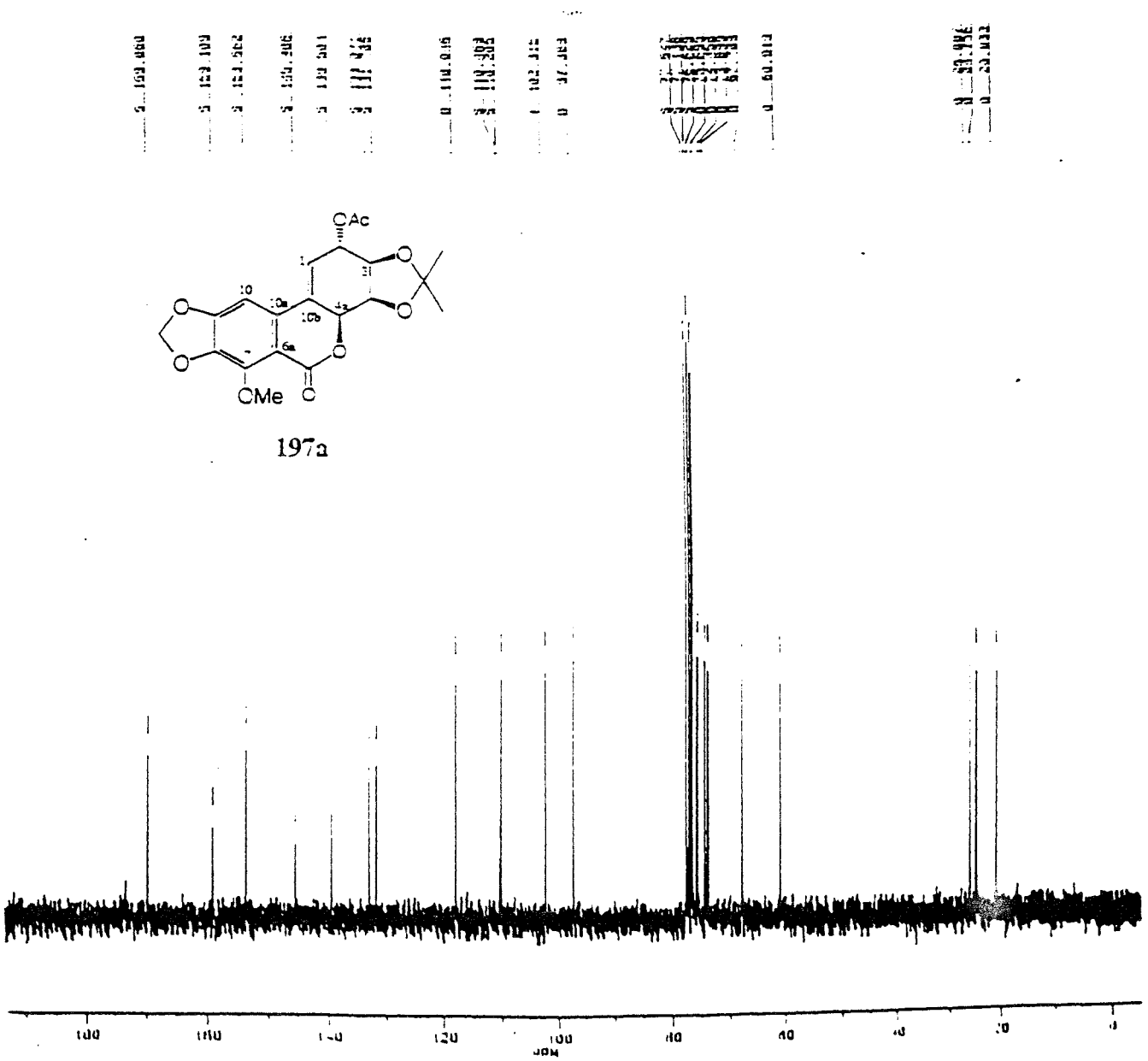
Carte COSY 45



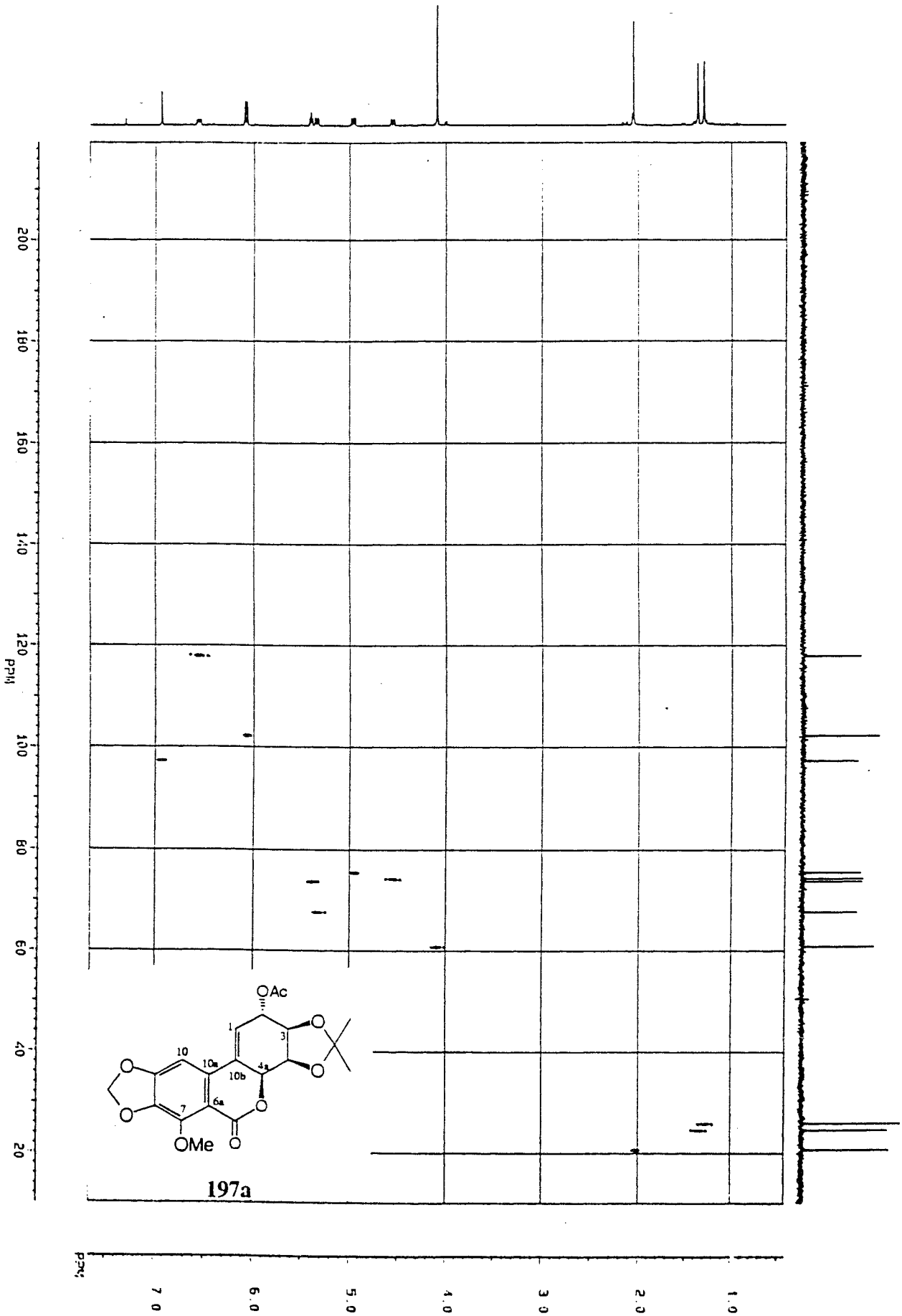
197a



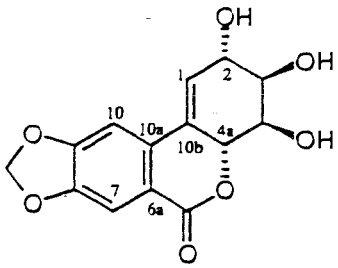
MULTIPLICITE (DEPT)



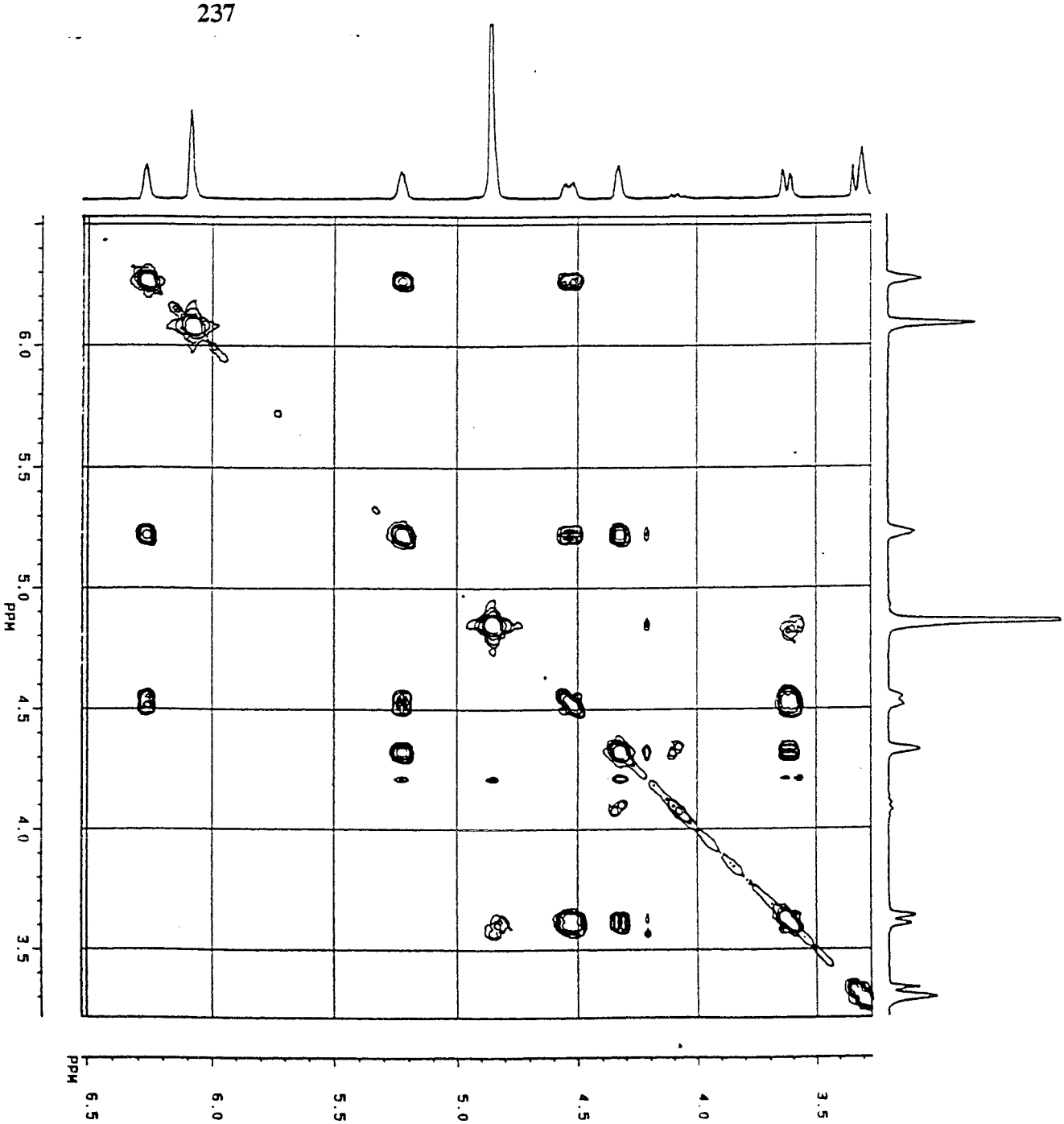
Carte Corrélation ^{1}H-^{13}C (HSC)



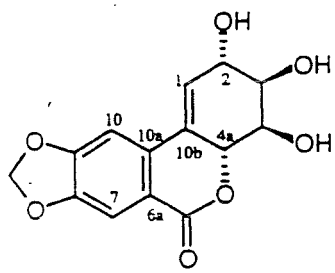
Carte COSY 45



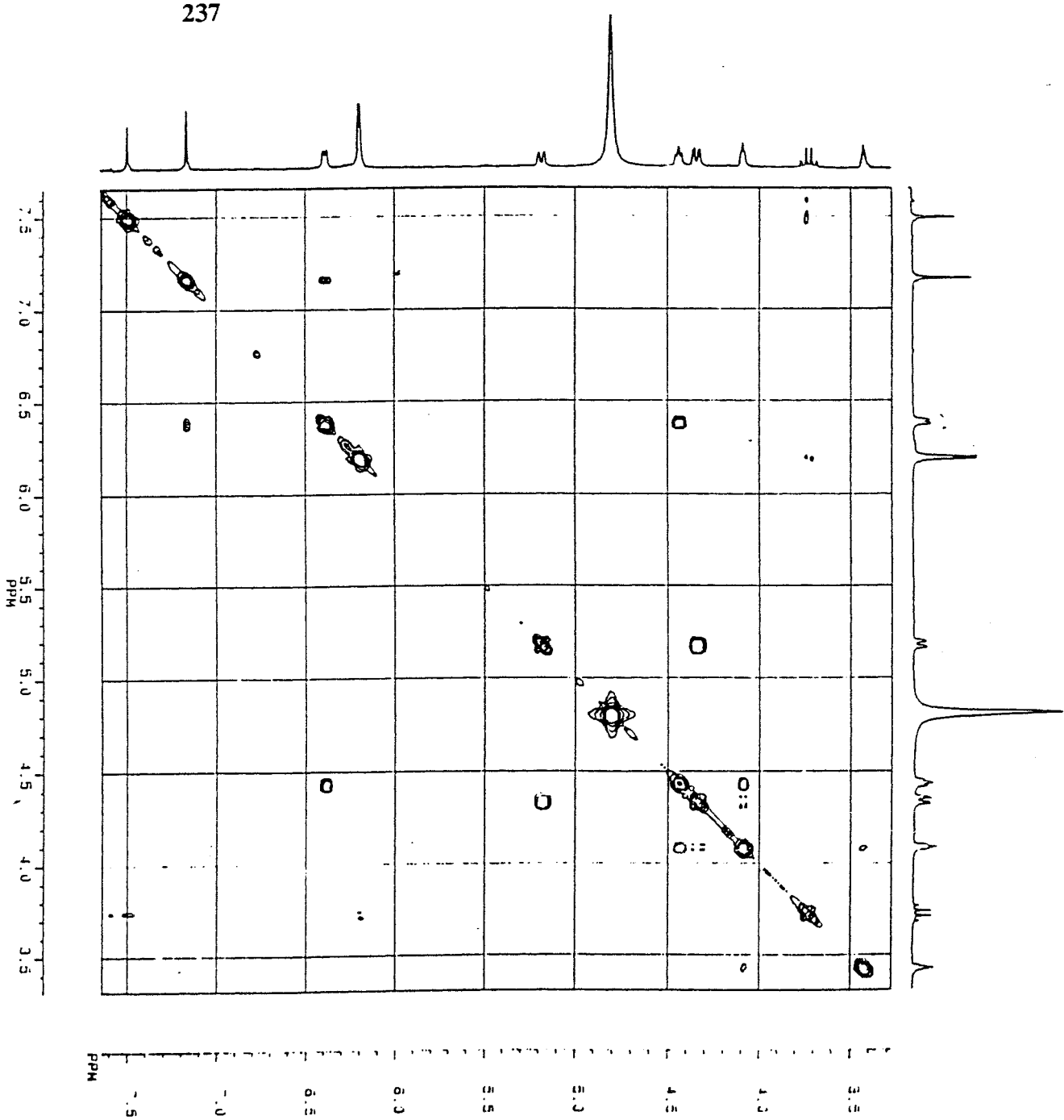
237



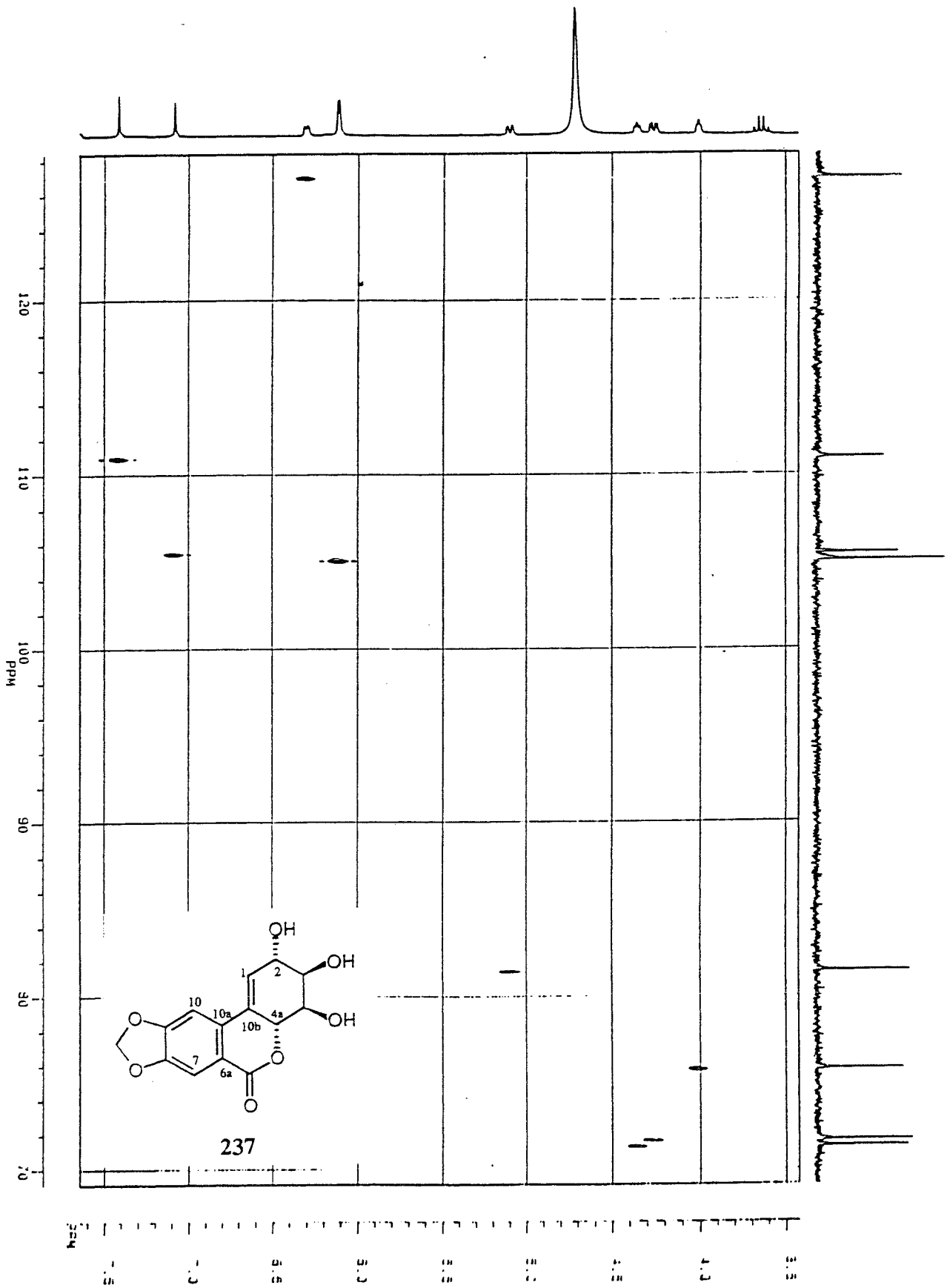
Carte NOESY



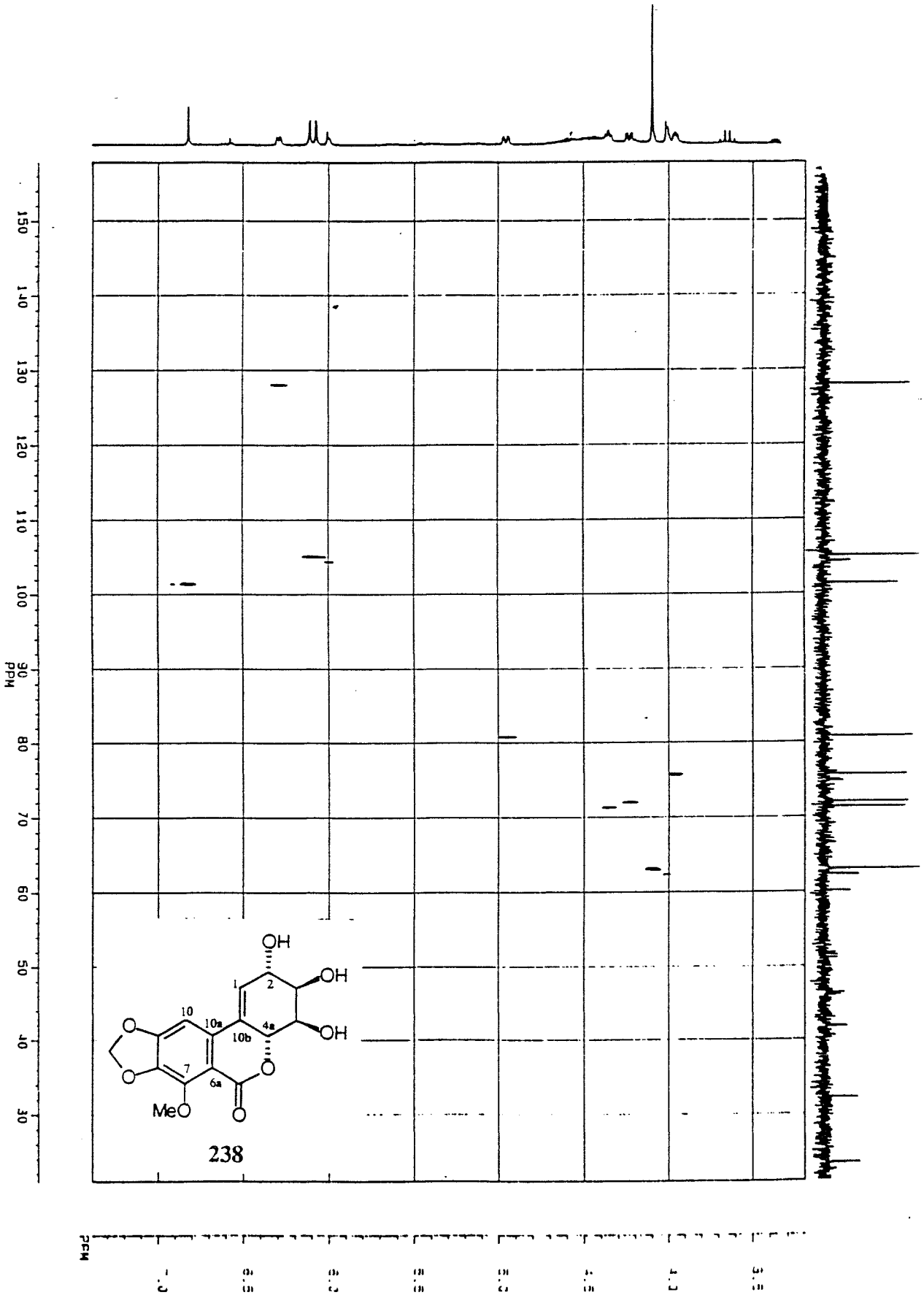
237



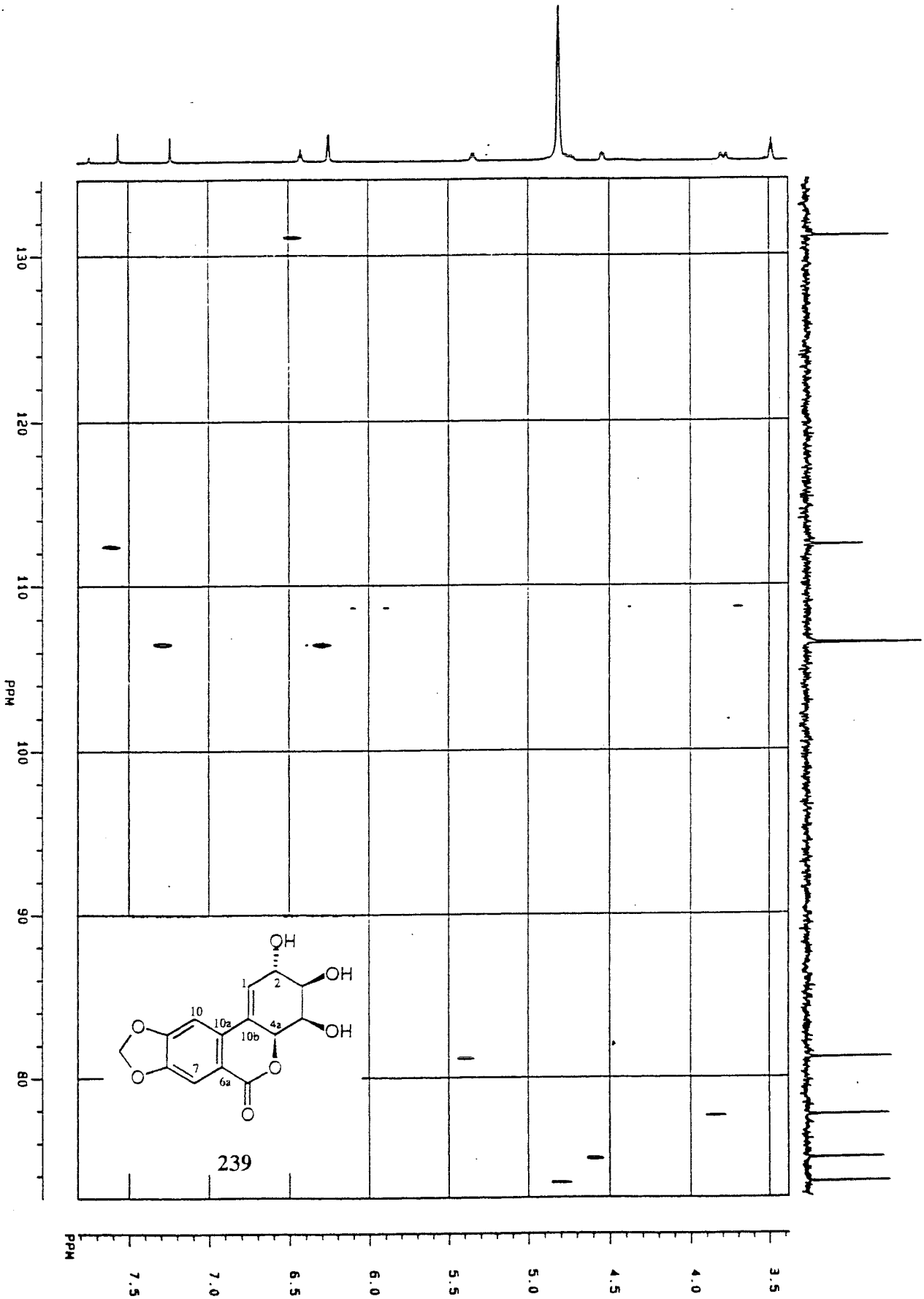
Carte Corrélation ^{1}H-^{13}C (HSC)



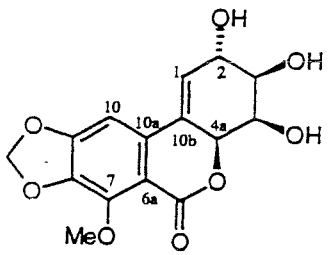
Carte Corrélation ^{1}H-^{13}C (HSC)



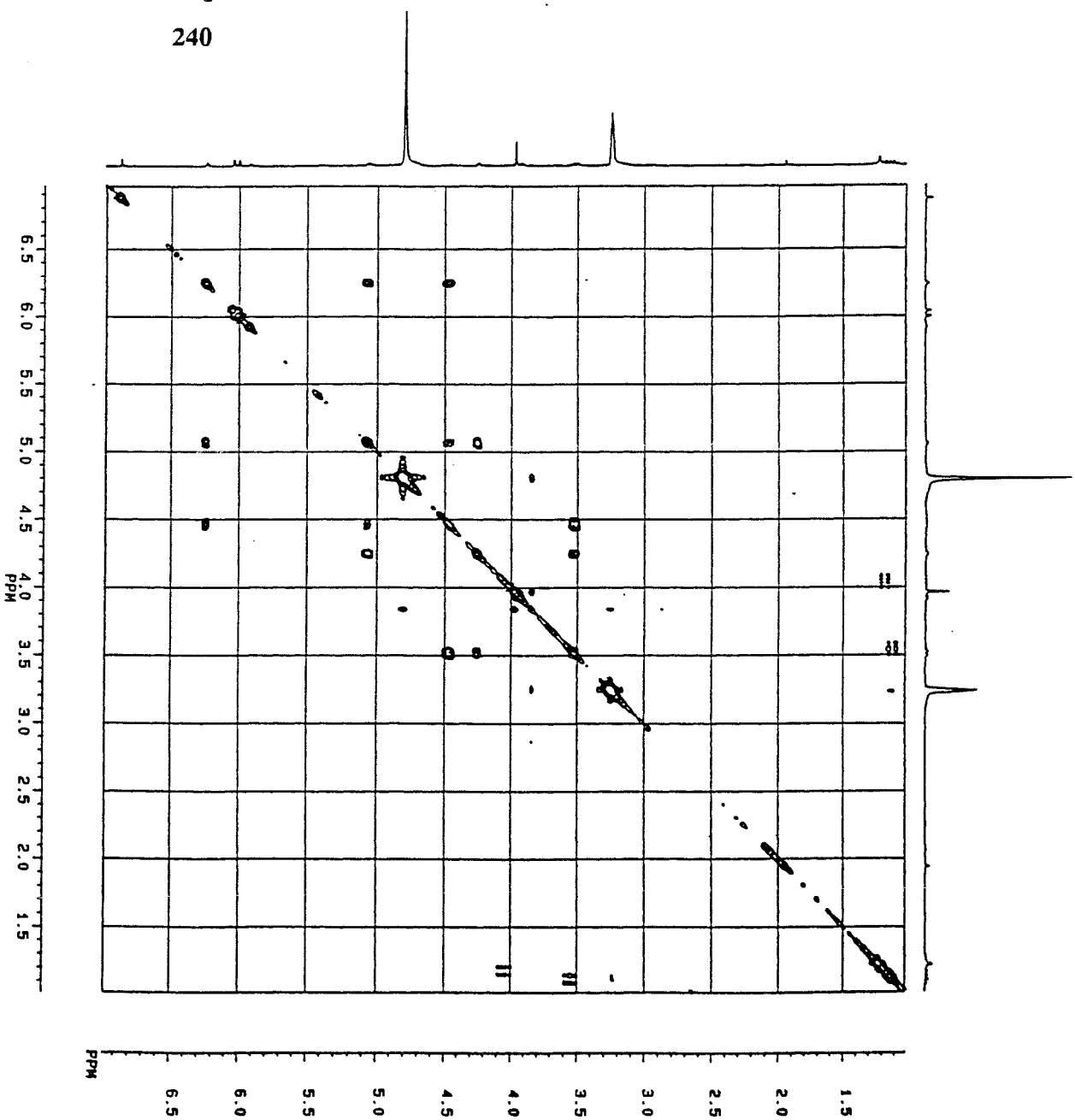
Carte Corrélation ^{1}H-^{13}C (HSC)



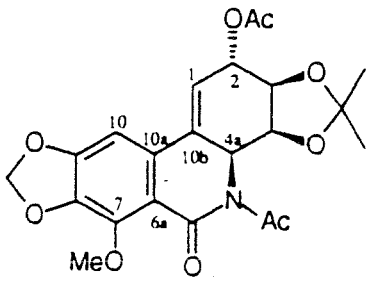
Carte COSY 45



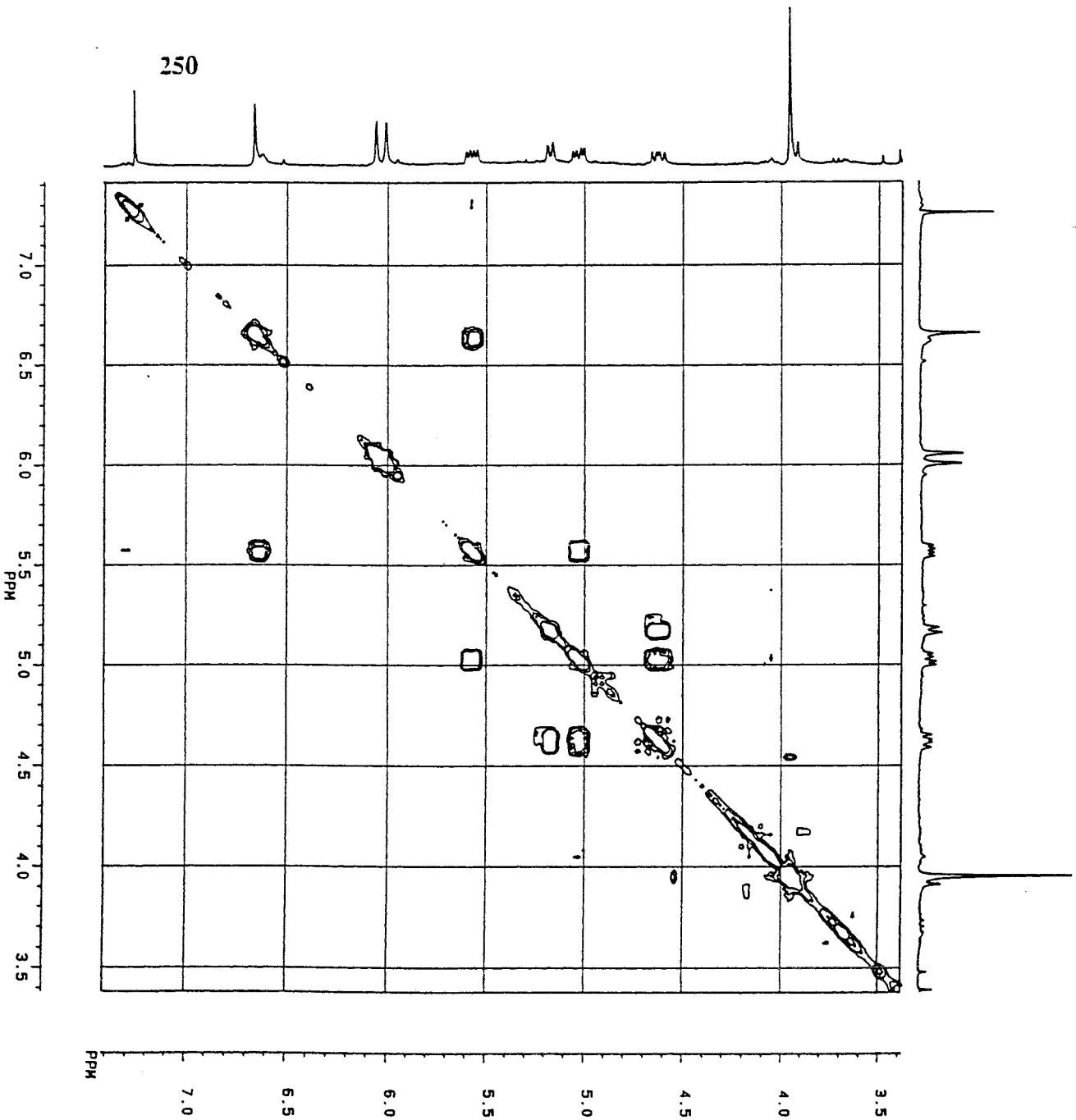
240



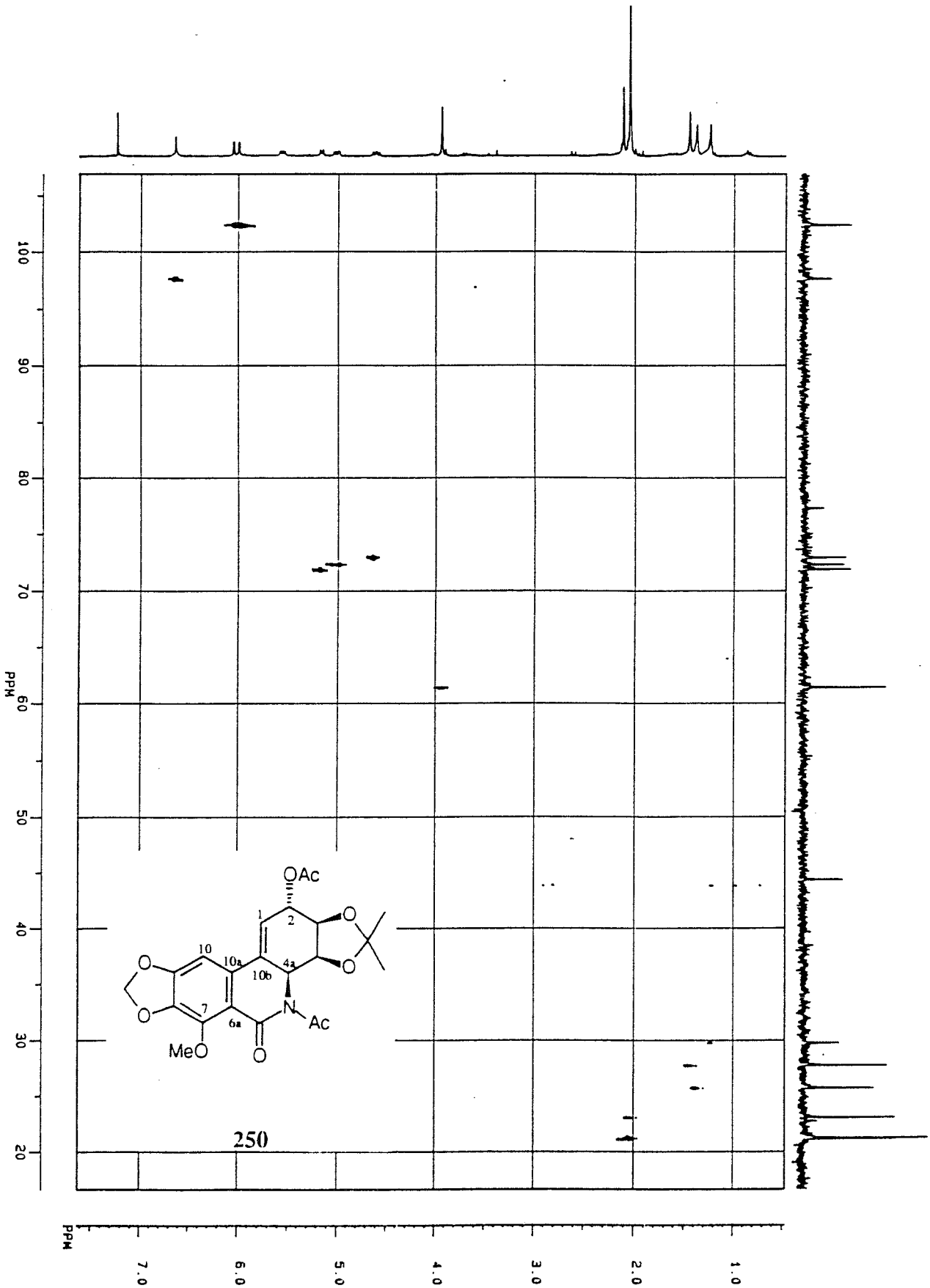
Carte COSY 45



250



Carte Corrélation ^{1}H-^{13}C (HSC)



université HENRI POINCARÉ
NANCY 1

Nom : **KHALDI**

Prénom : **Mustapha**

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE NANCY I

en CHIMIE & PHYSICO-CHIMIE MOLECULAIRES

VU, APPROUVÉ ET PERMIS D'IMPRIMER

Nancy, le 24 OCT. 1994 n° 327

Le Président de l'Université

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1 ★ LE PRESIDENT

J.P. FINANCE

3C-F9

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ · NANCY 1
24-30, rue Lionnois B.P.3069 54013 Nancy cedex
Tél : 83 32 81 81 Fax : 83 32 95 90
Adresse électronique : _____ @presn1.u-nancy.fr

Résumé

La synthèse énantiospécifique de différents analogues d'alcaloïdes à squelette phénanthridinique, extraits de plantes de la famille des amaryllidacées a été réalisée.

Une méthode originale de formation de carbocycles hydroxylés à partir de lactones de sucre à été mise au point. Cette méthode consiste en la condensation sur le di-O-isopropylidène D-gulono 1,4 lactone d'anions benzyliques judicieusement choisis pour permettre, après formation d'une fonction aldéhyde par coupure d'un diol, une réaction de Knoevenagel intramoléculaire. Les précurseurs des anions aromatiques nécessaires à la synthèse de ces alcaloïdes ont fait l'objet d'une étude particulière, fondée sur le concept d'orthometallation. Le squelette phénanthridinone a été elaboré à partir des carbocycles convenablement fonctionnalisés.

Les structures *iso* et 4a *épi* narciclasine ont ainsi pu être atteintes ; ceci constituant la première synthèse énantiospécifique dans la série Narciclasine.

De nombreux intermédiaires tricycliques de type *oxo* narciclasine et *oxo* lycoricidine ont été préparés ouvrant la voie à une nouvelle lignée d'analogues dont l'activité biologique sera évaluée.

Mots-Clés

-Alcaloïdes antitumoraux
-Gulonolactone
-Carbocyclisation
-Knoevenagel
-Narciclasine
-Lycoricidine
-Orthométallation
-Synthèse Enanthiospécifique
-Anions Benzyliques
-Isocoumarine